

UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO/EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA

FACULTAD DE
MEDICINA Y
ENFERMERÍA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
RADIOLOGÍA Y MEDICINA
FÍSICA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGIA

**Estudio comparativo de los resultados del trasplante
hepático con donantes en asistolia controlada frente
a los donantes en muerte encefálica.**

Tesis Doctoral presentada por

Patricia Ruiz Ordorica

Licenciada en Medicina y Cirugía

**para optar al grado de Doctor por la Universidad de País Vasco
UPV/EHU**

Bilbao, 2022

Director: Andrés Valdivieso López

AGRADECIMIENTOS

Creo que trasplante hepático representa probablemente uno de los procedimientos mas sencillos y a la vez mas precisos que ha creado la medicina. Tan sencillo como sustituir las piezas dañadas por otras que funcionan, y tan preciso, que se necesitan años de formación y decenas de personas involucradas para engranar este sistema, tremendamente minucioso, como un reloj. Y yo formo parte de este sistema.

Llegar hasta aquí no ha sido fácil. Ha habido momentos duros y otros buenos, casi inconscientes, y todos ellos me han marcado para definirme tal y como soy. Por eso doy las gracias a todos los que han aportado una gotita de vino para mantener llena mi botella. Algunas gotas dulces y otras agrias, pero en definitiva todas experiencias que han llenado mi vida como persona, hija, esposa, madre y cirujano que soy.

Primero de todo, me gustaría dar las gracias a mis compañeros de trabajo del “dia a dia” y miembros de la Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante del Hospital Universitario Cruces. A los doctores Mikel Gastaca, Alberto Ventoso, Mikel Prieto, Arkaitz Perfecto y a la Dra Ibone Palomares. Por ese millón de horas que hemos pasado juntos, las adversidades, el trabajo bien hecho y las risas ocasionales. Quiero incluir en este grupo al Dr. Jorge Ortiz de Urbina que, aunque ya retirado, fue mi jefe durante 14 años, apostó por mí para iniciar el programa de asistolia y gracias también a él estoy hoy aquí. Sin vuestra ayuda esta tesis no hubiera sido posible, sin duda.

Siendo parte inherente de la misma Unidad de Cirugía y Trasplante, merece especial agradecimiento mi también compañero, director de tesis y actual jefe, el Dr. Andrés

Valdivieso. Indudablemente, sin él, esta tesis no hubiera sido posible. Gracias por mantener el espíritu en alto, por simplemente escuchar, por ser tan fácil y tan accesible.

Pequeñas y sencillas cualidades difíciles de encontrar.

Mi inmenso agradecimiento también a los hepatólogos que forman parte de la Unidad de Trasplante. No hay médicos con mas fe en la cirugía que ellos (aunque no lo sepan) y les agradezco sus aportaciones.

Quiero también dar las gracias a mis amigas, esas que llevan conmigo casi toda una vida. Gracias por las largas escuchas y las catarsis, cuando las necesitaba. Vuestra fe en mi es increíblemente alentadora.

Por supuesto quiero dar las gracias a mi familia. A mis padres por educarme para ser lo que quisiera ser y traspasarme una incorruptible ética social, que dignamente trato de mantener... Y a mis hermanos, por estar ahí, como una piña.

Por último, y especialmente importante, tengo que dar las gracias a mi marido Iñaki y a mis hijos Leire y Danel. Por la tremenda paciencia y gran soporte de uno, y por las ingenuas miradas de sorpresa y orgullo de los otros. Por vuestra incuestionable fe en mí y no quejaros nunca.

A todas la personas que participan de forma indirecta o directa en el trasplante hepático les doy también la gracias. En especial a mis enfermeras por ser fantásticas y a los donantes, por donar.

Muchas gracias a todos.

*Gauak hostutako Iturrietatik
edango du berriz egunsentiak...*

*Y el amanecer volverá a beber
de las fuentes que enfrió la noche...*

I.S.A

I Abreviaturas

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebro vascular

ALT: alanina aminotransferasa

CEP: colangitis esclerosante primaria

CHC: carcinoma hepatocelular

CI: colangitis isquémica

CPM: canulación premortem

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

DA: donación en asistolia

DAC: donación en asistolia controlada

DANC: donación en asistolia no controlada

DME: donación en muerte encefálica

Donante DAC: donante en asistolia controlada

Donante ME: donante en muerte encefálica

DPI: disfunción precoz del injerto

EAH: estenosis de arteria hepática

ECMO: circulación extracorporea con oxigenación de membrana

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESR: extracción superrápida

FPI: fallo primario del injerto

IMC: índice de masa corporal

ITBL: ischemic type biliary lesion, lesión isquémica de la vía biliar

LTSV: limitación terapéutica del soporte vital

IRA: Insuficiencia renal aguda

LIR: lesión por isquemia reperfusión

ME: muerte encefálica

MELD: model score for end-stage liver disease

NECMO: circulación extracorporea con oxigenación de membrana en normotermia

OH: alcohol

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PNR: perfusión normotérmica regional

PCC: parada cardiocirculatoria

Pmp: por millón de población

RMN: resonancia magnética nuclear

SPR: síndrome postreperusión

TAH: trombosis de arteria hepática

TAS: tensión arterial sistólica

TCE: traumatismo craneoencefálico

TH: trasplante hepático

TIC: tiempo de isquemia caliente

TICF: tiempo de isquemia caliente funcional

TICT: tiempo de isquemia caliente total

TIF: tiempo de isquemia fría

UCI: unidad de cuidados intensivos

UK: Reino Unido

VHC: virus hepatitis C

VHB: virus hepatitis B

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

II Índice de tablas y figuras

Índice de tablas y figuras

TABLAS

Tabla 1: Criterios de la donación con criterios expandidos	16
Tabla 2: Grados de disfunción precoz del injerto definidos por el grupo de Toronto	67
Tabla 3: Evolución de la donación DAC durante el periodo de estudio y causas de rechazo de los injertos	75
Tabla 4: Características demográficas y clínicas de los donantes. Análisis univariante DAC/ ME	77
Tabla 5: Características demográficas de los receptores. Análisis univariante DAC/ME.....	80
Tabla 6: Resultados peroperatorios. Análisis univariante DAC/ ME.....	82
Tabla 7: Complicaciones en el postrasplante inmediato. Análisis univariante DAC/ ME.....	83
Tabla 8: UK Donor Risk Index	83
Tabla 9: Disfunción del injerto. Análisis univariante DAC/ DME.....	84
Tabla 10: Complicaciones arteriales. Análisis univariante DAC/ ME	85
Tabla 11: Complicaciones arteriales detalladas.....	86
Tabla 12: Complicaciones biliares. Análisis univariante DAC/ ME.....	88
Tabla 13: Complicaciones biliares detalladas.....	89

Tabla 14: Evolución de la colestasis durante el seguimiento. Análisis univariante DAC/ ME.....	91
Tabla 15: Seguimiento. Análisis univariante DAC/ ME.....	93
Tabla 16: Relación de variables asociadas a la pérdida del injerto y análisis bi y multivariante.....	95
Tabla 16 (Continuación): Relación de variables asociadas a la pérdida del injerto y análisis bi y multivariante.....	96
Tabla 17: Supervivencias estimadas (Kaplan Meier).....	99
Tabla 18: Supervivencias estimadas en función del UK-risk score.....	100
Tabla 19: Características demográficas de los donantes, categorizadas en función de la edad	101
Tabla 20: Características demográficas de los receptores, categorizadas en función de la edad.....	102
Tabla 21: Tiempos de preservación, categorizados por la edad del donante	102
Tabla 22: Resultados perioperatorios, categorizados por la edad del donante	103
Tabla 23: Complicaciones postrasplante, categorizadas por la edad del donante	104
Tabla 24: Estudios publicados comparando el TH con donantes DAC-PNR frente a donante ME.....	128

FIGURAS

Figura 1: Actividad de trasplante hepático (número absoluto y pmp). España 1989-2020.
ONT 6

Figura 2: Trasplante hepático por millón de habitantes. International Figures on Organ
Donation and Transplantation. Newsletter transplant 2020 7

Figura 3: Tasa anual (pmp) de donantes de órganos en España y otros países 2015-2019.
ONT..... 8

Figura 4: Criterios de Harvard de muerte cerebral 9

Figura 5: Numero total y tasa anual (pmp) de donantes de órganos. España1993-2020.
ONT 2020 10

Figura 6: Evolución del estado a fin de año de la lista de espera para trasplante hepático.
Receptores adultos. España 2011-2020. ONT 2020 11

Figura 7: Evolución de la lista de espera. Adultos ONT 2012..... 12

Figura 8: Evolución de la edad del donante. España 2000-2011. ONT 2021..... 13

Figura 9: Evolución del estado a fin de año de la lista de espera para trasplante hepático.
Adultos. ONT España 2011-2020. Modificada..... 15

Figura 10: Categorías de DA, según la clasificación de Maastricht. Tomado del
documento de consenso nacional de DA, 2012..... 18

Figura 11: Diagnostico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios. Adaptado de el Real Decreto 1723/2012 de 28 de diciembre.....	20
Figura 12: Tipo de técnica de preservación regional abdominal-extracción. Donación en asistolia Maastricht tipo III. España 2012-2020. ONT 2021	24
Figura 13: Esquema de funcionamiento de la PNR	25
Figura 14: Comparación de las técnicas de extracción- preservación en el donante DAC	26
Figura 15: Evolución cuantitativa de las técnicas de extracción-preservación de los donantes DAC en España, desde 2012. ONT 2020	27
Figura 16: Sistema de perfusión con doble balón.....	28
Figura 17: Fisiopatología de la lesión por isquemia-reperfusión hepática.....	30
Figura 18: Clasificación de la CI. A, formas menores; B, Multifocal Bilateral difusa; C de la bifurcación; D, necrosis difusa	33
Figura 19: Manejo de los donantes potenciales durante el periodo de estudio	74
Figura 20: Evolución de ALT y Lactato durante NRP	76
Figura 21: Causas de fallecimiento del donante.....	78
Figura 22: Mediana de los tiempos asociados a la donación DAC.....	79
Figura 23: Causas de indicación de trasplante hepático.....	81
Figura 24: Evolución de la bilirrubina durante el primer año de seguimiento	91

Figura 25: Evolución de la fosfatasa alcalina durante el primer año de seguimiento...	92
Figura 26: Causas de retrasplante y evolución	93
Figura 27: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global del injerto.....	97
Figura 28: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del injerto censurada	98
Figura 29: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del paciente.....	98
Figura 30: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global del injerto en función de la edad del donante.....	105
Figura 31: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del injerto censurada en función de la edad del donante.....	105
Figura 32: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del paciente en función de la edad del donante.....	106
Figura 33: Evolución de la donación / TH desde 2011, en el hospital Universitario de Cruces.....	111

INDICE

1. Introducción.....	1
1.1 Historia del trasplante.....	4
1.2 Evolución histórica de los donantes.....	8
1.3 Donación en asistolia.....	17
1.4 Consideraciones éticas de la donación en asistolia.....	20
1.5 Técnicas de preservación del injerto hepático en la donación DAC	22
1.5.1 Técnica de extracción superápida	23
1.5.2 Perfusión normotérmica regional	24
1.5.3 Perfusión fría in situ con canulación de vasos femorales	27
1.5.4 Perfusión in-situ con catéter de doble balón y triple luz	27
1.6 Lesión por isquemia-reperfusión	28
1.7 Colangiopatía isquémica.....	31
2 Justificación del estudio.....	35
3 Hipótesis	39
4 Objetivos.....	43
5 Material y métodos.....	47
5.1 Diseño del estudio.....	49
5.2 Proceso de obtención de donantes DAC.....	50
5.2.1 Selección de los donantes DAC.....	51
5.2.2 Aspectos técnico-logísticos.....	52
5.2.3 Evaluación de la viabilidad del injerto DAC.....	55

5.3 Proceso de la DME.....	58
5.4 Selección de los receptores.....	60
5.5 Técnica quirúrgica en el receptor.....	60
5.6 Seguimiento postoperatorio.....	61
5.7 Definición de variables a estudio.....	63
5.8 Recogida de datos.....	69
5.9 Estudio estadístico.....	69
6. Resultados.....	71
6.1 Características de los donantes.....	77
6.2 Tiempos de isquemia y preservación en la DAC.....	79
6.3 Características de los receptores.....	80
6.4 Resultados perioperatorios.....	81
6.5 Postrasplante inmediato.....	82
6.6 Complicaciones arteriales.....	85
6.7 Complicaciones biliares.....	88
6.8 Seguimiento.....	92
6.9 Supervivencia.....	97
6.10 Estudio en función de la edad del donante.....	100
7. Discusión.....	107
8. Conclusiones.....	137

9. Bibliografía.....	141
10. Anexos.....	169
11. Artículos derivados de esta tesis.....	175

1. Introducción

1. INTRODUCCION

El trasplante hepático (TH) supone la única opción terapéutica de aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia hepática fulminante que no responde a tratamiento médico, independientemente de la causa que la produzca, siendo a su vez la mejor alternativa de tratamiento de ciertas enfermedades como la hepatopatía crónica avanzada y algunos tumores hepáticos. En los últimos años se están desarrollando otras nuevas potenciales indicaciones, muchas de ellas aún en estudio, en las que el TH podría tener un papel terapéutico oncológico incluso con intención curativa. Es el caso del colangiocarcinoma tanto intra como extrahepático y las metástasis hepáticas de origen endocrino y/o colorectal, que pueden considerarse indicaciones para el trasplante hepático en pacientes muy seleccionados y bajo estrictos criterios.¹⁻³

A pesar de los claros beneficios demostrados del TH, este sigue siendo un tratamiento más o menos restringido según los diferentes países, debido en parte a que la puesta en marcha de unidades de trasplante conlleva un gran esfuerzo económico y logístico; pero sin duda, es la limitación de órganos disponibles la mayor dificultad a la que se enfrentan estos programas. De hecho, es esta limitación la que, de forma directa, regula la actividad trasplantadora de las diferentes unidades y, de forma indirecta, la capacidad de indicación de TH de estas. De forma figurada, si dispusiéramos de un número ilimitado de órganos, probablemente el TH podría indicarse en otras múltiples enfermedades como forma de tratamiento incluso oncológico, beneficiando a un número mayor de pacientes.

Aunque hemos de aceptar que el número de órganos disponible es limitado, también sabemos que disponemos de un importante margen de mejora para aumentar esta disponibilidad, tal y como nos ha demostrado la historia de la donación de órganos y del trasplante. De hecho, y a pesar de todas estas limitaciones, en los últimos años hemos visto

una rápida y progresiva generalización del trasplante de órganos sólidos, fundamentalmente en los países desarrollados, que ha permitido realizar más de 31.000 trasplantes hepáticos en 2020 a nivel mundial, con injertos procedentes de más de 36.000 donantes cadavéricos válidos⁴. Sin embargo, la historia del trasplante de órganos sólidos es relativamente reciente y no hace tanto tiempo que los cirujanos discutían el futuro de estas técnicas, en ese momento consideradas experimentales.

1.1 Historia del trasplante

Los primeros trasplantes de órganos sólidos se realizaron en riñones debido a la menor complejidad técnica del trasplante renal y a la mayor resistencia de este órgano a la isquemia. El primer homotrasplante renal fue realizado en 1933 por el Dr. Voronoy en Ucrania⁵. El donante era AB0 incompatible con el receptor y los riñones fueron extraídos 6 horas después de la defunción del donante. En ese momento, poco se sabía de la importancia de la incompatibilidad de grupos sanguíneos y de los tiempos de isquemia de los órganos, y el injerto nunca funcionó. A pesar de ello, esta experiencia puso de manifiesto el creciente interés en este tema que el mundo de la medicina estaba desarrollando a nivel mundial. De hecho, tuvieron que pasar 20 años para que en 1953 se publicaran los resultados de la primera serie de nueve trasplantes renales, la mayor parte de ellos procedentes de donantes fallecidos por parada cardiocirculatoria (PCC)⁶. A pesar de que aún no se disponían de tratamientos efectivos contra el rechazo, estos injertos sobrevivieron varias semanas, aunque finalmente la supervivencia de ninguno de los receptores superó los dos meses.

La historia del trasplante hepático comenzó en 1963 cuando el grupo de Starzl realizó el primer trasplante hepático en Denver-Colorado, en un niño de tres años con atresia de las

vías biliares utilizando un donante en asistolia (DA)⁷. El paciente falleció en la mesa de operaciones cuatro horas tras la reperfusión. Ese mismo año realizaron otros dos trasplantes hepáticos que sobrevivieron 22 y 7 días respectivamente. Pero no es hasta 1967 cuando tiene lugar el primer TH con supervivencia prolongada, realizado a una niña de un año y medio de edad con un carcinoma hepatocelular, que sobrevivió 13 meses y falleció por diseminación de la enfermedad⁸. Al año siguiente, en mayo de 1968 se llevó a cabo con éxito el primer TH en Europa, realizado por Sir Roy Calne, en la universidad de Cambridge⁹. Es innegable la importante aportación a la historia y al desarrollo del TH de los trabajos realizados por Starzl en Estados Unidos y Calne en Reino Unido, así como por el resto de los grupos europeos que se fueron uniendo contemporáneamente (Hannover, Paris,...). Sus investigaciones no solo definieron las técnicas quirúrgicas para el trasplante hepático que aún hoy se mantienen vigentes, sino que también ayudaron en el desarrollo de medicamentos inmunosupresores dirigidos a evitar uno de los grandes problemas relacionados con el trasplante: el rechazo de los órganos¹⁰⁻¹⁵. En este sentido, el descubrimiento de la ciclosporina A en 1976 se ha considerado uno de los mayores avances que ha contribuido al desarrollo del trasplante, dado que permitió alcanzar supervivencias del 30% a 5 años del trasplante, nunca antes logradas¹⁶. Durante los años ochenta y noventa se dieron importantes progresos en la preservación de los órganos, así como en el manejo perioperatorio de los pacientes trasplantados, el control de la coagulación y el desarrollo de nuevas terapias antibióticas para tratar las múltiples complicaciones infecciosas que estos pacientes desarrollaban¹⁷⁻²². Gracias a todos estos avances, lo que antes era considerado un tratamiento experimental, paso a ser una alternativa terapéutica con un futuro prometedor. De hecho, en 1983 se celebró la primera reunión de consenso del *National Institute of Health* (Bethesda - USA)²³, en la que se presentó el TH como de utilidad terapéutica demostrada para el tratamiento de las enfermedades hepáticas irreversibles, intratables y en estados terminales.

En ese momento, tan solo se habían realizado en el mundo 540 TH, asociando un 20-40 % de mortalidad en el primer mes. Además, se definieron las bases para el establecimiento de los diferentes programas de trasplante.

El primer trasplante hepático de España se realizó en el Hospital Universitario de Bellvitge el 23 de febrero de 1984 por los doctores Carlos Margarit y Eduardo Jaurrieta²⁴. Desde entonces, la actividad de TH se ha desarrollado de manera rápida y exponencial en todas las comunidades de forma que, en la actualidad, disponemos de 27 centros de TH, donde se realizan mas de 1000 TH al año lo que supone, junto con otros países como Portugal, Bélgica y USA, la mayor actividad de TH mundial²⁵ (26,5 TH pmp)(Fig.1), (Fig.2).

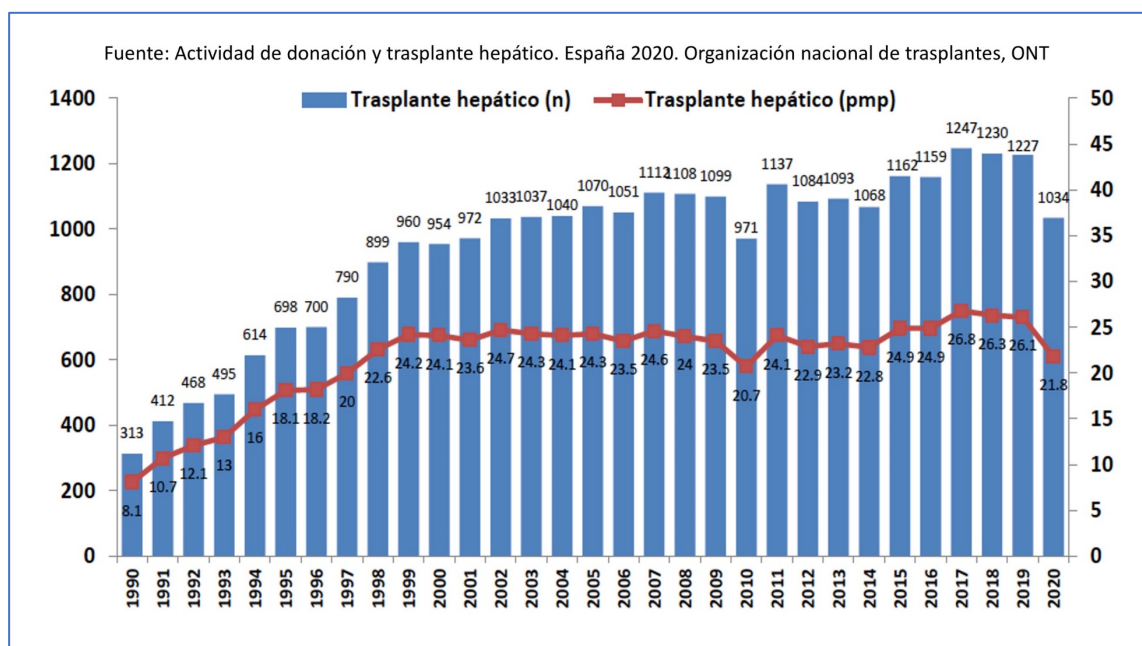


Figura 1: Actividad de trasplante hepático (número absoluto y pmp). España 2020. ONT²⁵.

De forma similar hay que destacar la actividad del trasplante renal (72 pmp) y del trasplante pulmonar (8 pmp). Esta importante actividad trasplantadora, asociada a la mayor tasa de

donación de órganos del planeta (37,4 donantes pmp), nos convierte en un país referente en trasplantes, siendo responsables del 10 % de la actividad trasplantadora a nivel mundial, a pesar de solo representar el 2 % de la población²⁵ (Fig.3).

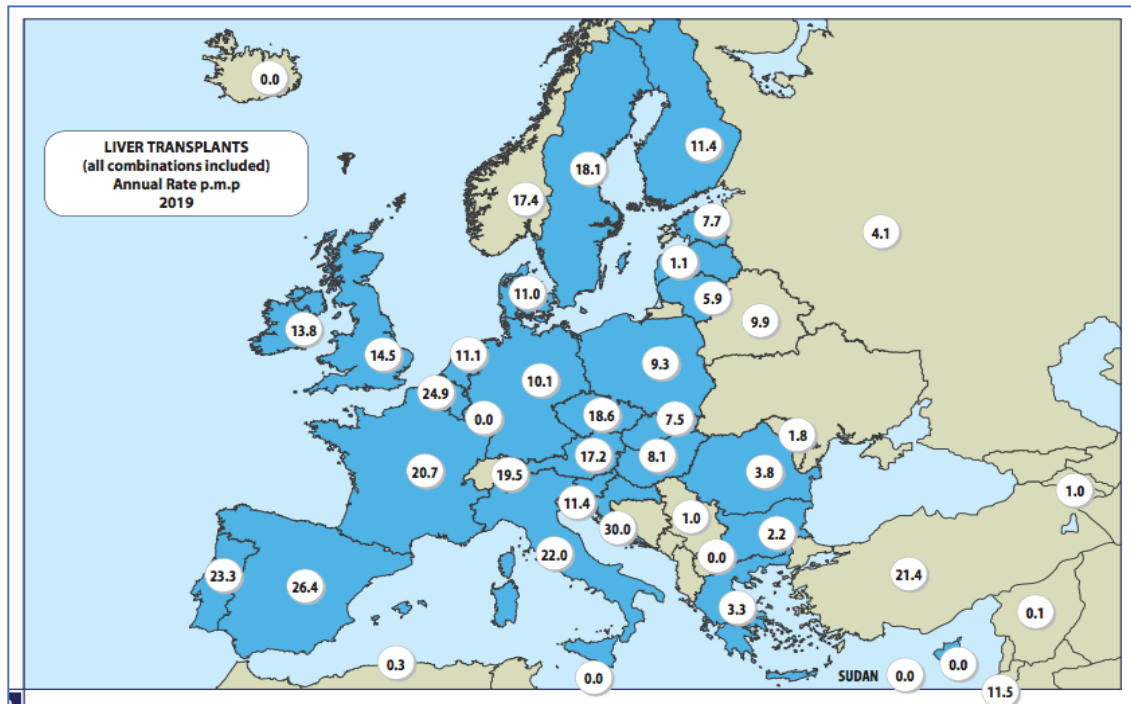


Figura 2: Trasplante hepático por millón de habitantes. International Figures on Organ Donation and Transplantation. Newsletter transplant 2020⁴.

En el hospital de Cruces realizamos el primer TH en febrero de 1996 y desde entonces mas de 1600 pacientes se han beneficiado de él²⁶.

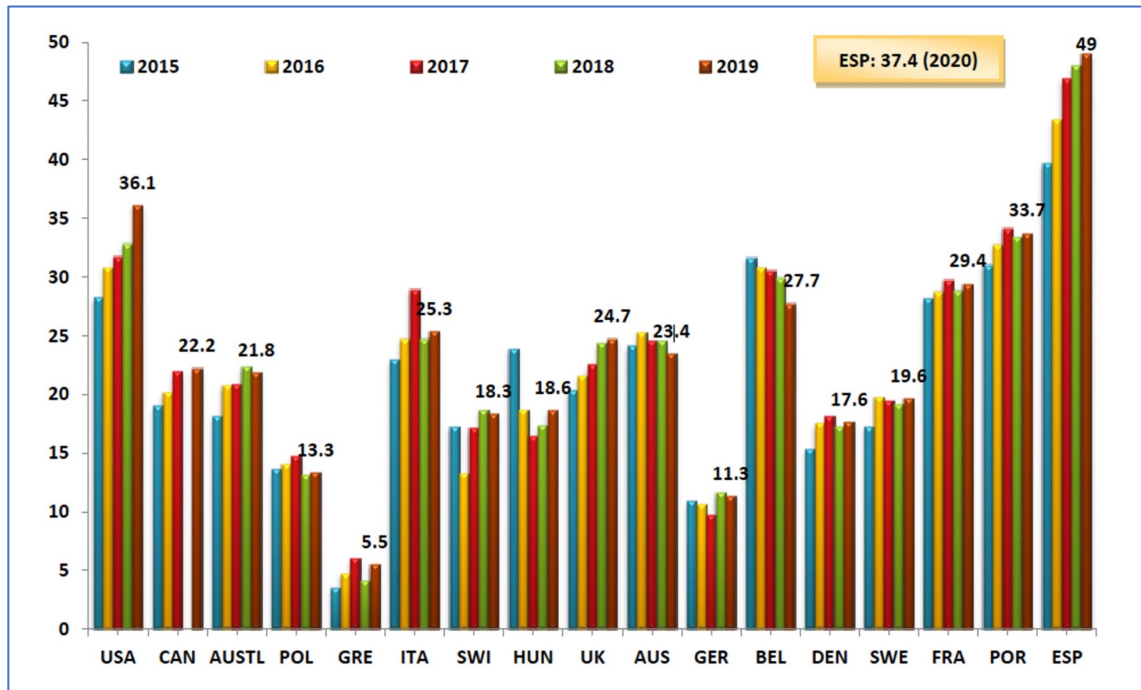


Figura 3: Tasa anual (pmp) de donantes de órganos en España y otros países 2015-2019. ONT²⁵

1.2 Evolución histórica de los donantes

En los primeros años del trasplante la practica totalidad de los donantes provenían de donantes a corazón parado o donantes DA fallecidos por diferentes circunstancias, a veces incluso en el medio extra-hospitalario. Esto generaba importantes conflictos éticos entre la comunidad científica del momento, tanto en relación al concepto y diagnostico de la muerte de los potenciales donantes, como relativas al uso de los órganos de estos pacientes. Por otra parte, los resultados obtenidos con la DA no eran muy satisfactorios y el concepto de la isquemia caliente, asociado a la DA, como factor determinante en los resultados del TH, cobraba cada vez mas importancia. En 1968, se publicaron los Criterios de Harvard²⁷ (Fig.4) que presentaban y definían el concepto de muerte encefálica (ME) como una situación de “coma irreversible” o muerte con corazón latiente. La ME se definía como el cese irreversible en las funciones tanto de los hemisferios cerebrales como del tronco encefálico

y fue rápidamente aceptada como la muerte del individuo, por las legislaciones de la mayoría de los países occidentales. Así, los pacientes en ME podían ser considerados como potenciales donantes, minimizando las complejas consideraciones éticas y legales característicamente asociadas a la DA. Además, la ME presentaba la ventaja de que, dado que estos pacientes tenían ya declarada la situación de éxitus, era posible la perfusión y preservación directa de los órganos sin pasar por un tiempo de isquemia caliente, lo que sin duda, constituía un beneficio para la preservación de los injertos. Por todo ello, y a partir de la publicación de estos criterios, se actualizaron los protocolos de donación-obtención de órganos y la practica totalidad de la actividad relacionada con la obtención de órganos se centró en los donantes en ME, que pasaron a ser el “gold standard” de la donación²⁸. En este sentido, la legislación española recoge por primera vez la posibilidad de donación en ME, en el Real Decreto 30/1979²⁹ y posteriormente, en el Real Decreto 2070/1999³⁰, desarrolla específicamente el concepto de la ME y en su anexo I, recoge de forma detallada como debe realizarse su diagnóstico.

Criterios de Harvard de muerte cerebral

- Falta de receptividad y respuesta
- Ausencia de movimientos (observado por una hora)
- Apnea (3 minutos sin el respirador)
- Ausencia de reflejos (Troncoencefálicos y espinales)
- EEG isoelectrico (“gran valor confirmatorio”)
- Excluir hipotermia (menos de 32,2°C)
- Ausencia de depresores del SNC
- Todas las pruebas deben de ser repetidas 24 horas después.

Figura 4: Criterios de Harvard de muerte cerebral²⁷.

El uso de donantes en ME, ha sido también un factor clave en el desarrollo del TH, ya que nos ha permitido obtener órganos con los que se han demostrado excelentes resultados postrasplante, consiguiendo mejorar no solo la supervivencia, sino también la calidad de vida de los receptores.

España es considerado un referente mundial en donantes en ME, alcanzando cifras superiores a los 35 donantes pmp (Fig.5). Sin duda alguna, para obtener estas tasas de donación, es necesario no solo la solidaridad de las personas, sino también un sistema sanitario sólido y universal, acompañado de campañas de concienciación ciudadana. Sin embargo, la actividad de donación ha estado históricamente siempre por detrás de la actividad trasplantadora, condicionando un incremento en los tiempos en lista de espera para el trasplante y como consecuencia, un empeoramiento de la situación clínica de los receptores y una mayor posibilidad de fallecer en lista o de ser excluidos por progresión de la enfermedad de base.

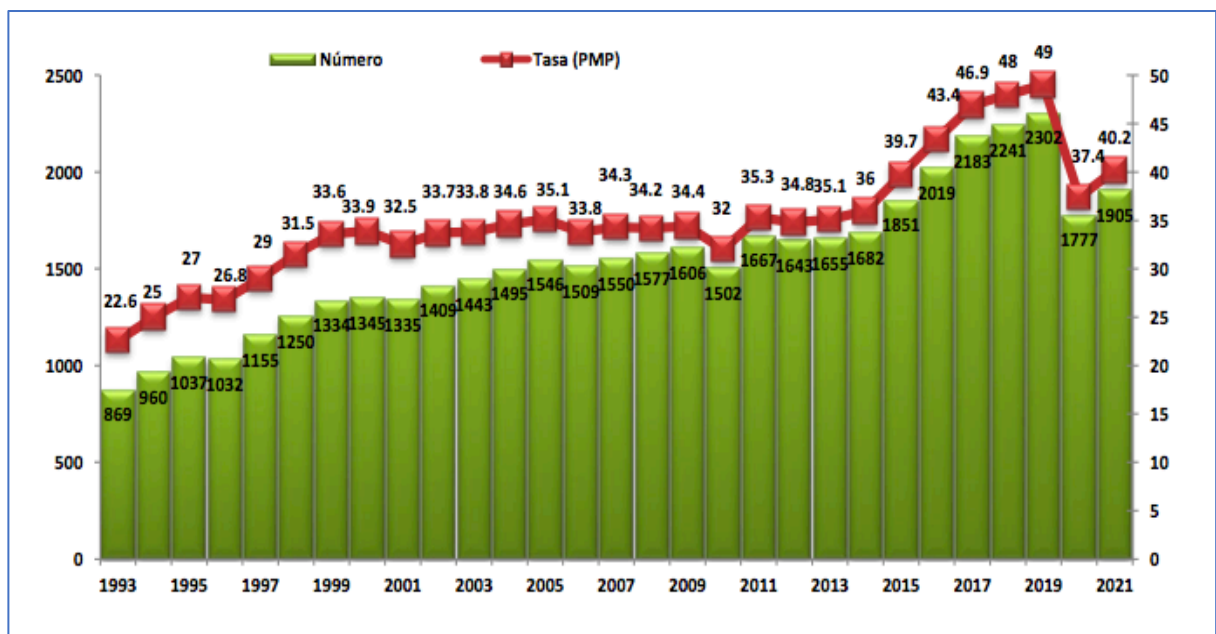


Figura 5: Número total y tasa anual (pmp) de donantes de órganos. España 1993-2021. ONT 2020²⁶.

En la figura 6 se puede observar como en 2012, casi un 6% de los pacientes en lista de espera fallecieron sin ser trasplantados, y más de un 13% fueron excluidos de esta, por empeoramiento clínico o progresión de su enfermedad de base. De hecho, se trasplantaron 1016 hígados en receptores adultos y a pesar de ello, 86 pacientes fallecieron en lista de espera y 198 fueron excluidos de lista por diversas causas. Finalmente el número de pacientes en lista de espera al final de año fue superior al del principio de año, poniendo de manifiesto la incapacidad del sistema³¹. (Fig. 7).

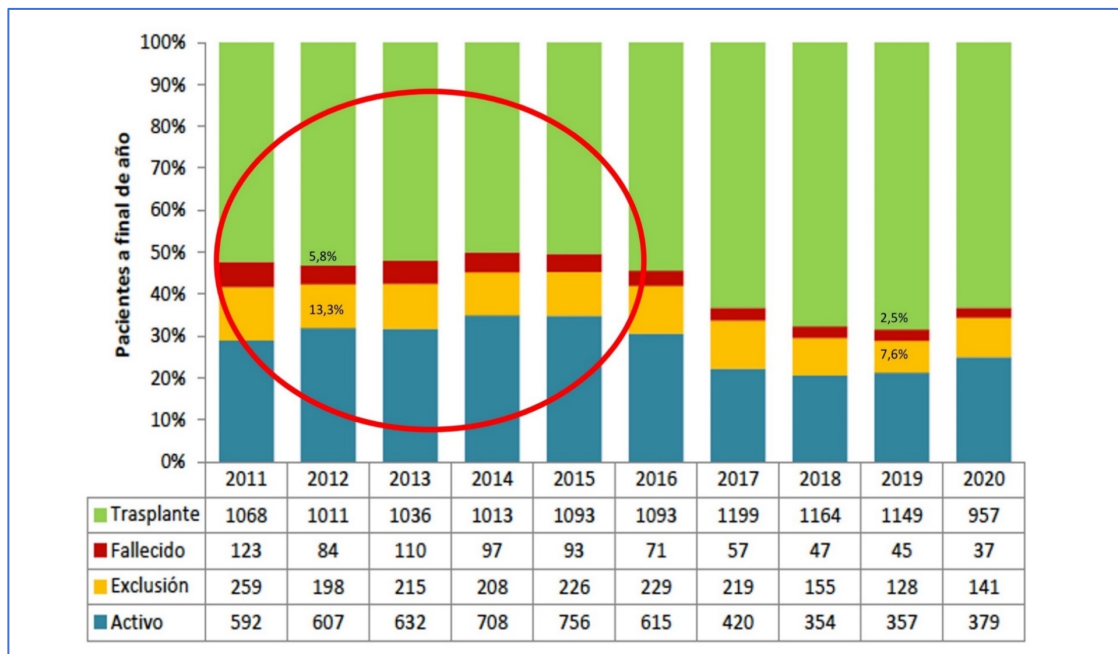


Figura 6: Evolución del estado a fin de año de la lista de espera para trasplante hepático.

Receptores adultos. España 2011-2020. ONT 2020²⁵. Modificada.

Según la Organización Nacional de trasplantes (ONT), en los años 2004-2005 se alcanzaron las mayores tasas de donación conseguidas hasta el momento (35 donantes pmp) y desde entonces, a pesar de los esfuerzos de los diferentes programas de trasplante, la tasa se ha

mantenido constante hasta el año 2015. A partir de el año 2015, y gracias al establecimiento de los programas de DA, se consigue superar los 45 donantes pmp²⁶(Fig.5).

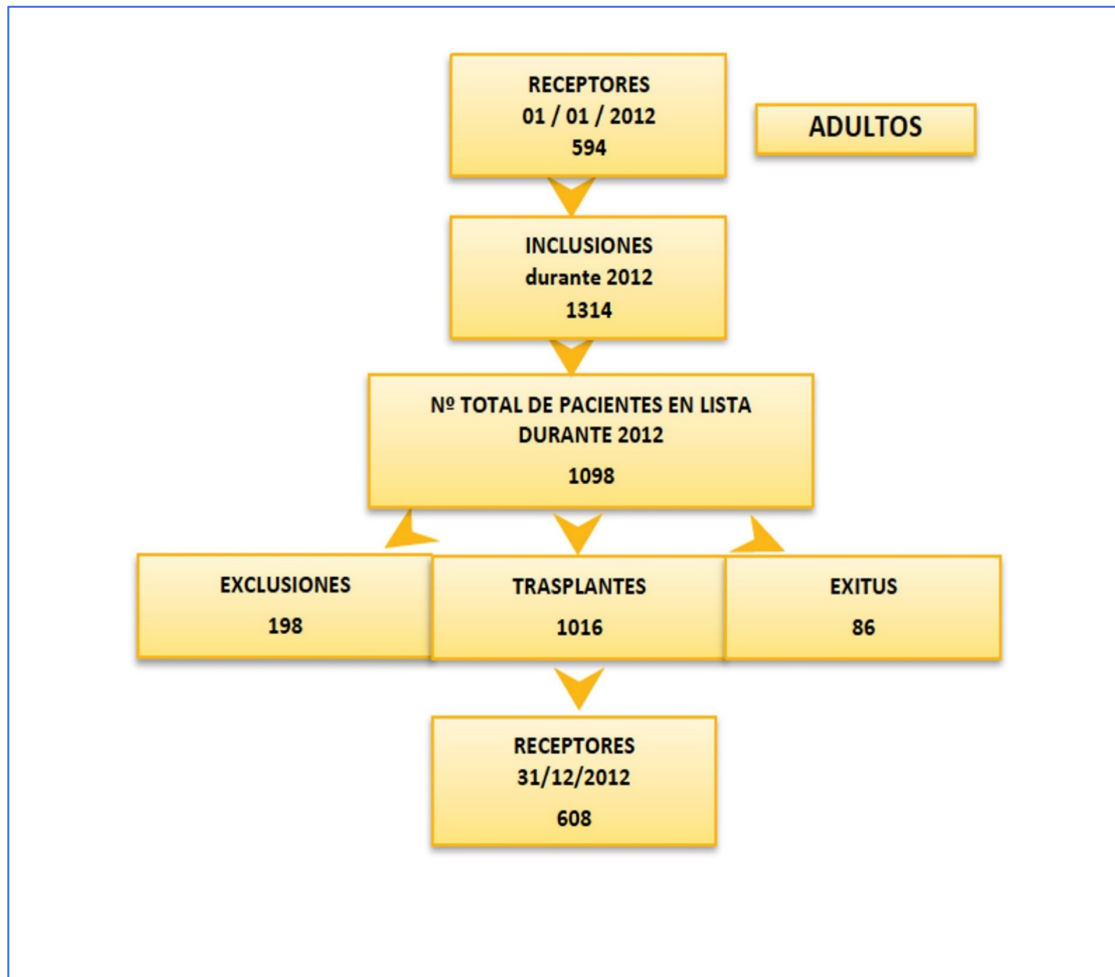


Figura 7: Evolución de la lista de espera. Adultos ONT 2012³¹.

Es por esto, que una de las principales inquietudes de los cirujanos del TH, así como de los coordinadores y de todo el personal implicado en el mundo de los trasplantes, ha sido la de aumentar el grupo de donantes disponibles, mediante la expansión de los criterios clásicos de selección de los donantes y la exploración de nuevas alternativas a la donación en ME.

Además, la selección de donantes también ha tenido que evolucionar y amoldarse a los cambios que la sociedad ha ido experimentando de forma natural³². Todo ello ha condicionado que con el tiempo el perfil de los donantes fuese cambiando. Así por ejemplo, las mejoras en las medidas de seguridad vial generaron un descenso en los traumatismos craneoencefálicos (TCE), fundamentalmente de tráfico, clásicamente asociados a donantes jóvenes. Por otra parte, aumentaron los donantes fallecidos por accidentes cerebrovasculares (ACV), característicos de pacientes mas añosos. Una fotografía de esta evolución se muestra en la figura 8, que presenta como en el año 2000 aproximadamente el 70 % de los donantes eran menores de 60 años y esta cifra descendió hasta el 45 % en el año 2011, con un 55% de donantes mayores de esa edad²⁵. Esta tendencia se mantiene aún hoy en nuestros días.

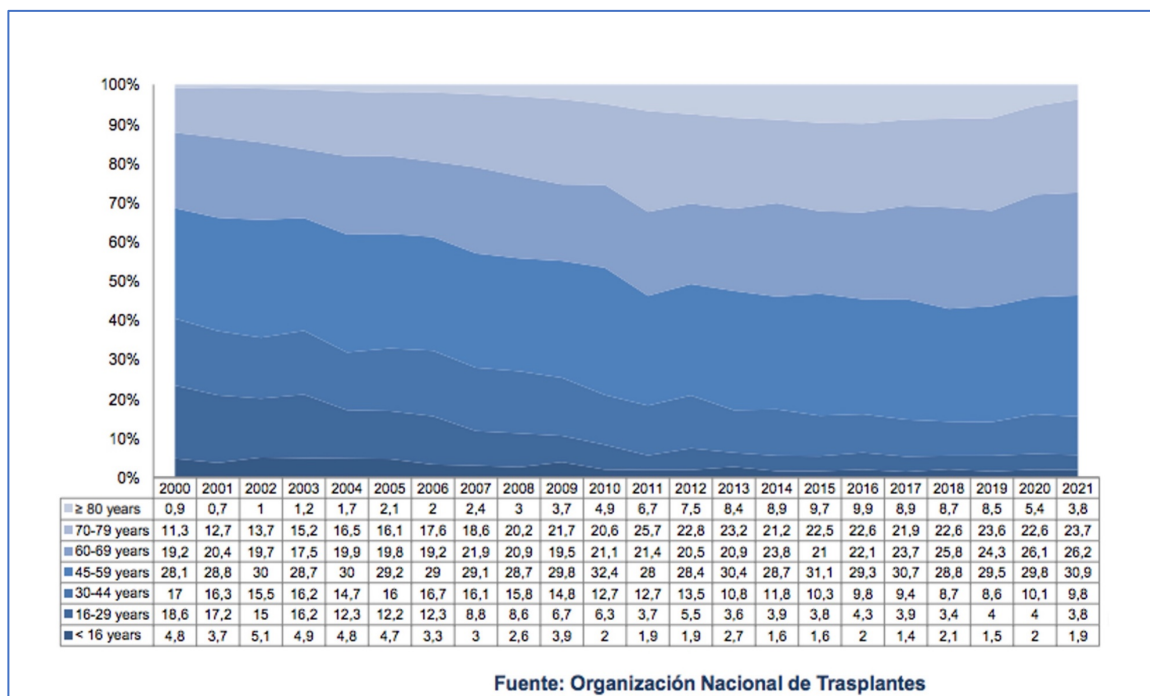


Figura 8: Evolución de la edad del donante. España 2000-2021.ONT 2021²⁵.

Aunque la edad ha sido el criterio más ampliamente expandido, otros como los injertos con esteatosis, incluso con cierto grado de disfunción hepática sin superar unos límites establecidos; también aquellos con el tiempo de isquemia fría prolongado o los donantes positivos a ciertas infecciones como el VHC, VHB, VIH, ... también se han aceptado como posibles donantes.

En relación a la búsqueda de alternativas a la donación convencional en ME, se exploraron múltiples alternativas como el donante vivo, los injertos parciales (Split), los donantes dominó y la DA, entre los más comunes. Esta última, estaba ya ampliamente establecida en otros países con peores tasas de donación en ME y en los que la necesidad de órganos resultaba un problema más acuciante.

Todo este grupo de donantes que se alejaban del donante convencional fueron englobados en un nuevo concepto: los donantes subóptimos, también llamados marginales o donantes con criterios expandidos, con los que se asumía un mayor número de complicaciones y una menor supervivencia³³⁻⁴⁰. A pesar de considerarse marginales, su uso se extendió rápidamente en la mayor parte de los programas de TH, dado que su incorporación al grupo de donantes útiles permitía mitigar de forma importante el desequilibrio donante-receptor.

La incorporación de la DA, ampliamente establecida a partir del año 2015 en nuestro país, ha permitido un aumento en el número de trasplantes y como consecuencia un acortamiento de las listas de espera e importantemente, una reducción de las exclusiones y de la mortalidad en lista²⁵, tal y como se muestra en la figura 9.

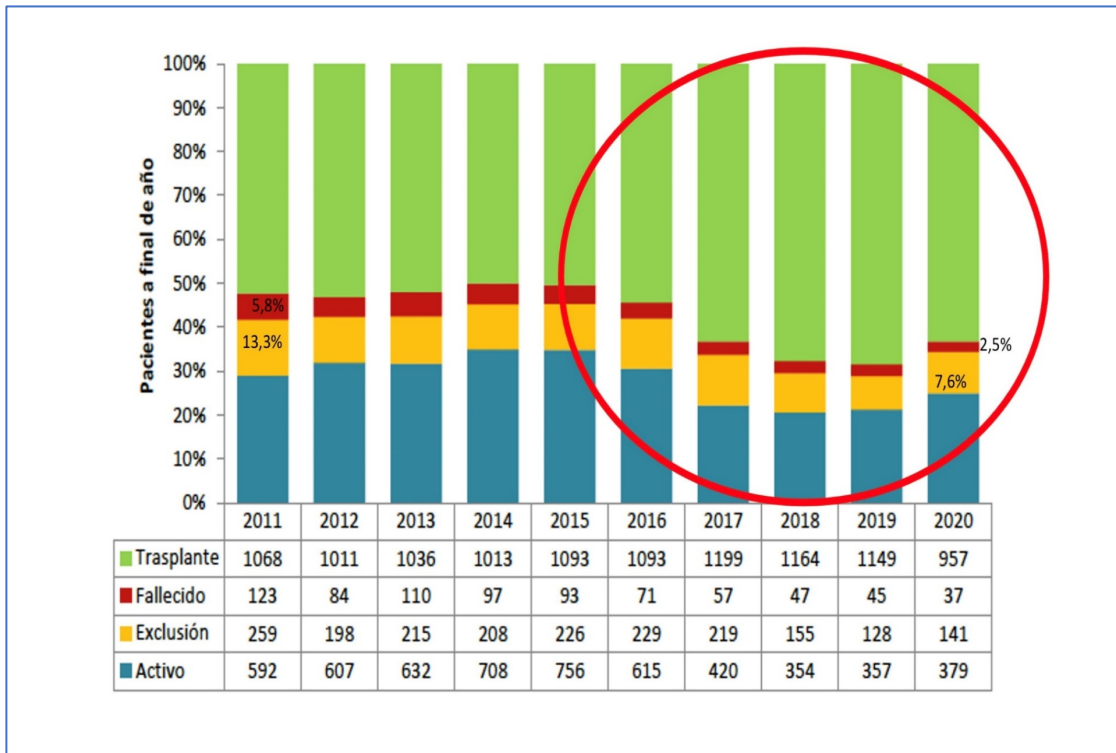


Figura 9: Evolución del estado a fin de año de la lista de espera para trasplante hepático. Adultos. ONT España 2011-2020²⁵. Modificada

Múltiples autores han incluido a los donantes obtenidos de la DA (tanto DANC como DAC) dentro del grupo de donantes con criterios expandidos, independientemente de la técnica de preservación utilizada, y de los tiempos de isquemia resultantes, solo por el hecho de provenir de un donante DA ^{37,41-46} (Tabla1).

Tabla 1: Criterios de la donación con criterios expandidos

	Barshes (2007)⁴¹	Nickkholgh (2007)⁴²	Northup (2007)⁴³	Burroughs (2009)⁴⁴	Blok (2012)⁴⁵	Bruzzone (2013)⁴⁶	Feng (2014)³⁷
UCI (días)		>7	DVA	>5	>7	>7	-
IMC		>30	>30	-	Alto	>30	>30
Causa de muerte	Anoxia ACV no-TCE		Anoxia ACV				Anoxia ACV
Edad / raza	>= 60 negro	>65	negro	> 35	> 65	> 80	> 60 negro
Esteatosis		> 40%	> 40%		Si	Si	
Na⁺		>165 mmol/L	elevado		elevado	>165 mmol/L	
Función hepática		ALT > 5x normal;Bb >3 mg/mL	Bb elevada		ALT y/o Bb elevada	ALT >105U/L Bb >3 mg/mL	
VHC/VHB		+					
Injerto	Split						Split
DA	DA*		DA				DA
Tiempos	TIF >12h				TIF >12h TIC > 40		Regional/nacional
Otros			Sepsis, drogas, tumores		DM, OH tumores drogas		
* asociando otro factor: > 40 años, ACV, Anoxia, negro,...; DVA, drogas vasoactivas; Na ⁺ , sodio plasmático; Bb, bilirrubina; TIF, tiempo de isquemia fría; TIC, tiempo de isquemia caliente; DM, diabetes Mellitus; OH, alcohol.							

1.3 Donación en Asistolia

La donación en asistolia (DA) se define como la donación de órganos a partir de personas cuyo fallecimiento ha sido diagnosticado por criterios circulatorios y respiratorios. Aunque en nuestro medio, DA es la denominación mas ampliamente aceptada, en la bibliografía pueden encontrarse otros múltiples términos como : donación en parada cardio-circulatoria (donation after cardiac death) o donación a corazón parado (non-heart beating donation).

En la Primera Conferencia Internacional sobre la “Non Heart Beating Donation”, que tuvo lugar en la ciudad holandesa de Maastricht en 1995⁴⁷, se definieron cuatro categoría de DA, en función de la forma de fallecimiento. En las dos primeras categorías, denominadas DA no controladas (DANC), la asistolia acontece de forma brusca y no esperada, incluso en el medio extrahospitalario, sin presencia ni control médico y sin éxito tras las maniobras de reanimación cardiopulmonar. La DA controlada (DAC) hace referencia a las dos ultimas categorías, en las que la asistolia se produce en un contexto hospitalario y con control médico. En la practica clínica, la DANC hace normalmente referencia a los donantes tipo 2 de Maastricht, mientras que la DAC se refiere a los donantes tipo 3, por ser ambos los mas frecuentes. Posteriormente, esta clasificación fue modificada en 2011 en Madrid, para adaptarse a nuestro medio⁴⁸(Fig.10).

Aunque en España, su desarrollo mas en profundidad, se ha llevado a cabo en los últimos 10 años, su interés en este tema ya quedó patente en el Documento de consenso español sobre extracción de órganos de DA, que se publicó en el año 1996, inmediatamente a continuación del consenso de Maastricht⁴⁹. En dicho documento, se animaba a la creación de programas

de DANC y se establecía una moratoria para los programas de DAC. De igual manera, con la publicación del Real Decreto 2070/1999³⁰, la DANC quedaba encuadrada en este marco legal, pero no se hacía referencia directa a la DAC e incluso indirectamente la ilegalizaba, dado que solo hacía referencia al fracaso de la maniobras de resucitación y no a la LTSV programada.

DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA	I	Fallecido fuera del hospital	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
	II	Resucitación infructuosa	Incluye pacientes que sufren una parada cardiaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías: II.a. Extrahospitalaria La parada cardiaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio. II.b. Intrahospitalaria La parada cardiaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.
DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA	III	A la espera del paro cardiaco	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
	IV	Paro cardiaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una parada cardiaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardiaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

Figura 10: Categorías de DA, según la clasificación de Maastricht. Tomado del documento de consenso nacional de DA, 2012⁴⁸.

Es por esto, por lo que en España se desarrollaron programas de DANC en hospitales como el Complejo Hospitalario de A Coruña, el Hospital 12 de Octubre, el Clínico San Carlos de

Madrid y el Hospital Clinic de Barcelona. Estos programas fueron pioneros y referentes a nivel mundial en DANC⁵⁰⁻⁵². Aunque su aportación cuantitativa al TH en nuestro país fue anecdótica, no superando, en el mejor de los casos, el 2% de los TH anualmente realizados, supuso un importante avance cualitativo en el tema de la preservación de órganos en DA. Nos enseñaron no solo la técnica a emplear sino también, la complicada logística que había que organizar. En el año 2007, el grupo del Hospital Clinic de Barcelona presentó su protocolo de DANC en el que mantenían y preservaban los órganos de los potenciales donantes mediante un sistema de circulación extracorpórea normotérmica⁵⁰. En 2012 publicaron sus resultados, habiendo realizado 34 TH durante 8 años, tras haber activado 400 veces el protocolo de DANC⁵³. Sus resultados ponían de manifiesto que la técnica de preservación era factible y los órganos viables, pero el sistema poco rentable y altamente complejo.

Al contrario que nosotros, en EEUU y en ciertos países Europeos (Inglaterra, Holanda, Bélgica,...) la legislación existente en ellos y la falta de donantes en ME favoreció el desarrollo de la DAC, que ya en 2015 llegó a representar hasta el 30-40% del total de la donación, en esos países⁵⁴.

Con el tiempo, la política con respecto a la DAC se ha ido modificando en España, por una parte motivada por el interés del mundo del trasplante en la utilización de estos donantes y por otra parte, impulsada por el desarrollo y la creciente demanda de protocolos de “cuidados al final de la vida” en las unidades de cuidados intensivos (UCI), en los que estaría incluido el ofrecimiento de la donación. Este interés queda reflejado en el Documento de Consenso Nacional de Donación en Asistolia del año 2012⁴⁸, y en el nuevo Real Decreto 1723/2012⁵⁵, que entró en vigor en enero de 2013 y que por primera vez dio soporte legal para la obtención de órganos de donantes DAC (Fig.11).

DIAGNÓSTICO DE MUERTE POR CRITERIOS CIRCULATORIOS Y RESPIRATORIOS

1. Constatación de forma inequívoca de ausencia de circulación y de ausencia de respiración espontánea, durante un período no inferior a cinco minutos.
2. Se cumple una de las siguientes condiciones:
 1. Se han aplicado, durante un periodo de tiempo adecuado, maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada, que han resultado infructuosas. Cobertura a la DANC
 2. No se considera indicada la realización de maniobras de reanimación cardiopulmonar en base a razones médica y éticamente justificables. Cobertura a la DAC
3. La ausencia de circulación se demostrará mediante la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos:
 1. Asistolia en un trazado electrocardiográfico continuo.
 2. Ausencia de flujo sanguíneo en la monitorización invasiva de la presión arterial.
 3. Ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma.
 4. Podrá utilizarse cualquier otra prueba instrumental que acredite absoluta garantía diagnóstica.

Figura 11: Adaptado de el Real Decreto 1723/2012 de 28 de diciembre⁵⁵.

1.4 Consideraciones éticas de la DAC

La donación de órganos en general y mas particularmente la DAC genera una serie de cuestiones éticas que es importante analizar y mencionar.

La donación de órganos se basa principalmente en la solidaridad como principio social respetando siempre el derecho a la autonomía de los donantes. A diferencia del donante en

ME, el donante DAC es un paciente que aún no ha fallecido y al que, dado su mal pronóstico, se le va a realizar una limitación terapéutica del soporte vital (LTSV), como parte del conjunto de cuidados destinados al final de la vida. Si tenemos en cuenta la regla básica de la donación “death donor rule”, un paciente no puede ser considerado donante hasta que se ha determinado médicamente su fallecimiento⁵⁶. Este hecho, a diferencia de lo que ocurre con los donantes en ME, determina la complejidad y especial logística de los donantes DAC, que no pueden ser considerados donantes hasta que han fallecido después de la LTSV. Como sabemos, durante el proceso de fallecimiento los órganos se deterioran y con la idea de mejorar la preservación y posterior funcionalidad de estos, el donante y/o sus familiares aceptan el que sea sometido a un conjunto de procedimientos encaminados exclusivamente al mantenimiento y preservación de dichos órganos, como es el caso de la canulación premortem y la heparinización previa a la LTSV. Por todo ello, adquiere especial importancia el respeto a los principios bioéticos y a los derechos fundamentales de la persona. Hay que tener en cuenta que, por una parte, el sistema tiene éticamente la obligación de promocionar los intereses individuales del paciente (principio de beneficencia) y que se le ofrezca la posibilidad de donar, así como a que se respeten sus decisiones y opciones personales (principio de autonomía) y ser el mismo, o sus allegados, los que puedan decidir si ser donante o no. Pero por otra parte, dados los procedimientos a los que hay que someterle en vida, es imprescindible defender la integridad del donante como ser humano que es, basándose en el *primum non nocere* (principio de no maleficencia)^{57,58}. Establecer un justo equilibrio entre todos estos principios no es sencillo y aún hoy en día genera un intenso debate entre los especialistas en bioética. Por todo ello, y teniendo en cuenta las consideraciones anteriormente mencionadas, se considera potencial donante DAC a cualquier paciente ingresado en el hospital con una patología de mal pronóstico en el que los familiares conjuntamente con los médicos directamente encargados de su mantenimiento,

han decidido realizar una LTSV. Es importante destacar que la decisión de la LTSV ha de basarse en criterios estrictamente médicos y protocolos de extubación terminal y debe ser consensuada con la familia. A la hora de realizar la LTSV, el Documento de Consenso de la ONT de 2012 recomienda basarse en las “recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico” realizadas por el grupo de Bioética de la SEMICYUC⁵⁹. Además, la LTSV ha de ser siempre independiente y previa a la decisión de donar. Finalmente, el proceso de la donación será llevado a cabo por el equipo de coordinadores del Hospital, según sus protocolos y sin interferencia alguna por parte de los especialistas implicados en el proceso de extracción y trasplante.

Hay que tener en cuenta que, dado que la DAC tiene clásicamente una efectividad significativamente inferior a la donación en ME, fundamentalmente en cuanto a la tasa de utilización de donantes y órganos, no se considera una alternativa a la ME y solo se plantea cuando no sea esperable dicha evolución. Por lo tanto, la mayoría de los donantes serán pacientes con lesiones intracraneales graves de mal pronóstico, en los que no se prevea la evolución a ME, pacientes con patologías médicas (respiratorias, cardiológicas...) con pronóstico desfavorable y enfermedades neurodegenerativas en fases terminales.

1.5 Técnicas de preservación del injerto hepático en el donante DAC

Como hemos comentado, para poder preservar y/o extraer órganos de un donante DAC es necesario que este se encuentre en PCC. Durante este tiempo, así como durante el tiempo en el que se produce la PCC tras LTSV, los órganos están necesariamente sometidos a la isquemia caliente. Es por eso, que las técnicas de preservación de órganos adquieren especial importancia en la DAC y es que, además de preservar los órganos, tienen la finalidad de

intentar reducir al mínimo ese tiempo de isquemia caliente, atenuando la lesión por isquemia reperfusión (LIR).

Las técnicas que se han descrito para la preservación de injertos DAC son las siguientes:

1.5.1 Técnica de extracción superrápida

La técnica de extracción superrápida (ESR), consiste en la realización de una laparotomía lo mas rápidamente posible y posterior canulación y perfusión de los órganos con solución de preservación fría, reduciendo los tiempos al mínimo. Fue descrita por el grupo de Pittsburg en 1995⁶⁰ y desde entonces se ha convertido en la técnica de elección para la preservación de órganos DAC y por lo tanto, la mas ampliamente extendida a nivel mundial.

Hasta el año 2011, casi la totalidad de las experiencias y resultados publicados con la DAC, fueron con esta técnica. Sin embargo, los resultados postrasplante presentados eran muy inferiores a los conseguidos con los donantes ME. El uso de esta técnica se asociaba a un incremento de complicaciones como la disfunción precoz del injerto (DPI), la trombosis arterial (TAH) y en general, todas las complicaciones biliares⁶¹. Dentro de estas últimas, fundamentalmente se relacionaba con el desarrollo de colangiopatía isquémica (CI), una complicación casi exclusivamente asociada a la DA y que en algunas series se presentaba hasta en mas de un 40 % de los casos^{62,63}. Como consecuencia de todas estas complicaciones, se generaba un incremento en ingresos hospitalarios y procedimientos invasivos en los receptores y finalmente una menor supervivencia del injerto, con la consiguiente necesidad de retrasplante o el fallecimiento del paciente⁶⁴⁻⁶⁷. Aunque con el tiempo y la adquisición de experiencia por los diferentes grupos de trasplante, los resultados de la DA mejoraron⁶⁸,

siguieron manteniendo cifras de CI elevadas y resultados inferiores a los de la ME⁶⁹. Es por todo ello que los donantes DAC se englobaron en la categoría de donantes subóptimos³⁷.

En nuestro país, en sus inicios también esta fue la técnica de elección para la preservación/perfusión de órganos en DA, pero en los últimos años ha sido sustituida por la perfusión normotérmica regional (PNR)⁶¹(Fig.12).

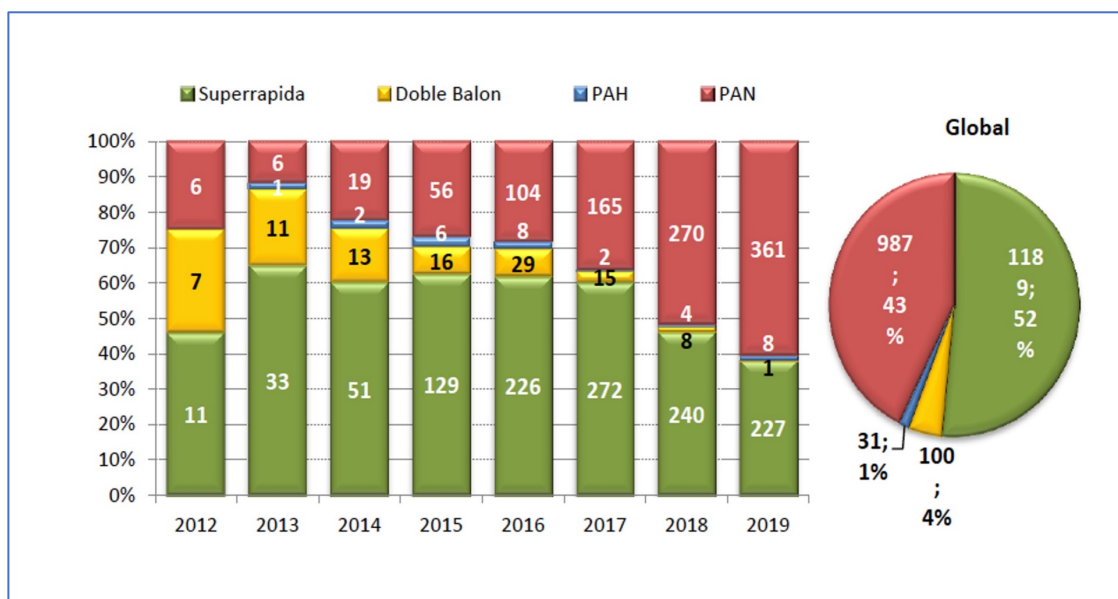


Figura 12: Tipo de técnica de preservación regional abdominal-extracción. Donación en asistolia Maastricht tipo III. España 2012-2020. ONT 2020⁶¹.

1.5.2 Perfusión normotérmica regional.

La PNR consiste en la conexión de un donante a un circuito de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), tras la declaración del éxitus y el mantenimiento en circulación normotérmica (37°C, NECMO) (Fig.13). Tras un tiempo determinado de funcionamiento del circuito de normotermia, los órganos son

perfundidos con solución de preservación fría y almacenados en frío (4°C). La conexión del sistema puede realizarse mediante la canulación previa al éxitus del donante (canulación premortem, CPM), ayudando a minimizar el tiempo de isquemia caliente, o mediante una canulación rápida postmortem.

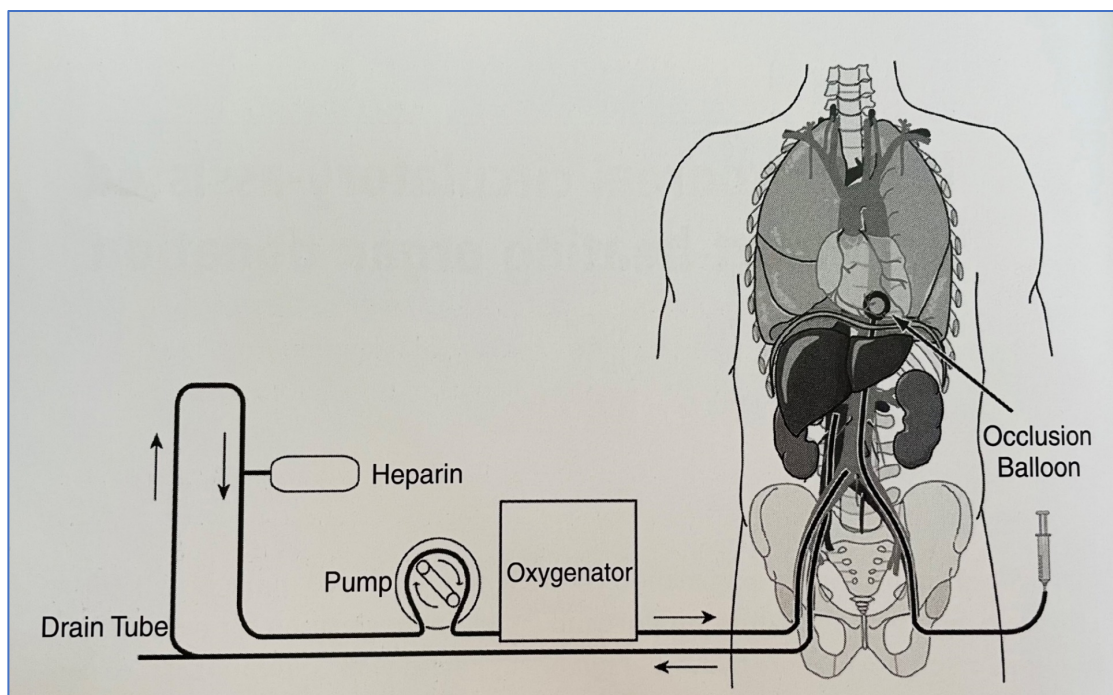


Figura 13: Esquema de funcionamiento de la PNR. Tomado de Talbot D. Organ donation and transplantation after cardiac death. 1º edición. United States: Oxford University press, 2009. ISBN 978-0-19-921733-5.

Como ya hemos comentado previamente, esta técnica fue inicialmente desarrollada para el mantenimiento y la preservación de órganos en los DANC y posteriormente se aplicó a la DAC^{50-53,70}.

La PNR tiene la ventaja de que aparte de preservar los órganos, es capaz de minimizar la lesión por isquemia caliente que sufren los injertos durante el periodo de PCC e incluso, reparar los tejidos de dicha lesión, reduciendo la LIR y mejorando los resultados postrasplante.

Además, con el uso de la PNR y la asociación de CPM se han evidenciado otras ventajas como el acortamiento de los tiempos de isquemia caliente (Fig.14) y otras, que se discutirán posteriormente en esta tesis.

La PNR en la actualidad, es la técnica mas ampliamente usada en nuestro país para la preservación de hígados en los donantes DAC (Fig.15) y en nuestro hospital, es la única técnica que hemos utilizado desde el inicio del programa en 2015^{71,72}.

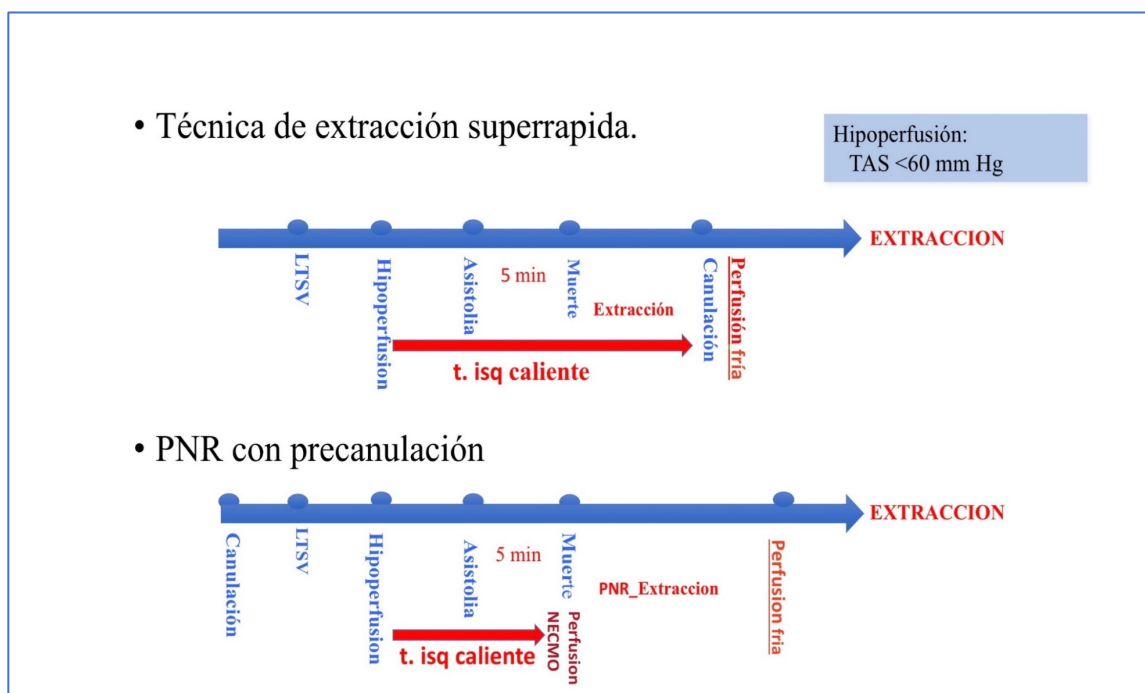


Figura 14: Comparación de las técnicas de extracción- preservación en el donante DAC (Elaboración propia).

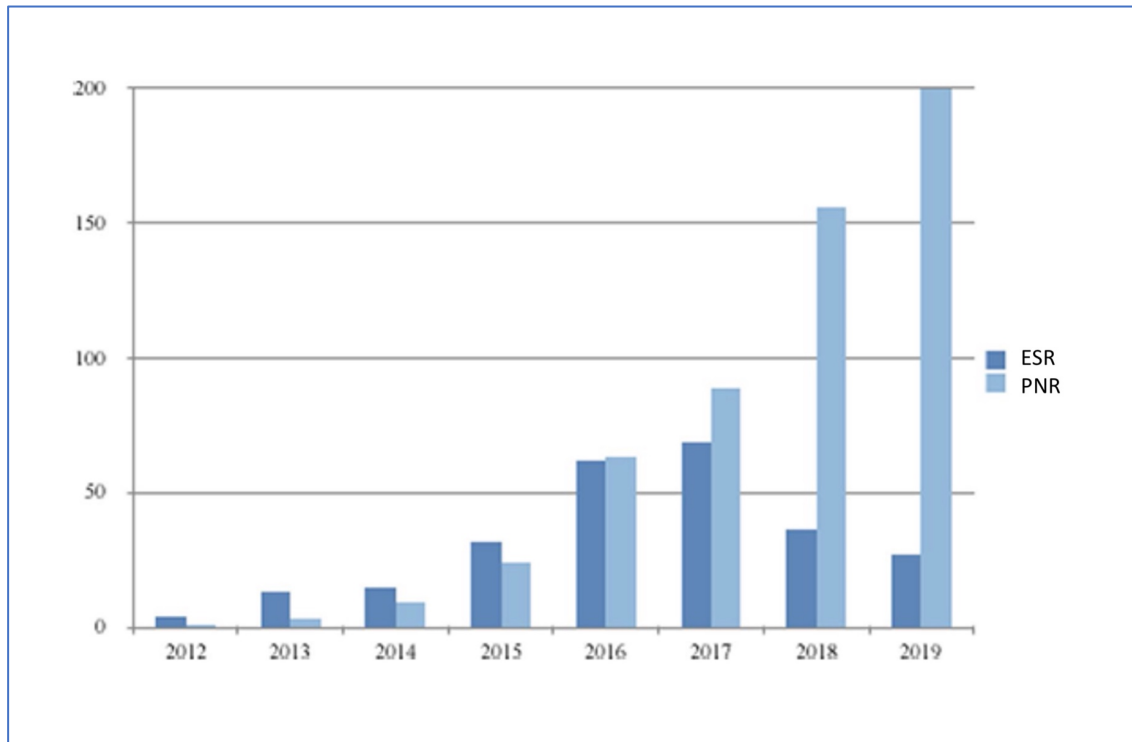


Figura 15: Evolución cuantitativa de las técnicas de extracción-preservación de los donantes DAC en España, desde 2012. ONT 2020⁶¹.

1.5.3 Perfusión fría in situ con canulación de arteria y vena femorales

Consiste en la realización de una CPM y posterior perfusión de los órganos abdominales con solución de preservación fría y oxigenada mediante una membrana de oxigenación⁷⁰.

1.5.4 Perfusión in-situ con catéter de doble balón y triple luz.

Consiste en la exanguinación del donante y posterior perfusión y recirculación de los órganos abdominales con solución de preservación fría. Para ello es necesario una bomba de propulsión y generar un circuito cerrado de recirculación mediante el catéter de doble balón⁷⁰.

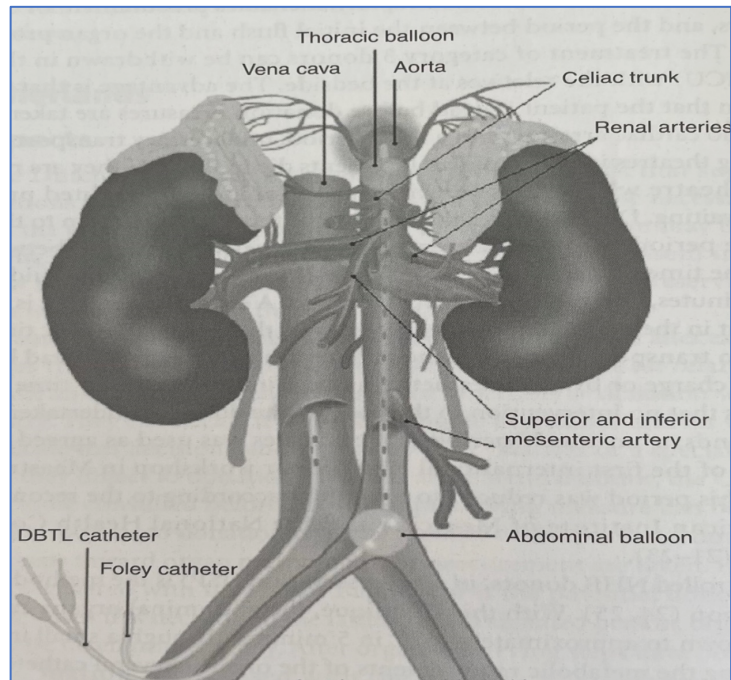


Figura 16: Sistema de perfusión con doble balón. Tomado de Talbot D. Organ donation and transplantation after cardiac death.1ª edición. United States: Oxford University press, 2009. ISBN 978-0-19-9217335

Con estas dos últimas técnicas no existe experiencia ni evidencia para la preservación de hígados, por lo que se utilizan casi exclusivamente para la obtención de riñones.

1.6 Lesión por isquemia reperfusión

El fenómeno de la LIR hace referencia a la lesión celular y molecular que se produce en un órgano, en este caso en el hígado, cuando es reperfundido con sangre tras haber sido privado del flujo vascular y en consecuencia del oxígeno, durante un tiempo determinado. Por lo tanto, no es exclusivo del trasplante ya que también se presenta en las resecciones hepáticas con clampaje vascular y en las diferentes situaciones que llevan a un estado de shock⁷³.

Conocer algo de su fisiopatología en el TH es importante para entender las complicaciones asociadas a los donantes DAC, y el papel que pueden jugar los diferentes métodos de preservación.

Como consecuencia de una lesión isquémica en el hígado se ponen en marcha una serie de mecanismos moleculares, tanto en los hepatocitos como en las células endoteliales, que van a alterar la estructura y el metabolismo celular, pudiendo generar una lesión irreversible en el órgano.

Las principales consecuencias, a nivel celular, de la lesión isquémica se resumen a continuación (Fig.17)^{74,75,76}:

- Activación del metabolismo anaerobio intracelular con aumento de producción de ácido láctico y alteraciones en el pH intracelular.

- Parálisis de la Na-K ATPasa alterando los niveles eléctricos transmembrana y favoreciendo el acumulo de Na⁺ y el edema intra-celular.

- Parálisis de la bomba de membrana del ion Ca⁺ generando una sobrecarga intracelular que altera el citoesqueleto celular y favorece la lesión mitocondrial.

- Inhibición del proceso de fosforilación oxidativa mitocondrial con la subsiguiente reducción en la síntesis del ATP.

Sin embargo, la principal lesión celular se produce durante el periodo de reperfusión, cuando se restablece el aporte de O₂ y de elementos sanguíneos.

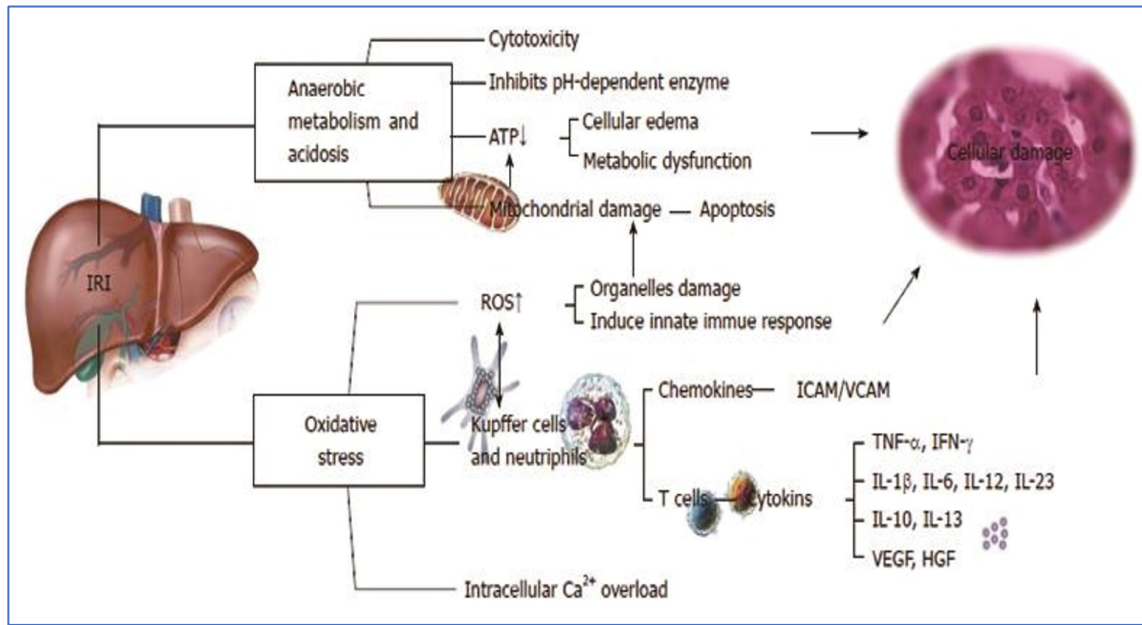


Figura 17: Fisiopatología de la lesión por isquemia-reperfusión hepática. Tomado de Guan LY.⁷⁶

En la fase más precoz de la LIR se produce la activación de las células de Kupffer y como consecuencia una reacción inflamatoria mediada por el sistema del complemento y la activación de los linfocito T CD-4. Más tarde, es característica la infiltración masiva de neutrófilos que alcanza su pico máximo en 18 – 24 horas tras la reperfusión. Estos neutrófilos activados liberan radicales de oxígeno y proteasas, causantes ambos del estrés oxidativo y de la lesión hepatocelular.

Las consecuencias clínicas de la LIR son más importantes en los donantes DAC, dado que además de sufrir isquemia fría, como ya hemos comentado, llevan implícitamente asociado un tiempo de isquemia caliente (TIC), empeorando la LIR. Aunque la LIR se considera la causante de la disfunción precoz del injerto y del desarrollo de lesiones isquémicas de la vía biliar entre otros, su efecto en el postrasplante puede ser muy variable, pudiendo pasar desde

casi desapercibido hasta generar un fallo primario del injerto (FPI) con necesidad de retrasplante urgente o un fallo multiorganico⁷⁴⁻⁷⁷.

Por ultimo hay que destacar que múltiples estudios experimentales han demostrado una disminución de la LIR y sus consecuencias, mediante la utilización de la PNR⁷⁸⁻⁸⁰.

1.7 Colangiopatía isquémica

La CI hace referencia a la lesión postrasplante de la vía biliar que se manifiesta radiológicamente en forma de estenosis difusas del árbol biliar. Aunque radiológica y clínicamente esta complicación puede desarrollarse tras el TH con donantes en ME en diversas circunstancias como la estenosis-trombosis de la arteria hepática o la incompatibilidad AB0, tras el TH con donantes DA es frecuente que se desarrolle “a priori” sin estos factores de riesgo asociados. La relación entre la CI y los donantes en DA fue por primera vez descrita por Abt et al. en 2003⁸¹. Desde entonces ha recibido múltiples denominaciones, aunque lo mas frecuente es que se encuentre como CI (IC Ischemic cholangiopathy) o lesiones isquémicas de la vía biliar (ITBL, ischemic type biliary lesions).

Aunque no hay un consenso claro de su definición la mayoría de autores y guías clínicas practicas la definen como^{82,83}:

- La presencia de estenosis difusas no anastomóticas.
- Desarrolladas durante el primer año tras el TH.
- Demostradas radiológicamente (colangiografía transparietal, colangiografía retrograda endoscópica (CPRE), resonancia magnética nuclear (RMN) o colangiografía trans-Kehr)

- En ausencia de otros factores de riesgo asociados como la TAH o estenosis severa de la arteria hepática (EAH).

La importancia de la CI reside en que se ha considerado el “talón de Aquiles” del TH con donante DA y por lo tanto, el área mas vulnerable donde se centran la mayoría de las complicaciones del TH. De hecho, esta complicación se describía en hasta mas del 40 % de los TH con DA, en las primeras series publicadas⁶². Aunque con la experiencia, estas cifras han descendido a niveles mas tolerables (10-15%), la CI sigue siendo causa importante morbimortalidad postrasplante y justifica, en gran medida, la menor supervivencia del injerto que se atribuye a estos donantes^{64,68,84-86}.

Radiológicamente, según el grado de afectación y severidad se distinguen 4 subtipos de CI⁸⁷, que se asocian directamente a un mejor o peor pronostico⁸⁷⁻⁹⁰(Fig.18):

- Necrosis difusa

Estenosis difusa de la vía biliar intrahepática con irregularidades, defectos y perdida de continuidad de la vía biliar. Suele presentarse precozmente (menos de 2 meses) y el único tratamiento es el retrasplante.

- Multifocal bilateral progresiva

Estenosis difusas de carácter leve moderado que progresan en el tiempo hacia formas mas severas. Hasta el 65 % de ellos acaban en retrasplante, aunque ocasionalmente pueden manejarse de forma conservadora.

- En la confluencia

Estenosis localizadas próximas a la confluencia biliar, que preservan los segundos y mas distales radicales biliare. Aunque también pueden evolucionar a formas mas severas. Rara vez se hacen difusos y precisan de retraplante (16%).

- Formas menores

Alteraciones difusas de la vía biliar que nunca evolucionan a estenosis. El manejo conservador es muy favorable y rara vez precisan de retraplante.

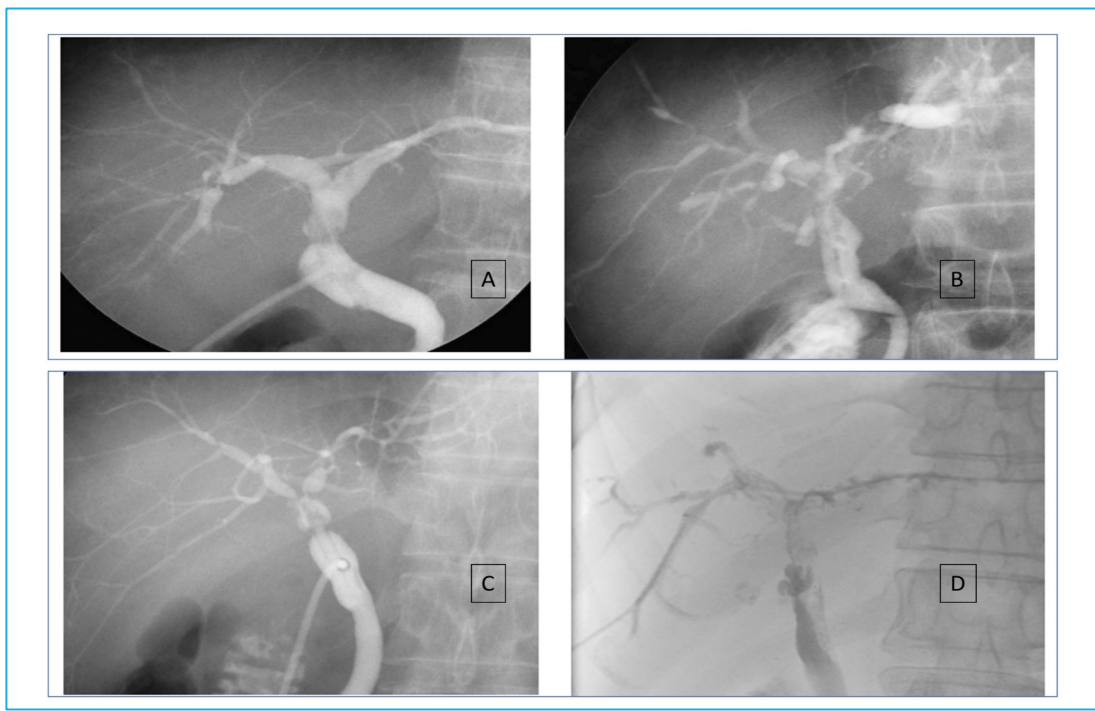


Figura 18: Clasificación de la CI. A, formas menores; B, Multifocal Bilateral difusa; C de la bifurcación; D, necrosis difusa. Tomado de Lee et al⁸⁷.

2. Justificación del estudio

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En el año 2015 iniciamos el programa de trasplante hepático con donantes DAC con PNR en el Hospital Universitario Cruces.

Dado los resultados tan insatisfactorios que habían sido publicados hasta el momento con este tipo de donantes, decidimos hacer un seguimiento prospectivo de todos los TH realizados con los donantes DAC. Contrario a lo esperado, los resultados iniciales fueron muy prometedores y aparentemente similares a los que observábamos con la DME. En 2018, publicamos un primer estudio descriptivo con los primeros 46 TH con donantes DAC, realizados en un periodo de treinta meses. En él, y tras un seguimiento medio de 19 meses, no se observó ningún caso de colangiopatía isquémica ni de fallo primario del injerto y se obtuvieron supervivencias del paciente y del injerto superiores a los mínimos establecidos para el TH con donantes en ME⁷¹. A pesar de estos excelentes resultados iniciales, quedaba pendiente demostrar que los resultados eran efectivamente comparables a la ME, confirmando así la no inferioridad de los donantes DAC.

Por todo ello, decidimos realizar el presente estudio comparativo de los resultados del TH entre donantes ME y donantes DAC con PNR.

3. Hipótesis

3. HIPOTESIS.

La hipótesis de trabajo de esta tesis es la de demostrar la no inferioridad en los resultados del trasplante hepático, de los donantes en asistolia controlada (DAC) con canulación premortem preservados con perfusión normotérmica regional (PNR) respecto a los donantes en muerte encefálica (ME), considerados el *gold-standard* de la donación.

Para ello, compararemos los resultados postrasplante hepático con donantes DAC con PNR (grupo de casos), con un grupo emparejado de donantes ME (grupo control), realizados durante el mismo periodo de tiempo.

4. Objetivos

4. OBJETIVOS

El **objetivo principal** del estudio es analizar y comparar la supervivencia del injerto hepático de los donantes DAC y de los donantes ME. Analizaremos tanto la supervivencia global del injerto como la censurada por el fallecimiento del paciente con injerto funcionante.

Como **objetivos secundarios** se han definido:

- Análisis comparativo de la supervivencia del paciente en ambos grupos.
- Estudio comparativo del desarrollo de complicaciones postrasplante:
 - Análisis de las complicaciones biliares incluyendo la CI.
 - Incidencia del síndrome postreperusión (SPR).
 - Incidencia de la disfunción precoz del injerto (DPI).
 - Análisis de las complicaciones arteriales.
 - Incidencia de insuficiencia renal aguda en el postrasplante inmediato.
- Estudio de factores independientes asociados a la pérdida del injerto.
- Estudio de los resultados del TH en el grupo de donantes DAC, en función de la edad de los donantes (≤ 65 frente > 65 años)
- Análisis comparativo de la rentabilidad del sistema para la obtención de órganos, entre los dos programas de donación (DAC y DME).

5. Material y métodos

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Presentamos un estudio observacional unicéntrico y retrospectivo de casos y controles con emparejamiento (“matching”) 1:2. El estudio está dirigido a evaluar los resultados del TH y la rentabilidad de la donación, con el uso de donantes procedentes de la DAC con canulación premortem (CPM), preservados con perfusión normotérmica regional (PNR) (Casos) y compararlos con los obtenidos con la DME (Controles). Así mismo, analizamos las posibles causas asociadas a la pérdida del injerto, mediante la realización de un estudio multivariante. Por último, presentamos un subanálisis y estudio de los resultados del TH en el grupo de donantes DAC en función de la edad de los donantes, analizando los resultados dependiendo de si los donantes DAC eran menores o iguales a 65 años, o mayores de 65 años.

La inclusión de pacientes para el estudio comenzó en enero de 2015, momento en que se realiza el primer TH con donantes DAC, y finalizó en junio de 2019 incluido, coincidiendo con la realización del TH número 100 con donantes DAC. Por lo tanto, el grupo de casos está constituido por los 100 primeros TH con donantes DAC realizados en el Hospital Universitario Cruces. Durante ese mismo periodo de tiempo se realizaron también los 200 TH con donantes procedentes de la DME que posteriormente fueron seleccionados tras el emparejamiento y que constituyen el grupo de control.

La selección y el emparejamiento de los controles se realizó a finales del año 2019, teniendo en cuenta la edad del donante (± 2 años), la puntuación MELD (model score for end-stage liver disease) del receptor (± 2 puntos) y el tiempo de isquemia fría (TIF) (± 1 hora).

El seguimiento de los casos y controles se mantuvo hasta el 31 de enero de 2020, garantizando un período mínimo de seguimiento de 6 meses.

5.2 Proceso de obtención de donantes DAC

Aunque todos los TH incluidos en el estudio se realizaron en el Hospital Universitario Cruces, los injertos hepáticos se extrajeron en cinco centros regionales diferentes: Hospital Universitario Basurto, Hospital Universitario Donostia, Hospital Universitario Santiago de Vitoria, Hospital Universitario Txagorritxu (Estos dos últimos hoy en día conforman el Hospital Universitario de Álava) y Hospital Universitario Cruces. El procedimiento de extracción fue realizado siempre por el mismo equipo quirúrgico, procedente del Hospital Universitario Cruces, que se trasladó a los diferentes hospitales donantes.

El proceso de donación y extracción de órganos se realizó conforme a la ley de donaciones española (Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre⁵⁵) y a los protocolos de DAC tanto del Hospital Universitario de Cruces⁷¹ como de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)⁷⁰.

5.2.1 Selección de los donantes DAC

Los criterios de selección de donantes DAC fueron los mismos que los establecidos para la DME.

Considerando que, en gran parte de la bibliografía existente hasta el momento, la edad elevada del donante se asociaba a un aumento en el número de complicaciones postrasplante y a una mayor pérdida del injerto, al inicio del programa establecimos el límite superior de edad para los donantes DAC en 70 años. Sin embargo, dado los buenos resultados obtenidos durante el primer año, decidimos suprimirlo y no establecer ningún límite superior en la edad del donante. De esta manera, los donantes añosos eran valorados individualmente en función de sus comorbilidades, de la misma manera que lo hacemos en la DME.

Consideramos contraindicación absoluta para la donación la presencia de :

- Proceso neoplásico en los últimos cinco años, excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma, y los tumores primarios cerebrales a excepción del linfoma cerebral primario.
- Infección activa sistémica no controlada.
- Infección VIH.
- Enfermedades producidas por priones (Creutzfeldt-Jacob)

Y por lo tanto, consideramos donante DAC potencial a cualquier paciente:

- Independientemente de la edad (Edad menor o igual a 70 durante el primer año del estudio).
- Con patología grave sin evolución a ME.
- Tomada la decisión consensuada de LTSV.

- Con aceptación de la donación y firma de los consentimientos informados.
- En ausencia de contraindicaciones generales ni específicas para la donación hepática.

5.2.2 Aspectos técnicos-logísticos de la DAC

Según nuestro protocolo⁷¹, la LTSV debe realizarse, siempre que sea posible, en la misma cama de la unidad de cuidados intensivos en el que el paciente se encuentra recibiendo tratamiento. Se favorecerá la presencia de familiares, excepto en los casos con extracción pulmonar simultánea, que se llevará a cabo en el quirófano para poder realizar una ESR de los pulmones.

El mismo día que se va a llevar a cabo la donación, 2 o 3 horas antes de la LTSV, se procede a la CPM en la sala de radiología intervencionista (Anexo I). Allí, bajo control fluoroscópico, a través de la arteria femoral, se introduce un balón de clampaje aórtico intraluminal (Reliant 12 F, Medtronic®) que deberá quedar justo por encima del diafragma. Se comprueba, mediante aortografía a través de la luz de perfusión del catéter, que el tronco celiaco y la arteria mesentérica se encuentran inferiores al balón. Es importante mencionar que la arteriografía además nos permite identificar la presencia de arterias aberrantes como la existencia de una arteria hepática derecha accesoria dependiente de la arteria mesentérica superior u otras. Tras esto, se comprueba el correcto sellado del área de perfusión mediante el inflado del balón de clampaje, se anota el volumen de inflado necesario para colapsar la aorta y se vuelve a vaciar. Esto nos permitirá clampar correctamente la aorta justo antes del inicio de la PNR, tras el éxito de paciente. Mediante ese mismo acceso se coloca el catéter de perfusión aórtico y, en el lado contralateral, el catéter de drenaje venoso que deberá quedar situado en posición de cava retrohepática. Se recomiendan catéteres de 19 o 21 F para la arteria, según el peso del paciente y 23 F para la vena. Los catéteres deberán

permanecer heparinizados y adecuadamente fijados para evitar su desplazamiento y mal posición. Dada la posibilidad de que el potencial donante no fallezca, es importante procurar instalar las cánulas manteniendo los flujos distales para evitar la isquemia de las extremidades.

Una vez de vuelta a la UCI, se realiza el purgado y conexión de los catéteres de perfusión arterial y venoso a la maquina de perfusión. Todos los injertos hepáticos procedentes de la DAC se han preservado utilizando el mismo equipo de perfusión (Bomba centrífuga RotaFlow RF-32, Maquet®), presente en cada uno de los hospitales donantes y de acuerdo al mismo protocolo.

Todas las extracciones hepáticas se han llevado a cabo por el mismo equipo quirúrgico formado por dos cirujanos y una enfermera perfusionista, procedentes del hospital de Cruces, que se desplazan a los diferentes hospitales donantes.

Tras la LTSV, el paciente es heparinizado (3 mg / kg) y se controla la presión arterial y la saturación de oxígeno. Cuando el medico encargado de la LTSV considera que el paciente está en parada circulatoria y de acuerdo a la ley (Real Decreto 1723/2012)⁵⁵, comienza el periodo de observación del paciente durante cinco minutos, tras los cuales se certifica la defunción. En ese momento, se procede al inflado del balón aórtico (con el volumen previamente determinado en cada caso), se confirma la ausencia de flujo radial y se desclaman las cánulas venosas y arteriales, en este orden, iniciando así la PNR. Finalmente, se conecta una vía arterial al sistema de perfusión con la idea a de monitorizar la presión de perfusión. Dado que el sistema de perfusión es una bomba de flujo constante no pulsátil, la presión del sistema equivaldría a la presión arterial media de la perfusión abdominal.

Con la idea de disponer de la mayor cantidad de información que nos ayude en el proceso de validación del hígado, es importante tener recogida toda la información relativa al proceso de fallecimiento del donante. Para ello, en la hoja de recogida de datos (Anexo II) se debe anotar la hora de la extubación, el momento en el que la presión arterial sistémica desciende por debajo de 60 mm de Hg, el de la parada circulatoria, el del éxitus y la hora en la que la PNR queda establecida. Además, con la idea de tener una valoración mas precisa de la lesión isquémica y ayudarnos en la posterior validación, se registrarán cada 5 minutos, las constantes respiratorias y hemodinámicas del donante desde la extubación hasta la asistolia. Una vez comprobado el correcto funcionamiento del circuito de PNR, en el caso de que el paciente se encuentre en la UCI se traslada al quirófano, conectado a la bomba de perfusión. Para evitar la pérdida de temperatura, siempre que sea posible, se debe evitar la laparotomía durante la primera hora. Posteriormente, se realiza una laparotomía supra-umbilical ampliada a esternotomía media y se canula la vena porta, preferentemente a través de la vena mesentérica inferior. Tras esto, se realiza la identificación de la vía biliar con sección, exploración y lavado de la misma. El lavado de la vía biliar se realizará con solución de preservación fría a 4° C y a presión mediante el clampaje digital de la misma para conseguir un lavado de la vía intrahepática lo mas completo posible. Por ultimo, una vez terminado el tiempo de PNR se procede a la perfusión fría (4°C) dual con solución de preservación Celsior® (1000 ml por vena porta y 1500 ml por aorta), a la vez que se detiene la bomba de perfusión y se desconecta la vía venosa que se aprovechará como vía de drenaje. Se recomienda, si es posible, la sección de la vena cava inferior suprahepatica para mejorar el drenaje y evitar la congestión hepática. Dado que la aorta ya ha sido clampada al inicio de la PNR, el momento en el que detenemos la PNR y comenzamos la perfusión fría marcará el inicio del tiempo de isquemia fría. Finalmente, el hígado es almacenado en solución de preservación fría (Celsior®, 4°C) para su posterior implante.

En el caso de que se asocie una extracción pulmonar, los cirujanos torácicos realizan una ESR de los pulmones, tras clampar la vena cava supradiafragmática. Con esto, se mantiene el circuito abdominal cerrado y los tiempos abdominales sin cambios. Es importante que los cirujanos torácicos minimicen el sangrado, así como el uso de soluciones frías que podrían interferir con la normotermia intraabdominal⁹¹.

5.2.3 Evaluación de la viabilidad del injerto

Para tratar de minimizar las complicaciones asociadas a la donación DAC, es imprescindible una exhaustiva valoración de la viabilidad del injerto basándonos en los siguientes parámetros:

- A. Tiempos de isquemia (Anexo II).
- B. Evolución analítica durante la PNR (Anexo II).
- C. Exploración macro-microscópica del injerto.

A. Tiempos de isquemia

Tiempo de isquemia caliente total (TICT): tiempo desde la LTSV hasta el inicio de la PNR.

Tiempo de isquemia caliente funcional (TICF): tiempo desde que se produce el primer episodio de TA < a 60 mm Hg, determinado por monitorización arterial, hasta el inicio de la PNR.

Tiempo de isquemia fría (TIF): tiempo desde el final de la PNR e inicio de la perfusión fría, hasta el implante y desclampaje en el receptor.

Tiempo de preservación PNR : tiempo desde el inicio de la PNR hasta el inicio de la perfusión fría.

En líneas generales, aceptamos los siguientes límites para los diferentes tiempos de isquemia:

Tiempo de isquemia caliente total de 2 horas. De forma individualizada, en el caso de donantes que no fallezcan en 2 horas se debe valorar los parámetros respiratorios y hemodinámicos recogidos durante la LTSV. En caso de que el donante se encuentre estable hemodinámicamente y bien ventilado se puede considerar prolongar este tiempo. En caso contrario, la donación hepática se abandonará.

Tiempo de isquemia caliente funcional inferior a 30 min. Este límite de tiempo se mantiene sin excepciones.

Tiempo de isquemia fría reducido. Dado que en general el tiempo de isquemia fría prolongado se ha asociado a un empeoramiento de la lesión por isquemia caliente y en consecuencia a un aumento de complicaciones postoperatorias, se intentará reducir al mínimo, no debiendo superar las 10 horas.

B. Evolución analítica durante la PNR

Es importante estabilizar el flujo y las presiones de perfusión durante la PNR. De la misma manera, el hematocrito/hemoglobina, el pH y la gasometría se mantendrán dentro de los límites establecidos.

Para garantizar una adecuada perfusión hepática, el flujo de la bomba debe mantenerse por encima de 1,7 L/min, manteniendo las presiones de perfusión en 60 mm Hg, el pH de 7 a 7,4, la temperatura controlada por intercambiador estable a 37°C, la pO₂ de 100-150 mmHg y

el Hematocrito superior a 20%. Coincidiendo con el inicio de la perfusión se extrae la primera (analítica 0) y posteriormente se repetirán cada 20 min.

La duración de la PNR debe ser lo mas próxima posible a dos horas.

Consideramos predictor de buena función del injerto el que las transaminasas no superen en tres veces el limite normal, al inicio de la PNR, y en cuatro veces al final de esta. Superar estos límites conllevaría rechazar el órgano y la consecuente finalización de la extracción hepática. Además, controlamos la evolución del lactato en sangre durante la PNR. Consideramos aceptables cifras normales de lactato (hasta 2 mmol/L) o cifras que, no siendo normales, muestren una curva descendente durante la PNR. Aun así, una elevación progresiva del lactato o el que se mantenga elevado durante la PNR no constituye, en si mismo, un rechazo directo del injerto hepático, sino que se valorará individualmente teniendo en cuenta el resto de los factores de validación.

C. Valoración macroscópica / microscópica

El aspecto macroscópico del hígado, así como la buena perfusión del injerto son clave en la valoración de la viabilidad del injerto hepático.

Durante la PNR, la primera valoración se realizará previa a la perfusión fría, como en la DME. Se debe valorar el aspecto general del hígado: la presencia de bordes agudos o romos, la homogeneidad, la existencia de lesiones sospechosas, la consistencia del parénquima para descartar la fibrosis, y la presencia o no de esteatosis. Por protocolo, no se realizan biopsias de rutina durante la extracción. Se considera aceptable la presencia de esteatosis macrovacuolar hasta un 50%⁹². La estimación de esta se realiza mediante la exploración

visual del injerto por el cirujano extractor. En caso de dudas en la cuantificación de la esteatosis, en la presencia o no de fibrosis o en cualquier otro factor que pudiera influir en la validación del órgano, se realizaría una biopsia urgente, quedando supeditada la aceptación definitiva del injerto al resultado de la misma.

Además, es importante prestar especial atención a la vesícula y vía biliar, mas sensibles a la isquemia caliente. La vía biliar se debe seccionar precozmente para valorar su vascularización/sangrado así como explorar la presencia de placas de necrosis en la pared de la vía y de la vesícula biliar.

Tras la reperfusión en frío, se realiza una segunda valoración de la viabilidad del injerto prestando especial atención a la homogeneidad de la perfusión y a la consistencia del hígado, y se extraen los órganos según técnica convencional.

5.3 Proceso de la DME

El donante ME esta considerado el donante estándar, tanto en nuestro protocolo como a nivel mundial. Este donante tiene la ventaja de tener diagnosticado el fallecimiento por criterios neurológicos, antes de considerarse potencial donante, y por lo tanto, se le puede realizar una extracción de órganos con corazón latiente y en una situación hemodinámicamente estable, evitando así los tiempos de isquemia caliente.

De acuerdo con nuestro protocolo, consideramos donante ME hepático a cualquier potencial donante en situación de ME, con los mismos criterios que la DAC:

- Independientemente de la edad
- En ausencia de contraindicaciones generales ni específicas para la donación hepática:
 - Proceso neoplásico en los últimos cinco años excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma y los tumores primarios cerebrales a excepción del linfoma cerebral primario.
 - Infección activa sistémica no controlada.
 - Infección VIH.
 - Enfermedades producidas por priones (Creutzfeldt-Jacob).

La técnica de extracción hepática esta también estandarizada. Mediante un abordaje por esternolaparotomía media se realiza una técnica clásica de extracción multiorgánica, tal y como fue descrita por Starzl en 1984⁹³. Se realiza perfusión dual con 1000 ml por vena mesentérica inferior y 1500 ml por aorta, con solución de preservación fría Celsior © a 4°C y posteriormente, el hígado se almacena en frío (próximo a 4°C) hasta su posterior implante en el receptor.

La aceptación definitiva del injerto se realiza tras la exploración visual de este, antes y después de la perfusión, utilizando los mismos criterios descritos previamente para los donantes DAC. De la misma manera, no realizamos biopsias de rutina que se podrán plantear ante la presencia de dudas durante la exploración y validación.

5.4 Selección de los receptores

La asignación de órganos se ha basado en el sistema MELD, la puntuación de Child-Pugh y el tiempo en lista de espera, en ambos grupos por igual. Eso significa que no se han seleccionado receptores de mayor o menor riesgo para ninguno de los grupos de donantes. De hecho, hemos realizado e incluido en el estudio las insuficiencias hepáticas agudas con indicación de trasplante urgente, los retrasplantes y los dobles trasplantes hepático-renales. Tampoco hemos excluido indicación alguna, habiendo realizado TH en colangitis esclerosante primaria, en ambos grupos.

5.5 Técnica quirúrgica en el receptor

La técnica quirúrgica realizada en el trasplante fue similar en ambos grupos. Tras la sección de las estructuras vasculares del hilio hepático realizamos una hepatectomía total con preservación de la vena cava (piggy-back), sin derivación portocava. Continuamos con el implante hepático ortotópico con anastomosis venosas y arteriales estándar. Durante el implante y mientras se realizan las anastomosis venosas, lavamos el injerto hepático con 1500 ml de suero Ringer-lactato. Una vez finalizadas las anastomosis vasculares, se realiza una reperfusión secuencial del injerto (primero portal y luego arterial). Sistemáticamente se controla la existencia y calidad de los flujos arteriales y venosos mediante el medidor de flujos (Medistin® veriQ3), inmediatamente tras la reperfusión del injerto y posteriormente al final del trasplante, justo después de la anastomosis biliar. Finalmente, para la reconstrucción de la vía biliar llevamos a cabo una coledococoledocostomía termino-terminal sobre un tubo en T de goma de 2,5 F, extraído por contraincisión en el colédoco del receptor⁹⁴. En los casos en los que la indicación fue la colangitis esclerosante primaria,

la reconstrucción biliar se realizó mediante hepaticoyeyunostomia termino lateral con asa en Y de Roux.

Previo al cierre de la laparotomía, se tomó una biopsia hepática en cuña para su posterior análisis (cuña postreperfusion).

5.6 Seguimiento postoperatorio

Una vez finalizado el trasplante, los pacientes ingresan en la Unidad de Anestesia y Reanimación, donde son extubados y en donde se controlan diariamente los parámetros clínico-hemodinámicos y la función hepática y renal. Cuando estos son estables, el paciente pasa a planta donde se le realizan controles analíticos de la función hepática y renal, y niveles de tacrolimus cada 48 horas, hasta el alta hospitalaria. Así mismo, para confirmar la permeabilidad de los vasos del hilio hepático y de las venas suprahepaticas, se realiza un Eco-doppler de control a las 48 horas y al séptimo día del trasplante. Aunque con la Eco-doppler valoramos todas la estructuras vasculares, por su trascendencia, prestamos especial atención a las ondas y velocidades en la arteria hepática. Desde el punto de vista arterial, consideramos Eco-doppler patológico a la ausencia de ondas doppler arteriales, el aumento de las velocidades picosistolicas, el descenso en las resistencias en la arteria y la presencia de una onda de tipo parvus tardus (Índice de resistencia menor de 0.5 y tiempo de aceleración mayor a 0,08 segundos)⁹⁵. Si ambos Eco-doppler son normales, el paciente puede ser dado de alta sin mas pruebas de imagen. En caso de Eco-doppler patológico, se confirmaría con un angio-TAC y posteriormente se realizaría una arteriografía para valorar la gravedad y la posibilidad de tratamiento angiográfico. Una vez dado de alta, se realizará Eco-doppler a los seis meses y angio-TAC anual, salvo que precise un control mas estricto⁹⁶.

En algunos casos seleccionados establecemos un protocolo de “arteria de riesgo” con un seguimiento mas intensivo de la permeabilidad arterial. Estarían incluidos en este protocolo todas las arterias con reconstrucción arterial en banco, todas aquellas en las que el cirujano responsable considere que tienen mas riesgo de trombosis que lo normal (mala calidad de las arterias, malos flujos en quirófano, trombosis repermeabilizada quirúrgicamente,...) y siempre que las primeras Eco-doppler hayan sido patológicas. El objetivo es identificar precozmente las estenosis/trombosis arteriales para poder actuar sobre ellas angiograficamente, tratando de evitar así la perdida del injerto⁹⁶. En caso de identificar una arteria de riesgo realizamos una Eco-doppler a las 24 horas, posteriormente cada 72 horas durante las primeras dos semanas, pasando a uno a la semana hasta completar el mes y por último, uno cada quince días hasta los tres meses. Si todas las Eco-doppler fuesen normales pasaríamos al control estándar de seguimiento. Además antiagregamos, con 100 mg de acido acetilsalicílico, a todos los pacientes del protocolo, durante mínimo 6 meses.

Para el control de la vía biliar realizamos una colangiografía trans-Kehr a la semana del trasplante, repitiéndose tres meses después, justo antes de la retirada definitiva del tubo de Kehr. Para realizar esta última, los pacientes ingresan 24 horas y se aprovecha para realizar un control analítico, con Eco-doppler y consulta con los hepatólogos⁹⁴. Tras la retirada del tubo de Kehr, la integridad de la vía biliar se vigila mediante controles analíticos de las enzimas de colostasis. En caso de sospecha o cuadro compatible con colangitis, alteración del patrón de colostasis o dudas en la colangiografía trans-Kehr se realizaría una colangioRMN.

Nuestro protocolo inmunosupresor estándar para los receptores de donantes ME esta basado en la triple terapia con tacrolimus de liberación prolongada (Advagraf[®]) “de novo”, mofetil micofenolato y esteroides⁹⁷. En pacientes con disfunción renal previa al trasplante, o que

presentan mala función renal durante la cirugía, o con alto riesgo de fracaso renal tras la misma, la inmunosupresión inicial se realiza con anticuerpos monoclonales (basiliximab-Simulect®) combinados con mofetil micofenolato y esteroides. La introducción del tacrolimus se retrasa hasta que se normaliza la función renal. Dado que en la bibliografía existente hasta el momento del comienzo del protocolo, la DAC se asociaba de forma importante a disfunción renal postrasplante, al inicio del estudio todos los receptores de donantes DAC fueron inmunosuprimidos con basiliximab e introducción tardía del tacrolimus. Sin embargo, debido a que en la evolución del programa no vimos cambios significativos en la función renal, decidimos unificar la inmunosupresión tal y como venía determinada en el protocolo estándar, dejando el basiliximab para casos seleccionados, al igual que en los donantes ME.

5.7 Definición de las variables a estudio

VARIABLES DE LA DONACIÓN

Donante potencial: Paciente en situación de muerte encefálica o en situación clínica de mal pronóstico al que se va a realizar una LTSV, sin contraindicaciones para la donación hepática y que él o sus familiares han firmado los consentimientos informados para la donación.

Donante ME: Donante potencial en situación clínica de muerte encefálica.

Donante DAC: Donante potencial al que se va a realizar una LTSV.

Rentabilidad de la donación: número de injertos hepáticos implantados en relación al número de veces que se activa el protocolo de donación hepática. El protocolo de donación se activa en el momento que el coordinador de trasplantes informa al cirujano responsable de la presencia de un potencial donante hepático .

Variables donante/ receptor

Edad del donante-receptor: años

Genero donante-receptor: hombre/mujer

Índice de masa corporal: Relación entre el peso y la altura de acuerdo a la fórmula: peso (kg)/talla (m²). Consideramos desnutrición <18,50, normopeso 18,50 – 24,99, sobrepeso ≥25,00 y obesidad ≥30,00 kg/ m²

Índice de riesgo de donación UK: clasificación de los TH con donantes DAC con el objetivo de estimar el riesgo de fallo primario del injerto, basados en parámetros tanto del donante y del receptor, como de la preservación. Divide a los trasplantes hepáticos en: bajo riesgo (<5 puntos), alto riesgo (5 a 10 puntos) y fútiles (>10 puntos)⁹⁸.

Estancia en unidades de cuidados intensivos (UCI): Días que transcurren desde el final del trasplante hasta el ingreso en planta.

Estancia hospitalaria: Días que transcurren desde el final del trasplante hasta que es dado de alta del hospital (incluyendo la estancia en UCI).

Esteatosis hepática: Presencia en la biopsia hepática de infiltración grasa citoplasmática macrovacuolar. Se clasifica en leve (< 30%), moderada (30-60 %) y severa (>60%).

MELD score (Model for End-stage Liver Disease): Modelo matemático de valoración de gravedad de pacientes en situación de insuficiencia hepática. Calculado en base a la siguiente ecuación:

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{Bilirrubina} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) + 11.2 \log_e \text{INR} + \\ 9.57 \log_e \text{Creatinina} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) + 6.4$$

Tiempos de preservación

Tiempo de isquemia caliente total: el tiempo desde la LTSV hasta el inicio de la PNR, en el donante DAC.

Tiempo de isquemia caliente funcional: el tiempo desde que se produce el primer episodio de TA < a 60 mm Hg, determinado por monitorización arterial, hasta el inicio de la PNR, en el donante DAC.

Tiempo de isquemia fría:

DAC: tiempo desde el final de la PNR e inicio de la perfusión fría, hasta el implante y desclampaje en el receptor.

DME: Tiempo desde el clampaje aórtico en el donante e inicio de la perfusión fría hasta el implante y desclampaje en el receptor.

Tiempo de preservación PNR: Tiempo desde el inicio de las PNR hasta el inicio de la perfusión fría.

Variables intraoperatorias

Fibrinólisis: Descenso de los niveles normales de fibrinógeno, tras la reperfusión del injerto hepático, diagnosticada mediante tromboelastometría rotacional (ROTEM).

Síndrome postreperfusion (SPR): Disminución de la presión arterial media, mínimo un 30%, dentro de los 5 minutos posteriores al desclampaje y que dura al menos 1 minuto⁹⁹.

Tiempo de cirugía: Duración en minutos del periodo comprendido desde el inicio de la laparotomía en el trasplante hasta el cierre completo de la misma.

Necesidades transfusionales: Unidades de transfusión de concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y/o plaquetas requeridos durante el tiempo de la cirugía.

Variables postoperatorias

Pico de Alanin-transaminasa (ALT): Nivel máximo de ALT (U/L) detectado durante los primeros 7 días del postrasplante.

Disfunción precoz del injerto (DPI): Definida de acuerdo a los criterios de Olthoff como la presencia de una de los siguientes factores: bilirrubina ≥ 10 mg/dL o INR ≥ 1.6 , ambas al 7º día postoperatorio o ALT ≥ 2000 U/L durante los primeros 7 días del postrasplante¹⁰⁰.

Además, graduamos la disfunción del injerto en leve (I-II), moderada (III) y grave (IV), en función de los grados definidos por el grupo de Toronto¹⁰¹. (Tabla 2)

Tabla 2: Grados de disfunción precoz del injerto, definidos por el grupo de Toronto

Grado DPI	I	II	III	IV
AST (U/L)	<1000	> 1000	> 2500	> 2500
Producción de bilis (mL/día)	>40	>40	<40	0
Coagulopatía	Leve INR < 2	Leve INR <2	Moderada INR 2-2,5	Grave INR >2,5

Insuficiencia renal aguda postrasplante: Definida en función de la clasificación KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), durante el primer mes postrasplante¹⁰², como un incremento en la creatinina sérica en mas de 1,5 veces respecto el valor de la creatinina basal.

Rechazo celular agudo: Probado mediante biopsia hepática de acuerdo a los criterios de Banff y el RAI score para rechazo celular agudo^{103,104}.

Fuga peri-Kehr: Presencia de fuga de contraste por el orificio de salida del Kehr durante la colangiografía trans-Kehr.

Trombosis arteria hepática (TAH): Cierre completo de la arteria hepática en el postrasplante, diagnosticado por angio-TAC.

Estenosis arterial (EA): Estrechamiento significativo (mayor a un 50 %) de la arteria hepática en la anastomosis o fuera de ella debido a giros o malposiciones, diagnosticado mediante angio-TAC.

Fallo primario del injerto: Ausencia de función del injerto diagnosticada durante los primeros siete días postrasplante, en ausencia de trombosis arterial, y que conlleva al retrasplante precoz o el éxitus del paciente

Variables del seguimiento

Estenosis de la anastomosis biliar: Existencia mediante técnica de imagen (colangiografía o colangiografía trans-Kehr), de un estrechamiento de la anastomosis biliar con dilatación preanastomótica.

Peritonitis biliar: Presencia de bilis libre en el interior de la cavidad abdominal, como consecuencia de un problema en la anastomosis biliar y que requiere de actuación/reintervención urgente.

Colangiopatía isquémica (CI) Existencia de una o varias estenosis en la vía biliar intra o extrahepática no anastomótica, en presencia de una arteria hepática permeable, y confirmado mediante una colangiografía trans-Kehr o una colangiografía⁸¹⁻⁸³.

Perdida del injerto: Ausencia de función del injerto hepático en cualquier momento del seguimiento del paciente, incluyendo la muerte del paciente por causas ajenas al hígado (tumores de novo, traumatismos, infecciones,...).

Perdida del injerto censurada: Ausencia de función del injerto hepático en cualquier momento del seguimiento del paciente, excluyendo la muerte del paciente por causas ajenas al hígado.

Retrasplante: Necesidad de un nuevo trasplante hepático por disfunción/fallo del anterior. Se considera precoz cuando acontece en el primer mes y tardío cuando es posterior a este periodo.

Supervivencia global del injerto: Tiempo en días transcurrido desde el trasplante hasta la pérdida del injerto.

Supervivencia censurada del injerto: Tiempo en días transcurrido desde el trasplante hasta la pérdida del injerto por causa hepática (disfunción, rechazo crónico, trombosis vasculares,...) excluyendo las causas ajenas al hígado.

Supervivencia del paciente: Tiempo en días transcurrido desde el trasplante hasta el éxitus del paciente o la pérdida en el seguimiento

5.8 Recogida de datos

La recogida de datos de los donantes DAC se ha realizado de forma prospectiva desde el inicio del programa en enero de 2015.

La recogida de datos de los donantes en ME ha realizado de forma retrospectiva, una vez identificados los dos controles emparejados con cada donante DA.

5.9 Estudio estadístico

El emparejamiento 1:2 se ha realizado con el programa IBM SPSS versión 24 (IBM Corporation Armonk, Nueva York, EE. UU.).

Los datos se han analizado con el software estadístico R (versión 3.6.2) (R: Un lenguaje y un entorno para la computación estadística. R Foundation para Computación Estadística, Viena, Austria).

Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes, las variables continuas con distribución normal se presentan como media y desviación estándar y las variables no normales se describen como medianas con rango intercuartílico.

Se realizó un estudio bivariante y multivariante incluyendo las variables con significación estadística o aquellas que tendían a la significación.

La significación estadística se ha establecido con $p \leq 0,05$.

Las diferencias entre variables categóricas se han evaluado con una prueba de Chi-cuadrado, y entre variables continuas con la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según la distribución de la muestra.

La supervivencia se ha analizado con las curvas de Kaplan-Meier y las diferencias entre curvas se ha realizado mediante la prueba de rango logarítmico.

6. Resultados

6. RESULTADOS

Durante el período de estudio se exploraron en quirófano 493 donantes hepáticos potenciales (Fig. 19). De ellos , 133(27%) eran donantes DAC, mientras que 360 (73%) eran donantes en ME. A lo largo de las diferentes fases del proceso de validación de los injertos hepáticos, se rechazaron 23(17%) donantes DAC y 47(13%) donantes en ME. Por lo tanto, 110(83%) injertos hepáticos de donantes DAC y 313(87%) de donantes en ME fueron aceptados para el trasplante. Del total de hígados aceptados (423), 66 órganos validos (16 % del total) fueron enviados a otros centros nacionales de trasplante debido a la presencia de una urgencia 0 (United Network for Organ Sharing, E-1) en dichos centros, o a la falta de un receptor apropiado en nuestra lista. Todos ellos fueron implantados. De estos 66 órganos enviados fuera, 10 (15%) eran DAC y 58 (18%) eran DME.

Por lo tanto, durante el periodo de estudio se realizaron en nuestro hospital 100 trasplantes hepáticos con donantes DAC (casos) y 257 con donantes en ME. De estos últimos, y de acuerdo a los criterios de emparejamiento establecidos, se seleccionaron los 200 controles emparejados (controles) (Fig.19).

La rentabilidad media del programa de trasplante hepático con donantes DAC, entendida como el porcentaje de injertos hepáticos aceptados respecto de los potenciales donantes valorados, fue del 83%, siendo comparable a la del programa en ME que fue del 87%.

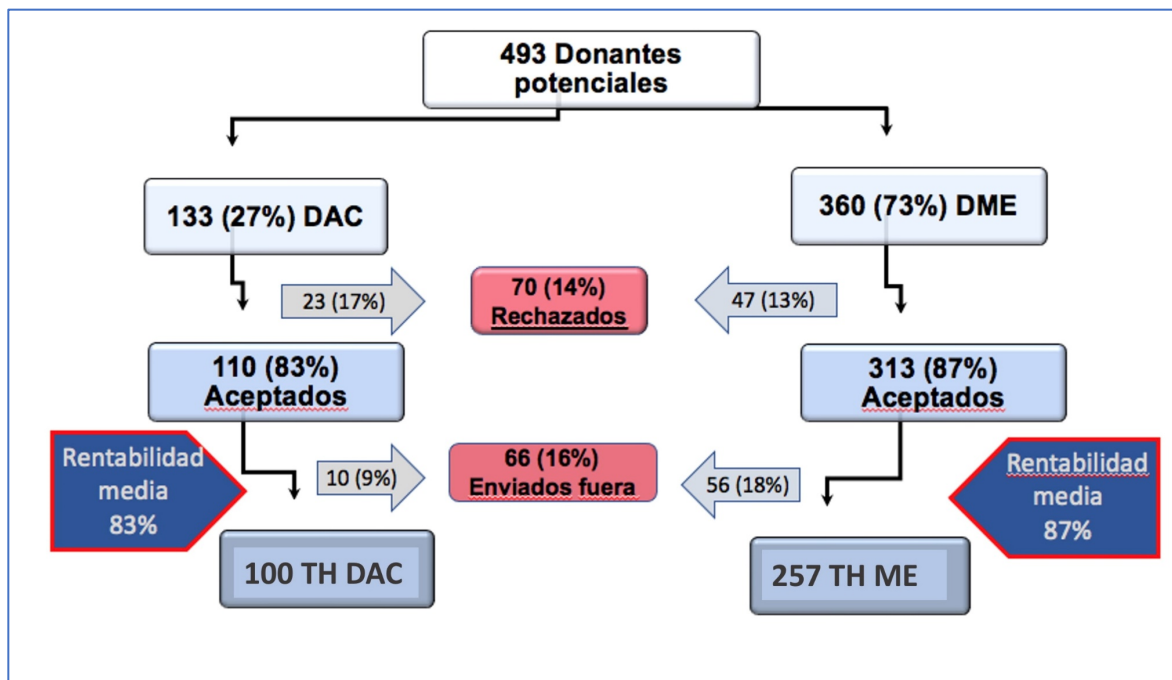


Figura 19: Manejo de los donantes potenciales durante el periodo de estudio.

Las causas mas frecuentes de rechazo del injerto, en los donantes DAC fueron, el mal aspecto macroscópico del hígado, valorado por un cirujano con experiencia en la extracción hepática, la presencia de tumores incidentales diagnosticados durante el proceso extracción y la elevación de las transaminasas durante la PNR.

Las razones que llevaron al rechazo de los injertos hepáticos en DAC se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3: Evolución e la donación DAC durante el periodo de estudio y causas de rechazo.

Total TH	Donantes DAC	TH DAC (% sobre total)	DAC enviado fuera	DAC rechazados	Razones de rechazo
<u>2015</u> 81 TH	15	9 <u>(11%)</u>	-	6 (40%)	- 2 superan limite ALT - 1 mal aspecto macroscópico* - 1 fallo técnico PNR - 2 cáncer incidental
<u>2016</u> 87 TH	27	23 <u>(26%)</u>	-	4 (15%)	- 4 mal aspecto macroscópico*
<u>2017</u> 75 TH	27	22 <u>(29%)</u>	1 (4%)	4 (15%)	- 2 mal aspecto macroscópico* - 1 superan limite ALT -1 esteatosis moderada**
<u>2018</u> 75 TH	42	30 <u>(40%)</u>	7 (17%)	5 (12%)	- 2 cáncer incidental - 2 mal aspecto macroscópico* - 1 fibrosis en biopsia
<u>Junio 2019</u> 39 TH	22	16 <u>(41%)</u>	2 (9%)	4 (18%)	- 2 superan limite ALT - 1 cáncer incidental - 1 necrosis de vesícula biliar
<u>Total</u> 357 TH	133	100 <u>(28%)</u>	10 (8%)	23 (17%)	

Frecuencias (porcentajes); * Exploración de cirujano experto en extracciones ; **Biopsia: esteatosis macrovacuolar mayor al 50%.

Durante la PNR, monitorizamos la evolución de las transaminasas y el lactato al inicio de la perfusión (minuto 0) y a los 20, 40 y 60 minutos posteriores. La mayoría de los donantes mantuvieron los niveles de transaminasas estables y el lactato con cierta tendencia a la disminución (Fig.20). Solo en tres casos los niveles de transaminasas aumentaron

progresivamente, superando el límite de 4 veces establecido. Estos tres casos fueron rechazados para el trasplante. Ningún hígado fue rechazado por elevación aislada del lactato.

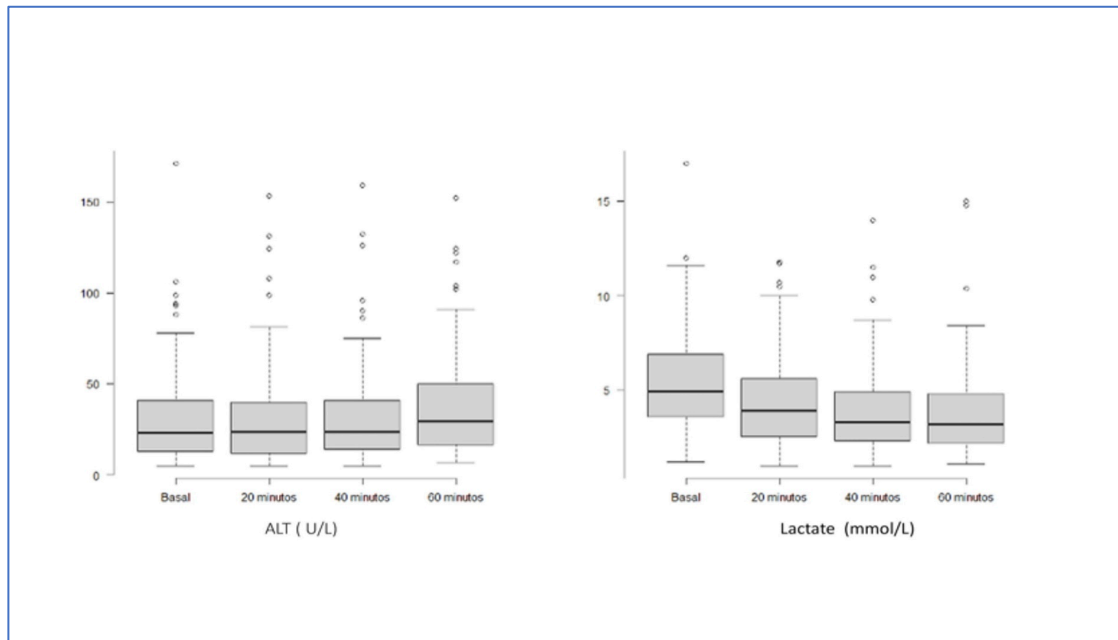


Figura 20: Evolución de ALT y Lactato durante NRP.

Hay que destacar que solo un donante fue rechazado por problemas técnicos durante la PNR, ocurriendo durante el primer año de experiencia y que, en ningún caso hubo problemas importantes en la canulación que derivasen en la pérdida de un donante.

Aunque durante el periodo de estudio únicamente el 28% de los TH se llevaron a cabo con donantes DAC, tal y como se muestra en la tabla 3, la evolución y adquisición de consistencia y confianza del programa fue progresiva. Así, en el año 2015 el 11 % de los TH se realizaron con donantes DAC y progresivamente, esta cifra fue creciendo hasta que en el año 2019 constituyó el 41% del total de TH realizados.

6.1 Características de los donantes

Las características demográficas y clínicas de los donantes se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Características demográficas y clínicas de los donantes. Análisis univariante DAC/ME.

	DAC	ME	p
	n=100	n=200	
Edad (años)	62 [53; 69]	62 [50,8; 72]	0,673
Edad categorizada:			0,650
≤ 65 años	60 (60%)	113 (56,5%)	
>65 años	40 (40%)	87 (43,5%)	
Genero:			0,310
Masculino	33 (33,3%)	94 (47,2%)	
Femenino	66 (66,7%)	105 (52,8%)	
Índice masa corporal:	26.0 [23; 29,1]	25.9 [24,2; 28,1]	0,797
Causa de fallecimiento:			<0,001
-ACV	38 (38%)	150 (75%)	
-Anoxia cerebral	35 (35%)	20 (10%)	
-Traumatismo craneoencefálico	8 (8%)	30 (15%)	
-Insuficiencia respiratoria	19 (19%)	0	
Estancia UCI (días)	7 [4; 12]	2 [1; 4]	<0,001
Inotrópicos	43 (43%)	133 (67,2%)	<0,001
Sodio (meq/L)	142 [140; 145]	147 [143; 152]	<0,001
Esteatosis	11 (11,1%)	51 (25,6%)	0,006
leve / moderada	11 / 0	50 / 1	

Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]; ACV accidente cerebro-vascular.; UCI unidad de cuidados intensivos;.

En ella podemos ver que, en general, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de donantes. Sin embargo, el manejo en la UCI fue diferente, ya que los donantes DAC tuvieron una necesidad de inotrópicos significativamente menor, mejor control del sodio y estancias mas largas en UCI (7 días frente a 2)($p < 0,001$) frente a los donantes ME. El numero de donantes con esteatosis fue mayor entre los donantes ME (25,6% vs. 11%) ($p = 0,006$), aunque fue leve en todos los casos excepto en uno, que fue moderada.

La causa de muerte de los donantes también fue diferente entre los dos grupos (Fig.21). Aunque los accidentes cerebrovasculares (ACV) fueron la causa mas importante de fallecimiento en ambos grupos de donantes, en los de ME supuso un 73,9% frente al 38% en los DAC. Compensatoriamente, en los donantes DAC hubo un crecimiento importante de las lesiones anóxicas cerebrales (35%) y la aparición de un nuevo grupo de donantes que no entran en ME y por lo tanto son exclusivos de la DAC como son los donantes fallecidos por insuficiencia respiratoria: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que supusieron un 19% del global de los donantes DAC.

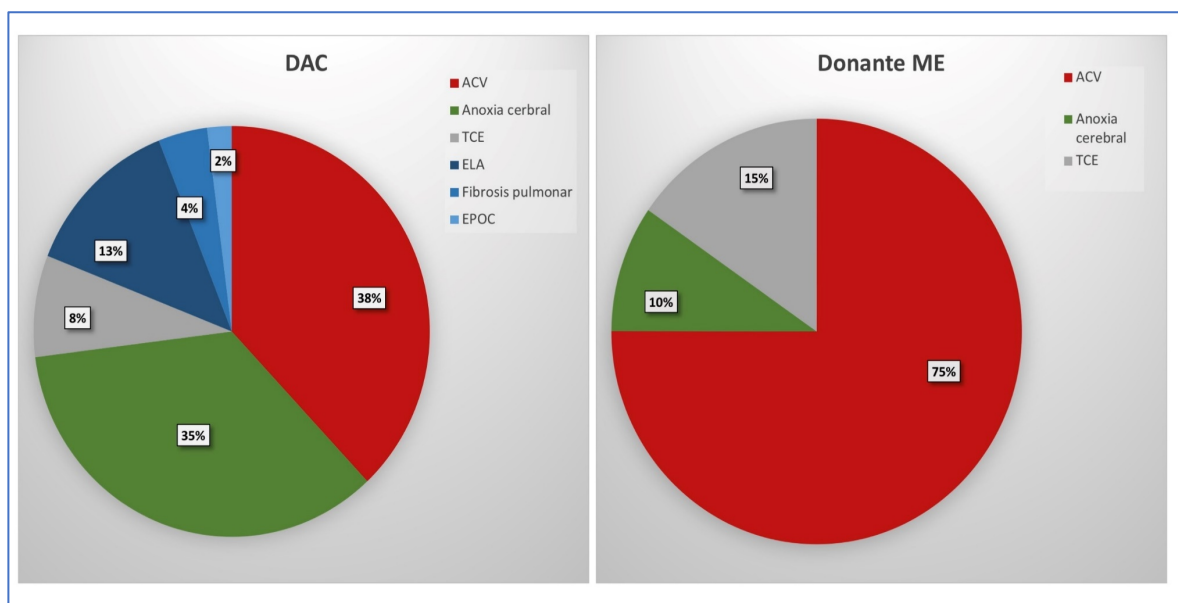


Figura 21: Causas de fallecimiento del donante.

6.2 Tiempos de isquemia/ preservación en DAC.

En todos los casos incluidos en el estudio se cumplieron los tiempos de isquemia establecidos en el protocolo de DAC, no habiendo ningún caso (ni aceptado, ni rechazado) en el que se superasen los tiempos de isquemia caliente establecidos.

Tal y como se muestra en la figura 22, la mediana de TICT fue de 13 [8; 18,1] minutos, la de TICF fue de 10 [8,5; 12,2] minutos, la duración de la PNR fue de 121 [118; 128] minutos y la mediana de TIF de 274 [241; 311] minutos

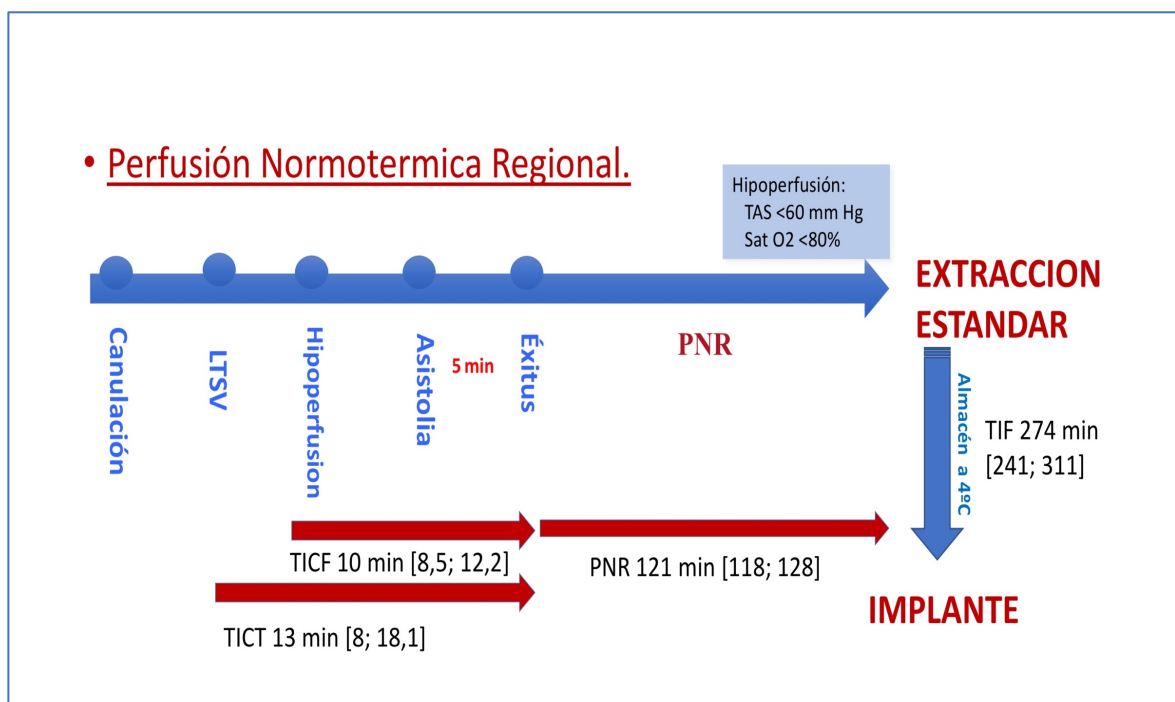


Figura 22: Mediana [rango intercuartílico] de los tiempos asociados a la donación DAC.

6.3 Características de los receptores

Los datos recogidos de los receptores se muestran la tabla 5.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de receptores y la mediana de MELD score fue de 12 en ambos casos. Hay que destacar que se realizaron 6 trasplantes combinados hepático-renales y 3 retrasplantes con donantes DAC: uno urgente en un paciente en situación anhepática y portocava por un fallo primario del injerto y dos diferidos en el tiempo: una disfunción del injerto y una recidiva de la colangitis esclerosante primaria (CEP).

Tabla 5: Características demográficas de los receptores. Análisis univariante DAC/ ME.

	DAC	ME	p
	n=100	n=200	
Edad (años)	59 [54; 64]	58 [53; 64]	0,795
Género:			0,735
Femenino	25 (25%)	45 (22,5%)	
Masculino	75 (75%)	155 (77,5%)	
Score MELD	12 [9; 18]	12 [9; 16]	0,634
Trasplante combinado Hepato-renal	6 (6%)	6 (3%)	0,348
Retrasplante	3 (3%)	17 (8,5%)	0,120
<u>Indicación de trasplante:</u>			
Cirrosis OH	48 (48.%)	78 (39%)	0,961
HCC	22 (22%)	36 (18%)	
Cirrosis VHC	31 (31%)	54 (27%)	0,129
HCC	17 (17%)	40 (20%)	
CEP	3 (3%)	5 (2,5%)	1,000
Otras	18 (18%)	63 (31,5%)	0,316
Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]; MELD model for end-stage liver disease; CEP colangitis esclerosante primaria; CHC carcinoma hepatocelular.			

Las indicaciones para el trasplante fueron también similares, siendo la más frecuente la cirrosis por hepatopatía alcohólica (OH) y en segundo lugar la cirrosis asociada al virus de Hepatitis C (VHC). En ambos grupos la presencia de CHC fue muy significativa (Fig.23).

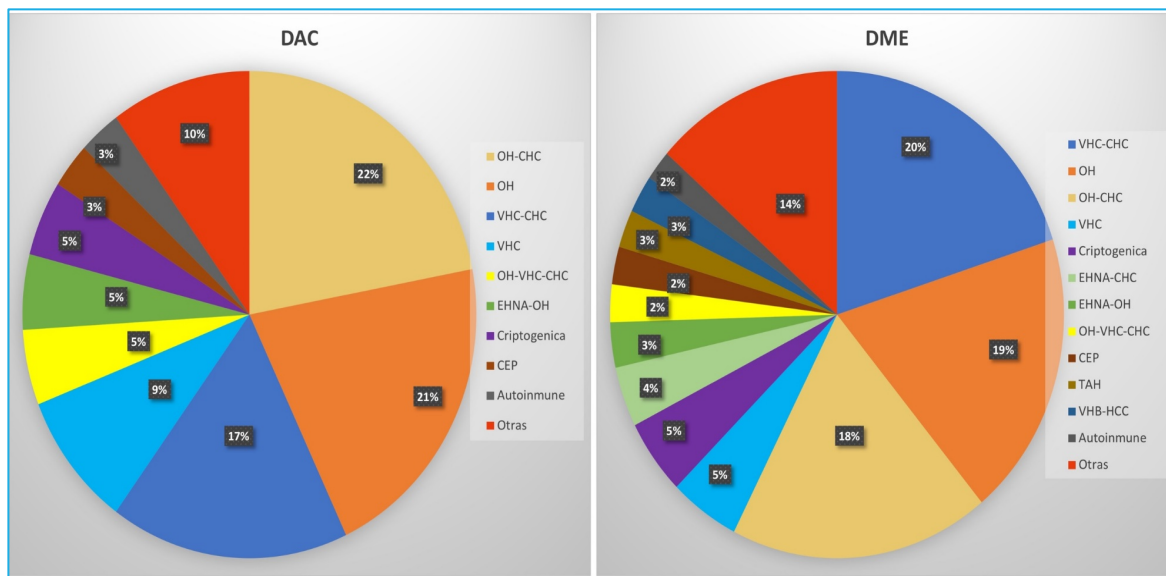


Figura 23: Causas de indicación de trasplante hepático.

6.4 Resultados perioperatorios

El tiempo de isquemia fría fue de 274 minutos en el grupo DAC y de 264 minutos en el grupo de ME y el tiempo total de cirugía fue de 222 y 227 minutos, respectivamente. Los porcentajes de fibrinólisis (13%) y de síndrome postreperfusion (11%) también fueron similares, no requiriendo prácticamente de transfusión de hemoderivados, en ninguno de los grupos.

Los datos perioperatorios estudiados en el análisis univariante no mostraron diferencia entre los dos grupos a estudio (Tabla 6).

Tabla 6: Resultados perioperatorios. Análisis univariante DAC/ ME.

	DAC	ME	p
	n=100	n=200	
Tiempo isquemia fría (minutos)	274 [241; 311]	264 [228; 340]	0,886
Tiempo de cirugía (minutos)	222 [200; 258]	227 [205; 257]	0,558
Fibrinólisis post-reperusión	13 (13,1%)	27 (13,5%)	1,000
Requerimientos transfusionales en quirófano:			
-Concentrado de hematíes (Unidades)	1 [0; 2,25]	0 [0; 2]	0,313
-Plaquetas (Unidades)	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,786
-Plasma fresco congelado (pool)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,871
Síndrome post-reperusión	11 (11%)	23 (11,5%)	1,000
Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]			

6.5 Postrasplante inmediato

Lo mas destacable del postrasplante inmediato, es que ningún paciente del grupo DAC desarrolló fallo primario del injerto y solamente 2 en el grupo de ME ($p = 0,564$) (Tabla 7).

Cuando analizamos el riesgo de perdida del injerto en el postrasplante inmediato con los donantes DAC en función del “UK risk score”, nos encontramos que un 72% de los trasplantes DAC fueron de bajo riesgo, un 25 % de alto riesgo y un 3% fútiles, siendo la puntuación media de riesgo de 5 [2,8; 6,0] (Tabla 8). Sin embargo, independientemente de la estimación del riesgo, ningún paciente desarrollo fallo primario del injerto.

Tabla 7: Complicaciones en el postrasplante inmediato. Análisis univariante DAC/ ME.

	DAC	ME	p
	n=100	n=200	
Fallo primario del injerto	0	2 (1%)	0,564
Disfunción precoz	19 (19,2%)	42 (21%)	0,832
ALT pico (U/L)	836 [573; 1422]	909 [454; 1725]	0,528
Insuficiencia renal aguda	19 (19,8%)	56 (29,3%)	0,112
Estancia en UCI (días)	4 [3; 5]	4 [3; 6]	0,855
Estancia hospitalaria (días)	14 [12; 22,5]	15 [12; 22]	0,622
Rechazo agudo por biopsia	5 (5,1%)	8 (4,1%)	0,747
Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico] ALT, Alanin transaminasa; UCI, unidad de cuidados intensivos			

Tabla 8: UK Donor Risk Index⁹⁸

		PARÁMETROS DE PUNTUACIÓN DEL DCD UK RISK SCORE:
	DAC	
	n=100	
Mediana	5,00 [2,75; 6]	<ul style="list-style-type: none"> • Edad del donante • IMC del donante, • TICF • TIF • Edad del receptor, • MELD score
Bajo riesgo	72 (72%)	
Alto riesgo	25 (25%)	
Fútil	3 (3%)	

De acuerdo con la clasificación de Olthoff, el 19 % de los trasplantes DAC y el 21% de los receptores ME desarrollaron disfunción precoz del injerto ($p = 0,832$)(Tabla 9). Sin embargo, según la clasificación de Toronto, en el 90 % de los DAC y en el 83 % de los receptores de ME, esta disfunción fue de carácter leve y se debió fundamentalmente al pico elevado de transaminasas en ambos grupos (Tabla 9). En el caso de los receptores DAC no hubo ningún caso de disfunción severa y solo un paciente en el grupo ME.

Tabla 9: Disfunción del injerto. Análisis univariante DAC/ DME

	DAC	ME	p
	n 100	n 200	
<u>Disfunción precoz (Olthoff)</u>	19 (19,2%)	42 (21%)	0,832
<u>Graduación de disfunción primaria (Toronto)*</u>	n 97*	n 195*	0,753
Leve	88 (90.7%)	162 (83%)	
I	54 (55,7%)	107 (55%)	
II	34 (35%)	55 (28%)	
Moderado (III)	9 (9,2%)	31 (15,9%)	
Severo (IV)	0	1 (0.5%)	
<u>Parámetros de la disfunción</u>			1,000
Nivel de transaminasas	100 (100%)	100 (100%)	
INR	0	0	
Producción de bilis	0	0	
*Se excluyen las hepaticoyunostomias y un FPI que se retrasplantó en las primeras 24 horas. frecuencias (porcentaje);			

Para aplicar la clasificación de Toronto hemos excluido las hepaticoyeyunostomias por no poder controlar la producción de bilis.

El pico de transaminasas fue algo mayor en el grupo de ME, aunque sin diferencias significativas (836 [573; 1422] en DAC vs. 909 [454; 1725] en DME).

En relación al desarrollo de insuficiencia renal aguda postrasplante, la incidencia fue mayor en el grupo de ME (29,3%) que en el de DAC (19,8%), aunque sin significación estadística ($p = 0,112$)(Tabla 7). Por ultimo, no encontramos diferencias en la tasa de rechazo celular agudo probado por biopsia, ni en los días de ingreso en UCI, ni en la estancia hospitalaria.

6.6 Complicaciones arteriales.

La tasa de complicaciones arteriales fue similar en ambos grupos (5% vs. 6%) ($p = 0,873$), siendo mas frecuentes en la fase precoz (durante los primeros 30 días) (Tabla 10). De hecho no se desarrollo ninguna complicación arterial tardía en el grupo de TH con donantes DAC.

Tabla 10: Complicaciones arteriales. Análisis univariante DAC/ ME.

	DAC	ME	p
	n=100	n=200	
<u>Complicaciones arteriales</u>	5 (5%)	12 (6%)	0,873
<u>Precoces</u>	5 (5%)	8 (4%)	
Trombosis arteria hepática	1 (1%)	3 (1,5%)	1,000
Estenosis (≥50%)	4 (4%)	5 (2,5%)	
<u>Tardías</u>	0	4 (2%)	
Estenosis (≥50%)	-	4 (2%)	
Frecuencias (porcentaje)			

En la tabla 11 podemos observar las complicaciones arteriales detalladas por paciente

Tabla 11: Complicaciones arteriales detalladas.

	Protocolo art-riesgo	Tipo	Tiempo diagnostico	Doppler 48 h	Doppler 7 día	Angio-TAC*	Tratamiento	Evolución
DAC 1	NO	Estenosis	7 día	Ø	P-T	75%	Stent	TAH
DAC 2	NO	Estenosis	1 mes	Ø	Ø	70%	Stent	Estenosis biliar
DAC 3	SI	Estenosis	1 mes	Ø	Ø	80%	Stent	Buena
DAC 4	SI	Estenosis	15 días	Ø	Ø	50%	Stent	Estenosis biliar
DAC 5	SI	TAH	2 día	Ausencia ondas	-	TAH	Re-TH	Buena
DME 1	NO	Estenosis	7 día	Ø	Aumento velocidad	75%	Stent	Buena
DME 2	NO	TAH	2 día	Ausencia ondas	-	TAH	Re-TH	Buena
DME 3	NO	Estenosis	7 día	Bajas resistencia	Bajas resistencia	50%	Control	Buena
DME 4	SI	TAH	7 día	Ø	Ausencia ondas	TAH	Stent	Buena
DME 5	SI	Estenosis	2 día	Estenosis 50%	-	50%	Stent	Buena
DME 6	SI	Estenosis AHD	2 día	P-T	P-T	Estenosis AHD	Control	Buena
DME 7	SI	TAH	4 día	Ø	Ausencia ondas	TAH	Re-TH	Buena
DME 8	SI	Estenosis	7 día	Ø	P-T	40-50%	Control	Buena
DME 9	NO	Estenosis	3 meses	Ø	Ø	90%	Stent	Buena
DME 10	NO	Robo de esplénica	4 meses	Ø	Ø	Art filiforme	EAE	Buena
DME 11	SI	Estenosis	2 meses	Ø	Ø	50%	Control	Buena
DME 12	SI	Estenosis	2 meses	Ø	Ø	Estenosis	Control	Buena

P-T. Parvus-Tardus: Onda con índice de resistencia menor de 0.5 y aceleración mayor a 0.08; TAH: trombosis de arteria hepática; EAE. Embolización arteria esplénica; AHD, arteria hepática derecha; *Grado de estenosis presentado como frecuencias (porcentaje) cuando conocido, Ø Normal

La complicación mas frecuente fue la estenosis en el área de la anastomosis, considerando como tal la afectación de mínimo el 50% de la luz interna del vaso. La tasa de trombosis de arteria hepática fue del 1% en el grupo DAC y del 1.5% en el ME ($p = 1,000$) (Tabla 10). En el grupo de receptores DAC, nuestro programa de seguimiento estándar con Eco-doppler solo fue capaz de diagnosticar la complicación arterial en dos de los cinco casos (40%). En los otros tres, las ondas no presentaron patología y fueron diagnosticadas finalmente por angio-TAC. De las cinco complicaciones, 4 fueron tratadas mediante stent intraarterial por angiografía y uno requirió retrasplante. Hay que mencionar que en el grupo DAC, 3 de las 5 complicaciones arteriales (60%) estaban incluidas en el protocolo de arteria de riesgo.

En el caso de los donantes en ME, el sistema de seguimiento estándar con Eco-doppler detectó alteraciones en las ondas en 8 de 12 casos (66%). las Eco-doppler fueron patológicos en todos los casos en los que se diagnosticó patología arterial precoz, aunque posteriormente se confirmaron con un angio-TAC. En el caso de las complicaciones tardías, los Eco-doppler no fueron eficaces en la sospecha, ni siquiera en los casos que continuaban con controles por estar en programa de arteria de riesgo, y el diagnostico se realizó mediante angio-TAC. Respecto al tratamiento, del total de las complicaciones arteriales en este grupo, cinco (41,6%) no se trataron y se dejaron a control evolucionando satisfactoriamente. Estas se corresponden con las estenosis del 50 % y las de afectación a arterias lobares.

El porcentaje de pacientes incluidos en el protocolo de arteria de riesgo fue similar al del grupo DAC (7 de 12, 58%).

6.7 Complicaciones biliares.

La tasa de complicaciones biliares fue también similar entre ambos grupos (5% vs. 6%) (p = 0,897) (Tabla 12).

Lo mas destacable es que no se desarrolló ningún caso de CI ni en el grupo DAC ni en el de ME.

Tabla 12: Complicaciones biliares. Análisis univariante DAC/ ME.

	DAC	ME	p
	n 100	n 200	
Complicaciones biliares	5 (5%)	12 (6%)	0,897
<u>Precoces (ingreso)</u>	3 (3%)	6 (3%)	
Fuga peri-Kehr	2 (2.%)	5 (2,5%)	
Peritonitis biliar	1 (1.%)	1 (0,5%)	
<u>Tardías (3 meses)</u>	2 (2%)	6 (3%)	
Estenosis anastomosis	2 (2.%)	6 (3%)	
Colangiopatía isquémica	0	0	
Frecuencias (porcentaje)			

La complicación precoz mas frecuente fue la fuga peri-Kehr en ambos grupos. Cuando analizamos detalladamente las complicaciones precoces, observamos que a excepción de una, todas las fugas peri-Kehr se trataron mediante la apertura del Kehr por un espacio de tiempo de entre 5 a 13 días en función de la intensidad de la fuga (Tabla 13). Antes del cierre del Kehr y para confirmar la completa resolución de la fuga, se les realizó una nueva colangiografía trans-Kehr. En un caso, dada la importancia de la fuga de contraste, optamos por la realización directamente de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tabla 13: Complicaciones biliares detalladas

	Tipo	Tiempo trasplante	Colangio TK 7días	Colangio TK 3meses	Clínica	Tratamiento	Evolución	Factores asociado
DAC	Peritonitis biliar	5 días	-- (H-Y)	-- (H-Y)	Dolor abdominal	Laparotomía drenajes	Estenosis subclínica	H-Y
DAC	Fuga p-K	7 días	Fuga p-K	--	Asintomático	CPRE-prótesis plástica	Resolución	--
DAC	Fuga p-K	7 días	Fuga p-K	Resolución	Asintomático	Apertura Kehr 5 días	Resolución	--
DAC	EAB	3 meses	Normal	Fuga-estenosis	Asintomático	Retirar Kehr. Drenaje I-E	Resolución	Stent arterial
DAC	EAB	3 meses	Normal	EAB	Asintomático	CPRE-Dilatación	Resolución	Stent arterial
DME	Fuga p-K	7 día	Fuga p-K	Normal	Asintomático	Apertura Kehr. 13 días	Resolución	--
DME	Fuga p-K	7 días	Fuga p-K	Normal	Asintomático	Apertura Kehr 5 días	Resolución	--
DME	Fuga p-K	7 días	Fuga p-K	Normal	Asintomático	Apertura Kehr. 7 días	Resolución	--
DME	Perdida del Kehr	12 días	Fuga p-K	Normal	Asintomático	Laparotomía Recolocación del Kehr	Resolución	--
DME	Fuga p-K	7 día	Fuga p-K	Normal	Asintomático	Apertura Kehr. 5 días	Resolución	--
DME	Fuga p-K	7 día	Fuga p-K	Normal	Asintomático	Apertura Kehr. 5 días	Resolución	--
DME	EAB	3 meses	Normal	EAB	Asintomático	Retirar Kehr. Control	Resolución	--
DME	EAB	3 meses	Normal	EAB	Asintomático	Retirar Kehr.	Resolución	--
DME	EAB	3 meses	Normal	EAB	Asintomático	CPRE- prótesis	Re-TH (41 meses)	--
DME	EAB	3 meses	Normal	EAB	Asintomático	Retirar Kehr.	Resolución	--
DME	EAB	3 meses	Normal	EAB	Asintomático	Retirar Kehr. Control	Estenosis subclínica	Stent arterial
DME	EAB	3 meses	Normal	EAB	Asintomático	Retirar Kehr.	Resolución	--

EAB, estenosis anastomosis biliar; Fuga p-K, fuga peri tubo de Kehr; H-Y, hepaticoyunostomia; drenaje I-E, drenaje transhepatico interno externo.

(CPRE) y la colocación de una prótesis plástica temporal con completa resolución del cuadro tras la retirada de esta. Todas las fugas peri-Kehr fueron hallazgos radiológicos y por lo tanto asintomáticas y no se asociaron a estenosis ni a otra complicación biliar tardía durante el seguimiento.

En cada grupo se reintervino quirúrgicamente a un paciente. En el grupo DAC por una peritonitis biliar secundaria a una fuga de la hepaticoyeyunostomía que curso con dolor abdominal. Esta se trató mediante reparación con puntos de la hepaticoyeyunostomía, lavados y drenaje. Y en el grupo ME, por una pérdida accidental del tubo de Kehr en un paciente que se encontraba asintomático y que fue diagnosticada casualmente en un TAC. En esta última, se pudo reintroducir el tubo de Kehr por el orificio de salida del colédoco y fijarlo después con puntos. Solamente el paciente con la fuga de la hepaticoyeyunostomía que se reintervino por peritonitis en el postoperatorio inmediato, desarrolló una estenosis tardía que de momento está bajo control aunque en buena evolución. El resto de las complicaciones precoces evolucionaron satisfactoriamente.

La complicación biliar tardía más frecuente fue la estenosis de la anastomosis, que se presentó en 8 pacientes y en tres de ellos, se relacionó con complicaciones vasculares previas. En todos estos casos, las colangiografías de la primera semana fueron normales. Además, todas las complicaciones tardías fueron asintomáticas y diagnosticadas mediante la colangiografía del tercer mes. Es de mencionar, que en 5 de las 7 estenosis (71%) la única actuación de tratamiento fue la retirada del Kehr y todas evolucionaron favorablemente. Solo en dos paciente con estenosis de la anastomosis se realizó tratamiento por CPRE consiguiendo en una, la resolución del cuadro y en la otra, un tratamiento temporal y que tras múltiples colangitis de repetición fue retrasplantado, al de 41 meses del primer TH.

Con la idea de detectar precozmente el posible desarrollo de complicaciones biliares y más en concreto de CI, registramos la evolución de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total,

al mes, a los tres meses y a los 6 meses del trasplante (Tabla 14). En la mayoría de los pacientes las enzimas de colestasis descendieron durante la evolución, manteniendo un perfil comparable en ambos grupos (Fig.24 y 25).

Tabla 14: Evolución de la colestasis durante el seguimiento. Análisis univariante DAC/ ME.

	DAC	ME	p
	n=100	n=200	
Bilirrubina(mg/dL)			0,47
1 mes	0,9 [0,6; 1,5]	0,8 [0,6; 1,8]	
3 mes	0,6 [0,4; 0,9]	0,6 [0,5; 0,9]	
6 mes	0,6 [0,4; 0,9]	0,5 [0,4; 0,8]	
Fosfatasa Alcalina (U/L)			0,53
1 mes	106 [70,2; 154]	101 [65,8; 163]	
3 mes	76 [63,2; 97,7]	72 [64,2; 98,3]	
6 mes	78 [65-110,5]	78 [63,7-104]	

Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]

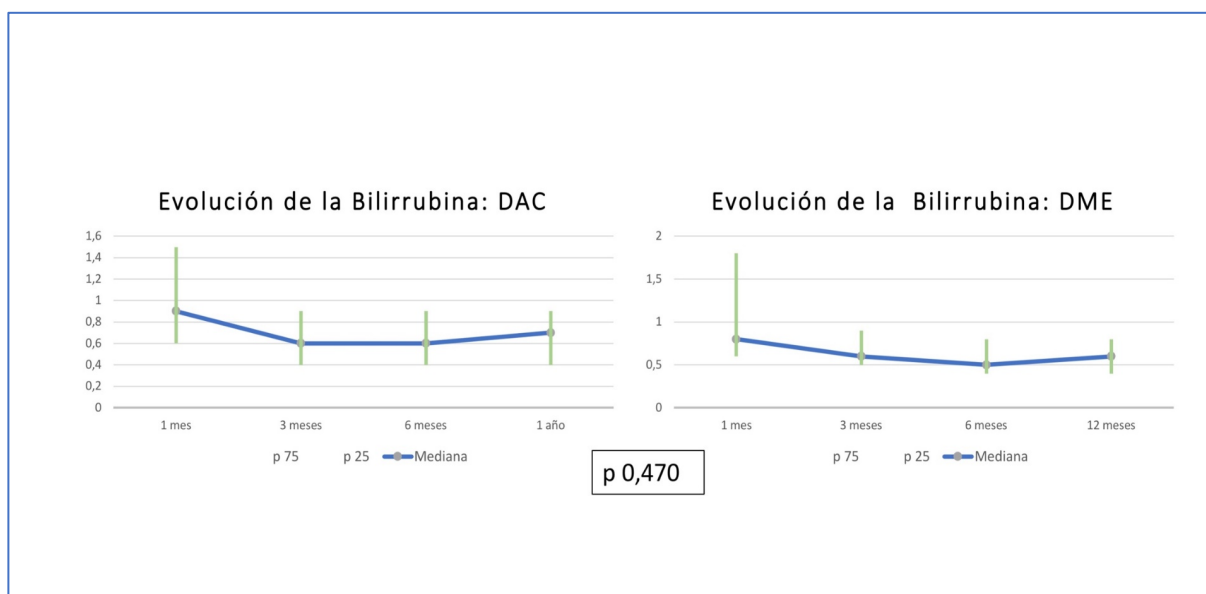


Figura 24: Evolución de la bilirrubina durante el primer año de seguimiento.

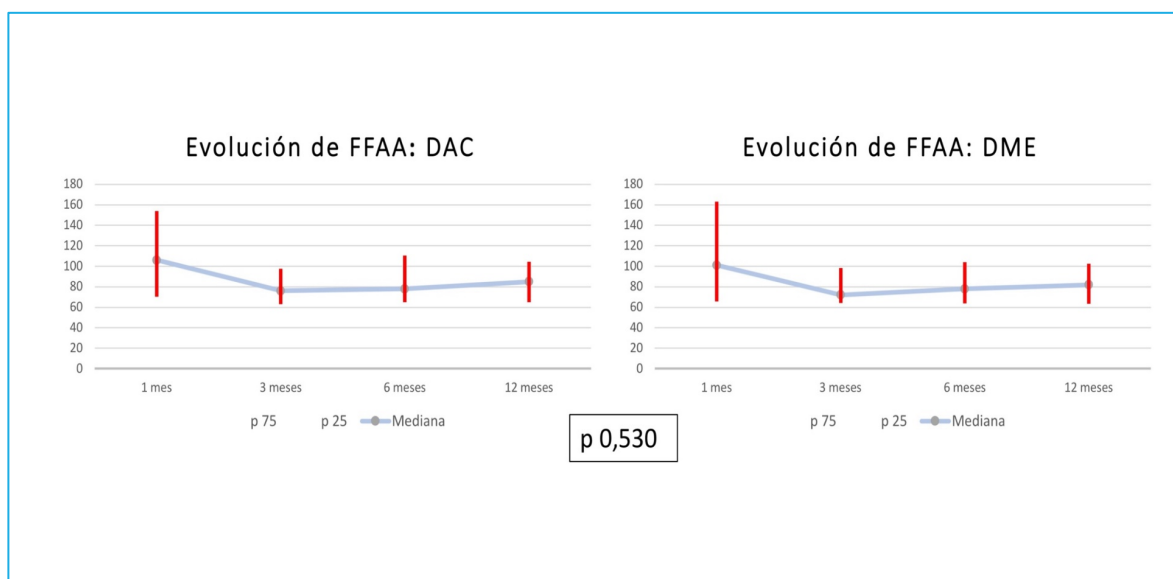


Figura 25: Evolución de la fosfatasa alcalina durante el primer año de seguimiento.

6.8 Seguimiento

El seguimiento medio de nuestro estudio fue de 36 meses con un seguimiento mínimo de seis meses. Durante este, no encontramos diferencias significativas entre los grupos en los parámetros estudiados (Tabla 15).

La tasa de trasplante fue similar en ambos grupos, del 1% en el grupo DAC y de 3,5% en el grupo ME ($p = 0,290$), siendo las complicaciones vasculares la causa más frecuente. En la figura 26 podemos ver las causas del trasplante y su evolución tras este. Como curiosidad, la causa de trasplante precoz de un paciente del grupo de donantes ME, fue la transmisión donante-receptor de una purpura trombocitopenica idiopática que se manifestó precozmente en forma de trombocitopenia severa y hemorragias agudas, y que obligó al trasplante urgente con resolución completa e inmediata del cuadro clínico.

Tabla 15: Seguimiento. Análisis univariante DAC/ ME.

	DAC	ME	p
	n=100	n=200	
Retrasplante	1 (1%)	7 (3,5%)	0,290
Precoz (< 30 días)	1 (1%)	4 (2%)	
Tardío	0	3 (1,5%)	
Perdida del injerto censurada	2 (2%)	9 (4,5%)	0,372
Muerte del paciente	4 (4%)	22 (11%)	0,068
Causas de muerte:			0,778
ACV	0	2 (1%)	
Neoplasia de novo	1 (1%)	11 (5,5%)	
Disfunción del injerto*	1 (1%)	3 (1,5%)	
Infarto de miocardio	0	1 (0,5%)	
Sepsis	2 (2%)	5 (2,5%)	

Frecuencias (porcentaje); *muerte por disfunción del hígado asociando diversas causas (morbilidad alta, tumores, edad,...) que impide el retrasplante

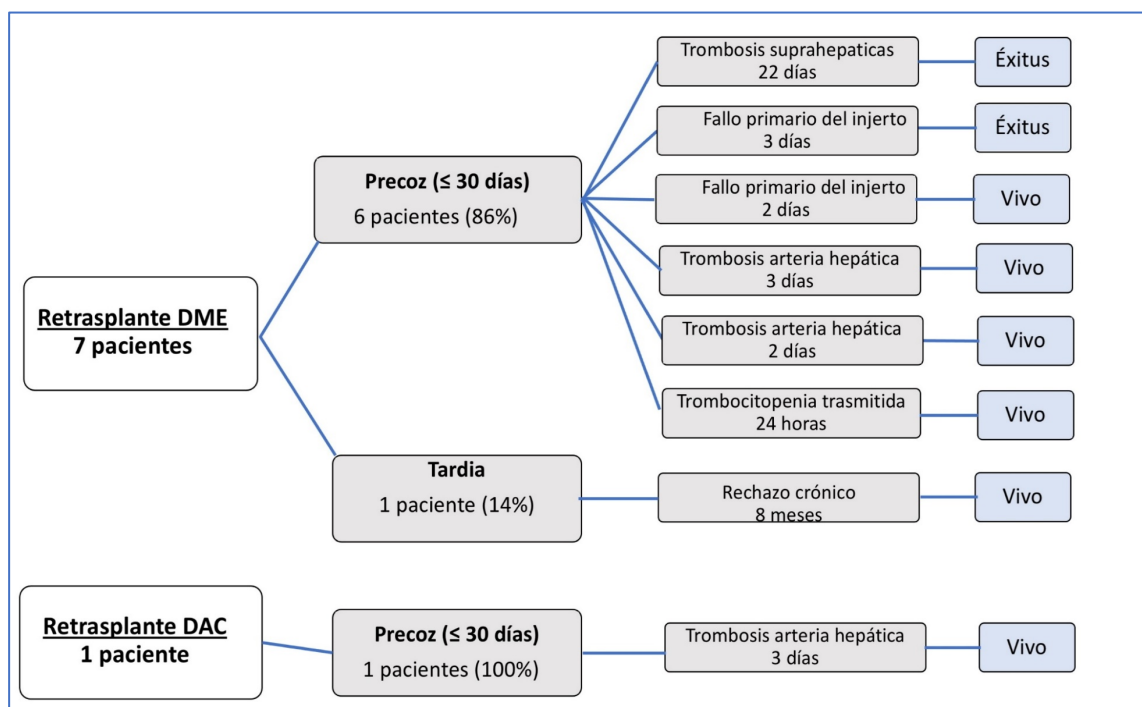


Figura 26: Causas de retrasplante y evolución.

Aunque no fue estadísticamente significativo, murieron mas pacientes en el grupo de ME que en el DAC (11% vs. 4%, $p = 0,068$). Esto fue debido fundamentalmente al desarrollo de neoplasias *de novo* (11 casos, 5,5% frente a 1 caso, 1%). Un paciente en el grupo DAC y tres en el ME fallecieron debido a disfunción crónica del injerto, en pacientes que no se pudieron retrasplantar debido a comorbilidades asociadas.

Cuando analizamos la variables relacionadas con la perdida del injerto en el análisis bi y multi-variante, solo encontramos asociados factores ampliamente conocidos por relacionarse con la perdida del injerto, como son el nivel de sodio en el donante, el ser un retrasplante, la disfunción precoz del injerto, el desarrollo de trombosis arterial y el rechazo probado por biopsia. El tipo de donante (ME / DAC) no se presenta como factor asociado a la perdida del injerto. (Tabla 16).

Tabla 16: Relación de variables asociadas a la pérdida del injerto y análisis bi y multivariante.

	ANÁLISIS BIVARIANTE			MULTIVARIANTE	
	ALL (n=300)	No (n=289)	Yes (n=11)	p	HR (95% CI)
<u>Factores donante/injerto</u>					
Tipo de donante:				0,352	
ME	200 (66,7%)	191 (66,1%)	9 (81,8%)		
DAC	100 (33,3%)	98 (33,9%)	2 (18,2%)		
Edad	62,0 [51,0;71,0]	62,0 [51,0;71,0]	62,0 [55,5;69,5]	0,848	
>65 años	127 (42,3%)	124 (42,9%)	3 (27,3%)	0,360	
Sexo (masculino)	127 (42,6%)	123 (42,9%)	4 (36,4%)	0,748	
IMC	25,9 [23,7;28,5]	25,9 [23,7;28,5]	26,6 [24,6;29,0]	0,543	
Estancia UCI (días)	3,00 [1,00;7,00]	3,00 [1,50;7,00]	2,00 [1,00;6,00]	0,197	
Inotrópicos	176 (59,1%)	167 (58,2%)	9 (81,8%)	0,124	
Niveles de sodio	145 [140;149]	145 [140;150]	141 [136;146]	0,066	-
TIF	266 [230;320]	265 [229;321]	280 [260;290]	0,287	
Esteatosis	62 (20,8%)	59 (20,5%)	3 (30,0%)	0,693	
<u>Factores del receptor</u>					
Edad	5,6 (8,71)	57,7 (8,39)	53,2 (14,8)	0,333	
Sexo (masculino)	70 (23,3%)	68 (23,5%)	2 (18,2%)	0,752	
MELD score	1 2,0 [9,00;16,0]	12,0 [9,00;16,0]	8,00 [7,00;1,0]	0,260	
Hepático-renal	12 (4,00%)	12 (4,15%)	0 (0,00%)	1,000	
Retrasplante	20 (6,67%)	16 (5,54%)	4 (36,4%)	0,005	-
Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]					

Tabla 16 (Continuación): Relación de variables asociadas a la pérdida del injerto y análisis bi y multivariante.

	ANÁLISIS BIVARIANTE				MULTIVARIANTE	
	ALL (n=300)	No (n=289)	Yes (n=11)	p	HR (95% CI)	p
<u>Indicación de trasplante</u>						
Cirrosis	232 (77,3%)	224 (77,5%)	8 (72,7%)	0,729		
CHC	137 (45,7%)	133 (4,0%)	4 (36,4%)	0,747		
Otros	55 (18,3%)	52 (18,0%)	3 (27,3%)	0,698		
<u>Resultados postrasplante</u>						
Fibrinólisis	40 (13,4%)	40 (13,9%)	0 (0,00%)	0,362		
Disfunción precoz	61 (20,4%)	54 (18,7%)	7 (70,0%)	0,001	10,94 (2,14;2,9)	0,004
Insuf. renal aguda	75 (26,1%)	72 (25,7%)	3 (42,9%)	0,380		
Pico ALT	902 [502;1653]	887 [487;1575]	2565 [1164;3086]	0,002	-	-
Estancia UCI (días)	4,00 [3,00;5,00]	4,00 [3,00;5,00]	8,00 [3,00;13,0]	0,125		
Estancia hospital (días)	15,0 [12,0;22,0]	15,0 [12,0;22,0]	23,0 [15,5;32,2]	0,115		
Postreperfusion	34 (11,3%)	32 (11,1%)	2 (18,2%)	0,627		
Rechazo por biopsia	13 (4,42%)	10 (3,50%)	3 (37,5%)	0,004	16,57 (3,53;398)	<0,001
Seguimiento (años)	2,99 [1,67;4,03]	2,98 [1,68;4,02]	3,57 [1,65;4,72]	0,408		
Complicaciones biliares	17 (5,92%)	17 (6,03%)	0 (0,00%)	1,000		
Trombosis arterial.	4 (1,33%)	1 (0,35%)	3 (2,3%)	<0,001	38,49 (3,71;398)	0,002

Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]

6.9 Supervivencia

Con una mediana de seguimiento de 36 meses [20,0; 48,3], la supervivencia global del injerto a 1 y 3 años fue significativamente mayor en el grupo de DAC con un 99% y 93%, frente a un 92% y 87% para el grupo de ME ($p = 0,036$) (Fig.27). Sin embargo, no encontramos diferencias en la supervivencia del injerto censurada a 1 y 3 años (100% y 97% para DAC frente a 96% y 96% para ME) ($p = 0,321$) (Fig.28) , ni en la supervivencia del paciente a 1 y 3 años (99% y 94% para DAC frente a 95% y 80% para ME) ($p = 0,116$) (Fig.29) (Tabla 17)

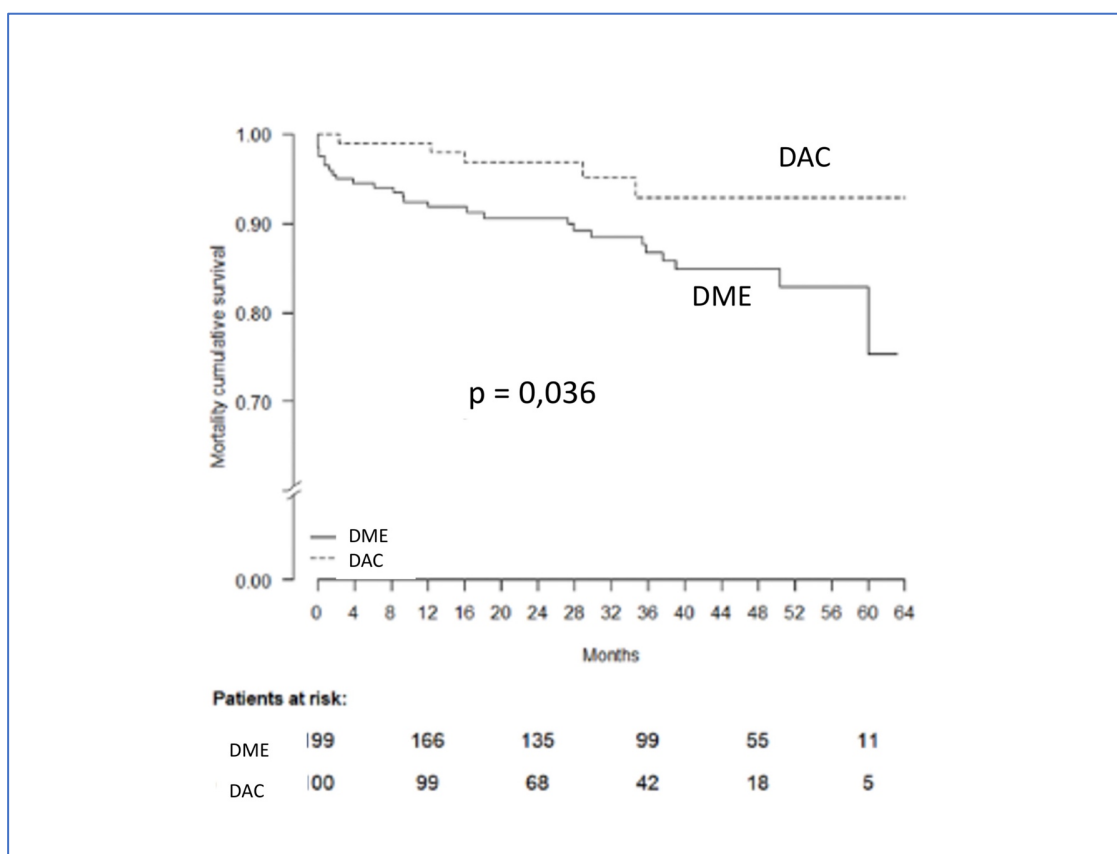


Figura 27: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global del injerto.

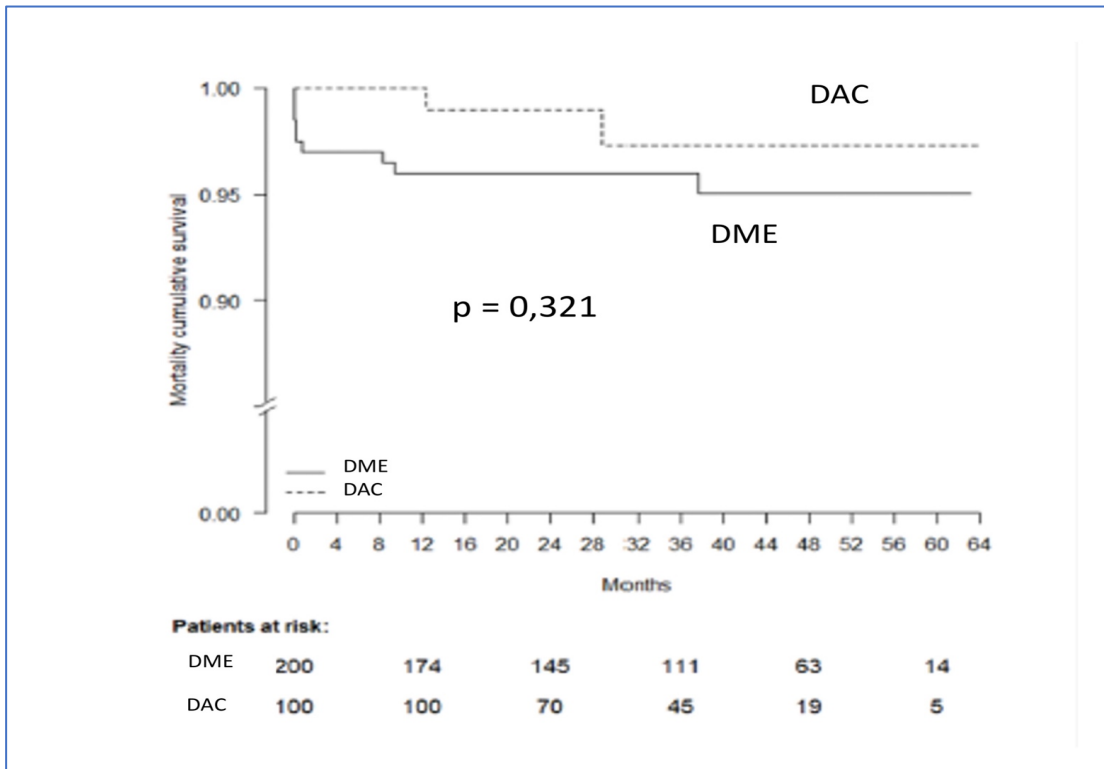


Figura 28: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del injerto censurada.

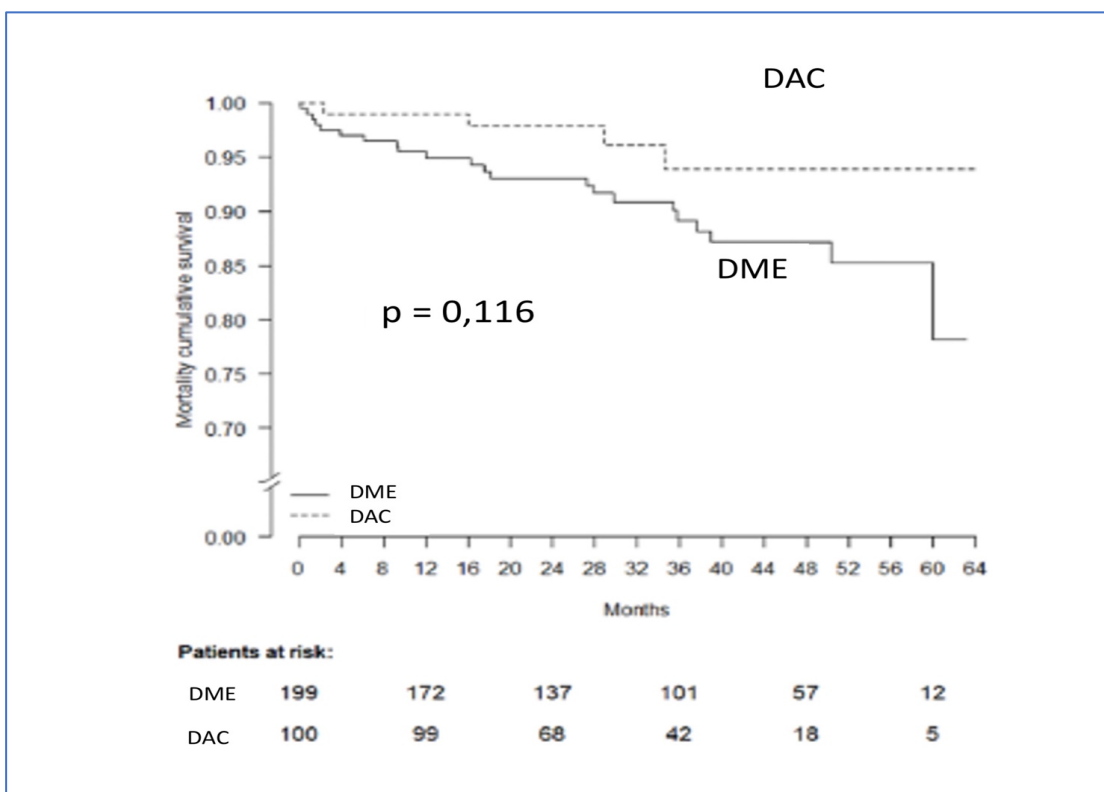


Figura 29: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del paciente.

Tabla 17: Supervivencias estimadas (Kaplan- Meier).

	DAC	ME	P
<u>Supervivencia global del injerto</u>			0,036
1 año	99%	92%	
2 años	96%	90%	
3 años	93%	87%	
<u>Supervivencia del injerto censurada</u>			0,321
1 año	100%	96%	
2 años	99%	96%	
3 años	97%	96%	
<u>Supervivencia del paciente</u>			0,116
1 año	99%	95%	
2 años	98%	94%	
3 años	94%	89%	

Al analizar la supervivencia de los receptores de donantes DAC en función del UK risk-score observamos que los mejores resultados se presentan en el grupo de alto riesgo, que representan el 25% de la muestra, con un 100% de supervivencia a 1 y 3 años. Por otra parte, los peores resultados se presentan en el grupo fútil con una supervivencia a tres años del 50%, aunque solamente representan el 3% del total de donantes DAC (Tabla 18).

Tabla 18: Supervivencias estimadas en función del UK-risk score.

	Bajo riesgo (72%)	Alto riesgo (25%)	Fútil (3%)	p
<u>Supervivencia global del injerto</u>				0,036
1 año	99%	100%	100%	
2 años	93%	100%	100%	
3 años	93%	100%	50%	
<u>Supervivencia del injerto censurada</u>				0,284
1 año	100%	100%	100%	
2 años	99%	100%	100%	
3 años	99%	100%	50%	
<u>Supervivencia del paciente</u>				0,067
1 año	99%	100%	100%	
2 años	97%	100%	100%	
3 años	94%	100%	50%	

6.10 Estudio en función de la edad del donante

Cuando analizamos los resultados del trasplante hepático con donantes DAC, nos encontramos que 60 trasplantes (60%) fueron realizados con donantes menores de 65 años y 40 (40%) con donantes mayores o igual a 65 años.

Tabla 19: Características demográficas de los donantes, categorizadas en función de la edad.

Donantes	n=100	Edad ≤ 65 n=60	Edad >65 n=40	p
Edad donante	62,0 [53,0;69,0]	55,0 [46,0;60,2]	71,0 [68,8;75,0]	<0,001
Sexo donante:				0,717
Hombres	33 (33,3%)	21 (35,6%)	12 (30,0%)	
Mujeres	66 (66,7%)	38 (64,4%)	28 (70,0%)	
IMC:	26,0 [23,0;29,1]	25,6 [22,9;29,1]	26,2 [23,7;29,1]	0,598
Causa:				0,079
-ACV	38 (38%)	20 (33,3%)	18 (45%)	
-Anoxia cerebral	35 (35%)	22 (36,6%)	13 (32,5%)	
-Insuf. respiratoria	18 (18%)	10 (16,6%)	8 (20%)	
-TCE	9 (9%)	8 (13,3%)	1(2,5%)	
Estancia en UCI (días)	7,00 [4,00;12,0]	8,50 [4,75;15,0]	5,50 [3,75;8,00]	0,010
Necesidad de inotrópicos	43 (43,0%)	25 (41,7%)	18 (45,0%)	0,902
Niveles de sodio	142 [140;145]	142 [140;144]	142 [139;145]	0,929
Esteatosis	11 (11,1%)	7 (11,9%)	4 (10,0%)	1,000

Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico] ; IM, índice de masa corporal; UCI, unidad de cuidados intensivos; ACV, accidente cerebrovascular; TCE, traumatismo craneoencefálico.

En la Tabla 19 podemos ver y comparar los datos demográficos de los donantes en función de la edad, no observando diferencias significativas entre los grupos, salvo en la estancia en UCI. Los pacientes menores de 65 años tuvieron una estancia mas prolongada (8,5 días vs. 5,5 días) (p = 0,01). Tampoco encontramos diferencias significativas en las características de los receptores (Tabla 20), aunque hay que mencionar que no utilizamos ningún donante DAC mayor de 65 para un retrasplante ni para trasplantes combinados hepático-renales. Los tiempos de preservación del injerto también fueron comparables en ambos grupos (Tabla 21).

Tabla 20: Características demográficas de los receptores, categorizadas en función de la edad.

Receptores	N=100	EDAD ≤ 65 N=60	EDAD >65 N=40	P
Edad (años)	58 [19,0;69,0]	58 [19,0;68,0]	59 [26,0;69,0]	0,890
Sexo (masculino)	75 (75%)	45 (75%)	30 (75%)	0,779
MELD	12 [6,0;27,0]	12 [6,0;27,0]	11 [7,0;27,0]	0,576
Retrasplante	2	2 (3,3%)	0	0,264
Hepático-renal	4	4 (6,6%)	0	0,354
Indicación de trasplante:				0,435
-Cirrosis	45(45%)	28 (46,6%)	17(42,5%)	
-OH	21	14	7	
-VHC	14	9	5	
-CEP	3	1	2	
-otras	7	4	3	
-CHC	43(43%)	28(46,6%)	15(37,5%)	
-otras	12(12%)	4(6,6)	8(20%)	

Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico] ; VHC, virus hepatitis C; CEP, colangitis esclerosante primaria; CHC, carcinoma hepatocelular

Tabla 21: Tiempos de preservación, categorizados por la edad del donante.

	N= 100	EDAD ≤ 65 (N=60)	EDAD >65 (N=40)	P
TICF (MIN)	10 [8,4;12,2]	10 [8,4;12,2]	10 [7,6;11,8]	0,892
PNR (MIN)	121 [118;318]]	121 [223;303]	122 [201;314]	0,672
TIF (MIN)	274 [241;311]	259 [230;314]	282 [256;304]	0,152

Mediana [rango intercuartílico]: TICF, tiempo de isquemia caliente funcional, PNR, perfusión normotérmica regional; TIF, tiempo de isquemia fría

De la misma forma no encontramos diferencias entre los grupos cuando analizamos los resultados perioperatorios (Tabla 22), ni los postoperatorios a corto y medio plazo (Tabla 23).

El desarrollo de complicaciones biliares (3,3% vs. 7,5%) ($p = 0,369$) y estenosis arteriales (5% vs. 2,5%) ($p = 0,394$), fue similar en ambos grupos. Es de destacar que en el grupo de mayores de 65 años no hubo ninguna TAH, ni retrasplante, ni pérdida del injerto (Tabla 23)

Tabla 22: Resultados perioperatorios, categorizados por la edad del donante.

	N= 100	Edad ≤ 65 (n=60)	Edad >65 (n=40)	p
Snd. Postreperusión	11 (11,0%)	6 (10,0%)	5 (12,5%)	0,746
Fibrinólisis	13 (13,1%)	8 (13,6%)	5 (12,5%)	1,000
Requerimientos transfusionales:				
Concentrado hemáticos (U)	1,00 [0,00;2,25]	0,00 [0,00;2,25]	1,00 [0,00;2,25]	0,561
Plaquetas (pool)	0,00 [0,00;1,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,435
Plasma (U)	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,542
Fallo primario del injerto	0	0	0	
Disfunción precoz	19 (19,2%)	12 (20,3%)	7 (17,5%)	0,927
Pico ALT (U/L)	836 [573;1422]	898 [617;1414]	772 [463;1495]	0,288
Insuficiencia renal aguda	19 (19,8%)	8 (14,3%)	11 (27,5%)	0,180
Estancia en UCI (días)	4,00 [3,00;5,00]	4,00 [4,00;5,00]	4,00 [3,00;5,00]	0,264
Estancia en hospitalaria (días)	14,0 [12,0;22,5]	14,0 [12,0;20,5]	14,0 [11,0;25,8]	0,883

Frecuencias (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); ALT, Alanin transaminasa; UCI, unidad de cuidados intensivos

Tabla 23: Complicaciones postrasplante, categorizadas por la edad del donante.

	N= 100	EDAD ≤ 65 (N=60)	EDAD>65 (N=40)	p
Complicaciones biliares	5 (5%)	2 (3,3%)	3 (7,5%)	0,369
Fuga peri-Kehr	2	0	2	
Estenosis anastomosis	2	1	1	
Peritonitis biliar	1	1	0	
CI	0	0	0	
Estenosis arterial	4 (4%)	3 (5%)	1(2,5%)	0,394
Trombosis arterial	1 (1%)	1 (1,7%)	0	1,000
Retrasplante	1 (1%)	1 (1,7%)	0	1,000
Muerte paciente	4 (4%)	3 (5%)	1 (2,5%)	0,653
Perdida del injerto censurada	2 (2%)	2 (3,3%)	0	0,499
Frecuencias (porcentaje); CI, colangiopatía isquémica				

Durante el seguimiento, la supervivencia global del injerto a 1 y 3 años fue similar, independientemente de la edad de los donantes DAC, con un 98% y 92% para los menores de 65 años y un 100% y 92% para el grupo de donantes mayores ($p = 0,428$) (Fig.30). De la misma manera no encontramos diferencias en la supervivencia del injerto censurada a 1 y 3 años: 100% y 96% frente a 100% y 100%, respectivamente ($p = 0,289$) (Fig.31), ni en la supervivencia del paciente a 1 y 3 años: 98% y 94% frente a 100% y 92, respectivamente ($p = 0,643$) (Fig. 32).

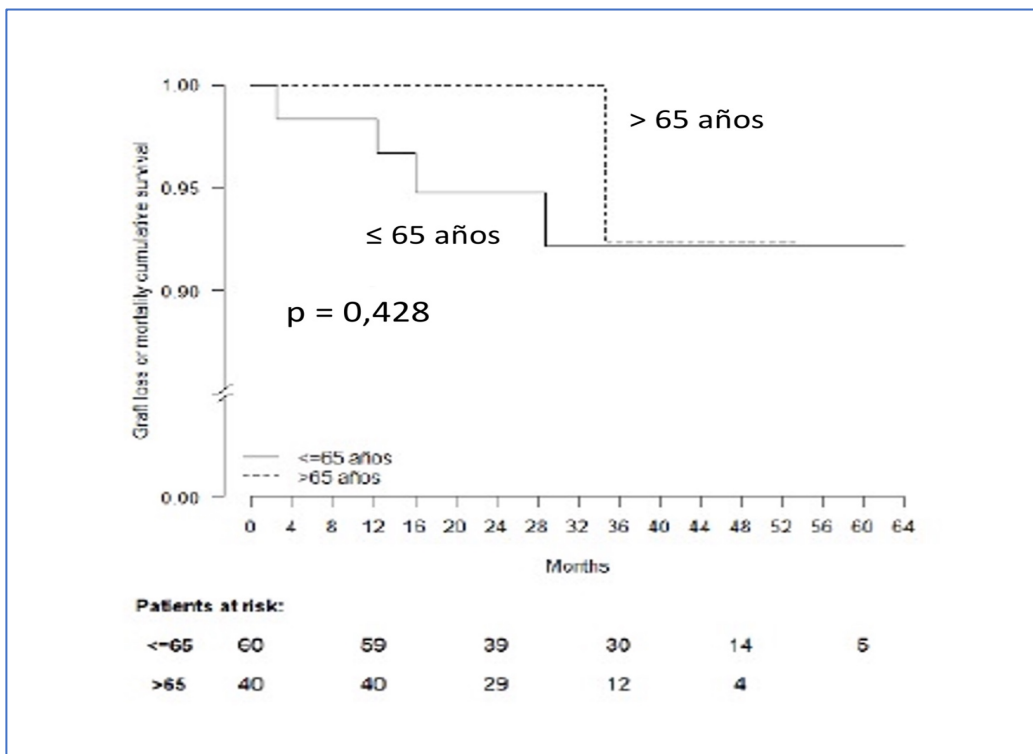


Figura 30: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global del injerto en función de la edad del donante.

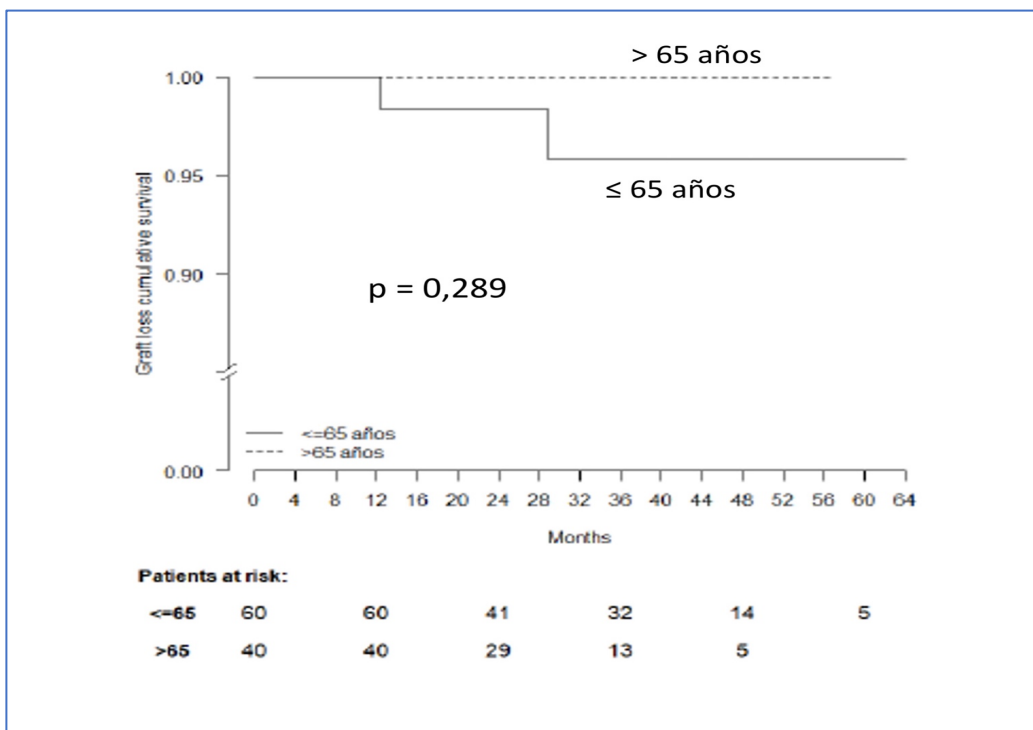


Figura 31: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del injerto censurada en función de la edad del donante

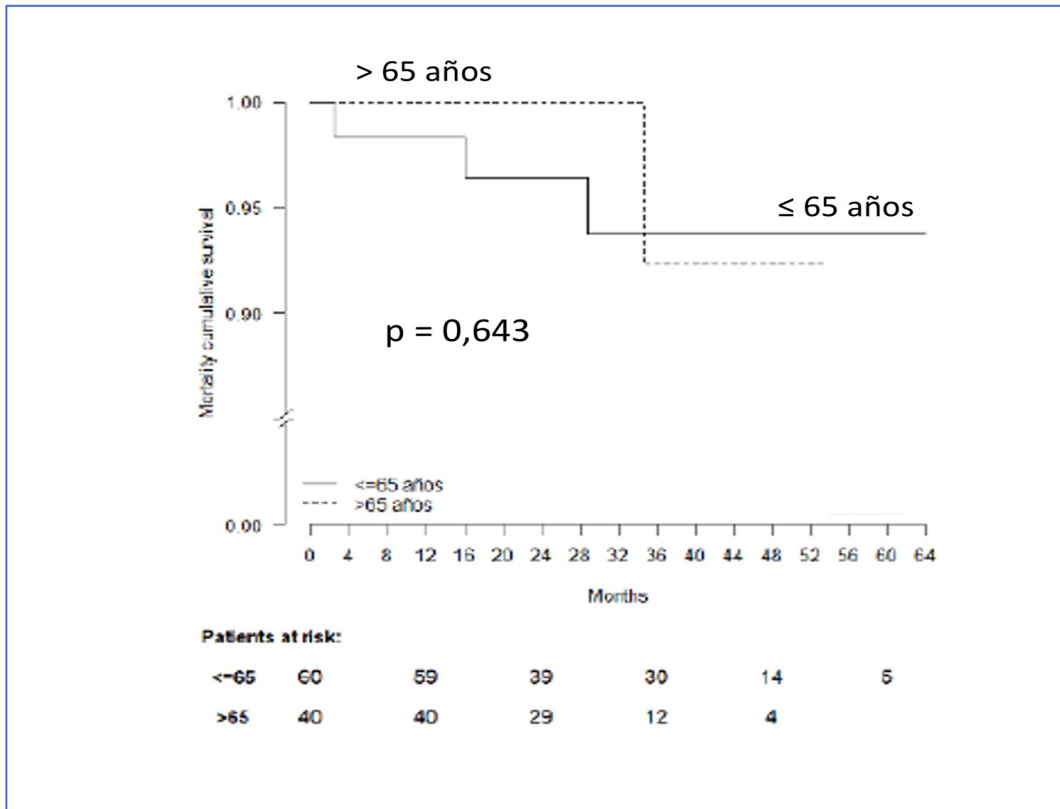


Figura 32: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del paciente en función de la edad del donante.

7. Discusión

6. DISCUSION

Uno de los problemas clásicos del trasplante de órganos sólidos es el desequilibrio existente entre los pacientes que esperan un trasplante y el número de donantes disponibles. En el trasplante hepático, más concretamente, esta situación se ha visto agudizada en los últimos años debido en parte a los buenos resultados obtenidos, lo que lo ha convertido en un tratamiento sólidamente establecido en nuestra sociedad, facilitando un mayor acceso a él. Como consecuencia, las indicaciones y la necesidad de trasplante han ido progresivamente aumentando. Sin embargo, el número de donantes no ha aumentado de la misma manera como para poder satisfacer esta demanda y en la actualidad, es insuficiente. Este desequilibrio entre la oferta y la demanda tiene un efecto directo sobre nuestros pacientes y sobre la lista de espera. Por una parte, al prolongarse los tiempos de espera en lista, aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad de base lo que lleva asociado un incremento de la mortalidad de los pacientes en lista de espera, así como un deterioro de los que finalmente son trasplantados, condicionando peores resultados postrasplante. Por otra parte, la falta de donantes condiciona una mayor restricción a la hora de indicar el TH a determinados pacientes, privándoles de un tratamiento del que se podrían beneficiar¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Ante esta evidente falta de donantes, debemos explorar todas las alternativas disponibles y tratar de optimizarlas. Es posible que en un futuro más o menos cercano los avances en ingeniería genética para el desarrollo de órganos a través de matrices celulares, nos permitan trasplantar “a demanda” con órganos específicamente diseñados para su receptor¹⁰⁹. De momento, su aplicabilidad en el ser humano parece lejana y mientras tanto, el TH seguirá dependiendo de la donación y de la mejor utilización que podamos hacer de nuestros donantes.

Una de las posibilidades mas frecuentemente exploradas para aumentar el numero de donantes es la donación en asistolia controlada. El uso de donantes DAC tiene como principal finalidad aumentar ese grupo de potenciales donantes disponibles y que en definitiva, determine un aumento del numero total de trasplantes y una disminución del tiempo medio de lista de espera de los receptores, así como una mayor indicación. En este sentido, nuestra experiencia en el Hospital Universitario Cruces, ha sido muy positiva. En los cuatro años y medio de este estudio hemos realizado 100 TH con donantes DAC, lo que nos ha llevado a realizar una media de 79 TH al año (DAC mas ME). Previo al inicio de este programa, nuestra media de trasplantes anuales era de aproximadamente 60, con lo que hasta el 2019 incluido, ha supuesto un incremento del 28 % del numero de TH realizados en nuestra unidad (Fig.33). De hecho, esta subida tan importante generó una brusca reducción de la lista de espera, minimizando el tiempo en lista a días, menos de una semana y como consecuencia, mas de un 20 % de los órganos generados eran enviados a otras comunidades por falta de receptores adecuados. En la actualidad, este numero tan importante de donantes nos ha permitido plantear la expansión de nuestros criterios de indicación de trasplante (edad del receptor, Criterios de Milán^{110,111},...) e incluso la incorporación de nuevas indicaciones como el colangiocarcinoma o las metástasis de origen colorectal¹¹²⁻¹¹⁵, siempre en receptores altamente seleccionados.

En los años 2020 y 2021, esta cifra ha retrocedido levemente, probablemente por la pandemia Covid-19 que hemos sufrido y que ha generado, entre otras consecuencias, la caída importante del número de donantes. Sin embargo, y teniendo en cuenta el potencial de la DAC, es esperable que regresemos a las cifras previas a la era Covid-19 y que incluso las podamos superar.

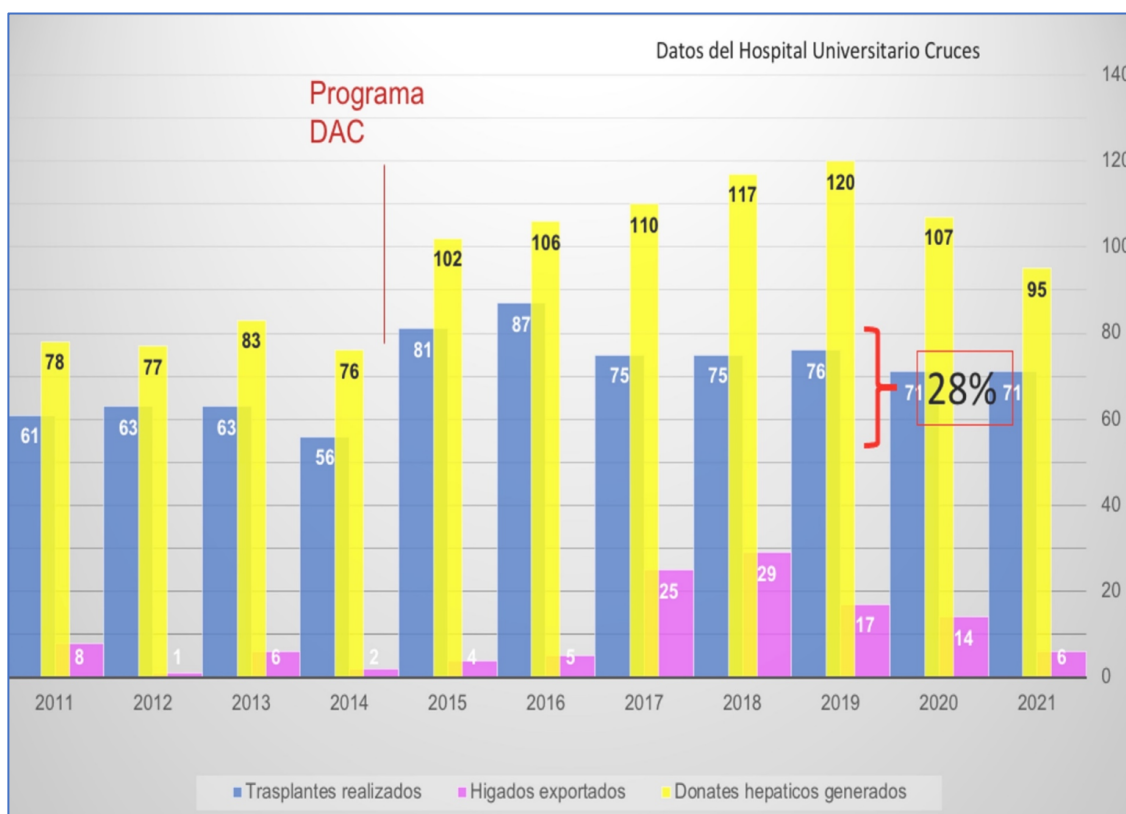


Figura 33: Evolución de la donación / TH desde 2011, en el hospital Universitario de Cruces (Elaboración propia).

De forma paralela a nivel nacional, a partir del año 2015, con el inicio de los diferentes programas de TH con donantes DAC, se ha producido un aumento en el numero de trasplantes y como consecuencia un acortamiento de las listas de espera e importantemente, una reducción de las exclusiones de lista y de la mortalidad en esta²⁵. Con todo esto, podemos concluir que la incorporación de los donantes DAC a los programas de TH, ha colaborado de forma importante en la reducción del desequilibrio donante receptor.

Donantes en asistolia/ donantes marginales

La DA, desarrollada de forma importante en los países anglosajones, no había sido considerada en España, salvo excepcionalmente. De hecho, de 2001 a 2005 la donación en asistolia suponía el 1-5% del total de trasplantes hepáticos realizados. Además, contrario a la experiencia Europea, la mayor parte de la DA realizada en España consistía en donantes DANC o Maastricht tipo II. Sin embargo, a partir del año 2014 y ,como ya hemos comentado en la introducción, gracias el nuevo Real Decreto 1723/2012⁵⁵ que entró en vigor en enero de 2013, comenzaron a desarrollarse múltiples programas de TH con donantes DAC. Como consecuencia, en el año 2019, la actividad DAC supuso un 32% del total de los TH realizados en España²⁶.

La principal razón de la baja aceptación/implantación en nuestro país probablemente era que los donantes DAC se consideraban donantes marginales, dado que el TH con ellos se asociaba a un incremento importante de las complicaciones postrasplante, fundamentalmente biliares, y más en concreto al desarrollo de la CI con una incidencia descrita de hasta el 40%, en algunas series^{62,63,81,82}. Además, diversos estudios relacionaban el uso de donantes DAC con un incremento en la incidencia del fallo primario del injerto, de trombosis arterial aguda y de insuficiencia renal aguda postrasplante^{67,84,85,116}. Todo ello condicionaba un descenso en la supervivencia de los injertos y un incremento en la tasa de retrasplante. De hecho, en 2006 Feng et al.³⁸ en su definición de índice de donante riesgo, ya presentaba a los donantes DAC como un factor independiente y altamente asociado al fallo del injerto postrasplante. Posteriormente, otros grupos también incluyeron a los donantes DAC en la definición de donantes con criterios expandidos^{34-36,41-46}.

Tradicionalmente, los injertos obtenidos de los donantes DAC se extraían y preservaban mediante la técnica de ESR, que estaba considerada la técnica estándar y que con una

canulación superrápida trataba de disminuir en lo posible el TIC relacionado con el proceso de muerte del donante⁶⁰. El aumento de complicaciones parecía estar en parte justificado por ese daño isquémico, exacerbado por el almacenamiento posterior en solución de preservación fría⁷³⁻⁷⁶. En la mayoría de los estudios con donantes DAC se estableció una correlación directa entre el TIC y los resultados postrasplante. De hecho, en la practica totalidad de las guías clínicas y protocolos se recomendaba reducir al mínimo el TIC, limitándolo a un máximo 30 minutos e incluso recomendando que no excediese de 20 minutos¹¹⁷⁻¹²⁰.

Con idea de optimizar estos donantes, se identificaron otros múltiples factores asociados a peor pronostico y que había que tratar de evitar como: la edad mayor de 50 años, el IMC mayor a 35, la presencia de macroesteatosis mayor al 30% y el TIF prolongado, entre otros¹²¹⁻¹²⁴. Evitando estos factores, se consiguió reducir la tasa de complicaciones asociadas de forma importante. Así, en 2010, el grupo de Kings College presentó una reducción en la incidencia de las complicaciones biliares al 14,7%, limitando el TIC a menos de 20 minutos, el TIF a menos de 8 horas, la edad del donante a 60 años y el MELD del receptor a 25⁶⁸. Sin embargo, limitar tanto los donantes DAC también tenía como consecuencia una reducción de la tasa de utilización de estos, quedando muy por debajo de la rentabilidad media de la ME y poniendo en duda tanto la rentabilidad como la aplicabilidad de los programas de donación DAC.

Estos donantes fueron considerados tan marginales, que en 2018 Schlegel et al. publicaron un score donante-receptor específico para donantes DAC, que trataba de proveer de un modelo de predicción de pérdida del injerto, el *UK DCD Risk Score*⁹⁸. Valorando determinados parámetros del donante y del receptor, establecían tres perfiles de riesgo: el de bajo riesgo con una supervivencia del injerto al año superior al 95%, el de alto riesgo,

superior al 85 % y el fútil, con una supervivencia inferior al 40%, debido fundamentalmente a FPI (27%) y a la CI (16%). En nuestra serie este score no tuvo mucho valor a la hora de predecir los resultados, dado que los de alto riesgo consiguieron las mejores supervivencias. Por el contrario, sí fue capaz de predecir malos resultados, a medio plazo, en los fútiles (50% de supervivencia a 3 años), pero según nuestra opinión esto tiene escaso valor dado que solo suponen un 3% de la serie y además son aquellos en los que se combina un mal donante (añoso, BMI elevado, TIF prolongado) con un mal receptor (añoso, MELD elevado, retrasplante) y esto es sabido que se acompaña de peores resultados, también con los donantes ME. De la misma manera tampoco ha podido ser validado en la serie española, en la que la supervivencia del injerto de donantes DAC con PNR considerados fútiles fue superior (100%, 1 año), a la de los considerados alto riesgo (91%, 1 año) y a la de los de bajo riesgo (87%)¹²⁵.

En nuestro estudio, a pesar de no seleccionar ni los donantes ni los receptores mas allá de nuestros criterios generales, los resultados obtenidos están muy por encima de los límites establecidos en la literatura tanto para el trasplante hepático en general como con el uso de donantes DAC^{126,127}. De hecho, nuestra mediana de edad del donante DAC fue de 62 años con un 40% de donantes mayores de 65, siendo esta superior a lo que se considera un factor de riesgo para los TH con donantes DAC. Los receptores tampoco fueron seleccionados y el emparejamiento donante-receptor se realizó según los criterios previamente descritos (MELD, Child y tiempo en lista), independientemente del tipo de donante. De esta forma, utilizamos los donantes DAC en el trasplante combinado hepatorenal, en la CEP y en el retrasplante incluso precoz por FPI.

Todo ello, pone en duda el concepto de marginalidad asociado a la DAC, cuando el injerto hepático se preservan con PNR.

DAC y Colangiopatía isquémica

Tal y como hemos definido previamente, la CI consiste en el desarrollo de estenosis no anastomóticas y dilataciones secundarias a lo largo del árbol biliar, en ausencia de trombosis-estenosis arterial, comprobado mediante colangiografía (trans-Kehr o RMN)^{82,83,87-89}.

La CI es la principal complicación asociada al uso de donantes DAC y como hemos comentado, su incidencia es muy variable según la series, siendo en algunas superior al 40%, cuando se asocia a ESR. Así como es relativamente frecuente detectar estenosis no anastomóticas de la vía biliar con el uso de donantes ME, asociadas a problemas arteriales (trombosis o estenosis)¹²⁸, en ausencia de lesión arterial es una complicación casi exclusiva de los donantes DAC.

Aunque la patogénesis es desconocida, se ha sugerido que el daño isquémico podría favorecer el desarrollo de arteriolonecrosis y posterior necrosis celular del conducto biliar produciendo las estenosis¹²⁹. También la lesión de isquemia reperfusión parece jugar un papel en su desarrollo¹³⁰. Algunos autores han presentado menores incidencias de CI acortando el TIF y asociando el lavado adicional del injerto con agentes trombolíticos como el activador del plasminógeno tisular o la uroquinasa¹³¹⁻¹³³. En este sentido, estudios experimentales han demostrado como el uso de la PNR para la preservación del hígado, por sí mismo, parece reducir la lesión isquémica sobre la vía biliar reduciendo así la incidencia de CI⁷⁹.

Tampoco esta claro el tiempo de desarrollo de esta complicación. La mayor parte de los autores coinciden en que la mayoría de los casos se producen durante los seis primeros meses

postrasplante, no siendo raro detectarlos hasta un año e incluso se han descrito casos tras varios años del TH^{88,89}.

Su importancia reside en que la CI aumenta de forma considerable la morbilidad y el coste del trasplante debido a las múltiples hospitalizaciones por colangitis de repetición y a los frecuentes procedimientos invasivos a los que se someten los pacientes. Todo ello, en definitiva genera una disminución de la supervivencia del injerto e incrementa la necesidad de retrasplante. La severidad de las lesiones es muy variable y difícil de prever por lo que se hace imprescindible la sospecha clínico-analítica y el diagnóstico por imagen⁸¹⁻⁸⁴.

En nuestra serie de 100 trasplantes, con un seguimiento medio de 36 meses y mínimo de 6, no hemos diagnosticado ningún caso de CI. En general, nuestra tasa de complicaciones biliares fue baja (5% en DAC y 6% en ME). Hay que destacar que todos los pacientes, excepto los que precisaron de una hepaticoyeyunostomía, portaban un tubo de Kehr y se les realizó colangiografía trans-Kehr de control a la semana y a los tres meses. Además, tuvieron un seguimiento clínico-analítico cercano y ante la mínima clínica sugestiva de colangitis o elevación de las enzimas de colestasis se les realizó una colangio RMN. Fue con este control tan estricto con el que pudimos evidenciar la total ausencia de CI asociada a nuestros donantes. Esto fue crucial para demostrar que el uso de donantes DAC con PNR no parece estar relacionado con el desarrollo de CI y sin embargo, si que aumenta el número de donantes útiles disponibles, con los que se obtienen resultados postrasplante óptimos, similares a los de la ME.

DAC y edad el donante.

La edad el donante sigue siendo uno de los factores mas frecuentemente asociado a malos resultados en el TH tanto con donantes DAC como en ME^{123,124}. En los donantes en ME, el limite de edad ha sido prácticamente suprimido, siempre y cuando no asocie otros factores de mal pronostico. Sin embargo, en casi la totalidad los protocolos y publicaciones que implican a donantes DAC, se hace una mención especial al limite de edad. Aunque pueda no existir una contraindicación absoluta, la mayoría no recomienda el uso de donantes DAC mayores de 60 años y de hecho, los grupos que presentan buenos resultados lo hacen a expensas de limitar mucho la edad¹³⁴⁻¹³⁶. En el ya mencionado *UK- risk score*⁹⁸, la edad por encima de 60 años supone dos puntos en la clasificación, asumiendo que con 5 puntos se considera un trasplante de alto riesgo.

Teniendo en cuenta que la edad es probablemente el factor que mas ha limitado la obtención de órganos, existe un autentico interés en aumentar este limite y mejorar los resultados con donantes añosos. Esto nos permitiría aumentar el número de potenciales donantes y así optimizar el proceso de la donación. En 2018, Croome et al.¹³⁵ presentan su experiencia comparando los resultados del trasplante hepático con donantes DAC mayores de 50 años frente a menores de esta edad. Con ello, pretendían demostrar que con donantes mayores de 50 años se obtenían resultados similares a con donantes mas jóvenes y recomendaban su valoración y uso, minimizando otros factores de riesgo asociados como el TIF prolongado. Mas recientemente, en 2019 Mihaylov et al.¹³⁷ presentaba sus resultados con donantes DAC con criterios expandidos entre los cuales estaba la edad del donante, también mayor de 50 años. Con ellos, presentaban una tasa de CI del 5% y una supervivencia anual del injerto del 93%. Es importante destacar que conseguían incrementar un 20 % el volumen de trasplantes

hepáticos realizados en su unidad. Un paso más dio el grupo de Murcia, presentando su experiencia con 32 donantes DAC mayores de 70 años y buenos resultados en cuanto a CI (3%) con una supervivencia anual del injerto del 70%¹³⁸.

Todas estas experiencias y otras, fueron las que permitieron ampliar la edad de los donantes DAC hasta los 60 - 65 años, tal y como en quedó registrado en el protocolo nacional de donantes en asistolia⁷⁰. Sin embargo, de nuevo estos límites estaban basados casi en su totalidad en series con donantes DAC obtenidos mediante la ESR. No había, en ese momento, experiencia con la PNR.

Nuestro grupo presentó nuestra experiencia inicial con los primeros donantes DAC añosos⁷¹. De 46 trasplantes realizados, 13 (28%) fueron con donantes mayores de 65 años y 7 (15%) de estos, mayores de 70 años. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, no encontramos diferencias significativas en cuanto al desarrollo de complicaciones postrasplante a corto y medio plazo, comparado con los donantes más jóvenes. Como limitación, tanto el número de pacientes como el seguimiento era pequeño por lo que no se podían obtener grandes conclusiones.

En este sentido, el resultado de esta tesis si nos aporta mayor evidencia. En este estudio, un 40% de los trasplantes DAC fueron realizados con donantes mayores de 65 años, con una mediana de edad de 71 años y un 10 % de los donantes fueron mayores de 75 años. Cuando comparamos las características demográficas de los donantes en función de la edad, no encontramos diferencias significativas salvo en la estancia en UCI que fue mayor en los donantes más jóvenes (8,50 [4,75;15,0] vs. 5,50 [3,75;8,00]) (p = 0,010). Tampoco encontramos diferencias entre las características de los receptores, ni en los tiempos de isquemia. Aunque clásicamente, los donantes añosos se han asociado a una mayor disfunción del injerto y a menores supervivencias, en nuestro estudio no fue así y la tasa de disfunción

del injerto (12 (20,3%) vs. 7 (17,5%)) ($p = 0,927$) y el pico de transaminasas (898 [617;1414] vs. 772 [463;1495]) ($p = 0,288$) fueron similares en ambos grupos, independientemente de la edad. Lo mismo ocurrió con la supervivencia a 1 y 3 años que fue similar (98% y 92% vs. 100% y 92%) ($p = 0,428$).

Estos resultados ponen en duda el límite de edad máximo en 65 años establecido para la donación DAC con PNR. Por nuestra parte consideramos que los donantes añosos, al igual que en la donación en ME, deberían ser considerados donantes con criterios expandidos individualizando su valoración y aceptación, en función del resto de las características donante-receptor, de forma que la edad no constituya, en si mismo, una contraindicación para el uso de estos donantes.

DAC con CPM y PNR. Ventajas frente a la técnica de ESR.

La DAC con PNR y CPM tiene claras ventajas frente a la ESR^{71,72,139-143}.

La principal ventaja de la PNR es que nos ofrece beneficios a nivel celular similares a los producidos en un preacondicionamiento hepático. Experimentalmente se ha demostrado que durante la isquemia caliente se produce una reducción de la fosforilación oxidativa mitocondrial y como consecuencia la degradación y disminución de los niveles de ATP intracelular. Múltiples estudios han demostrado los beneficios de la PNR en la restauración de los sustratos de energía y en la reducción de los productos de degradación celular, disminuyendo la lesión tisular y mejorando la función del injerto postrasplante, en hígados previamente dañados por la isquemia caliente⁷⁶⁻⁷⁹. En este sentido, las primeras experiencias clínicas se dieron en el contexto de la donación no controlada. Como ya se ha mencionado, en 2007 Fondevila et al. presentó un novedoso protocolo de trasplante hepático con órganos

de donantes Maastricht tipo II (DANC) preservados con PNR. A pesar de los prolongados tiempos de isquemia que manejaban, la tasa de CI fue del 8% con una supervivencia del injerto al año del 70%^{50,53}.

A diferencia de la técnica clásica (ESR), en la que los injertos son almacenados con una lesión por isquemia caliente establecida, el preconditionamiento isquémico generado por la PNR nos permite preservar en frío órganos recuperados de la isquemia caliente.

Una segunda ventaja de la PNR es que nos ayuda a discriminar los injertos en función de la mayor o menor lesión isquémica establecida. Esto lo realizamos durante la PNR, mediante el control analítico de la ALT y el lactato. La primera analítica tras el inicio de la PNR nos evalúa el daño isquémico al que ha sido sometido el injerto durante el TIC, mientras que la evolución de las analíticas nos informa de la capacidad de regeneración de este, en situación de normo-osmolaridad y normo-temperatura. Esto nos permite diferenciar los injertos en los que bajan las enzimas durante la PNR, entendiendo esto como una respuesta favorable al preconditionamiento, de los que suben las enzimas durante la perfusión posiblemente como consecuencia de una mala respuesta a la isquemia o a la presencia de daño tisular ya establecido. Teóricamente, esto nos permitiría preseleccionar aquellos órganos “a priori” de menor riesgo. Evidentemente, esto es una teorización basada en las técnicas de preconditionamiento isquémico, dado que científicamente no se ha establecido una correlación directa entre la evolución de las transaminasas y los resultados del injerto postrasplante.

La tercera ventaja, es la posibilidad de realizar una CPM. Al tener al paciente previamente canulado, el TIC se reduce importantemente quedando limitado al inevitable tiempo de fallecimiento del donante . Teniendo en cuenta las experiencias hasta ahora publicadas y la

relación directa del TIC con el desarrollo de complicaciones, la reducción del TIC supone, en si mismo, una gran ventaja¹¹⁷⁻¹²⁰.

Otro factor positivo a tener en cuenta, es que el uso de la PNR nos permite realizar una extracción hepática “sin estrés”. Al estar la PNR funcionado y los órganos privados de isquemia, la extracción se equipara a técnica clásica de la ME. Esto permite hacer una valoración del órgano “en caliente”, previo a la perfusión en frío. Valorar el aspecto, los bordes y la consistencia del órgano, la vascularización de la vía biliar y del resto de los órganos intraabdominales, la presencia de anomalías arteriales,... y por ultimo, el aspecto tras la perfusión fría. De hecho, en nuestra serie pudimos identificar una necrosis de la vesícula biliar durante la PNR, por lo que el injerto fue rechazado.

Por último y no menos importante, este sistema de perfusión/preservación en “caliente” es también ventajoso para el resto de los órganos abdominales. Nos permite preservar y regenerar de la lesión isquémica a los riñones y al páncreas¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Además, es totalmente compatible con la extracción rápida y “en frío” de los pulmones^{48,91}. La técnica de extracción combinada con los pulmones ha sido detalladamente descrita, y desde su aplicación en nuestro país en 2014, se ha extendido ampliamente, suponiendo en la actualidad el 28 % de todos los trasplantes pulmonares en adultos realizados en nuestro país¹⁴⁷. En los últimos años, se ha presentado la posibilidad incluso, de extraer el corazón. Mediante un complejo protocolo en el que tras el clampaje de los troncos supraaorticos se va reduciendo la actividad de la maquina de perfusión a la vez que se reactiva el corazón, consiguiendo finalmente un donante a corazón latiente, similar a la ME. Aunque todavía no esta ampliamente establecido, algunos centros ya han publicado sus experiencias^{148,149}. Esto convierte a la donación DAC con PNR, en un sistema de donación tan rentable (en numero de órganos extraídos) como el donante en ME y muy superior al donante DAC con ESR.

En nuestra opinión, los buenos resultados de nuestro programa no solo dependen de la reducción del TIC y del preacondicionamiento de la lesión isquémica por la PNR, sino de todos los factores anteriormente descritos. Gracias a todos ellos hemos conseguido aceptar para el TH 110 órganos de 133 donantes DAC valorados en 4 años y medio, generando una rentabilidad media del 83%. Además tras el TH con estos injertos, los resultados han sido excelentes y claramente superiores a los límites establecidos en la bibliografía (incluso para donantes en ME). La tasa de complicaciones arteriales y biliares tras el TH fue, en ambos casos del 6%, destacando la ausencia de ningún caso de fallo primario del injerto ni de colangiopatía isquémica. Finalmente la supervivencia global del injerto a 1 y 3 años fue de 99 % y 93%, respectivamente.

Las primeras experiencias clínicas con la PNR en el TH con donantes DAC se publicaron en 2014. Rojas Peña et al.¹⁵⁰ valoró 34 donantes DAC, realizando 13 TH. Solo un paciente desarrolló un cuadro compatible con CI, presentando una supervivencia del injerto del 86% y 71% a uno y dos años respectivamente. Ese mismo año, Oniscu et al.¹⁵¹ presentó su primera serie clínica con 11 TH y ningún caso de CI. En ambas series, la canulación había sido postmortem. Desde entonces, se han publicado algunas series más extensas como la de Miñambres et al.¹⁵² que en 2017 presentó la primera serie española con CPM. Nuestro grupo publicó en 2018 los resultados preliminares de esta tesis. En ella, presentamos la serie más larga de TH con donantes DAC preservados con PNR, hasta el momento publicada, con una tasa de utilización hepática del 80% y sin desarrollar ningún caso de CI⁷¹. Posteriormente, dos estudios comparativos demostraron la superioridad de PNR sobre la ESR. Hessheimer et al.¹⁵³ en el estudio multicéntrico español revisó la experiencia nacional en TH con donantes DAC entre 2012 y 2016, comparando los resultados de la PNR y la ESR. En ese momento la técnica en uso más frecuente era la ESR, aunque ambas estaban incluidas en el protocolo nacional. Como resultados, presentó una reducción significativa de la tasa de CI y

de FPI asociada al uso de la PNR. Watson et al¹⁵⁴. en un estudio similar, concluyó que la PNR era un factor independiente asociado a la reducción de la incidencia de CI, a pesar de que en su serie la canulación era postmortem y no podían beneficiarse de la reducción del TIC. Esto confiere valor a la PNR como forma de regeneración de la lesión por isquemia caliente, independientemente de que haya o no CPM.

Aunque todos estos estudios sugieren una superioridad de la PNR respecto de ESR, el valor de la PNR no se ha demostrado aún en ningún ensayo clínico aleatorizado. Esto es debido a múltiples razones. Por una parte, a nivel internacional existe cierta polarización en relación a las técnicas de preservación de los DAC. Países claramente defensores de la ESR y países detractores de esta y defensores de la PNR. De hecho, esta última es la técnica de obligada utilización, en donantes DCD, en países como Italia, Francia y Noruega y en otros como España es claramente predominante, aunque no obligatoria¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. Por el contrario, países como Reino Unido son indudables defensores de la ESR, no viendo claro el papel de la PNR. Esto conlleva a que haya pocos centros que realicen las dos técnicas de preservación, dificultando una posible aleatorización de donantes. Además, en general, con la utilización de la PNR se tiende a ser más laxo en los criterios de aceptación de donantes. Por ello, sería difícil conseguir grupos comparables y partiríamos de un sesgo de selección salvo, que utilizásemos criterios de selección restrictivos con lo que seguro perderíamos potenciales donantes. Por último, en nuestra opinión y dado los buenos resultados obtenidos con PNR, comparables a los de la ME en nuestra experiencia, la utilización de la ESR como técnica de preservación en donantes DAC nos resulta éticamente cuestionable, dado que tenemos una alternativa claramente mejor que ofrecer a nuestro receptores.

En esta misma línea, en 2019 se definieron los criterios de consenso para el uso de donantes DAC por la Sociedad Española de Trasplante Hepático¹⁵⁹. En ellos, aunque se seguía

aceptando la ESR, se propuso la PNR como técnica de elección para los donantes DAC, apoyando así mismo el uso de la CPM, siempre que fuera posible. Además, se establecieron diferentes criterios de selección de donantes en relación a la técnica de preservación elegida. Se limitó el TIC a 30 minutos con la ESR, pero no en la PNR que podía superar este límite, en función de la valoración individual y el comportamiento en la PNR. De la misma manera, se asumió que no había que seleccionar los receptores en el caso de usar la PNR, no recomendando el uso de DAC con ESR para los receptores de alto riesgo. Por el contrario, a nivel internacional no se ha aceptado esta superioridad de la PNR respecto a la ESR. En la última reunión de consenso de la ILTS (International Liver Transplantation Society), celebrada en Venecia en 2020, se consideró la posibilidad de ampliar algo el TIC cuando se usaba la NRP. Sin embargo, los donantes DAC, se siguieron considerando marginales, sin distinción en función del tipo de preservación, recomendándose la estricta selección de donantes y receptores con la idea de conseguir resultados mínimos y aceptables¹⁶⁰⁻¹⁶².

Recientemente en 2021, Hessheimer et al.¹⁶³ ha presentado una renovada fotografía de la situación actual de los DAC en España. Entre 2012 y 2019 se han realizado 803 TH con donantes DAC de los cuales 545 (68%) han sido extraídos tras la PNR. La PNR, que era una técnica de uso meramente anecdótico en 2012, ha pasado a ser, en la actualidad, la técnica preferida por los centros de trasplante. Destaca la tasa de complicaciones biliares del 12 % con una anecdótica tasa de CI del 1%, significativamente inferior a la obtenida con la ESR (9%) (OR 0,112 (0,042–0,299)) (p = 0,001). Igualmente y de forma significativa presenta una reducción en la pérdida del injerto (14% vs. 34%)(OR 0,371 (0,267–0,516)) (p = 0,001) y en la tasa de retrasplante (3,5% vs. 12%) (OR 0,279 (0,147–0,531)) (p = 0,001), con la PNR. Probablemente estos buenos resultados han promovido un cambio de tendencia en la mayoría de los grupos de trasplante, incrementando no solo el uso de la PNR, sino en general el número de TH con donantes DAC realizados.

En los últimos años, con la idea de revertir el daño celular que sufren los injertos DAC con ESR durante el TICF, se han desarrollado diferentes estrategias de preservación dinámica en forma de maquinas de perfusión “ex-situ” (MP). Inicialmente se describieron como una alternativa al almacenamiento en frio, previo al implante y tras la ESR del injerto. La diferencia entre ellas reside en la temperatura con la que se perfunden los injertos (normalmente hipotermia o normotermia) y en el líquido de perfusión utilizado para transportar el oxígeno, que puede basarse en la sangre o en soluciones de preservación específicas. En experiencias iniciales publicadas, solo pudieron demostrar una disminución del pico de transaminasas y una menor incidencia de DPI, pero no una menor tasa de complicaciones biliares o de CI^{164,165}. Recientemente, los resultados han mejorado mostrándose muy prometedores. Schegel et al.¹⁶⁶, en un estudio controlado macheado comparó los resultados del TH usando 3 grupos de donantes diferentes: ME, DAC y DAC tratados con perfusión hipotérmica oxigenada (HOPE) antes de el implante. Como resultados presentó excelentes supervivencias del injerto a 5 años similar entre los donantes DAC tratados con HOPE y los de ME, siendo muy superior a los de los donantes DAC no tratados con HOPE (94%, 90%, 78% respectivamente) ($p = 0,02$). Sin embargo, también presentó un 32 % de estenosis en la vía biliar, con un 8% de CI en el grupo de DAC tratado con HOPE. Mas recientemente en 2021, se ha publicado un estudio multicéntrico randomizado comparando la ESR con o sin HOPE. Con un seguimiento de seis meses ha demostrado un descenso en la incidencia de CI en los pacientes DAC con HOPE (18% vs. 6%) ($p = 0,03$)¹⁶⁷.

Dado que en la experiencia española publicada, los resultados postrasplante con donantes DAC con PNR son difícilmente mejorables: FPI 3%, Trombosis arterial 4%, CI 1% y un 12% de pérdida del injerto¹⁵³, no creemos que el papel futuro de las máquinas de perfusión sea sustituir a la PNR sino ayudar a mejorar y rescatar órganos con criterios expandidos que

de otra manera hubiésemos rechazado, ampliando así el conjunto de donantes disponibles^{168,169}.

Un ejemplo del uso combinado de las dos técnicas lo vemos en la experiencia Italiana en la que, sistemáticamente compaginan ambas técnicas¹⁷⁰. En un reciente estudio multicéntrico italiano¹⁷¹, a pesar de tener una mediana de TICF de 40 min (el tiempo obligado de declaración de la muerte en Italia es de 20 min), con la asociación del HOPE tras la PNR en donantes DAC, presentan una supervivencia del paciente al año del 98 %, supervivencia del injerto al año del 91 % y un 2 % de CI.

Donación DAC y donación ME

A pesar de los buenos resultados obtenidos con la donación DAC con PNR, hasta el 2019 no existía ningún artículo que los comparase con los resultados del donante en ME, no habiendo evidencia alguna de la no inferioridad de estos donantes respecto del estándar.

La mayor parte de la experiencia publicada con los donantes DAC es con la ESR, y dado que esta ofrece claramente peores resultados, tampoco hay muchos estudios comparativos entre la DAC con ESR y la ME.

En los últimos años, los resultados de la ESR habían mejorado mucho respecto a las series iniciales. Por una parte, gracias a una mayor experiencia de los grupos extractores y encargados de la selección de estos donantes y por otra parte, gracias a que al ser considerados marginales, los criterios de selección tanto de donantes como de receptores eran muchos mas restrictivos. Kalisvaart et al.¹⁷², en 2017 presentó un estudio comparativo con 115 DAC con ESR frente a 326 en ME. A pesar de sus buenos resultados con la DAC (3% de FPI y 11% de CI), estos fueron significativamente inferiores a los presentados con

la ME, a pesar de que los donantes DAC estaban mas seleccionados. Posteriormente dos estudios consiguen reducir la tasa de complicaciones biliares, obteniendo resultados similares a los de la ME. En 2018, Kollmann et al.¹⁷³ compara 77 DAC frente a su serie de 706 donantes en ME presentando una tasa de CI en los donantes DAC del 2 % comparable a la de la ME (4,8%) ($p = 0,42$). De esta forma se igualan también las supervivencias del injerto (87% vs 86%). Similares resultados presenta el grupo de Murcia en 2019¹⁷⁴, comparando el TH con 77 DAC frente a 77 ME. Aunque la tasa de CI fue superior en el grupo DAC (6% v.s 1%) ($p = 0,209$), no alcanzo significación estadística. Los autores concluyeron que el TH con donantes DAC con ESR obtiene resultados no inferiores al de la ME, aunque está gravado con un incremento en las complicaciones biliares que condiciona un descenso en la supervivencia del injerto. (69% v.s 79%) ($p = 0,209$).

Solo se han publicado tres artículos comparativos entre el donante DAC con PNR y el donante en ME en el TH. A pesar de esta escasa experiencia, en ellos se refleja claramente los beneficios de la PNR en los resultados del TH. Uno de ellos es el articulo que representa esta tesis (Tabla 24)¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Lo mas destacable de estas tres publicaciones es la anecdótica tasa de CI que presentan, que en dos de ellos es del 0% y en uno del 2%. Probablemente como consecuencia de ello, las supervivencias los injertos DAC son también muy destacables, presentando supervivencias no solo comparables sino incluso superiores a las de la ME.

Tabla 24: Estudios publicados comparando el TH con donantes DAC-PNR frente a donante ME.

Autor	DAC/ DME (n)	Macheado	TICF (min)	PNR (min)	Edad donante	TIF (min)	MELD	CI	FPI	Sup. injerto
Rodriguez-San Juan et al. 2019 ¹⁷⁵	11 / 51	NO	15,8 (7-40)	101 (47-150)	49 vs. 64 p = 0.003	240 vs. 360 p = 0.009	14,7 vs.14	0% vs. 5% p = NS	9,1% vs. 2% p = NS	24,6 vs.32,3 meses
Savier et al. 2020 ¹⁷⁶	50 / 100	SI -Edad donante -Edad receptor -Indicación TH	22 (20-26.8)	190 (151-223)	47 vs. 49 p = NS	354 vs. 378 p = 0.029	7 vs. 10 P 0.08	2% vs. 1% p = NS	18%*vs. 32% p = NS	2 años 88% vs. 85%
Ruiz et al. 2021 ¹⁷⁷	100 / 200	SI -Edad donante -TIF -MELD	10 (8.5-12.)	121 (118-128)	62 vs. 62 p = NS	274 vs. 279 p = NS	12v.s 12 p = NS	0% vs. 0% p = NS	0% vs. 1% p = NS	3 años 93% vs. 87%

TICF, tiempo de isquemia caliente funcional; PNR, perfusión normotérmica regional; TIF tiempo de isquemia fría; CI, colangiopatía isquémica.; FPI, fallo primario del injerto ; * no distinguen entre FPI y disfunción primaria del injerto; NS, no significativa (> 0,05)

Como en nuestro estudio, Savier et al.¹⁷⁶ presenta un estudio metodológicamente similar con 50 y 100 TH con donantes DAC y en ME respectivamente, macheado 1:2, consiguiendo grupos de donantes y receptores comparables. Se presentan los resultados de los TH realizados por 6 centros franceses, en un periodo similar al nuestro, de 2015 a 2019, y con un seguimiento mínimo de 2 años. Aunque no detalla la tasa de FPI, tanto la disfunción del injerto (18% vs. 32%) (p = 0.49) como la pérdida global de este (2% vs. 5%) (p = 0.66) fueron bajas e inferiores en el grupo DAC, aunque no llegaron a la significación estadística. Los autores concluyen diciendo que su estudio aporta evidencia de la seguridad y efectividad de la PNR en receptores seleccionados. Y es que hay que destacar, que en este estudio se seleccionan, no solo los receptores sino también los donantes. Según sus criterios de inclusión, los donantes tienen que ser menores de 66 años, con una esteatosis por biopsia obligada menor del 20% y con un TIF menor a 8 horas. Los receptores también eran menores de 66 años y con un MELD score menor de 25, excluyendo retrasplantes y trasplantes

urgentes. Tampoco se aceptaban pacientes con cirugía abdominal previa o con cualquier grado de trombosis portal.

Nuestro estudio va un poco mas allá, dada la ausencia completa de selección de donantes y receptores. A excepción del ya comentado limite inicial de edad que teníamos, y que retiramos el primer año, nuestros donantes DAC son evaluados igual que los donantes en ME. Valoramos su edad, IMC, causa y forma de fallecimiento, antecedentes personales y comorbilidades asociadas, de igual forma en ambos grupos. Lo mismo podemos decir de los receptores. Hemos realizado TH con donantes DAC en insuficiencias hepáticas fulminantes, trasplantes combinados hepatico-renales, retrasplantes incluido urgentes y por supuesto, en trombosis portales de cualquier grado. Como curiosidad mencionar que el cuarto paciente de nuestra serie fue un receptor de 64 años que hizo un FPI con un donante en ME y estando en urgencia 0 desarrollo un hígado “toxico”, por lo que nos vimos obligados a realizar una hepatectomía total y porto cava, dejando al paciente en anhepatica. Tras 72 horas en anhepatica el paciente fue retraplantado con un donante DAC de 62 años. El paciente fue dado de alta tras tres semanas del trasplante con un injerto funcionante y sin desarrollar complicaciones derivadas del TH, salvo disfunción renal. Desgraciadamente, falleció 2 años después del TH por un rechazo crónico que no se pudo retrasplantar por comorbilidades asociadas al receptor.

De forma similar funcionamos a la hora de realizar la asignación donante-receptor. Tenemos en cuenta el tiempo en lista, los parámetros morfológicos, el MELD score y por ultimo, el Child Pugh. Y nunca valoramos de forma especial el que sea un donante DAC o en ME. En nuestra unidad nunca hemos tenido un programa de DAC con ESR. Esto es debido en parte, a nuestra alta tasa de donación que nos ha permitido mantener la lista de espera corta y con baja mortalidad y en parte, a los nada favorables resultados publicados con ESR, que no

animaban a iniciar un programa. Sin embargo, desde el principio vimos las posibilidades que la PNR tenía en la preservación de órganos y en la regeneración tras la isquemia y confiamos en ella para iniciar el programa de donación DAC.

Un beneficio añadido que hemos encontrado en el postrasplante es la mejoría de la función renal. El uso de donantes DAC se ha asociado clásicamente con una tasa elevada de IRA postrasplante, comparado con la ME. Leithead et al¹¹⁶, presentó una incidencia del 53,4% de IRA postrasplante en TH realizados con donantes DAC y ESR, considerando el pico de ALT como marcador de daño por isquemia-reperfusión y en consecuencia, predictor de la disfunción renal. Basándonos en estas experiencias publicadas, cuando iniciamos el programa, nuestro protocolo de inmunosupresión se basó en terapia inmunosupresora nefroprotectora. Todos los paciente eran inducidos con basiliximab (además de mofetil micofenolato y corticoides), iniciando el Advagraf[®] cuando la función renal se recuperase. Con el tiempo vimos que la disfunción renal era aparentemente similar a la de la ME. De hecho, en nuestra primera serie de 46 pacientes publicada presentamos una tasa de IRA del 8,6%. Esto nos animó a cambiar a nuestro protocolo de inmunosupresión estándar con la introducción del Advagraf[®] el primer día postrasplante. En esta serie, presentamos una tasa de IRA del 19,8%, comparable a la de los donantes ME del 29,3% ($p = 0,11$). Estos resultados coinciden con otras experiencias como la de Savier et al.¹⁷⁶, que en su estudio macheado presenta una tasa de IRA algo inferior en el grupo de DAC, aunque sin significación estadística (26% vs. 36%) ($p = 0,49$).

Un resultado inesperado de nuestro estudio ha sido que la supervivencia del injerto fue significativamente mayor en el en el TH con donantes DAC frente a la ME. Sin embargo, cuando analizamos la curva de supervivencia del injerto censurada por muerte del paciente, no encontramos tales diferencias. Parece que esto podría estar justificado porque la principal

causa de pérdida del injerto fue la muerte del paciente por el desarrollo de neoplasias “de novo”. No tenemos muy claro porqué, pero los receptores en ME han desarrollado más tumores que los receptores de donantes DAC. Una razón que explicaría esto, podría ser la diferencias en el tiempo de seguimiento. Aunque sin diferencias significativamente estadísticas, el seguimiento medio de los donantes DAC fue mas corto que el de los donantes ME (2,98 [1,68;4,02] en DAC vs. 3,57 [1,65;4,72] en ME) ($p = 0,408$). Durante el primer año del estudio, el porcentaje de donantes DAC fue del 11 % frente al 40 % al final de nuestra serie y esto sin duda repercutió en la diferencia de los seguimientos. Esta diferencia puede participar en el hecho de que hayamos diagnosticado mas tumores en el grupo con mayor seguimiento. Otro factor podría ser el efecto de la inmunosupresión, teniendo en cuenta que la inmunosupresión fue algo diferente en los dos primeros años del estudio. Cuando analizamos los factores asociados a la pérdida del injerto en el análisis multivariante, solo identificamos factores previsibles como la disfunción del injerto, la trombosis de la arteria hepática y el rechazo del injerto demostrado por biopsia.

Por ultimo, es importante mencionar que los buenos resultados obtenidos no se deben exclusivamente al uso de la CPM y la PNR. Otros factores como el TIF y el TICF tan cortos, sin duda, son parte de la explicación de estos resultados. El TIF corto en nuestro programa de trasplante es algo normal, explicado en parte por el hecho de que nuestra unidad de TH hace referencia al País Vasco, un área geográfica relativamente pequeña. Por otra parte, una adecuada organización de los tiempos en el proceso del trasplante y unos tiempos quirúrgicos cortos también influyen en el TIF. Sin embargo, el TICF está más relacionado con la CPM, con los protocolos de LTSV y con la gestión de los donantes en las unidades de críticos. Otro factor que influye positivamente en nuestros resultados es la baja puntuación MELD de nuestros receptores. Esto probablemente sea debido a que el carcinoma hepatocelular es la principal indicación de trasplante (48% de los receptores

DAC) y estos, son pacientes que rara vez se deterioran clínicamente y menos con listas de espera cortas. Además la puntuación MELD que usamos es estrictamente “de laboratorio” sin puntos adicionales de excepción MELD. No obstante, este valor bajo de MELD es frecuente encontrarlo en artículos de impacto recientes asociados con la donación DAC^{166,168}.

Teniendo en cuenta los resultados de esta experiencia, apoyado por otros artículos previos, consideramos que los donantes DAC deberían dejar de ser considerados donantes marginales “per se”. Al igual que ocurre con la ME en la que existe un subgrupo de donantes subóptimos en función de ciertas características como son: la edad del donante, la esteatosis, los injertos parciales, las comorbilidades asociadas y otras..., con la DAC ocurrirá lo mismo y habrá que definir ese subgrupo de donantes con criterios expandidos. Es en este subgrupo donde previsiblemente las MP pueden jugar un papel importante. Para todo ello, es preciso más experiencia con la DAC con PNR y probablemente, serán necesarios estudios multicéntricos que nos ayuden a agrupar a un mayor número de pacientes.

Consideraciones éticas de la DAC con PNR y CPM

Como ya hemos comentado en la introducción, a pesar de que en 1999 se establecen las bases para la donación DA en España, la DAC no tuvo un marco legal apropiado hasta el nuevo Real Decreto 1723/2012⁵⁵, que entró en vigor en enero de 2013 y que queda reflejado en el Documento de consenso nacional de donación en asistolia de ese mismo año⁴⁸. Sin embargo, a diferencia de la ME cuyos criterios tanto para el diagnóstico como para la donación están más uniformemente aceptados, la DAC está legislada de manera muy diferente entre los países occidentales. Así por ejemplo, en algunos como Alemania, Grecia

o Croacia, no esta permitida la donación DA de ningún tipo, por impedimentos ético-legales mientras que en otros, como Francia e Italia, solo se considera potencial donante DAC a aquel derivado exclusivamente de una lesión cerebral devastadora, no aceptando pacientes de lesiones degenerativas o de insuficiencias respiratorias en fase terminal. Por el contrario, existen países con legislaciones mas laxas donde incluso se ha considerado la donación tras la eutanasia, como es el caso de Bélgica y los Países Bajos. Recientemente con la nueva ley de Eutanasia del año 2021, España ha pasado a ser uno de estos países¹⁷⁸.

Con todo esto, vemos que la DA tiene importantes dificultades ético-legales para extenderse a determinados países y que estas, se hacen mas patentes cuando hablamos de la DAC. A esto hay que sumar los diferentes tiempos de observación previo a la declaración de la muerte, que se definen en cada país. En España y en la mayoría de los países este tiempo es de 5 minutos, pero en otros puede ser de 10 minutos (Austria, Irlanda, Portugal), de 20 minutos (Italia) e incluso de 30 minutos (Rusia)¹⁷⁹⁻¹⁸².

Así mismo, la legislación española permite no solo las intervenciones pre-mortem como la CPM y la heparinización, sino también el uso de medidas paliativas que den confort al paciente en el proceso final de su vida, siempre que estén regulados por protocolos de LTSV y que estos sean independientes del proceso de la donación. Esto genera importantes dudas deontológicas y bloqueos legales en la mayor parte de los países de nuestro entorno, dado que los consideran procedimientos invasivos que pueden dañar la integridad corporal del paciente. Por ello, su aplicación esta muy limitada. De hecho, la CPM es uno de los procedimientos que mas dudas genera a nivel internacional y solo esta aceptada en Austria, Bélgica y España, utilizándose solamente en los dos últimos y tras la firma de un consentimiento informado específico¹⁸³⁻¹⁸⁸. Recordemos que, el que la CPM no este permitida, no impide beneficiarse de la PNR en los donantes DAC. En nuestro país, también

algún centro de trasplante tienen limitada la utilización de la CPM por sus comités éticos, utilizando la canulación postmortem, tal y como se comenta en la experiencia Española^{153,159}.

Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar está su naturaleza retrospectiva. Hay que mencionar que los datos relativos a los donantes DAC se recogieron en una base de datos diseñada al inicio del programa, de forma prospectiva. Esto aporta mayores garantías en la recogida de datos y limita su pérdida. En segundo lugar, nos faltaría un grupo de ESR de control. Esto no fue posible dado que, como ya mencionamos, nunca hemos utilizado la técnica ESR en nuestra unidad. Sin embargo, tras analizar nuestros resultados, y los presentados en el estudio multicéntrico de la serie española, consideramos que un ensayo controlado aleatorizado que compare la técnica ESR con la PNR no sería ético en nuestro entorno^{71,153,159,177}. Una tercera limitación de nuestro estudio es la diferencia de seguimiento entre los grupos. Aunque no se ha significado estadísticamente, parece tener cierto valor en la interpretación de los resultados y puede ser la razón de las diferencias encontradas en la supervivencia de los injertos. Una ampliación del estudio con un mayor seguimiento, probablemente reduciría esta diferencia y podría igualar los resultados, a este respecto. Finalmente, la última limitación observada en el estudio es el bajo TICF y la baja puntuación MELD. El primero es algo generalizado en la experiencia española, y es debido a que solo se precisan 5 minutos de espera para declarar la muerte y a que la ley española permite el uso de medidas médicas de confort en el proceso del final de la vida y estas, tienden a acortar el periodo de fallecimiento. Respecto al MELD, ya está comentado que es debido a que el

CHC es la primera indicación de TH en nuestra serie, y a que solo usamos la puntuación MELD de laboratorio sin puntos de excepción adicionales.

Como resumen, podemos decir que en este estudio presentamos la mayor experiencia publicada hasta el momento con el uso de CPM y PNR en el TH con donantes DAC. Además, realizamos un estudio emparejado (ratio 1:2) para comparar esta experiencia con los resultados de TH con donantes “gold standard” en ME, realizados durante el mismo período de tiempo.

Lo mas destacable de él, es que con este sistema de donación/preservación de órganos, hemos logrado resultados muy destacables con el TH, muy por encima de los límites mínimos establecidos en la literatura^{126,127} y comparables a los publicados con los donantes en ME. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, no tuvimos ningún caso de FPI y las complicaciones biliares fueron poco frecuentes (5,1%), sin desarrollar ningún caso de CI. Además, la supervivencia del injerto y del paciente a 1 y 3 años fue excelente y similar en ambos grupos de estudio. Por todo ello, consideramos que el donante DAC con PNR no se debe considerar como un donante con criterios expandidos y de mayor riesgo de complicaciones.

Asimismo, presentamos un programa de donación de alta rentabilidad (83%) similar a la descrita con los programas de donación en ME. Considerando que desde su primer año presento buenos resultados y tasas de utilización de los injertos superiores al 80%, creemos que debe de considerarse, además, un programa de fácil implantación.

8. Conclusiones

8. CONCLUSIONES

1. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia global del injerto a 1 y 3 años fue significativamente mayor en el grupo de donantes DAC, aunque la supervivencia censurada del injerto a 1 y 3 años fue similar en ambos grupos.
2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del paciente, entre los grupos.
3. El análisis comparativo de las complicaciones postrasplante no encontró diferencias significativas en los parámetros analizados como objetivos secundarios: Complicaciones biliares, arteriales, síndrome postreperfusion, disfunción precoz del injerto, y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda.
4. En el estudio de los factores asociados a la pérdida del injerto solo se identificaron como independientes aquellos factores cuya relación con la pérdida del injerto es ampliamente conocida como: los niveles de sodio en sangre periférica, el retrasplante, la disfunción y el pico de ALT, el rechazo del injerto y la TAH. El tipo de donante (DAC vs. ME) no se asoció a una mayor pérdida del injerto.

5. En el análisis de los resultados del TH en función de la edad del donante (≤ 65 frente > 65 años), no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia del injerto, ni en la supervivencia del paciente, ni en el desarrollo de complicaciones postrasplante.

6. La rentabilidad de programa de TH con donantes DAC en nuestro medio, a pesar de que en los inicios fue ligeramente inferior, finalmente fue similar a la del programa de donación en ME.

7. El TH con donantes DAC obtiene, a corto y medio plazo, resultados postrasplante similares a los obtenidos con donantes en ME.

8. Entendemos que los donantes DAC deben de dejar de considerarse como donantes marginales “per se”, para pasar a ser considerados una expansión del conjunto de donantes disponibles.

9. Bibliografía

1. Fasih F A, Kwon Y K, Zielsdorf S, Cooper J T, Aziz H. Liver transplantation as a curative approach for patients with nonresectable colorectal liver metastasis. *Exp Clin Transplantation*. 2022; 20(2):113-121. doi: 10.6002/ect.2021.0421.
2. Ziogas I A, Giannis D, Economopoulos KP, Hayat MH, Montenovio MI, Matsuoka LK. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis and meta-regression of survival rates. *Transplantation*. 2021; 105 (10):2262-2271. doi: 10.1097/TP.0000000000003539.
3. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumours metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation. *J Hepatol*. 2007; 47:460–466. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.004
4. International figures on organ donation and transplantation. Newsletter transplant 2021. http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%202020_baja.pdf
5. Voronoy Y. “sobre el bloque del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *Siglo medico*. 1936; 97:296-8.
6. Hume D, Merrill J, Miller B, Thorn G. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Investigation*. 1955; 34:327-382
7. Starzl TE, Machiuro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Britain RS, Wadell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659-676
8. Starzl TE. The donors and the organs. In Starzl TE. *The puzzle people: memories of a Transplant Surgeon*. 1ª edición. Pittsburg: University of Pittsburg Press;1992.

9. Calne RY. Liver transplantation. *Gut*. 1968;9:262-265.
10. Starzl TE, Groth CT, Brettsschneider L, Penn I, Fulginiti V, Moon J, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968;168:392-415.
11. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1985;5:349-356.
12. Bismuth H, Houssin D. Reduced sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*. 1984;95:367-370.
13. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210:649-652.
14. Pichlmayr R, Broelsch C, Wonigeit K, Neuhaus P, Siegismund S, Schimdt FW, et al. Experiences with liver transplantation in Hannover. *Hepatology*. 1984;4:56S-60S.
15. Calne RY, Rolles K, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A as the only immunosuppressant in 34 patients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet*. 1979;2:1033-1036.
16. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocyte agent. *Agents action*. 1976;6:468-479.
17. Squifflet JP, Pirson Y, Gianello P, Van Cangh P, Alexandre GP. Safe preservation of human renal cadaver transplants by Euro-Collins solution up to 50 hours. *Transplant Proc*. 1981;13:693-696.
18. Ploeg RJ, Goossens D, McAnulty JF, Southard JH, Belzer FO. Successful 72-hour cold storage of dog kidneys with UW solution. *Transplantation*. 1988;46:191-196.
19. Southard JH, Van Gulik TM, Ametani MS, Vreugdenhil PK, Lindell SL, Pienaar BL, et al. Important components of the UW solution. *Transplantation*. 1990;49:251-257.

20. Fishman LA. Pneumocystis carinii and parasitic infections in transplantation. Infect Dis Clin North Am. 1995;9(4):1005-1044.
21. Paya CV. Fungal infections in solid-organs transplantation. Clin Infect Dis. 1993;16(5):677-688.
22. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW Jr et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. Anesth Analg. 1985; 64:888-96.
23. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation. Hepatology. 1984;4;1:107s-110s.
24. Margarit C, Jaurrieta E, Maestre P, Casais L, Fernandez de Sevilla A, Curto JA, et al. Trasplante hepático ortotópico en un paciente con hepatocarcinoma Rev Esp Enf Ap Digest. 1984;66:234-239.
25. Actividad de donación y trasplante hepático. España 2021. Organización nacional de trasplantes, ONT.
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTE%20HEPATICO%20ESPA%202021.pdf>
26. Actividad de donación y trasplante. España 2021. Organización nacional de trasplantes, ONT.
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%202021.pdf>
27. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968 Aug 5;205(6):337-40.
28. Matesanz R, Miranda B. A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. J Nephrol. 2002;15(1):22-28.

29. LEY 30/1979. de 27 de octubre. sobre extracción y trasplante de órganos.
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1979-26445>.
30. REAL DECRETO 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2000-79>.
31. Actividad de donación y trasplante hepático, España 2012. ONT.
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20hepatico%202012.pdf>
32. Bruna Esteban M, Lopez Andujar R, Montalva Oron E, Redondo Cano C, Moya Herraiz A, San Juan Rodriguez F, et al. Donors yesterday and today: have the characteristics of liver donors changed over the last 15 years? *Cir Esp.* 2008;83:194-198.
33. Afonso RC, Hidalgo R, Paes AT, Zurstrassen MP, Fonseca LE, Pandullo FL, et al. Impact of cumulative risk factors for expanded criteria donors on early survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(3): 800-801.
34. Avolio AW, Frongillo F, Nicolotti N, Mulè A, Vennarecci G, De Simone P, et al. Successful use of extended criteria donor grafts with low to moderate steatosis in patients with model for end-stage liver disease scores below 27. *Transplant Proc.* 2009;41(1): 208-212.
35. Balázs N, György G, Wojciech G. P, Fanni G, Takanobu H, Shinichiro O, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10 (7): 827-39. doi: 10.1586/17474124.2016.1149061.

36. Balázs N, György G, Wojciech G. P, Fanni G, Takanobu H, Shinichiro O, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10 (7): 841-59. doi:10.1586/17474124.2016.1149061.
37. Feng S, Lai JC. Expanded criteria donors. *Clin Liver Dis.* 2014;18(3) :633-649. doi: 10.1016/j.cld.2014.05.005
38. Feng S, Goodrichb N.P, Bragg-Greshamb J.L, Dykstrab D.M, Punchd J, De Roye M.A. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index *Am J Transplant.* 2006; 6:783–790 doi:10.1111/j.16006143.2006.01242.x.
39. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994;20:829-838. doi: 10.1002/hep.1840200410
40. Jimenez C, Clamares M, Manrique A, Moreno E. Concepto de donante marginal. Edad del donante en el trasplante hepático. ¿Cómo condiciona?. *Med Clin Monogr.* 2006;7:3-7.
41. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1265-1270. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01758.x.
42. Nickkholgh A, Weitz J, Encke J, Sauer P, Mehrabi A, Büchler MW, et al. Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl8):viii29-viii36. doi: 10.1093/ndt/gfm654.
43. Northup PG, Pruett TL, Kashmer DM, Argo CK, Berg CL, Schmitt TM. Donor factors predicting recipient survival after liver retransplantation: the retransplant donor risk index. *Am J Transplant.* 2007;7(8):1984-1988. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01887.x
44. Burroughs S , Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. *Surg Today.* 2009;39(9):746-751. doi: 10.1007/s00595-008-4022-1

45. Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs A, Putter H, Kooreman N, et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl.* 2012;18(1):112-119. doi: 10.1002/lt.22447
46. Bruzzone P, Giannarelli D, Adam R. A preliminary european liver and intestine transplant association-european liver transplant registry study on informed recipient consent and extended criteria liver donation. *Transplant Proc.* 2013;45(7):2613-2615. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.024.
47. Kootstra G, Daemen JH, Oomen A. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995;27:2983-2894.
48. Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones. Documento de consenso nacional 2012.
<http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPA%C3%91A.%20SITUACI%C3%93N%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>
49. Matesanz R. Documento de consenso español sobre extracción de órganos de donantes en asistolia. *Nefrologia.* 1996; XVI(supl. 2):1-106
50. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Catalayud 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: 1849–1855.
51. Suarez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation.* 2008; 85: 9–14.

52. Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, Perez-Saborido B, Fundora-Suarez Y, Gimeno-Calvo A et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl.*2009; 15:1110–1118.
53. 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;12:162–170.
54. Global observatory on donation and transplantation. Organ donation on transplantation activities. <http://www.transplant-observatory.org/2015-activity-data/>
55. 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. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2012-15715>.
56. Robertson JA. The dead donor rule. *Hastings cent rep.* 1999;29(6):6-14. doi: 10.2307/3527865
57. Alvarez Avello JM, Santos JA. Análisis de los aspectos bioéticos en los programas de donación en asistolia controlada. *Acta Bioethica.*2014;20(1):9-2 doi:10.4067/s1726-569x2014000100002
58. Jimenez Ruano B. Aspectos bioéticos de la donación en asistolia controlada (Maastricht tipo III). Tesis doctoral. <http://dspace.umh.es/handle/11000/4784>
59. Monzón Marín J L, Saralegui Reta I, Abizanda Campos R, Cabré Pericas L, Iribarren Diarasarri S, Martín Delgado M C, et al. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. *Medicina Intensiva.* 2008;32:121-133 doi: 10.1016/S0210-5691(08)70922-7

60. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle D, Bronsther O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59(2):197–203. doi: 10.1097/00007890-199501000-00008.
61. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia controlada. ONT 2020. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DAC.pdf>
62. Bellingham J, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, Wai P, Kim J, Niederhaus S, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surg*. 2011;150:692-702 doi: 10.1016/j.surg.2011.07.057.
63. Foley D, Fernandez L, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger H, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Ann Surg*. 2011;253;817-825 doi:10.1097/sla.0b013e3182104784.
64. Detry O, Donckier V, Lucidi V, Ysebaert D, Chapelle T, Lerut J, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors: initial Belgian experience 2003–2007. *Transpl Int*. 2010;23:611–618. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.01029.x
65. Dominguez-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; 24:676–686. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x.
66. Jay C, Lyuksemburg V, Ladner D, Wang E, Caicedo J, Holl J, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;253:259-64 doi: 10.1097/sla.0b013e318204e658
67. Yamamoto S, Wilczeka HE, Durajb FF, Grotha CG and Ericzona BG. Liver transplantation with grafts from controlled donors after cardiac death: a 20-year follow-up. *Am J Transplant*. 2010;10:602–611. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02965.x.

68. De Oliveira M, Jassem W, Valente R, Shirin EK, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death. Results from a matched control study in a single large volume center. *Ann surg.* 2010;254:716-723 doi: 10.1097/sla.0b013e318235c57
69. Jay C, Skaro A, Ladner D, Wang E, Lyuksenburg V, Chang Y, et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit. *Liver transplant.* 2012;18:630-640 doi 10.1002/lt.23418
70. Protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad y ONT, 2015. http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20NACIONAL%20DE%20DONACIO%CC%81N%20Y%20TRASPLANTE%20HEPA%CC%81TICO%20EN%20DONACIO%CC%81N%20EN%20ASISTOLIA%20CONTROLADA_Agosto%202015_FINAL.pdf
71. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Ventoso A, Palomares I, Prieto M, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation.* 2018;103:938-943. doi: 10.1097/TP.0000000000002391
72. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Valdivieso A. The authors' reply: to NRP or Not to NRP, that is the question. *Transplantation.* 2019;103:e400. doi:10.1097/TP.0000000000002878.
73. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, et al. Global Consequences of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;906-965.doi:10.1155/2014/906965

74. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*. 1992;53(5):957-78. doi:10.1097/00007890-199205000-00001
75. Ildefonso JA, Arias-Díaz J. Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperusión. *Cir Esp*. 2010;87(4):202–209. doi:10.1016/j.ciresp.2009.11.009.
76. Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, et al. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg*. 2014 Jul 27;6(7):122-8. doi: 10.4240/wjgs.v6.i7.122.
77. Cursio R, Guggenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation. *J Transplant*. 2012;2012:164-329 doi:10.1155/2012/164329.
78. Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Lopez-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;29:3480–3481doi:10.1016/s0041-1345(97)00987-1
79. Garcia-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R, Rull R, Garcia F, Monserrat E et al. Liver conditioning after cardiac arrest: The use of normothermic recirculation in an experimental animal model. *Transpl Int*. 1998;11:424–432 doi:10.1007/s001470050169.
80. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevilla R, Lopez-Boado MA et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:2385–2392. doi:10.1111/j.16006143.2005.01052.x
81. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation*. 2003;75(10):1659-1663. doi:10.1097/01.TP.0000062574.18648.7C

82. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Wahlstrom HE, More HB, Wiesner RH et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16:49-53 doi:10.1002/hep.1840160110
83. Croome KP, Muiesan P, Taner CB. *Donation after Circulatory Death (DCD) Liver Transplantation: A practical guide*. 1º edicion. Suiza: Springer Nature; 2020.
84. 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;9:773–781 doi:10.1111/j.16006143.2009.02560.x
85. Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, Kressel A, Bugeaud E, Bruce DS, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant*. 2017;17:2155–2164 doi:10.1111/ajt.14261
86. Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, Sonnendaya CJ, Goodrich NP and Meriona RM. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. *Am J Transplant*. 2010;10:2512–2519 doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03293.x
87. Lee hw, Suh ks, Shin wy, Eung-ho cho, Nam-joon yi, Jeong min lee, et al. Classification and prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1736–1742. doi: 10.1002/lt.21201
88. Croome K, Mathur A, Aql, B, Yang L, Taner T, Heimbach J. Classification of distinct patterns of ischemic cholangiopathy following DCD liver transplantation: distinct clinical courses and long-term outcomes from a multicenter cohort. *Transplantation*. 2022;106:1206-1214 doi:10.1097/tp.0000000000003928
89. De Vries Y, Von meijenfeldta F, Porte R. Post-transplant cholangiopathy: classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular basis of disease*. 2018;1864:1507-1515 doi:10.1016/j.bbadis.2017.06.013.

90. Chan E, Olson L, Kisthard J, Perkins James, Bakthavatsalam R, Halldorson JB. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver transplantation*. 2008;14:604-610 doi:10.1002/lt.21361.
91. Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA, Álvarez C, Cifrián JM, Atutxa L, et al. Combined lungs and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant*. 2020;20:231-240 doi:10.1111/ajt.15520.
92. Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, Ijzermans JN, Metselaar HJ, Alwayn IP. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2011 Jun;13(6):417-25. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00310.x.
93. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet*. 1984 Mar;158(3):223-30.
94. Gastaca M, Matarranz A, Muñoz F, Valdivieso A, Aguinaga A, Testillano M, et al. Biliary complications in orthotopic liver transplantation using choledochocholedochostomy with a T-tube. *Transplant Proc*. 2012;44:1554-6 doi:10.1016/j.transproceed.2012.05.025
95. Vit A, De Candia A, Como G, Del Frate Ch, Marzio A, Bazzocchi M. Doppler Evaluation of arterial complications of adult orthotopic liver transplantation. *Journ Clin Ultrasound*. 2003;31:339-345 doi:10.1002/jcu.10190
96. Gastaca M, Gomez J, Terreros I, Izquierdo J, Ruiz P, Prieto M, et al. Endovascular therapy of arterial complications within the first week after liver transplant. *Transplant Proc*. 2020;52(5):1464-1467. doi:10.1016/j.transproceed.2020.02.075.

97. Gastaca M, Valdivieso A, Bustamante J, Fernandez JR, Ruiz P, Ventoso A et al. Favorable long-term outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: Results of a single-center cohort. *Liver Transpl.* 2016;22:1391-400. doi:10.1002/lt.24514
98. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: a new proposal to define futility in donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2018;68:456–464. doi:10.1016/j.hep.2017.10.034.
99. Xu ZD, Xu HT, Yuan HB, Hang H, Ji RH, Zou Z et al. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11:34-3 doi: 10.1016/s1499-3872(11)60123-9
100. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16:943-949. doi: 10.1002/lt.22091.
101. Olmedilla L, Perez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1247-1253 doi: 10.1002/lt.21841.
102. Kellum JA, Lameire AP. Kidney Disease: Improving global outcomes acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.2
103. Demetris A, Batts K, Dhillon A, Wight D, Williams J, Yamabe H. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology.* 1997;25:658-663

104. Ormonde D, Bastiaan de Boer W, Kierath A, Bell R, Shilkin KB, House AK, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transplant and Surg.* 1999;5:261-268 doi:10.1002/lt.500050418
105. European Liver Transplant Registry. 2010; Available at: [http:// www.eltr.org](http://www.eltr.org). Accessed October, 2010
106. NHS Blood and Transplant. Organ donation and transplantation. Activity Report 2016/17. https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/4657/activity_report_2016_17.pdf.
107. Eric ES, Barritt AS, Wheeler SB and Hayashi PH. Declining liver utilization for transplant in the united states and the impact of donation after cardiac death. *Liver Transpl.* 2013;19(1):59–68. doi:10.1002/lt.23547.
108. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2018;18 (suppl 1):172-25
109. Uygun BE, Soto-Gutierrez A, Yagi H, Izamis ME, Guzzardi MA, Shulman C, et al. Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. *Nature Medicine.* 2010;16:814–820.
110. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzeti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693-9. doi:10.1056/NEJM199603143341104.
111. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143(4):986-94 doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.

112. Rodríguez-Perálvarez , Gómez-Bravo MA, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J. Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation Transplantation. 2021;105 doi: 10.1097/TP.0000000000003281
113. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY et al. ICCA International Consortium. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: international retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016;64:1178–1188. doi: 10.1002/hep.28744.
114. Dueland S, Grut H, Syversveen T, Hagness M, Line PD. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Am J Transplant*. 2020;20:530–537 doi: 10.1111/ajt.15682.
115. Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ, Harrison EM, Søreide K, Wigmore SJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2021 Feb 1;273(2):240-250. doi:10.1097/SLA.0000000000003801.
116. Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, Holt A, Isaac J, Mirza DF, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant*. 2012;12:965-969. doi:10.1111/j.16006143.2011.03894.x
117. Transplantation from deceased donors after circulatory death. British transplantation society-guidelines https://bts.org.uk/wpcontent/uploads/2016/09/15_BTS_Donors_DCD-1.pdf.
118. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ*. 2006;175(8)S1–S24. <https://www.giftoflife.on.ca/resources/pdf/CMAJ%20DCD.pdf>

119. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MI, D'Alessandro A, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(9):2004-11. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02739.x.
120. Australian organ and tissue donation and transplantation authority. National protocol for donation after cardiac death. Available at: <http://www.donatelife.gov.au/Media/docs/DCD%20protocol%2020203110e4e2c3d-2ef5-4dff7ef-af63d0bf6a8a-1>.
121. 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;62:1246-1251. doi:10.1097/00007890-199611150-00011.
122. 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;23:1538-1540.
123. 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;71:1765-1771. doi:10.1097/00007890-200106270-00011
124. Karatzas T, Olson L, Ciancio G, Burke GW, Spires G, Cravero L, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29:2830-2831.
125. Hessheimer A, Coll E, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, Gomez M, et al. The UK DCD Risk Score: Still no consensus on futility in DCD liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70(5):1034-1035 doi:10.1016/j.jhep.2019.01.004.
126. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, Marquez M, Dondero F, Rayar M, et al. Defining benchmarks in liver transplantation: a multicenter outcome analysis determining best achievable results. *Ann Surg.* 2018;267:419-425. doi:10.1097/SLA.0000000000002477.

- 127.Schlegel A, Van Reeve M, Croome K, Clavien P-A, Wojciech G, Muesain P. A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2022;76:371-382 doi:10.1016/j.jhep.2021.10.004
- 128.Dacha S, Barad A, Martin J, Levitsky J. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17:849-854. doi: 10.1002/lt.22298
- 129.Op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, Gouw AS, Bruinsma BG, Markmann JF, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of nonanastomotic biliary strictures. *J Hepatol.* 2014;60:1172-1179 doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.010
- 130.Du Z, Dong S, Lin P, Chen S, Wu S, Zhang S, et al. Warm ischemia may damage peribiliary vascular plexus during DCD liver transplantation. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:758-763.
- 131.Hashimoto K, Egtesad B, Gunasekaran G, Fujiki M, Uso TD, Quintini C, et al. Use of tissue plasminogen activator in liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Am J Transplant.* 2010;10:2665-2672. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03337.x.
- 132.Lang R, He Q, Jin ZK, Han DD, Chen DZ. Urokinase perfusion prevents intrahepatic ischemic type biliary lesion in donor livers. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3538-3541. doi: 10.3748/wjg.15.3538
- 133.Seal JB, Bohorquez H, Reichman T, Kressel A, Ghanekar A, Cohen A, et al. Thrombolytic protocol minimizes ischemic-type biliary complications in liver transplantation from donation after circulatory death donors. *Liver Transpl.* 2015;21:321-328. doi:10.1002/lt.24071.
- 134.Detry O, Deroover A, Meurisse N, Hans MF, Delwaide J, Lauwick S, et al. Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver transplantation in a controlled withdrawal protocol programme. *Br J Surg.* 2014;101:784-792 doi:10.1002/bjs

135. Croome P, Mathur A, Lee D, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of donation after cardiac death liver grafts from donors ≥ 50 years of age: a multi-center analysis. *Transplantation*. 2018;102:1108-1114. doi: 10.1097/TP.0000000000002120
136. Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF et al. Impact of donor age in donation after cardiac death liver transplantation: Is the cut-off "60" still of relevance? *Liver Transpl* 2018;24:352-362. doi 10.1002/lt.24865
137. Mihaylov P, Mangus R, Ekser B, Cabrales A, Timsina L, Fridell J, et al. Expanding the donor pool with utilization of extended criteria DCD livers. *Liver Transpl*. 2019;25:1198-1207. doi: 10.1002/lt.25462.
138. Cascales-Campos PA, Ferreras D, Alconchel F, Febrero B, Royo-villanova M, Martinez M, et al. Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again. *Am J Transplant*. 2020;20(1):204-212. doi 10.1111/ajt.15537.
139. Schlegel A, Muiesan P, Dutkowski P. Normothermic regional perfusion –what is the benefit? *J Hepatol*. 2019;71(2):441-443. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.019.
140. Hessheimer A, Coll E, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JI, Gómez M, et al. Reply to: "Normothermic regional perfusion - What is the benefit?" *JHepatol*. 2019;71(2):443-445. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.005
141. Ayorinde JOO, Webb GJ, Richards J. To NRP or not to NRP, that is the question... *Transplantation*. 2019;103:e399.
142. Muller X, Rossignol A, Mohkam K, Lesurtel M, Mabrut J. Dynamic liver graft preservation in controlled donation after circulatory death: what is the best fit? *Liver Transpl*. 2022 Feb;28(2):330-331. doi: 10.1002/lt.26333.
143. Ruiz P, Palomares I, Valdivieso A, Prieto M, Ventoso A, Salvador P, et al Reply to: dynamic liver graft preservation in controlled donation after circulatory death: what is the best fit? *Liver Transpl*. 2022 Feb;28(2):332-333. doi: 10.1002/lt.26334. Epub 2021

144. Demiselle J, Augusto J-F, Videcoq M, Legeard E, Dubé L, Templier F, et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transpl Int.* 2016;29:432-442.
145. Summers D, Watson C, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, James M, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney International.* 2015;88(2):241-249. doi/10.1038/ki.2015.88.
146. Siskind E, Akerman M, Maloney C, Huntoon K, Alex A, Siskind T, et al. Pancreas transplantation from donors after cardiac death: an update of the UNOS database. *Pancreas.* 2014;43(4):544-7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000084.
147. Registro Español de Trasplante Pulmonar ONT 2001-2020.
<http://www.ont.es/infesp/Paginas/registropulmonar.aspx>
148. Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernández-Sánchez J, Colah S, et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplantation* 2017;36:1311-1318.
149. Miñambres E, Royo-Villanova M, Pérez-Redondo M, Coll E, Villar-García S, Canovas SJ, et al. Spanish experience with heart transplants from controlled donation after the circulatory determination of death using thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and cold storage. *Am J Transplant.* 2021 Apr;21(4):1597-1602. doi: 10.1111/ajt.16446.
150. Rojas-Peña A, Sall LE, MT Gravel, Cooley EG, S J Pelletier, RH. Bartlett, et al. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation.* 2014;98(3):328-34.
doi:10.1097/TP.0000000000000070.

151. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler JA, Currie IS, Perera M, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transplant.* 2014;14:2846-2854. doi:10.1111/ajt.12927.
152. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic. *Am J Transplant.* 2017 Aug;17(8):2165-2172. doi:10.1111/ajt.14214.
153. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivaset JJ, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70:658-665. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.013
154. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant.* 2019;19:1745-1758. doi:10.1111/ajt.15241.
155. Hagnessa M, Fossa S, Sorensenb DW, Syversenb T, Bakkana PA, Dahlc T, et al. Liver transplant after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: the norwegian experience. *Transplant Proc.* 2019;51(2):475-478. doi:10.1016/j.transproceed.2019.01.066.
156. Antoine C, Jasseron C, Dondero F, Savier E. Liver transplantation from controlled donors after circulatory death using normothermic regional perfusion: an initial French experience. *Liver Transpl.* 2020;26(11):1516-1521. doi:10.1002/lt.25818

157. Muller X, Mohkam K, Mueller M, Schlegel A, Dondero F, Sepulveda A, et al.
Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death. First international comparative study. *Annals of Surgery*, 2020; 272:751-758
doi:10.1097/SLA.0000000000004268
158. De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Botta F, Ferla F, Andorno F, et al. Liver grafts from donors after circulatory death on regional perfusion with extended warm ischemia compared with donors after brain death. *Liver Transpl.* 2018;24(11):1523-1535. doi:10.1002/lt.25312
159. Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevila C, Briceño J, et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish liver transplantation society. *Transpl Int.* 2020;33:902-916 doi: 10.1111/tri.13619
160. Schlegel A, Foley DP, Savier E, MF Carvalho. Recommendations for donor and recipient selection and risk prediction: working group report from the ILTS consensus conference in DCD liver transplantation. *Transplantation.* 2021;105: 1892–1903.
doi:10.1097/TP.0000000000003825.
161. Hessheimer A, Kalisvaart M. Creation of the ILTS consensus statements on DCD and liver perfusion: defining the future of liver transplantation by returning to the past. *Transplantation.* 2021;105:695-696 doi:10.1097/TP.0000000000003631
162. Kalisvaart M, Croome Kp, Hernandez-Alejandro R, Pirenne J, Cortés-Cerisuelo M. Donor warm ischemia time in DCD liver transplantation working group report from the ILTS DCD, liver preservation, and machine perfusion consensus conference. *Transplantation.* 2021;105:1156-1164. doi:10.1097/TP.0000000000003819.

- 163.Hessheimer A, De la Rosa G, Gastaca M, Ruiz P, Otero A, Gomez M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant*, 2022 Apr;22(4):1169-1181. doi:10.1111/ajt.16899.
- 164.Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50-56. doi:10.1038/s41586-018-0047-9.
- 165.Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015;15:161-169.
- 166.Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol*. 2019;70(1):50-57. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.005.
- 167.Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van der Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Murad SD, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. a randomized trial. *N Engl J Med*. 2021;384:1391-1401. doi:10.1056/NEJMoa2031532
- 168.Muller X, Mohkam K, Mueller M, Schlegel A, Dondero F, Sepulveda A, et al. Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death: first international comparative study. *Ann Surg*. 2020;272(5):751-758. doi:10.1097/SLA.0000000000004268. PMID: 32833758.
- 169.O'Neill S, Srinivasa S, Callaghan CJ, Watson CJE, Dark JH, Fisher AJ, et al. Novel organ perfusion and preservation strategies in transplantation - Where are we going in the United Kingdom? *Transplantation*. 2020;104(9):1813-1824. doi:10.1097/TP.0000000000003106.
- 170.De Carlis L, De Carlis R, Muiesan P. Past, present, and future of donation after circulatory death in Italy. *Updates Surg*. 2019Mar;71(1):7-9. doi:10.1007/s13304-019-00640-5.

- 171.Brüggenwirth IMA, Mueller M, Lantinga VA, Camagni S, De Carlis R, De Carlis L, et al. Prolonged preservation by hypothermic machine perfusion facilitates logistics in liver transplantation: A European observational cohort study. *Am J Transplant.* 2022 21. doi: 10.1111/ajt.17037. Epub ahead of print. PMID: 35315202.
- 172.Kalisvaart M, De Haan J, Polak W, Metselaar H, Wijnhoven B, Ijzermans J, et al. Comparison of postoperative outcomes between donation after circulatory death and donation after brain death liver transplantation using the comprehensive complication index. *Ann surg.* 2017;266(5) doi10.1097/SLA.0000000000002419
- 173.Kollmann D, Sapisochin G, Goldaracena N, Hansen BE, Rajakumar R, Selzner N, et al. Expanding the donor pool: Donation after circulatory death and living liver donation do not compromise the results of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018 Jun;24(6):779–789. doi:10.1002/lt.25068.
- 174.Cascales Campos PA, Ferreras D, Alconchel F, Febrero B, Rollo-Villanova M, Martinez M, et al. Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: pushing the limit again. *Am J Transplant.* 2020;20(1):204-212. doi:10.1111/ajt.15600.
- 175.Rodriguez-Sanjuan JC, Ruiz N, Minambres E, Toledo E, Gonzalez-Noriega M, Fernandez-Santiago R, et al. Liver transplant from controlled cardiac death donors using normothermic regional perfusion: Comparison with liver transplants from brain dead donors. *Transplant Proc.* 2019;51:12–19. doi:10.1016/j.transproceed.2018.04.067
- 176.Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K, et al. Favorable outcomes of liver transplantation from controlled circulatory death donors using normothermic regional perfusion compared to brain death donors. *Transplantation.* 2020;104(9):1943-1951. doi:10.1097/TP.0000000000003372.

177. Ruiz P, Valdivieso A, Palomares I, Prieto M, Ventoso A, Salvador P, et al. Similar results in liver transplantation from controlled donation after circulatory death donors with normothermic regional perfusion and donation after brain death donors: a case-matched single-center study. *Liver Transpl.* 2021;27(12):1747-1757. doi: 10.1002/lt.26281.
178. Ley Organica 3/2021 de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia. BOE-A-2021-4628. Seccion I, diasposiciones generales. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2021/03/24/3>
179. Dominguez-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(7):676-86. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x
180. Vincent JL y Brimiouille S. Non-heart-beating donation: ethical aspects. *Transplantation Proceedings.* 2009;41:576–78. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.12.023.
181. Wind J, Snoeijs MG, Brugman CA, Vervelde J, Zwaveling J, Van Mook WN, et al. Prediction of time of death after withdrawal of life-sustaining treatment in potential donors after cardiac death. *Crit care med.* 2012;40(3):766-69. doi:10.1097/CCM.0b013e318232e2e7.
182. Dhanani S, Hornby L, Ward R. Variability in the determination of death after cardiac arrest: a review of guidelines and statements. *J Intensive Care Med.* 2012;27(4):238-252. doi: 10.1177/0885066610396993.
183. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int.* 2019;33:76-88. doi:10.1111/tri.13506
184. Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Dominguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23:120-129. doi:10.1097/MOT.0000000000000480.

185. Muller X, Rossignol G, Damotte S, Gregoire A, Matillon X, Morelon E, et al. Graft utilization after normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death—a single-center perspective from France. *Transplant International*. 2021;34:1656–1666 doi:10.1111/tri.13987.
186. Dalle Ave A.L, Sulmasy, D.P, Bernat, J.L. The ethical obligation of the dead donor rule. *Med Health Care and Philos*. 2020;23:43–50. doi: 10.1007/s11019-019-09904-8
187. Juo YY, Skancke M, Sanaiha Y, Mantha A, Jimenez JC, Benharash P. Efficacy of distal perfusion cannulae in preventing limb ischemia during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Artif Organs*. 2017 Nov;41(11):E263-E273. doi:10.1111/aor.12942
188. Dalle Ave AL, Shaw DM, Bernat JL. Ethical issues in the use of extracorporeal membrane oxygenation in controlled donation after circulatory determination of death. *Am J Transplant*. 2016 Aug;16(8):2293-9. doi:10.1111/ajt.13792.

10. Anexos.

ANEXO I : Algoritmo de donación DAC.

<u>UCI/ Reanimación</u>	<u>Coordinación</u>	<u>Cirugía</u>	<u>Perfusionista</u>	<u>Enf. quirófano</u>	
-Identificación de pacientes. -Acepta LTSV -Avisa a coordinación					
Descartar contraindicación. Estimación tiempo asistolia. Anexo I					
	Entrevista Acepta donación Informa cirugía	Conoce donante potencial.			
ESTABLECIMIENTO DEL DÍA (día 0) Y HORA (hora 0) DE LA LTSV (preferiblemente ultima hora mañana)					
	Avisar a: -Rx intervencionista -Cirujanos -Perfusionista -Enfermería				
Traslado a Rx intervencionista para canulación vascular		Presencia de un cirujano en UCI	Preparación de líquidos y bomba de perfusión en la UCI		
Acomodación del paciente hasta la hora concertada					
LTSV Heparina previo asistolia 	Control constantes y tiempos Primer episodio de TA < 60 mg/ dl y/o una saturación < 80% Hoja recogida datos. (Anexo III)	Presentes en la UCI.			
ASISTOLIA					
Control 5' "hands off". Despedida de los familiares	-Control de constantes y tiempos. -Hoja de recogida de datos. (Anexo III) -Avisa: -Perfusionista -Cirugía -Enf. quirófano	Control del Sistema de NECMO	Conexión del paciente al Sistema de NECMO	Preparación del quirófano	
DECLARACIÓN DE LA MUERTE		Clampaje inicio de NECMO			
5 M I N U T O	Avisa a: -Celadores -Quirófano -Cirujano	Valoración de los tiempos. VALIDEZ donación HEPATICA	Control analítico	D I A C E R O	
	Traslado del paciente a quirófano				Quirófano preparado
	EXTRACCION. (apertura, canulación portal, lavado de la vía, perfusión fría y enfriamiento con hielo)				
	-Informa a ONT	VALIDEZ DEFINITIVA DEL HIGADO.			

NECMO

11. Artículos derivados de esta tesis

Artículos derivados de esta tesis

1. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Ventoso A, Palomares I, Prieto M, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation*. 2018;103:938-943. doi: 10.1097/TP.0000000000002391. (F.I: 4,743 Q1 3/40)
2. Ruiz P, Valdivieso A, Palomares I, Prieto M, Ventoso A, Salvador P, et al. Similar results in liver transplantation from controlled donation after circulatory death donors with normothermic regional perfusion and donation after brain death donors: a case-matched single-center study. *Liver Transpl*. 2021;27(12):1747-1757. doi: 10.1002/lt.26281. (F.I: 5,799 Q1 5/40)
3. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Valdivieso A. The authors' reply: to NRP or Not to NRP, that is the question. *Transplantation*. 2019;103:e400. doi: 10.1097/TP.0000000000002878. (F.I: 4,546 Q1)
4. Ruiz P, Palomares I, Valdivieso A, Prieto M, Ventoso A, Salvador P, et al Reply to: Dynamic liver graft preservation in controlled donation after circulatory death: what is the best fit? *Liver Transpl*. 2022 Feb;28(2):332-333. doi: 10.1002/lt.26334. Epub 2021 (F.I:5,799 Q1 3/40)
5. Gastaca M, Ruiz P, Bustamante J, Valdivieso. Response to: Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: pushing the limit again. *Am J Transplant*. 2020;20(2):614. doi: 10.1111/ajt.15600. (F.I: 8,086 Q1 1/40)
6. Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA, Álvarez C, Cifrián JM, Atutxa L, et al. Combined lungs and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant*. 2020;20:231-240 doi: 10.1111/ajt.15520. (F.I:8,086 Q1 1/40)

7. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivaset JI, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70:658-665. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.013. (F.I: 20,582 Q2 2/62)
8. Hessheimer A, De la Rosa G, Gastaca M, Ruiz P, Otero A, Gomez M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant.* 2022 Apr;22(4):1169-1181. doi: 10.1111/ajt.16899. (F.I: 8,086 Q11/40)
9. Hessheimer A, Coll E, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, Gomez M, et al. The UK DCD risk score: still no consensus on futility in DCD liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70(5):1034-1035 doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.004. (F.I: 20,582 Q2 2/62)
10. Hessheimer AJ, Coll E, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, Gómez M, et al. Reply to: "Normothermic regional perfusion - what is the benefit?". *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):443-445. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.005. Epub 2019 May 23. PMID: 31130439. (F.I: 20,582 Q2 2/62)



Favorable Outcomes After Liver Transplantation With Normothermic Regional Perfusion From Donors After Circulatory Death: A Single-center Experience

Patricia Ruiz, MD,¹ Mikel Gastaca, MD,¹ Francisco Javier Bustamante, MD,² Alberto Ventoso, MD,¹ Ibone Palomares, MD,¹ Mikel Prieto, MD,¹ Jose Ramón Fernández, MD,² Patricia Salvador, MD,² Jose Ignacio Pijoan, MD,³ and Andres Valdivieso, MD¹

Background. Controlled donation after circulatory death (cDCD) has been associated with a high incidence of ischemic cholangiopathy and other perioperative complications. In an attempt to avoid these complications, we implemented an active protocol of cDCD liver transplant (LT) with normothermic regional perfusion (NRP) preservation. **Methods.** This is a descriptive analysis of data collected from a prospective date base of cDCD LT preserved with NRP from January 2015 to June 2017 with a minimum follow up of 9 months. **Results.** Fifty-seven potential cDCD donors were connected to the NRP system. Of these, 46 livers were transplanted over a 30-month period (80% liver recovery rate). The median posttransplant peak in alanine transaminase was 1136 U/L (220-6683 U/L). Seven (15%) patients presented postreperfusion syndrome and 11 (23%) showed early allograft dysfunction. No cases of ischemic cholangiopathy were diagnosed, and no graft loss was observed over a medium follow-up period of 19 months. Of note, 13 donors were older than 65 years, achieving comparable perioperative and midterm results to younger donors. **Conclusions.** As far as we know, this represents the largest published series of cDCD LT with NRP preservation. Our results demonstrate that cDCD liver grafts preserved with NRP appear far superior to those obtained by the conventional rapid recovery technique.

(*Transplantation* 2019;103: 938–943)

Despite increasing transplant activity, there is still a significant imbalance between supply and demand in liver transplantation (LT), which has led to the use of so-called marginal donors to expand the donor pool.

Controlled donation after circulatory death (cDCD) represents an important source of liver grafts in countries

with an appropriate legal framework, accounting for 27% of LT donors in the Netherlands and 18% in the United Kingdom.¹ However, cDCD has been associated with a high incidence of ischemic cholangiopathy (IC), reported in up to 34% of cases,²⁻⁴ as well as other perioperative complications, such as primary nonfunction (PNF), hepatic arterial thrombosis (HAT), and acute kidney injury (AKI).⁵⁻⁸ These apparently poor results have been attributed to the unavoidable warm ischemia time (WIT), which enhances organ preservation injury. As a result, according to the donor risk index, cDCD status is considered an independent factor, strongly associated with graft loss and therefore with the need of retransplantation or patient death.^{3, 5, 9} Normothermic regional perfusion (NRP) has been reported to decrease the incidence of IC in cDCD LT.¹⁰⁻¹² Unlike other countries, Spanish donation law permits the premortem cannulation (PMC) of potential donors;¹³ thereby significantly reducing WIT as urgent cannulation is not required. Based on these facts, we implemented an active cDCD LT program with PMC and NRP.

Herein, we present and analyze the experience and preliminary outcomes of this program, which is, to our knowledge, the largest series of cDCD LT with PMC and NRP. We also discuss the advantages of NRP when selecting good quality cDCD liver grafts.

Received 9 May 2018. Revision received 10 July 2018.

Accepted 18 July 2018.

¹ Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit, Cruces University Hospital, Baracaldo, Vizcaya, Spain.

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Cruces University Hospital, 48903, Baracaldo, Vizcaya, Spain.

³ Department of Epidemiology and Biostatistics, Cruces University Hospital, 48903, Baracaldo, Vizcaya, Spain.

The authors declare no conflicts of interest.

P.R. participated in the writing of the article, performance of the research, contributed new reagents or analytic tools, and participated in data analysis. M.G., F.J.B., A.V., I.P., M.P., J.R.F., P.S., and A.V. participated in the writing of the article and the performance of the research. J.I.P. contributed new reagents or analytic tools and participated in data analysis.

Correspondence: Patricia Ruiz Ordorica, MD, Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit Cruces University Hospital, Plaza de Cruces s/n, 48903, Baracaldo, Vizcaya, Spain. (patruor@gmail.com).

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/19/10305-0938

DOI: 10.1097/TP.0000000000002391

MATERIALS AND METHODS

Study Design

We performed a descriptive analysis of donor, recipient, and operative variables collected from a prospective database of cDCD LT with NRP. The study was conducted from January 2015 to June 2017, and all patients had a minimum follow-up period of 9 months. All transplants were performed at the same hospital, although liver grafts were retrieved at 5 different regional centers. All grafts were obtained using standardized NRP equipment according to the institutional protocol, performed by the same surgical team which moved to the donor hospitals. The PMC procedure, withdrawal of life-sustaining treatment, donation, acceptance by next of kin, and signing of informed consent were conducted according to Spanish donation law.¹³ This study was approved by the institutional review board.

The donor selection criteria were the same as for donation after brain death (DBD). Although an initial age limit of 65 years was established, from the tenth patient onwards we did not consider a specific limit but tried to avoid multiple associated comorbidities (AC) such as hypertension, diabetes, dyslipidemia or peripheral vasculopathy in older donors. Considering this protocol modification, we performed a comparative analysis of outcomes between donors aged under and over 65 years.

Procurement, Preservation, and Transplantation Protocols

Our NRP protocol was similar to that published by Miñambres et al.¹² In brief, PMC was performed in an interventional radiology room 2-3 hours before withdrawal of life-sustaining treatment. The donor was then returned to the intensive care unit, where catheters were primed and connected to the NRP system. After extubation, the donor was heparinized (3 mg/kg), and blood pressure was observed. Upon confirmation of death by an independent physician and after a 5-minute standoff period, the aortic balloon was inflated, absence of radial flow in the arterial catheter was confirmed, and the NRP system was initiated. The WIT was considered the time from when the systolic blood pressure reached lower than 60 mm Hg until the time at which NRP perfusion was initiated, including 5-minute nontouch period. We only accepted livers with a WIT of <30 minutes. The pump flow kept above 1.7 L/min, perfusion pressure above 60 mm Hg, pH between 7.35 and 7.45, hematocrit above 20%, and temperature stable at 37°C. Serum transaminase and lactate levels were monitored every 20 minutes. According to protocol, the liver was discarded if the transaminase level exceeded >3 times the normal level at initiation or 4 times this level at the end of NRP. Afterward, we transferred the donor, with continuous NRP continuing, to the operating room where a laparotomy was performed to assess the quality of the liver and bile duct, which was sectioned in order to evaluate its vascularization and macroscopic aspect. Finally, after approximately 2 hours of NRP, a standard donor procurement surgery, including a dual cold organ perfusion, was performed (4°C; Celsior) and cold-stored.

Organ allocations were based on the model for end stage liver disease (MELD) system and Child-Pugh score and were the same as for DBD LT. As with our conventional recipients, we performed a piggy-back technique without portacaval

shunt and an end-to-end choledochocholedochostomy with T tube for biliary reconstruction. A routine cholangiogram was performed at 1 week and 3 months posttransplantation before elective T tube removal,¹⁴ and a Doppler ultrasound exploration was conducted within the first 48 hours, at 1 week and 1 and 3 months after LT. The immunosuppressive therapy involved basiliximab (Simulect), mycophenolate mofetil, and steroids with a delayed introduction of extended-release tacrolimus (Advagraf).

Endpoints

The primary endpoint was graft survival. The secondary included the development of biliary complications (anastomotic strictures or leaks and IC), patient survival, incidence of postreperfusion syndrome (PRS),¹⁵ posttransplant alanine transaminase (ALT) peak (highest level within the first 7 days), and early allograft dysfunction (EAD) rate.

Postreperfusion syndrome was considered when the mean arterial blood pressure was 30% lower than the previous value within 5 minutes of unclamping, which lasted for at least 1 minute. Early allograft dysfunction was defined according Olthoff's criteria,¹⁶ and IC was defined as the presence of nonanastomotic biliary strictures without a concomitant hepatic artery thrombosis.^{4, 17, 18}

Statistical Analysis

Qualitative variables are presented using the number and percentage and quantitative variables using the median and range. Comparisons between groups were performed using Fisher and Mann-Whitney *U* tests for qualitative and quantitative variables, respectively. The significance threshold was $P < 0.05$. The patient and graft survival data were analyzed by the Kaplan-Meier method. Analyses were conducted using Stata software (version 14.2; StataCorp, College Station, TX).

RESULTS

A total of 215 deceased LT were performed at our center during the studied period, 169 of which were DBD LT and 46 DCD LT, comprising the study group. Fifty-seven potential cDCD donors were identified and connected to the NRP system. Of these, 11 grafts were discarded, 6 due to suboptimal macroscopic aspect, 2 exceeded the ALT limit during NRP, 1 due to a kidney tumor, 1 due to bilateral hepatolithiasis, and 1 caused by a technical failure of the pump. Therefore, 46 livers were transplanted, representing a liver recovery rate of 80%. Donor and recipient demographics are presented in Table 1. Although the median donor age was 58 (27-76) years, 13 donors were older than 65 years (7 of them older than 70 y). Seven liver grafts (15%) had mild macrovesicular hepatic steatosis (<30%). cDCD grafts were also implanted in 2 combined liver-kidney transplantations, 1 elective retransplantation, and 1 urgent 2-stage liver retransplantation. The median MELD score was 12 (7-27), but in the subgroup of 4 (8.6%) patients who developed AKI¹⁹ (peak serum creatinine ≥ 2 times the baseline level) was 25 (20-27). The transaminase level remained stable during NRP preservation, with median ALT and AST levels of 27.5 U/dL (5-84 U/dL) and 32 U/dL (6-152 U/dL), respectively, at the beginning, and 30.5 U/dL (7-116 U/dL) and 34.5 U/dL (9-171 U/dL), respectively, at the end of the NRP preservation. The

TABLE 1.
Donor and recipient demographics, categorized by donor age

	N = 46	Age, ≤65 y (n = 33)	Age, >65 y (n = 13)	P
Donors				
Age, y	58 (27-76)	51 (26-65)	71 (68-75)	—
Sex (male/female)	30/16	20/13	10/3	0.493
Body mass index	27 (20-35)	27 (20-35)	27 (23-31)	0.920
Cause of death:				
Cerebrovascular accident	19	12	7	0.438
Hypoxic brain injury	22	15	7	
Traumatic brain injury	5	5	0	
Respiratory failure	1	1	0	
ITU stay, d	9 (1-41)	10 (3-41)	7 (1-29)	0.222
AC number	0 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-2)	0.023
Inotropic need	14 (30.4%)	11 (33.3%)	3 (23.1%)	0.724
Sodium levels, meq/L	141 (133-153)	141 (133-153)	144 (136-149)	0.438
Steatosis	7 (15%)	4 (12%)	3 (24%)	0.385
Recipients				
Age, y	56 (19-69)	57 (19-67)	55 (26-69)	0.238
Sex (male/female)	34/12	25/8	9/4	0.650
MELD	12 (7-27)	14 (7-27)	11.5 (7-27)	0.155
Indication for transplantation: 0.139				
Alcoholic	27	21	6	
HCC	12	9	3	
Hepatitis C	3	3	0	
Two-step urgent retransplant	1	1	0	
Liver-kidney	2	2	0	
Hepatitis C	14	8	6	
HCC	10	5	5	
Hepatitis B	2	1	1	
Retransplant	1	1	0	
Autoimmune	2	2	0	
PSC	1	0	1	
Others	5	5	0	

Data are shown as number (percentage) and median (range).

AC, associated comorbidities; HCC, hepatocellular carcinoma; ITU, intensive therapy unit; MELD, model for end stage liver disease; PSC, primary sclerosing cholangitis.

lactate levels decreased from a median level of 40 mg/dL (5-140 U/dL) at the beginning of NRP to 17 mg/dL (7-58 U/dL) at the end (Figure 1). As shown in Table 2, the median duration of WIT, NRP, and cold ischemia time (CIT) were 10 minutes (6-22 min), 126.5 minutes (86-161 min), and 284.5 minutes (149-409 min), respectively. Seven (15%)

patients developed PRS and 6 (13%) showed fibrinolytic syndrome detected by thromboelastography. The median ALT peak was 1136 U/L (220-6683 U/L), and 11 (23%) patients developed EAD. Neither retransplantation recipients nor the combined liver-kidney transplantations needed renal replacement therapy, which was only required in a

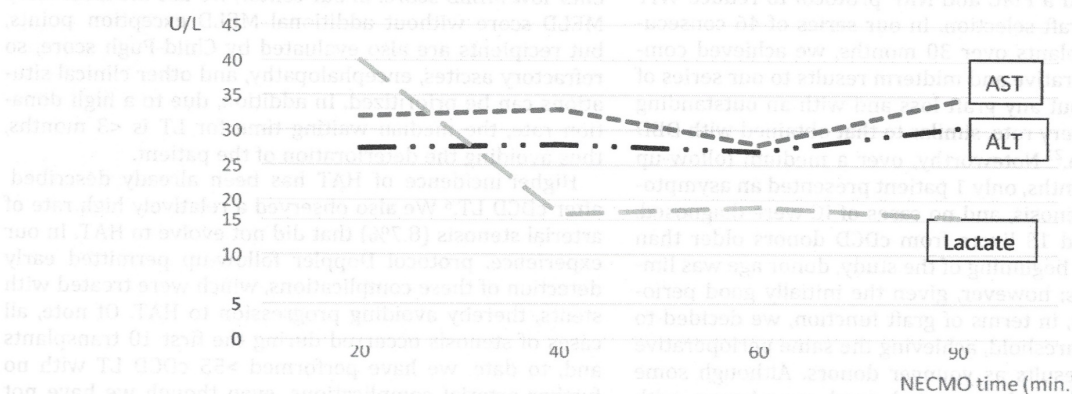


FIGURE 1. Evolution of analytical parameters during NRP (median). ALT, alanine transaminase; NRP, normothermic regional perfusion.

TABLE 2. Preservation times and overall perioperative and midterm outcomes, categorized by donor age

	N = 46	Age, ≤65 y (n = 33)	Age, > 65 y (n = 13)	P
WIT, min	10 (6-22)	10 (7-22)	9 (6-18)	0.272
NRP time, min	126.5 (86-161)	125 (86-161)	131 (115-144)	0.209
CIT, min	284.5 (149-409)	278 (149-409)	292 (166-352)	0.247
PRS	7 (15%)	5 (15%)	2 (15%)	0.999
Fibrinolysis	6 (13.0%)	5 (15.2%)	1 (7.7%)	0.659
Surgical transfusion needs:				
RBC	1 (0-13)	0 (0-13)	0 (0-10)	0.942
Platelets	0 (0-6)	0 (0-6)	0 (0-2)	0.566
FFP	0 (0-9)	0 (0-9)	0 (0-4)	0.449
EAD	11 (23.9%)	7 (21.2%)	4 (30.8%)	0.702
ALT peak	1136 (220-6683)	919 (419-6683)	1575 (220-2845)	0.168
AKI	4 (8.6%)	4 (12%)	0	0.313
Tacrolimus introduction, d	4 (1-22)	4 (1-22)	4 (2-9)	0.523
ITU stay	4 (1-24)	4 (1-24)	4 (2-20)	0.289
Hospital stay	14 (7-55)	14 (7-55)	12 (7-30)	0.951
Biliary complications/IC	1 (2%)/0	0/0	1(2%)/0	0.999
Arterial stenosis	4 (8.7%)	3 (9.1%)	1 (7.7%)	0.999
Graft loss	0	0	0	—

Data are shown as number (percentage) and median (range). AKI, acute kidney injury; ALT, alanine transaminase; CIT, cold ischemia time; EAD, early allograft dysfunction; FFP, fresh frozen plasma; IC, ischemic cholangiopathy; ITU, intensive therapy unit; NRP, normothermic regional perfusion; PRS, postreperfusion syndrome; RBC, red blood cells; WIT, warm ischemia time.

patient with a severe PRS. Extended release tacrolimus was introduced at a median of 4 days (1-22 days) after LT. The median intensive care unit and hospital stay were 4 days (1-24 days) and 14 days (7-55 days), respectively. Although there were more donor ACs for the group with donors aged over 65 years (Table 1), outcomes between donors aged over and under 65 were comparable (Table 2). Over a median follow-up of 19 (9-40) months, no grafts were lost and all patients remained alive, with neither clinical nor radiological evidence of IC. One patient developed an asymptomatic biliary anastomotic stricture and 4 (8.7%) cases of arterial stenosis were successfully treated with stents during the postoperative period.

DISCUSSION

The use of liver grafts from cDCD donors remains controversial because of the risk of graft failure and biliary complications. In an attempt to avoid these complications, we implemented a PMC and NRP protocol to reduce WIT and optimize graft selection. In our series of 46 consecutive liver transplants over 30 months, we achieved comparable perioperative and midterm results to our series of DBD LT²⁰ without any graft loss and with an outstanding 80% liver recovery rate, similar to that obtained with DBD donors in Spain.²¹ Noteworthy, over a medium follow-up period of 19 months, only 1 patient presented an asymptomatic biliary stenosis, and no cases of IC were diagnosed. We transplanted 13 livers from cDCD donors older than 65 years. At the beginning of the study, donor age was limited to 65 years; however, given the initially good perioperative results, in terms of graft function, we decided to cross this age threshold, achieving the same perioperative and midterm results as younger donors. Although some authors have recently reported good experiences with donors older than 60 years,²² donor age still remains as

a limiting factor in cDCD LT results. In fact, in a recent multicenter analysis, authors reported greater risk for biliary complications and IC with cDCD donors older than 50 years.²³ This contrasts with our excellent results, and it could be justified by the use of NRP. Ischemic cholangiopathy is a characteristic complication of cDCD LT and has been linked to arteriolonecrosis and microthrombi formation during warm ischemia and graft preservation.^{7, 24} Indeed, some authors have reported improved results by shortening the ischemia time and additional flushing of the graft with thrombolytic agents such as tissue plasminogen activator or urokinase.^{7, 25, 26} However, the use of NRP for liver preservation, by itself, seems to limit arteriolar and biliary necrosis,²⁷ thus reducing postoperative biliary complications. Predictably, donors aged over 65 years had a significantly higher number of ACs; however, it seemed to have little impact on the outcomes, probably due to the ability of NRP to differentiate poor from adequate grafts. Our favorable results might be partly related to the recipients' low MELD score. In our center, we use the laboratory MELD score without additional MELD exception points, but recipients are also evaluated by Child-Pugh score, so refractory ascites, encephalopathy, and other clinical situations can be prioritized. In addition, due to a high donation rate, the median waiting time for LT is <3 months, thus avoiding the deterioration of the patient.

Higher incidence of HAT has been already described after cDCD LT.⁶ We also observed a relatively high rate of arterial stenosis (8.7%) that did not evolve to HAT. In our experience, protocol Doppler follow-up permitted early detection of these complications, which were treated with stents, thereby avoiding progression to HAT. Of note, all cases of stenosis occurred during the first 10 transplants and, to date, we have performed >55 cDCD LT with no further arterial complications, even though we have not changed any technical aspects (data not shown).

The incidence of EAD, PNF, and AKI in our recipients was not different to what has been reported for DBD LT.²⁰ These results are in contrast with other reports in which cDCD grafts were associated with a high risk of perioperative complications, such as EAD, PNF, and AKI, which significantly impacted graft survival.²⁻⁸ In our series, only 4 patients developed postoperative AKI (8.6%) coinciding with EAD and high ALT peak. Leithead et al⁸ reported an increased frequency of AKI with cDCD donors and a correlation between AKI and the AST peak as a marker of ischemia-reperfusion injury. Therefore, the low incidence of AKI and low ALT peak makes us believe that the use of NRP is associated with the decrease of ischemia-reperfusion injury. Some experimental studies have evidenced that the recirculation of warm, oxygenated blood significantly improves the viability of livers previously subjected to warm ischemia, decreasing ischemia-reperfusion injury.^{27, 28} Normothermic regional perfusion has also shown improvements in clinical results after uncontrolled DCD LT,²⁹ and more recently, application of NRP in cDCD has also been associated with improved outcomes. Rojas-Peña et al¹⁰ performed 13 cDCD LT with 1 case each of PNF and 1 of IC and a 1-year graft survival rate of 85%. Similarly, Oniscu et al¹¹ and Miñambres et al¹² reported results from different cohorts of 11 cDCD LT with no evidence of IC, although 1 patient in each series suffered PNF and died as a result. With a median follow-up period of 19 months, our results support these experiences with no cases of IC or PNF and 100% graft/patient survival.

In our opinion, NRP offers multiple benefits for the recovery and evaluation of suitable grafts. First, NRP restores blood flow to the liver before cold storage in a way that is similar to the ischemic preconditioning techniques used during liver resection.²⁸ Second, NRP permits real-time monitoring of transaminase and lactate levels while maintaining the donor in a more physiological situation. This allows us to anticipate and discriminate the livers, depending on the degree of ischemic injury and recovery capacity of each one. In our experience, lactate levels, which increase due to anaerobic metabolism during cardiac arrest,³⁰ were found to be decreased during NRP, reflecting adequate organ perfusion and clearance capacity of the functioning liver. An unexpected progressive elevation in lactate without justifiable cause could be considered an indicator of poor organ perfusion and therefore a reason to refuse the liver. Finally, NRP permits a more relaxed laparotomy favoring proper assessment of hepatic perfusion and the bile duct.

Premortem cannulation is another key factor for our good results. Premortem cannulation reduces WIT, helping to attenuate the ischemic injury. Premortem cannulation was always performed by a specialized radiologist in an interventional radiology room, allowing us to identify anatomic anomalies, confirm the correct placement of the balloon, and estimate the filling volume of the balloon required to block the aorta. These data were always registered to guarantee adequate closure of the thoracic aorta and it is confirmed by the absence of radial artery pulse, thereby avoiding unwanted donor resuscitation. We understand that PMC can raise obvious ethical and legal concerns that make it nonapplicable to some countries. Spanish law permits the cannulation and heparinization of donors before treatment withdrawal,¹³ whereas in many

other countries, premortem interventions are prohibited. However, it is possible to benefit from the NRP without PMC. Oniscu et al¹² described a novel procedure with postmortem cannulation and subsequent connection to NRP, showing good posttransplant outcomes and higher liver utilization rates when compared with the super rapid recovery procedure.

Our study has several limitations, such as the small number of patients and absence of a control group; however, it included a homogeneous cohort and was carried out using an easily reproducible technique. On the other hand, this is the largest published series of cDCD LT preserved with NRP, with the strengths being a significant follow-up period and similar results to DBD in terms of survival and complications. Based on our excellent results, we do not consider the need for a control group with the super rapid recovery technique.

In summary, we believe that NRP is a valuable technique to achieve quality cDCD grafts irrespective of donor age, therefore allowing expansion of the donor pool. We do not consider cDCD livers to be marginal grafts, per se, and its use is a well-established procedure in our transplant system contributing with >30% of all transplanted hepatic grafts. Although more extensive multicenter studies are required, our excellent results and the recently published results of others demonstrate that cDCD liver grafts preserved with NRP are superior to those obtained with the conventional rapid recovery technique and even comparable to DBD grafts.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank to Hospital Universitario Cruces (Barakaldo), Hospital Universitario Donostia (Donostia), Hospital Universitario de Araba (Vitoria), and Hospital Universitario de Basurto (Bilbao) for their collaboration in the DCD donation process.

REFERENCES

1. Council of Europe. International figures on donation and transplantation 2014. *Newslett Transplant*. 2015;20.
2. Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery*. 2011;150:692-702.
3. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death. The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005;242:724-731.
4. DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg*. 2011;254:716-722.
5. de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*. 2009;9:773-781.
6. Yamamoto S, Wilczek HE, Duraj FF, et al. Liver transplantation with grafts from controlled donors after cardiac death: a 20-year follow-up at a single center. *Am J Transplant*. 2010;10:602-611.
7. Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant*. 2017;17:2155-2164.
8. Leithead JA, Taricotti L, Gunson B, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant*. 2012;12:965-975.
9. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6:783-790.

10. Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, et al. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation*. 2014;98:328–334.

11. Oniscu GC, Randle LV, Muesan P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transplant*. 2014;14:2846–2854.

12. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant*. 2017;17:2165–2172.

13. Documento de Consenso sobre Donación en Asistolia, 2012. 2012. Available 2012. www.ont.es.

14. Gastaca M, Matarranz A, Muñoz F, et al. Biliary complications in orthotopic liver transplantation using choledochcholedochostomy with a T-tube. *Transplant Proc*. 2012;44:1554–1556.

15. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19(4 Suppl 3):54–55.

16. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16:943–949.

17. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16:49–53.

18. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation part 1: radiological features and risk factors for early vs late presentation. *Liver Transpl*. 2007;13:708–18.

19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care*. 2004;8:R204–R212.

20. Gastaca M, Valdivieso A, Bustamante J, et al. Favourable long-term outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: results of a single-center cohort. *Liver Transpl*. 2016;22:1391–1400.

21. Memoria de donantes 2015. 2015. Available at www.ont.es.

22. Schlegel A, Scalera I, Thamara M, et al. Impact of donor age in donation after cardiac death liver transplantation: is the cut-off “60” still of relevance? *Liver Transpl*. 2018;24:352–362.

23. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, et al. Outcomes of donation after cardiac death liver grafts from donors ≥ 50 years of age: a multi-center analysis. *Transplantation*. Published online January 31, 2018. doi:10.1097/TP.0000000000002120.

24. Verhoeven CJ, Simon TC, De Jonge J, et al. Liver grafts procured from donors after circulatory death have no increased risk of microthrombi formation. *Liver Transpl*. 2016;22:1676–1687.

25. Seal JB, Bohorquez H, Reichman T, et al. Thrombolytic protocol minimizes ischemic-type biliary complications in liver transplantation from donation after circulatory death donors. *Liver Transpl*. 2015;21:321–328.

26. Lang R, He Q, Jin ZK, et al. Urokinase perfusion prevents intrahepatic ischemic-type biliary lesion in donor livers. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3538–3541.

27. Op den Dries S, Karimian N, Westerkamp AC, et al. Normothermic machine perfusion reduces bile duct injury and improves biliary epithelial function in rat donor livers. *Liver Transpl*. 2016;22:994–1005.

28. Net M, Valero R, Almenara R, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:2385–2392.

29. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12:162–170.

30. De Backer D. Lactic acidosis. *Minerva Anesthesiol*. 2003;69:281–284.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank to Hospital Universitario Cruces (Bilbao), Hospital Universitario Basoitis (Donostia), Hospital Universitario de Añeta (Vitoria), and Hospital Universitario de Basuro (Bilbao) for their collaboration in the DCD donation process.

REFERENCES

1. Council of Europe. International norms on donation and transplantation. 2014. New York: Transplant 2012;20.

2. Bellington JM, Gonthier M, Gonthier M, et al. Donation after cardiac death: a 20-year experience. *Crit Care*. 2011;15(6):R202.

3. Foley DP, Fernandez JA, Lawson G, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1744–1751.

4. Davatzikos ML, Jassam W, Valente R, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large-volume center. *Ann Surg*. 2011;254:718–723.

5. de Vries ME, Lopez Solis R, Dvorochik I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death: donor long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*. 2009;9:173–181.

6. Yamamoto S, Wilczek HE, Duvaj FF, et al. Liver transplantation with grafts from controlled donors after cardiac death: a 20-year follow-up in a single center. *Am J Transplant*. 2010;10:802–811.

7. Rectorius M, Sest JB, Cohen AJ, et al. Death and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant*. 2017;17:2188–2194.

8. Lebedev JA, Tardif J, Gibson B, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant*. 2013;13:982–978.

9. Ford S, Goshorn W, Buggy-Graham JL, et al. Cardiorespiratory response with liver graft harvest: the concept of a donor harvest score. *Am J Transplant*. 2008;8:1782–1790.

our results support these experiments with no cases of DCD or PNF and 100% graft/recipient survival.

In our opinion, NRP offers multiple benefits for the recovery and evaluation of suitable grafts. First, NRP restores blood flow to the liver before cold storage in a way that is similar to the ischemic preconditioning response used during liver resection.²⁸ Second, NRP permits real-time monitoring of transaminase and lactate levels while maintaining the donor in a more physiological situation. This allows us to anticipate and discriminate the liver, depending on the degree of ischemic injury and recovery capacity of each one. In our experience, lactate levels, which increase due to anaerobic metabolism during NRP, cardiac arrest,²⁹ were found to be decreased during NRP, reflecting adequate organ perfusion and clearance capacity of the functioning liver. An unexpected progressive elevation in lactate without justifiable cause could be considered an indicator of poor organ perfusion and therefore a reason to reduce the liver. Finally, NRP permits a more relaxed laboratory favoring proper assessment of hepatic perfusion and the bile duct.

Premortem cannulation is another key factor for our good results. Premortem cannulation reduces WIT, helping to attenuate the ischemic injury. Premortem cannulation was always performed by a specialized radiologist in an interventional radiology room, allowing us to identify anatomic anomalies, confirm the correct placement of the balloon, and estimate the filling volume of the balloon required to block the porta. These data were always registered to guarantee adequate closure of the hepatic porta and is confirmed by the absence of radial artery tortuosity thereby avoiding unwanted donor retraction. We understand that PMC can raise obvious ethical and legal concerns that make it nonapplicable to some countries. Spanish law permits the cannulation and registration of donors before treatment withdrawal,³⁰ whereas in many



Similar Results in Liver Transplantation From Controlled Donation After Circulatory Death Donors With Normothermic Regional Perfusion and Donation After Brain Death Donors: A Case-Matched Single-Center Study

Patricia Ruiz ¹, Andres Valdivieso ¹, Ibone Palomares,¹ Mikel Prieto ¹, Alberto Ventoso,¹ Patricia Salvador,² Maria Senosiain,² Jose Ramon Fernandez,² Milagros Testillano,² Francisco Javier Bustamante,² and Mikel Gastaca ¹

¹Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Unit, Cruces University Hospital, BioCruces Health Research Institute, University of the Basque Country, Barakaldo, Spain; and ²Hepatology and Liver Transplant Unit, Cruces University Hospital, BioCruces Health Research Institute, University of the Basque Country, Barakaldo, Spain

Although good results have been reported with the use of normothermic regional perfusion (NRP) in controlled donation after circulatory death (cDCD) liver transplantation (LT), there is a lack of evidence to demonstrate similar results to donation after brain death (DBD). We present a single-center retrospective case-matched (1:2) study including 100 NRP cDCD LTs and 200 DBD LTs and a median follow-up of 36 months. Matching was done according to donor age, recipient Model for End-Stage Liver Disease score, and cold ischemia time. The following perioperative results were similar in both groups: alanine transaminase peaks of 909 U/L in the DBD group and 836 U/L in the cDCD group and early allograft dysfunction percentages of 21% and 19.2%, respectively. The 1-year and 3-year overall graft survival for cDCD was 99% and 93%, respectively, versus 92% and 87%, respectively, for DBD ($P = 0.04$). Of note, no cases of primary nonfunction or ischemic-type biliary lesion were observed among the cDCD grafts. Our results confirm that NRP cDCD LT meets the same outcomes as those obtained with DBD LT and provides evidence to support the idea that cDCD donors per se should no longer be considered as “marginal donors” when recovered with NRP.

Liver Transplantation 27 1747–1757 2021 AASLD.

Received April 21, 2021; accepted August 21, 2021.

Liver transplantation (LT) is limited by the shortage of organ donors available, resulting in a significant imbalance between supply and demand that has led to the use of organs with higher risks of complications and failure, the so-called “marginal donors,” to expand

the donor pool. Controlled donation after circulatory death (cDCD) is classically considered to be such a category.⁽¹⁻⁶⁾

The use of cDCD grafts has been associated with a high incidence of ischemic type biliary lesions (ITBLs), reported in up to 34% of cases, and a consequential decrease in graft survival. These complications seem to be associated with the ischemic damage that organs suffer during warm ischemia time (WIT), which worsens organ preservation injury.⁽¹⁻⁵⁾ In fact, according to the donor risk index, cDCD status is considered an independent factor strongly associated with graft loss.⁽⁶⁾

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; ALT, alanine transaminase; cDCD, controlled donation after circulatory death; CIT, cold ischemia time; DBD, donation after brain death; ERT, extended-release tacrolimus; FFP, fresh frozen plasma; fWIT, functional warm ischemia time; HCC, hepatocellular carcinoma; HOPE, hypothermic oxygenated perfusion; ITBL, ischemic type biliary lesion; ITU, intensive therapy

Normothermic regional perfusion (NRP) restores the abdominal blood circulation, recovering the organs from the ischemic injury before cold storage, helping in better organ selection.⁽⁷⁻⁹⁾ The first LT using a cDCD and NRP in Spain was carried out in 2013 following a modification of the Spanish law that allowed the use of those patients who died after withdrawal of life-sustaining therapy (WLST) as organ donors.⁽¹⁰⁾ Since then, its use has exponentially grown so that today it represents the most frequent abdominal graft preservation technique performed in cDCD in Spain. Recently, good results from Spanish and UK centers have been published in LT with NRP and even its superiority over the super-rapid recovery has been reported in different studies.^(7,11,12) Nevertheless, given the lack of evidence to demonstrate similar results to LT with donation after brain death (DBD), some authors still consider all cDCDs as “marginal donors.”⁽¹⁻⁴⁾

This article reports our experiences since the beginning of our cDCD LT program in 2015 and compares LT results with cDCD donors preserved with NRP with those obtained after a DBD LT.

unit; LT, liver transplantation; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NRP, normothermic regional perfusion; PMC, pre-mortem cannulation; PSC, primary sclerosing cholangitis; RBC, red blood cell; WIT, warm ischemia time; WLST, withdrawal of life-sustaining therapy.

Address reprint requests to Patricia Ruiz, M.D., Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Unit, Cruces University Hospital, BioCruces Health Research Institute, Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Spain. Telephone: (+34) 94 600 6372; FAX: 0034 94 600 6597; E-mail: patruor@gmail.com

Patricia Ruiz participated in the study concept and design, acquisition of data, statistical analysis, analysis and interpretation of data, manuscript writing, critical revision of the manuscript, and approval of the final version. Andres Valdivieso participated in the statistical analysis, analysis and interpretation of data, manuscript writing, critical revision of the manuscript, and approval of the final version. Ibone Palomares, Mikel Prieto, Alberto Ventoso, Patricia Salvador, Maria Senosiain, Jose Ramon Fernandez, Milagros Testillano, and Francisco Javier Bustamante participated in the acquisition of data, critical revision of the manuscript, and approval of the final version. Mikel Gastaca participated in the analysis and interpretation of data, manuscript writing, critical revision of the manuscript, and approval of the final version.

Copyright © 2021 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

DOI 10.1002/lt.26281

Potential conflict of interest: nothing to report.

Patients and Methods

STUDY DESIGN

We present a single-center, retrospective, case-matched study to compare the results of LT with cDCD donors preserved with NRP and pre-mortem cannulation (PMC) versus those obtained after DBD LT. All LTs were performed at Cruces University Hospital from January 2015 to June 2019 inclusive. Patients were followed up until January 31, 2020; thus, the minimum follow-up period was 6 months. Matching was performed on a 1:2 ratio with respect to donor age (± 2 years), recipient Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score (± 2 points), and cold ischemia time (CIT; ± 1 hour). cDCD donors were stratified according to the UK DCD risk score.⁽¹³⁾

Liver grafts were retrieved at 5 different regional centers, all of them provided with standardized NRP equipment according to institutional protocols and performed by the same surgical team, which moved to the donor hospitals. The PMC procedure, WLST, donation, and the acceptance by next of kin and signing of informed consent were conducted according to Spanish donation law (Royal Decree 1723/2012, December 28) and to the Spanish National Transplant Organization.^(10,14) Our local protocols have been approved by institutional ethics committees, and all recipients signed an informed consent.

DONOR SELECTION, PROCEDURE, AND ORGAN ALLOCATION

The donor selection criteria were the same for DBD and cDCD, with no specific limit for donor age or body mass index.

Our cDCD NRP donation protocol was described previously,⁽⁷⁾ and since then it has not been modified. In brief, PMC was performed in an interventional radiology room 2 to 3 hours prior to WLST. Following extubation, the donor was heparinized (3 mg/kg) and blood pressure was observed. Upon confirmation of death by an independent physician and after a 5-minute stand-off period, the aortic balloon was inflated, absence of radial flow in the arterial catheter was confirmed, and the NRP system was initiated. The functional WIT (fWIT) was considered as duration from systolic blood pressure lower than 60 mm Hg until NRP perfusion was initiated, including a 5-minute nontouch period. We only accepted livers with fWITs of less than 30 minutes. During NRP, alanine transaminase (ALT) and serum

lactate levels were monitored every 30 minutes, and the liver was discarded if the transaminase level exceeded more than 3 times the normal level at initiation or 4 times this level at the end of NRP. After approximately 2 hours of NRP, a dual cold organ perfusion (4°C; Celsior, Institut Georges Lopez Institut Georges Lopez - IGL Parc Tertiaire du Bois Dieu RN6, Lissieu, France) and standard procurement surgery were performed and cold stored. Routine biopsies were not performed. Because we accept up to 50% of graft steatosis, we only perform a biopsy when the procurement surgeon determines that the graft may exceed this limit. DBD liver retrieval was conducted according to the classic procurement technique and static cold storage.⁽¹⁵⁾

Organ allocation was based on the MELD system and the Child-Turcotte-Pugh score in both groups equally. The recipient surgical technique was the same in both study groups.⁽¹⁶⁾ We performed a piggy-back technique without portacaval shunt, sequential reperfusion (first portal and then arterial), and an end-to-end choledochocholedochostomy with T-tube for biliary reconstruction. By protocol, wedge biopsies were performed immediately before closing. Our pathologists only consider the macrovacuolar steatosis, which is categorized as mild if fat is present in less than 30% of hepatocytes, moderate if between 31% and 60%, and severe when it involves more than 60%.⁽¹⁷⁾

A Doppler ultrasound exploration was conducted within the first 48 hours and at 1 week and 1 and 3 months after LT. Our standard immunosuppressive protocol for DBD LT was based on de novo extended-release tacrolimus (ERT) (Advagraf, Astellas Pharma Europe B.V EMEA/H/C/000712 Regulatory Affairs Europe, Leiderdorp, The Netherlands), mycophenolate mofetil, and steroids,⁽¹⁸⁾ but for the cDCD, LT initially involved basiliximab (Simulect, Simulect Novartis Europharm Limited, Dublin, Ireland), mycophenolate mofetil, and steroids with a delayed introduction of ERT; however, since mid-2018, we switched to the standard protocol, initiating ERT on postoperative day 1 and restricting basiliximab and delayed ERT introduction for those patients with pre-transplant renal dysfunction and those at risk or with established acute kidney injury (AKI).

ENDPOINTS

The primary endpoints were overall graft survival and death-censored graft survival, defined as graft survival censored for patient death with a functioning liver. The

secondary endpoints included patient survival, the development of biliary complications (anastomotic strictures or leaks and ITBL), incidence of postreperfusion syndrome, posttransplant ALT peak (highest level within the first 7 days), early allograft dysfunction rate, and posttransplant AKI.

Postreperfusion syndrome was considered when the mean arterial blood pressure was 30% lower than the previous value, for at least 1 minute, within 5 minutes of unclamping. Early allograft dysfunction was defined according to Olthoff's criteria,⁽¹⁹⁾ and AKI was diagnosed based on the Kidney Disease Improving Global Outcomes classification.⁽²⁰⁾

BILIARY COMPLICATIONS SURVEILLANCE

ITBL was defined as the presence of a nonanastomotic biliary stricture in the presence of a patent hepatic artery and confirmed based on cholangiographic evidence (T-tube cholangiogram or magnetic resonance).⁽²¹⁾ During the postoperative period, a routine T-tube cholangiogram was performed at 1 week and 3 months posttransplantation, before elective removal. In addition, a strict analytical monitoring (bilirubin and alkaline phosphatase) of the recipients was carried out, so a magnetic resonance cholangiography was done whenever there were clinical or laboratory abnormalities that suggested injury to the bile duct.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was carried out by the Bioinformatics and Statistics Platform, BioCruces Bizkaia Health Research Institute. Matching was performed with IBM SPSS version 24 (IBM Corporation, Armonk, NY), and data were analyzed with R statistical software (version 3.6.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Categorical variables are described as frequencies and percentages. Continuous variables with normal distribution are presented as mean (standard deviation); non-normal variables are reported as median (interquartile range). Differences between categorical variables were assessed with a chi-square test and between continuous variables with a Student *t* test or the Mann-Whitney U test according to the sample distribution. Cox regression models were made to analyze graft loss. The Kaplan-Meier survival curves were performed, and the differences were analyzed using the log-rank test.

Results

During the study period, 493 consented donors were evaluated (Fig. 1). Among these, 27% were cDCD, whereas 73% were DBD. During retrieval, 23 and 47 liver grafts were rejected, respectively. Thus, 83% cDCD grafts and 87% DBD grafts were accepted

for LT. Because of different list management reasons, such as emergency O (United Network for Organ Sharing, status 1), or lack of an appropriate recipient, 66 valid grafts (16%) were sent to another transplant center in Spain (10 cDCD and 56 DBD). Finally, 100 cDCD LTs and 257 DBD LTs were performed, and of these, 200 matched controls were

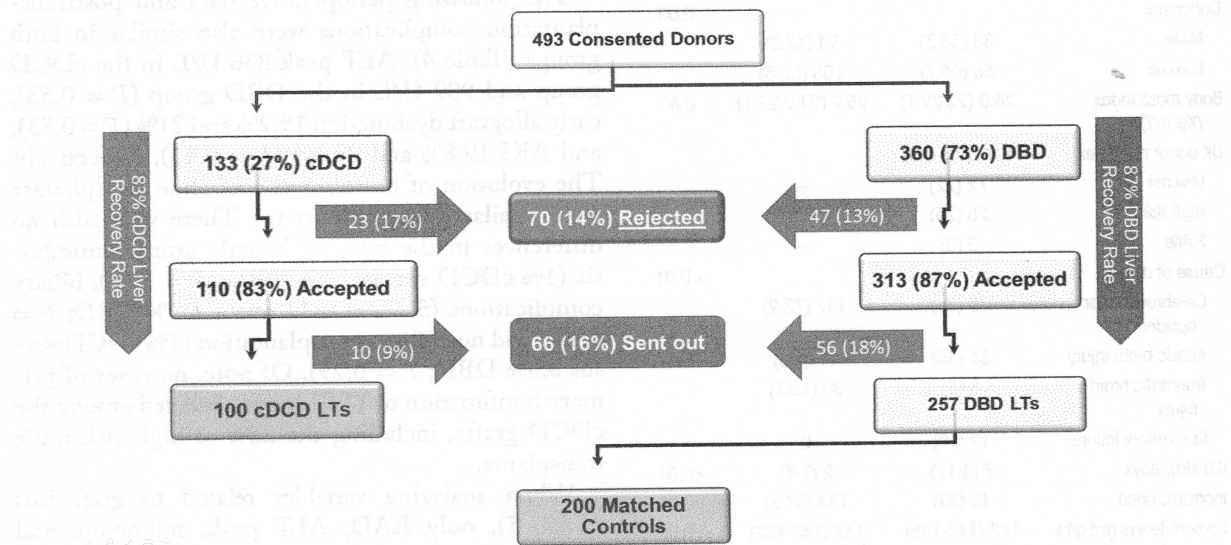


FIG. 1. Donor management and liver recovery rate during the studied period.

TABLE 1. Evolution of cDCD Donation During the Studied Period and Reasons for Liver Discarding

Year of LT	Total LT	cDCD Donors	cDCD LT (% Over Total LT)	cDCD Sent Out	cDCD Discarded	Reasons for Discarding
2015	81	15	9 (11)	–	6 (40)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 exceeded ALT limit • 1 poor macroscopic aspect* • 1 technical failure of NRP • 2 undiagnosed cancer
2016	87	27	23 (26)	–	4 (15)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 poor macroscopic aspect*
2017	75	27	22 (29)	1 (4)	4 (15)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 poor macroscopic aspect* • 1 exceeded ALT limit • 1 moderate steatosis†
2018	75	42	30 (40)	7 (17)	5 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 undiagnosed cancer • 2 poor macroscopic aspect* • 1 fibrosis biopsy proven
June 2019	39	22	16 (41)	2 (9)	4 (18)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 exceeded ALT limit • 1 moderate steatosis† • 1 gallbladder necrosis
	357	133	100 (28)	10 (8)	23 (17)	

NOTE: Data are provided as n or frequency (%).

*Subjective assessments of expert liver procurement surgeons.

†Biopsy: macrovacuolar steatosis more than 50%.

TABLE 2. Donor and Graft Characteristics: Univariate Analysis of cDCD and DBD

Variables	cDCD (n = 100)	DBD (n = 200)	Overall P Value
Age, years	62 (53-69)	62 (50.8-72)	0.67
Categorized age			0.65
≤65 years	60 (60)	113 (56.5)	
>65 years	40 (40)	87 (43.5)	
Donor sex			0.03
Male	33 (33.3)	94 (47.2)	
Female	66 (66.7)	105 (52.8)	
Body mass index (Kg/m ²)	26.0 (23-29.1)	25.9 (24.2-28.1)	0.80
UK donor risk index	5.00 (2.8-6.0)	-	
Low risk	72 (72)	-	
High risk	25 (25)	-	
Futile	3 (3)	-	
Cause of death			<0.01
Cerebrovascular accident	38 (38)	147 (73.9)	
Anoxic brain injury	35 (35)	19 (9.6)	
Traumatic brain injury	8 (8)	30 (15.1)	
Respiratory failure	19 (19)	0	
ITU stay, days	7 (4-12)	2 (1-4)	<0.01
Inotropic need	43 (43)	133 (67.2)	<0.01
Sodium levels (mEq/L)	142 (140-145)	147 (143-152)	<0.01
Steatosis	11 (11.1)	51 (25.6)	<0.01
Mild/moderate	11/0	50/1	
CI, minutes	274 (241-311)	264 (228-340)	0.89
fWIT, minutes	10 (8.5-12.2)	-	-
NRP, minutes	121 (118-128)	-	-

NOTE: Data are provided as n, frequency (%), or median (interquartile range).

selected. Reasons for rejections are listed in Table 1. It should be noted that only 1 donor was rejected as a result of technical problems during the beginning of the program.

Donor and graft characteristics are shown in Table 2. Although steatosis was higher in the DBD group (11.1% versus 25.6%; $P = 0.06$), in all cases except 1 it was mild. The main donor cause of death was anoxic brain injury (35% versus 9.6%) in the cDCD group versus mainly cerebrovascular accidents (73.9% versus 38%) in the DBD group. As a consequence, the management in the intensive therapy unit (ITU) was different with longer ITU stay (7 versus 2 days) and less inotropic need (43% versus 67.2%) in the cDCD group. In the cDCD recipients, the median UK DCD risk score was 5 (interquartile range, 2.8-6.0), with

25% of high-risk donors and 3% futile; median fWIT was 10 (interquartile range, 8.5-12.2) minutes, and the duration of NRP was 121 (interquartile range, 118-128) minutes. During the NRP, ALT and serum lactate levels remained stable (Fig. 2).

Table 3 shows that there were no differences between recipient demographics, either in the MELD score or in the indication for transplantation.

The following perioperative data and posttransplantation complications were also similar in both groups (Table 4): ALT peak 836 U/L in the cDCD group and 909 U/L in the DBD group ($P = 0.53$), early allograft dysfunction 19.2% and 21% ($P = 0.83$), and AKI 19.8% and 29.3% ($P = 0.11$), respectively. The evolution of bilirubin and alkaline phosphatase were similar during follow-up. There were also no differences in the rates of hepatic artery thrombosis (1% cDCD versus 1.5% DBD; $P = 1.00$), biliary complications (5.2% cDCD versus 6.3% DBD; $P = 0.90$), and need for retransplantation (1% cDCD versus 3.5% DBD; $P = 0.29$). Of note, no cases of primary nonfunction or ITBL were observed among the cDCD grafts, including the 28% of high-risk/futile transplants.

When analyzing variables related to graft loss (Table 5), only EAD, ALT peak, follow-up, and hepatic artery thrombosis were identified.

With a median follow-up of 36 months (interquartile range, 20.0-48.3 months), the 1-year and 3-year overall graft survival rates were significantly higher in the cDCD group: 99% and 93% for cDCD versus 92% and 87% for DBD, respectively ($P = 0.04$). We did not find differences either in the 1-year and 3-year censored graft loss (100% and 97% for cDCD versus 96% and 96% for DBD, respectively; $P = 0.28$) or in the 1-year and 3-year patient survival rates (99% and 94% for cDCD versus 96% and 90% for DBD, respectively; $P = 0.07$; Fig. 3A-C).

Discussion

In this article, we present the largest experience comparing the use of NRP cDCD donors with DBD donors in LT. With the use of NRP, we achieved excellent results compared with those obtained after DBD LT. Importantly, no cases of primary nonfunction were observed in the cDCD LT group, and biliary complications were uncommon in this group: 5.2% overall, with no cases of ITBL. Finally, the 1-year and 3-year censored graft and patient survival rates were similar in

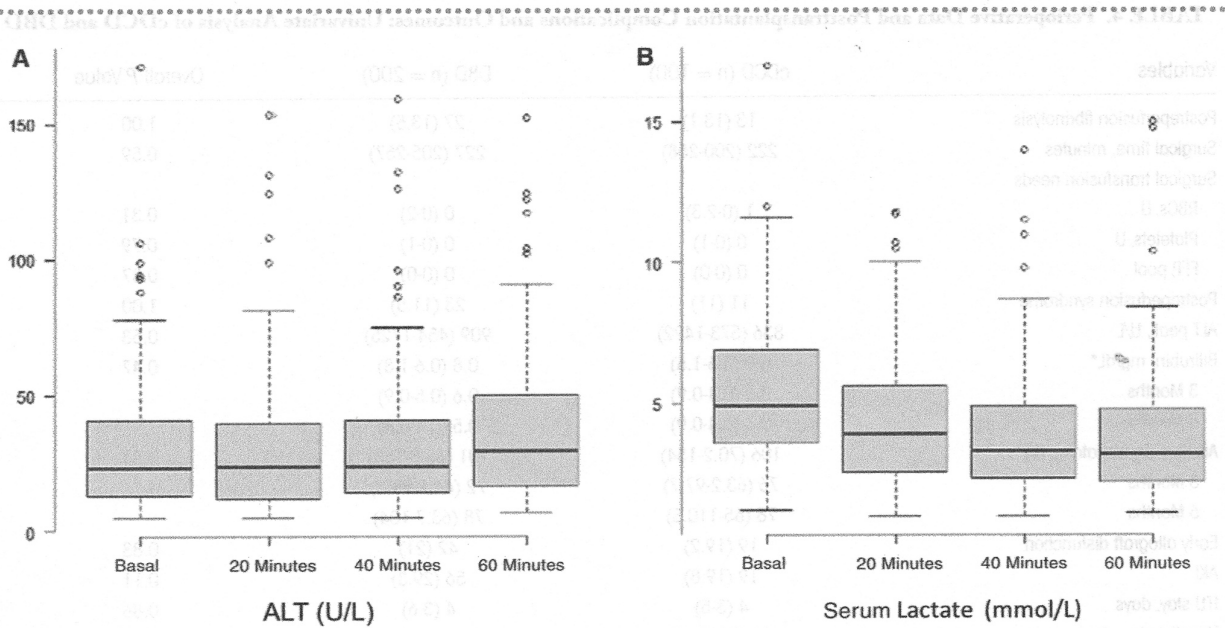


FIG. 2. Evolution of (A) ALT and (B) serum lactate during NRP.

TABLE 3. Recipient Characteristics: Univariate Analysis of cDCD and DBD

Variables	cDCD (n = 100)	DBD (n = 200)	Overall P Value
Age, years	59 (54-64)	58 (53-64)	0.79
Sex			0.74
Male	25 (25)	45 (22.5)	
Female	75 (75)	155 (77.5)	
MELD score	12 (9-18)	12 (9-16)	0.63
Simultaneous liver-kidney transplantation	6 (6)	6 (3)	0.35
Retransplant	3 (3)	17 (8.5)	0.12
Indication for transplantation			
Cirrhosis	36 (36)	64 (32)	0.96
PSC	3 (3)	5 (2.5)	1.00
HCC	39 (39)	98 (49)	0.13
Others	22 (22)	33 (16.5)	0.32

NOTE: Data are provided as frequency (%) or median (interquartile range).

both groups, and overall graft survival was significantly higher in the cDCD LT group.

It is important to note that donor selection criteria are the same for both groups and that our median donor age of 62 years (40% older than age 65 years) is superior to what is considered a risk factor for cDCD LT.^(2,6,22,23) Recipients were also not selected, having similar recipient median age and MELD score, in both groups. In fact, we used cDCD grafts for simultaneous

liver-kidney transplantations, retransplantation, or fulminant hepatic failure.

In our opinion, the use of NRP with PMC in cDCD LT has allowed us to achieve similar results to those obtained with the “gold standard” DBD donors and is clearly superior to the benchmark established in the literature,⁽²⁴⁾ without a selection of donors or recipients.

The cDCD donors represent an important source, widely established in countries with an appropriate legal

TABLE 4. Perioperative Data and Posttransplantation Complications and Outcomes: Univariate Analysis of cDCD and DBD

Variables	cDCD (n = 100)	DBD (n = 200)	Overall P Value
Postreperfusion fibrinolysis	13 (13.1)	27 (13.5)	1.00
Surgical time, minutes	222 (200-258)	227 (205-257)	0.59
Surgical transfusion needs			
RBCs, U	1 (0-2.3)	0 (0-2)	0.31
Platelets, U	0 (0-1)	0 (0-1)	0.79
FFP, pool	0 (0-0)	0 (0-0)	0.87
Postreperfusion syndrome	11 (11)	23 (11.5)	1.00
ALT peak, U/L	836 (573-1422)	909 (454-1725)	0.53
Bilirubin, mg/dL*	0.9 (0.6-1.5)	0.8 (0.6-1.8)	0.47
3 Months	0.6 (0.4-0.9)	0.6 (0.5-0.9)	
6 Months	0.6 (0.4-0.9)	0.5 (0.4-0.8)	
Alkaline phosphatase, U/L*	106 (70.2-154)	101 (65.8-163)	0.53
3 Months	76 (63.2-97.7)	72 (64.2-98.3)	
6 Months	78 (65-110.5)	78 (63.7-104)	
Early allograft dysfunction	19 (19.2)	42 (21)	0.83
AKI	19 (19.8)	56 (29.3)	0.11
ITU stay, days	4 (3-5)	4 (3-6)	0.86
Hospital stay, days	14 (12-22.5)	15 (12-22)	0.62
Biopsy-proven rejection	5 (5.1)	8 (4.1)	0.75
Biliary complications	5 (5.2)	12 (6.3)	0.90
Peri Tube leak	2 (2)	5 (2.5)	
Anastomotic stricture	2 (2)	6 (3)	
Biliary peritonitis	1 (1)	1 (0.5)	
ITBL	0	0	
Arterial complications	5 (5.1)	12 (6.3)	0.87
Hepatic artery thrombosis	1 (1)	3 (1.5)	1.00
Retransplantation	1 (1)	7 (3.5)	0.29
Primary nonfunction	0	2 (1)	0.56
Graft loss	2 (2)	9 (4.5)	0.37
Patient death	4 (4)	22 (11.1)	0.07
Cause of death			0.78
Cerebrovascular accident	0	2 (1)	
De novo neoplasm	1 (1)	11 (5.5)	
Graft dysfunction	1 (1)	3 (1.5)	
Myocardial infarction	0	1 (0.5)	
Sepsis	2 (2)	5 (2.5)	

NOTE: Data are provided as frequency (%) or median (interquartile range).

*At 1 month of follow-up.

framework,^(10-14,25) but their use is classically associated with an increase of mainly biliary complications, such as ITBL, and a decrease in graft survival. These complications seem to be associated with the ischemic damage that organs suffer during the implicit WIT related with the donor death process, exacerbated during the cold storage after the super-rapid recovery.⁽¹⁻⁴⁾ Multiple experimental studies have shown the benefits of NRP in the restoration of cellular energy substrates and the

reduction in degradation products in liver grafts before implantation,⁽⁹⁾ but first clinical experiences with NRP and cDCD LT are relatively recent. In 2014, Rojas-Peña et al.⁽²⁶⁾ and Oniscu et al.⁽²⁷⁾ presented their first clinical series with 13 and 11 LTs, respectively. Since then, some longer series have been published.^(7,11,12,28) Our group referred 46 NRP cDCD LTs without either ITBL or graft loss after a medium follow-up period of 19 months.⁽⁷⁾ Recently, 2 comparative studies

TABLE 5. Summary of Variables Related to Graft Loss

Variables	Bivariate Analysis			Overall P Value
	All (n = 300)	No (n = 289)	Yes (n = 11)	
Donor/graft factors				
Type of donor				0.04
DBD	200 (66.7)	172 (64.4)	28 (84.4)	
cDCD	100 (33.3)	98 (36.6)	2 (15.6)	
Age, years	62 (51-71)	62 (50-71)	66 (54.8-73.2)	0.13
>65 years	126 (42.1)	110 (41.2)	16 (50)	0.45
Sex, male	127 (42.8)	110 (41.5)	17 (53.1)	0.29
Body mass index (Kg/m ²)	25.9 (23.7-28.5)	25.9 (23.7-28.5)	25.9 (23.9-28.5)	0.91
ITU stay, days	3 (1-7)	3.5 (2-7)	2 (1-4.5)	0.12
Inotropic need	175 (58.9)	156 (58.9)	19 (59.4)	0.12
Sodium levels (mEq/L)	145 (140-149)	145 (140-150)	141 (136-146)	0.07
CIT, minutes	265 (230-320)	263 (228-320)	287 (260-348)	0.05
Steatosis	62 (20.8)	52 (19.5)	3 (32.3)	0.15
Recipient factors				
Age	57.6 (8.7)	57.6 (8.5)	56.9 (10.8)	0.33
Sex, male	70 (23.3)	68 (23.5)	2 (18.2)	0.70
MELD	12 (9-16)	12 (9-16)	11 (6-16)	0.42
Simultaneous liver-kidney transplantation	12 (4)	12 (4.5)	0 (0)	0.37
Retransplantation	20 (6.7)	16 (5.6)	5 (15.6)	0.05
LT indication				
Cirrhosis	231 (77.3)	207 (77.5)	24 (75.0)	0.92
HCC	136 (45.5)	119 (44.6)	17 (53.1)	0.47
Others	55 (18.4)	47 (17.6)	8 (25.0)	0.43
LT outcomes				
Fibrinolysis	40 (13.4)	36 (13.5)	4 (12.5)	1.00
EAD	61 (20.5)	54 (17.6)	14 (45.2)	<0.01
AKI	75 (26.1)	66 (25.6)	9 (32.1)	0.60
ALT peak	902 (500-1656)	876 (482-1575)	1279 (1164-2680)	0.01
ITU stay, days	4 (3-5)	4 (3-5)	5 (3-10.8)	0.08
Hospital stay, days	15 (12-22)	15 (12-21.5)	16 (12-30)	0.09
Postreperfusion syndrome	34 (11.4)	30 (11.2)	4 (12.5)	1.00
Biopsy-proven rejection	13 (4.4)	10 (3.8)	3 (10.3)	0.13
Follow-up, years	3.1 (1.9-4.1)	3.01 (1.7-4)	3.8 (2.8-4.8)	<0.01
Biliary complications	17 (5.9)	15 (65.7)	2 (9.1)	0.60
Hepatic artery thrombosis	4 (1.3)	0 (0)	4 (12.5)	<0.01

NOTE: Data are provided as frequency (%) or median (interquartile range). EAD, early allograft dysfunction.

demonstrated the superiority of NRP over super-rapid recovery. Hessheimer et al., in the Spanish multicenter study that compared the results of NRP cDCD LT versus super-rapid recovery, presented a significant reduction in ITBL and graft loss,⁽¹¹⁾ and afterward, Watson et al., in a similar study, concluded that NRP was an independent factor in reducing the incidence of ITBL in cDCD LT.⁽¹²⁾ These good results may depend not only on the experimentally proven benefits of NRP but

also on the fact that it allows a better assessment of the ischemic damage of the liver by monitoring the ALT and serum lactate levels during the NRP time (Fig. 2). Moreover, cDCD procurements with NRP allow for a meticulous in situ examination, similar to DBD retrievals, identifying those grafts with a gross macroscopic appearance and helping in the selection of appropriate organs. All of these factors have probably contributed to the well-performing Spanish multicenter study,

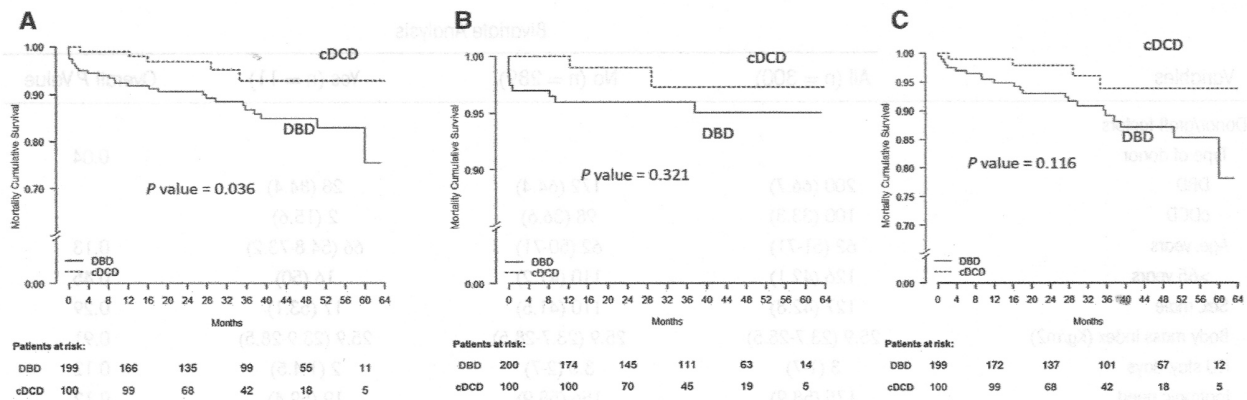


FIG. 3. (A) Overall graft survival, (B) graft survival censored for death with a functioning graft, and (C) patient survival.

regardless of the limited experience of the different participating centers.⁽¹¹⁾

Although good outcomes have been occasionally reported with the use of old DCD grafts recovered with the super-rapid recovery technique,⁽²⁹⁾ donor age older than 60 years is still considered a risk factor in this type of LT.⁽¹³⁾ Opposite to these experiences, we reported favorable results with cDCD donors aged older than 65 years in our initial experience,⁽⁷⁾ comparable with those with younger donors. Moreover, in the current study, we report an extremely low biliary complication rate with 40% of donors aged older than 65 years. In our view, the use of NRP cDCD donors aged older than 65 years should not be considered a contraindication but should be assessed individually.

NRP also appears to have a benefit in renal function. The use of cDCD donors has classically been associated with an increasing rate of posttransplant AKI. Leithead et al. presented a 53.4% incidence of posttransplant AKI in cDCD LT, considering the ALT peak as a marker of ischemia reperfusion injury, and as a consequence, a predictor of renal dysfunction.⁽³⁰⁾ Based on these reports, in our first cDCD LT, we used a nephroprotective immunosuppressive therapy, but given that our rate of AKI was lower than expected (19.2%), we decided to change to our standard DBD LT protocol with the introduction of ERT on posttransplant day 1, keeping the results similar to DBD LT.

Initially emerging as an alternative to super-rapid recovery, the good results obtained with NRP have allowed its rapid expansion, becoming the most frequently used technique for liver retrieval in our country.⁽¹¹⁾ Since the implementation of our cDCD

program in 2015, the use of cDCD donors has progressively increased, so that today, they account for more than 40% of our LTs (Table 1). In addition, the cDCD program has turned out to be as profitable as the DBD program with an 83% liver recovery rate (Fig. 1). Notably, NRP has recently been considered as the recovery method of choice for cDCD liver grafts in the consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society.⁽³¹⁾

An unexpected result of our study is that graft survival was significantly higher in the cDCD LTs than in the DBD LTs. However, when we analyzed the graft survival curve censored by patient death, we did not find such differences. This is because the main cause of graft loss was the death of the patient attributed to the development of de novo neoplasms (Table 4). Somehow, DBD recipients have developed more tumors. One reason that would explain this could be that the minimum follow-up of 6 months was not enough to adequately assess medium-term to long-term survival rates and that with a longer follow-up this difference would attenuate. Another factor could be the effect of the immunosuppression, considering that immunosuppression was somewhat different in the first 2 years of the study. On the other hand, when we have analyzed the factors associated with graft loss, only foreseeable factors such as graft dysfunction, hepatic artery thrombosis, and follow-up were identified.

It should be noted that short CIT and fWIT are undoubtedly part of the explanation for the good results obtained. The short CIT is partly explained by the fact that our transplant center refers to a relatively small geographic area and partly by the short surgical

times. However, the fWIT is more related to PMC and donor management in the ITU. Spanish law permits not only premortem interventions such as PMC and heparinization but also the use of palliative medical support that give comfort to the end-of-life patient, provided they are regulated by WLST protocols independent of the donation process.^(10,14) However, the use of premortem interventions raises several ethical and legal concerns that might limit their application in many countries where they are considered invasive procedures that can damage body integrity.⁽³²⁾ Although shortening ischemia times is certainly involved in our excellent results, this should not detract from the value of NRP. The benefits of NRP itself have already been demonstrated experimentally, and good clinical results have also been reported in LT with NRP cDCD without PMC or other comfort therapies.^(12,27)

Another factor that positively influences the results are the low MELD scores of our recipients, probably attributed to hepatocellular carcinoma (HCC) being the first indication and the use of the laboratory MELD score without additional MELD exception points. Nevertheless, a low MELD value is also frequently found in recent impact articles associated with DCD donation,^(33,34) so more experience in patients with higher severities is needed.

In recent years, with the idea of reverting the cellular damage that cDCD grafts suffer during the WIT of super-rapid recovery, different machine perfusion strategies have emerged as an alternative to static cold storage.⁽³⁵⁻³⁷⁾ Schlegel et al., in a controlled matched study that compared LT results using 3 different donor groups (DBD, cDCD, and cDCD treated by hypothermic oxygenated perfusion [HOPE]), reported 5-year outcomes of HOPE-treated cDCD LTs similar to those of DBD transplants and superior to those of untreated cDCD LTs.⁽³³⁾ Recently, Muller et al. compared HOPE and NRP in LTs from cDCD, concluding that both strategies achieved similar posttransplant patient and graft survival rates.⁽³⁴⁾ Seeing this emerging interest and the increasingly better results obtained, there is no doubt about the fundamental role that machine perfusion, including NRP, will play in the near future in LT. An added advantage of the NRP is that it allows the concomitant perfusion of other abdominal organs, such as the kidneys and pancreas, and the procurement of extra-abdominal grafts including the lungs and heart, contributing to making the donation process more effective.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

A considerable limitation of our study is that it is a retrospective analysis and we do not have a super-rapid

recovery study group. This is because we have never used the super-rapid recovery technique in cDCD LTs. However, after analyzing our results, a randomized controlled trial comparing the super-rapid recovery technique and NRP in cDCD LTs would be unethical in our center.

Our study has also several strengths. To our knowledge, this is the largest experience comparing the use of NRP cDCD donors with DBD donors in LT performed in a short period of time and with a median follow-up of 36 months. It is important to highlight that we have not selected our recipients and that, as we routinely placed a T-tube in the biliary tract, nearly every recipient (96%) underwent a cholangiography at least 3 months after transplantation, thus increasing the diagnostic accuracy of biliary complications.

In summary, our results suggest strong evidence that LTs with NRP cDCD donors meet the same outcomes to those established in the literature for the “gold standard” DBD LTs.

Acknowledgments: We thank Hospital Universitario Cruces (Barakaldo), Hospital Universitario Donostia (Donostia), Hospital Universitario de Araba (Vitoria), and Hospital Universitario de Basurto (Bilbao) for their great collaboration in the controlled donation after circulatory death donation process.

REFERENCES

- 1) Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, Wai P, Kim J, Niederhaus S, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery* 2011;150:692-702.
- 2) Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, Kressel A, Bugeaud E, Bruce DS, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant* 2017;17:2155-2164.
- 3) Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, D'Alessandro A. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Ann Surg* 2011;253:817-825.
- 4) DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death. Results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg* 2010;254:716-723.
- 5) Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-790.
- 6) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
- 7) Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Ventoso A, Palomares I, Prieto M, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with

- normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation* 2018;103:938-943.
- 8) Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Valdivieso A. The authors' reply: to NRP or Not to NRP, that is the question. *Transplantation* 2019;103:e400.
 - 9) Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, Lopez-Boado MA, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2385-2392.
 - 10) Royal Decree 1723/2012, December 28, 2012, Annex I, Section 3: Diagnosis of death based on circulatory and respiratory criteria.
 - 11) Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivaset JJ, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2019;70:658-665.
 - 12) Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. *situ* normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant* 2019;19:1745-1758.
 - 13) Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol* 2018;68:456-464.
 - 14) Protocolo nacional de donación y trasplante hepático con donación en asistolia controlada. <http://www.ont.gob.es>. Published 2015.
 - 15) Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:223-230.
 - 16) Gastaca M, Matarranz A, Muñoz F, Valdivieso A, Aguinaga A, Testillano M, et al. Biliary complications in orthotopic liver transplantation using choledochocholedochostomy with a T-tube. *Transplant Proc* 2012;44:1554-1556.
 - 17) Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, IJzermans JNM, Metselaar HJ, Alwayn IPJ. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB* 2011;13:417-425.
 - 18) Gastaca M, Valdivieso A, Bustamante J, Fernández JR, Ruiz P, Ventoso A, et al. Favorable longterm outcomes of liver transplant recipients treated de novo with once-daily tacrolimus: results of a single center cohort. *Liver Transpl* 2016;22:1391-1400.
 - 19) Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010;16:943-949.
 - 20) Kellum JA, Lamcire AP, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2:1-138.
 - 21) Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJH, Haagsma EB, Porte RJ. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation part 1: radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* 2007;13:708-718.
 - 22) Croome P, Mathur A, Lee D, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of donation after cardiac death liver grafts from donors \geq 50 years of age: a multi-center analysis. *Transplant* 2018;102:1108-1114.
 - 23) Mihaylov P, Mangus R, Eksler B, Cabrales A, Timsina L, Fridell J, et al. Expanding the donor pool with utilization of extended criteria DCD livers. *Liver Transpl* 2019;25:1198-1207.
 - 24) Muller X, Marcon F, Sapisochin G, Marquez M, Dondero F, Rayar M, et al. Defining benchmarks in liver transplantation: a multicenter outcome analysis determining best achievable results. *Ann Surg* 2018;267:419-425.
 - 25) Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int* 2019;33:76-88.
 - 26) Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, Punch JD. Donation after circulatory determination of death: The University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation* 2014;98:328-334.
 - 27) Oniscu GC, Randle LV, Muicsan P, Butler JA, Currie IS, Perera M, et al. *In situ* normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transplant* 2014;14:2846-2854.
 - 28) Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, Ballesteros MA. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant* 2017;17:2165-2172.
 - 29) Detry O, Deroover A, Meurisse N, Hans MF, Delwaide J, Lauwick S, et al. Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver transplantation in a controlled withdrawal protocol programme. *Br J Surg* 2014;101:784-792.
 - 30) Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, Holt A, Isaac J, Mirza DF, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant* 2012;12:965-969.
 - 31) Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevila C, Briceño J, et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish liver transplantation society. *Transpl Int* 2020;33:902-916.
 - 32) Dalle Ave AL, Haw DM, Bernat JL. Ethical issues in the use of extracorporeal membrane oxygenation in controlled donation after circulatory determination of death. *Am J Transplant* 2016;16:2293-2299.
 - 33) Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol* 2019;70:50-57.
 - 34) Muller X, Mohkam K, Mueller M, Schlegel A, Dondero F, Sepulveda A, et al. Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death. *First International Comparative Study*. *Ann Surg* 2020;272:751-758.
 - 35) Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. *Am J Transplant* 2015;15:161-169.
 - 36) Watson CJE, Kosmoliaptis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, et al. Observations on the *ex situ* perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018;18:2005-2020.
 - 37) O'Neill S, Srinivasa S, Callaghan CJ, Watson C, Dark J, Fisher A, et al. Novel organ perfusion and preservation strategies in transplantation—where are we going in the UK? *Transplantation* 2020;104:1813-1824.
 - 38) Demiselle J, Augusto J-F, Videcoq M, Legeard E, Dubé L, Templier F, et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transpl Int* 2016;29:432-442.
 - 39) Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA, Álvarez C, Cifrián JM, Atutxa L, et al. Combined lungs and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant* 2020;20:231-240.
 - 40) Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernández-Sánchez J, Colah S, et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1311-1318.

Artículos derivados de esta tesis



The Authors' Reply: To NRP or Not to NRP, That Is the Question...

Patricia Ruiz, MD,¹ Mikel Gastaca, MD,¹ Francisco Javier Bustamante, MD,² and Andres Valdivieso, MD¹

We thank Ayorinde et al¹ for their interest in our article² and the editor for giving us the opportunity to clarify concerns.

In our manuscript,² we reported our initial experience with 46 consecutive controlled donors after circulatory death (cDCD) liver transplants (LTs) preserved with normothermic regional perfusion (NRP), presenting an 80% organ recovery rate and an outstanding low rate of complications (no cases of primary nonfunction or ischemic cholangiopathy [IC]).

As the authors mentioned,¹ it can be argued that the positive results could be partly justified by the short functional warm ischemia time due to pre-mortem interventions or by a highly selected cohort. However, in the UK experience,³ they also presented excellent results with post-mortem cannulation, despite a significantly longer functional warm ischemia time. Moreover, our donors cannot be considered highly selected, because our median donor age was 58 years (higher than that reported in other studies)²⁻⁴ and almost 30% were over 65 years of age. It is accepted that NRP allows a better evaluation of the graft according to liver function tests and macroscopic aspect.

The authors suggest a randomized controlled trial between the rapid recovery (RR) and NRP to achieve evidence. Although it is not completely clear why NRP is beneficial, several experimental studies have demonstrated a replenishment of intracellular ATP that may help organs tolerate the subsequent cold ischemia.^{2,3} Moreover, RR and NRP have been recently retrospectively compared in 2 studies^{3,4} that demonstrate an evident benefit of NRP and even present NRP as an independent factor preventing IC. In addition, the use of NRP in Spain has significantly increased during the past years, currently being almost the

only preservation system in cDCD. NRP also offers the advantage of being a relatively inexpensive technique that allows the perfusion of not only the liver but also the kidneys and pancreas and even combining with intrathoracic organ retrieval.⁵ Given the excellent results that we have experienced with NRP, it seems unlikely that any center would abandon NRP to perform RR and expose its recipients to a higher IC rate and graft loss.

Therefore, the authors propose¹ another trial comparing NRP and RR followed by ex situ machine perfusion (MP). Because NRP has shown superb results from its initial experiences,² we do not consider NRP cDCD as marginal donors "per se," rather donors that allow for a safe expansion of the donor pool. So, it seems to have no sense to associate MP. In our opinion, MP must still find its role in LT, although it seems to be useful in discard grafts. Our more extended experience with 83 NRP cDCD LTs has been recently presented in the International Liver Transplantation Society meeting in Toronto; primary non-function and IC rates remain 0% with a median follow-up of 24 months.

In our opinion, although large trials would be advisable in the interest of evidence-based medicine, the results show that the benefits of NRP are so overwhelming that the adoption of the technique by worldwide active groups involved in cDCD LT is only a matter of time.

REFERENCES

1. Ayorinde JOO, Webb GJ, Richards J. To NRP or not to NRP, that is the question... *Transplantation*. 2019;103:e399.
2. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation*. 2019;103:938-943.
3. Watson CJ, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*. 2019;19:1745-1758.
4. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70:658-665.
5. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant*. 2017;17:2165-2172.

Received 24 June 2019.

Accepted 28 June 2019.

¹ Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Department, Cruces University Hospital, Baracaldo, Vizcaya, Spain.

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Cruces University Hospital, Baracaldo, Vizcaya, Spain.

PR., M.G., F.J.B., and A.V. participated in the writing of the article and performance of the research.

The authors declare no funding or conflicts of interest.

Correspondence: Patricia Ruiz, MD, Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit, Cruces University Hospital, Plaza de Cruces s/n. 48903, Baracaldo, Vizcaya, Spain. (patruor@gmail.com).

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/19/10312-e400

DOI: 10.1097/TP.0000000000002878

Artículos derivados de esta tesis

LETTERS TO THE EDITOR

Reply

TO THE EDITOR:

We would like to thank Muller et al.⁽¹⁾ for their interest in our article and their important comments.

Based on our results,⁽²⁾ the authors present 3 interesting questions to discuss.⁽¹⁾

First, the authors refer to the ethical considerations of the premortem cannulation and the super-rapid recovery (SRR) in our setting. We have already mentioned the ethical-legal concerns of the premortem cannulation, highlighting that its use is not strictly necessary, as has been demonstrated.⁽²⁾ Even so, the ethical-legal framework is not unchangeable, but it is in constant evolution, often in parallel with the development of science and new technologies. The results obtained with the SRR are still poor, as shown in the article referred by the authors (18% ischemic cholangiopathy and 40% early allograft dysfunction).⁽³⁾ Since we have an alternative with significantly better outcomes and according to the Spanish experience, a

randomized controlled trial comparing normothermic regional perfusion (NRP) versus SRR with cold storage in controlled donation after circulatory death (cDCD) would be unethical and unlikely accepted by Spanish groups. In fact, NRP is considered the recovery method of choice for cDCD by the Spanish Liver Transplantation Society.⁽⁴⁾

We strongly defend the upcoming organ preservation challenge we face, which certainly encompasses the NRP and its proven benefits, including the improvement in profitability and cost-effectiveness of the organ procurement.

Second, we agree that there is no evidence with the use of NRP and liver grafts with prolonged ischemia and that liver grafts may benefit from the combination of NRP and hypothermic oxygenated perfusion as reported by Italian groups.⁽⁵⁾ However, 14 patients are not enough to question NRP results, and more experience is needed.

Finally, related to the graft assessment, we fully agree that more specific molecules are needed as long as they are accessible, quick to perform, and supported by clinical evidence.

In conclusion, NRP benefits are clearly proven in standard cDCD, but more well-designed studies are needed, specifically with high-risk donor-recipient combinations.

Address reprint requests to Patricia Ruiz, Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit, Cruces University Hospital, Plaza de Cruces s/n, 48903, Baracaldo, Vizcaya, Spain. Telephone: +34946006372; FAX: +34946006590; E-mail: patruor@gmail.com

Patricia Ruiz participated in the study concept and design. Patricia Ruiz, Ibone Palomares, Mikel Prieto, Alberto Ventoso, Patricia Salvador, Maria Senosiain, Jose Ramon Fernandez, Milagros Testillano, and Francisco Javier Bustamante participated in the acquisition of data. Patricia Ruiz and Andres Valdivieso participated in the statistical analysis. Patricia Ruiz, Andres Valdivieso, and Mikel Gastaca participated in the analysis and interpretation of data. Patricia Ruiz, Andres Valdivieso, and Mikel Gastaca participated in writing the article. Patricia Ruiz, Andres Valdivieso, Ibone Palomares, Mikel Prieto, Alberto Ventoso, Patricia Salvador, Maria Senosiain, Jose Ramon Fernandez, Milagros Testillano, Francisco Javier Bustamante, and Mikel Gastaca participated in the critical revision of the article. Patricia Ruiz, Andres Valdivieso, Ibone Palomares, Mikel Prieto, Alberto Ventoso, Patricia Salvador, Maria Senosiain, Jose Ramon Fernandez, Milagros Testillano, Francisco Javier Bustamante, and Mikel Gastaca participated in the approval of the final version.

Received September 27, 2021; accepted October 1, 2021.

Copyright © 2021 American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

DOI 10.1002/lt.26334

Potential conflict of interest: Nothing to report.

Patricia Ruiz, M.D. ¹
 Andres Valdivieso, Ph.D. ¹
 Ibone Palomares, M.D.¹
 Mikel Prieto, M.D. ¹
 Alberto Ventoso, M.D.¹
 Patricia Salvador, M.D.²
 Maria Senosiain, M.D.²
 Jose Ramon Fernandez, M.D.²
 Milagros Testillano, M.D.²
 Francisco Javier Bustamante, Ph.D.²
 Mikel Gastaca, M.D. ¹

¹Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Unit
 Cruces University Hospital BioCruces Health
 Research Institute
 Vizcaya, Spain

²Hepatology and Liver Transplant Unit
 Cruces University Hospital BioCruces Health
 Research Institute
 Vizcaya, Spain

REFERENCES

1) Muller X, Rossignol G, Mohkam K, Lesurtel M, Mabrut J-Y. Dynamic liver graft preservation in cDCD: what is the best fit? *Liver Transpl* 2021.

2) Ruiz P, Valdivieso A, Palomares I, Prieto M, Ventoso A, Salvador P, et al. Similar results in liver transplantation from controlled donation after circulatory death donors with normothermic regional perfusion and donation after brain donors: a case-matched single-center study. *Liver Transpl*. <https://doi.org/10.1002/lt.26281>.

3) van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, et al. Hypothermic machine

perfusion in liver transplantation—a randomized trial. *N Engl J Med* 2021;384:1391-1401.

4) Hessheimer A, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevila C, the SETH Working Group on DCD, et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish liver transplantation society. *Transpl Int* 2020;33: 902-916.

5) Ghinolfi D, Dondossola D, Rreka E, Lonati C, Pezzati D, Cacciatoinsilla A, et al. Sequential use of normothermic regional and ex situ machine perfusion in donation after circulatory death liver transplant. *Liver Transpl* 2021;27:385-402.

...the authors refer to the ethical considerations of the promotion campaign and the super rapid recovery (SRP) in our setting. We have already mentioned the ethical-legal concerns of the promotion campaign, highlighting that its use is not strictly necessary as has been demonstrated. Even so, the ethical-legal framework is not unchangeable, but it is in constant evolution, often in parallel with the development of science and new techniques. The results obtained with the SRP are still poor as shown in the article referred by the authors (1897 ischemic cholangiopathy and 40% early allograft dysfunction). Since we have an alternative with significantly better outcomes and according to the Spanish experience, a

...we agree that there is no evidence with the use of NRP and liver grafts with prolonged ischemia and that liver grafts may benefit from the combination of NRP and hypothermic regional perfusion as reported by certain groups. However, 14 patients are not enough to question NRP results and more evidence is needed.

Finally, related to the graft assessment, we fully agree that more specific molecules are needed as they are accessible, quick to perform, and supported by clinical evidence.

In conclusion, NRP benefits are clearly proved in standard DCD, but more well-designed studies are needed, specifically with high-risk donor recipient combinations.

Patricia Ruiz, M.D.
 Alicia Velázquez, Ph.D.
 Iñigo Fernández, M.D.
 Michel Piloni, M.D.
 Alberto Vozmediano, M.D.
 Francisco Solís, M.D.
 María Zambrano, M.D.
 Jose Ramon Fernandez, M.D.
 Mikel Izquierdo, M.D.
 Francisco Javier Bustamante, Ph.D.
 Mikel Gonzalez, M.D.
 Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Unit
 Girona University Hospital (UdG) Girona Hospital
 Research Institute
 Vicennes, Spain
 Hepatology and Liver Transplant Unit
 Girona University Hospital (UdG) Girona Hospital
 Research Institute
 Vicennes, Spain

...the authors refer to the ethical considerations of the promotion campaign and the super rapid recovery (SRP) in our setting. We have already mentioned the ethical-legal concerns of the promotion campaign, highlighting that its use is not strictly necessary as has been demonstrated. Even so, the ethical-legal framework is not unchangeable, but it is in constant evolution, often in parallel with the development of science and new techniques. The results obtained with the SRP are still poor as shown in the article referred by the authors (1897 ischemic cholangiopathy and 40% early allograft dysfunction). Since we have an alternative with significantly better outcomes and according to the Spanish experience, a

...we agree that there is no evidence with the use of NRP and liver grafts with prolonged ischemia and that liver grafts may benefit from the combination of NRP and hypothermic regional perfusion as reported by certain groups. However, 14 patients are not enough to question NRP results and more evidence is needed.

Finally, related to the graft assessment, we fully agree that more specific molecules are needed as they are accessible, quick to perform, and supported by clinical evidence.

In conclusion, NRP benefits are clearly proved in standard DCD, but more well-designed studies are needed, specifically with high-risk donor recipient combinations.

Patricia Ruiz, M.D.
 Alicia Velázquez, Ph.D.
 Iñigo Fernández, M.D.
 Michel Piloni, M.D.
 Alberto Vozmediano, M.D.
 Francisco Solís, M.D.
 María Zambrano, M.D.
 Jose Ramon Fernandez, M.D.
 Mikel Izquierdo, M.D.
 Francisco Javier Bustamante, Ph.D.
 Mikel Gonzalez, M.D.
 Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Unit
 Girona University Hospital (UdG) Girona Hospital
 Research Institute
 Vicennes, Spain
 Hepatology and Liver Transplant Unit
 Girona University Hospital (UdG) Girona Hospital
 Research Institute
 Vicennes, Spain

Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again

To the Editor,

We read with great interest a study recently published in the *American Journal of Transplantation* by Cascales-Campos et al.¹ In this report, midterm outcomes of 77 liver transplantations (LTs) performed using grafts from controlled donation after circulatory death (DCD) recovered with super-rapid technique (SRR) were not inferior to the control group LTs using grafts donated after brainstem death (donation after brain death; DBD). Nevertheless, a closer analysis of the data shows a 37% rate of biliary complications within the DCD group, including the occurrence of biliary stenosis and ischemic cholangiopathy (IC) in 22% and 6.5% of patients in the DCD group, respectively. In addition, 1-year graft survival for the DCD group was 72.7% vs 78.5% for the DBD group. Considering that retransplantations and combined transplants were excluded from the study, that hepatocellular carcinoma was the indication for 47% and 35% of the DCD and DBD LTs, respectively, and that mean MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score was 11.7 and 13 points for DCD and DBD groups, respectively, 1-year graft survival for LTs seems to be lower than current standards regardless of the type of graft used.

Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) show a 10% rate of graft failure after 1 year in adult deceased-donor LT recipients and an approximate 85% 1-year rate of graft survival among DCD donor LT recipients.² According to the Spanish Liver Transplant registry (RETH), 1-year graft survival during the same period of time that was evaluated in the study by Cascales-Campos et al. was 85.5%, including all type of transplantations and grafts.³ This value is consistent with that observed in the SRTR report. Moreover, in a recent analysis of the Spanish experience in the controlled DCD LT in which the use of normothermic regional perfusion (NRP) was compared with the SRR technique, 1-year graft survival was 88% vs 83%, respectively.⁴ In addition, this report showed that the overall biliary complication rate was 8% and 31% in the NRP and the SRR groups, including IC rates of 2% and 13%, respectively.


Data from the RETH show 1-year graft survival over 90% in our center, including all types of grafts and recipients.³ Moreover, our experience in Bilbao with the use of NRP in controlled DCD LT has been recently published.⁵ After a median follow-up of 19 months, 1-year graft survival was 100% in a cohort of 46 DCD LTs maintained with NRP, including 13 donors aged older than 65 years of age with a maximum age of 75 years. The overall biliary complication rate was 2%, and we found no cases of IC.

Although we recognize that there are no statistical adjustments and this might justify some differences in outcomes, the main issue

to be discussed, after analyzing the study by Cascales-Campos et al,¹ is not if the results of LTs with DCD grafts obtained with the SRR technique are not inferior to those with DBD grafts. Rather, we question whether 1-year graft survival in both types of LTs is in accordance with the current standards.

DISCLOSURE

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

Mikel Gastaca 
 Patricia Ruiz
 Javier Bustamante
 Andres Valdivieso

Liver Transplantation Unit, Cruces University Hospital, University of the Basque Country, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Baracaldo, Vizcaya, Spain

Correspondence

Mikel Gastaca

Emails: mikelgastaca@gmail.com; mikel.gastacamateo@osakidetza.eus

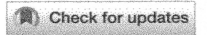
ORCID

Mikel Gastaca  <https://orcid.org/0000-0003-2771-9640>

REFERENCES

1. Cascales-Campos PA, Ferreras D, Alconchel F, et al. Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: pushing the limit again [published online ahead of print 2019]. *Am J Transplant*. <https://doi.org/10.1111/ajt.15537>.
2. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2019;19(Suppl 2):184-283.
3. Registro Español de Trasplante Hepático (RETH). www.ont.es. Accessed August 31, 2019.
4. Hessheimer A, Coll E, Torres F, et al. Normothermic regional perfusion vs super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70:658-665.
5. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation*. 2019;103:938-943.

Artículos derivados de esta tesis



Received: 3 March 2019 | Revised: 1 June 2019 | Accepted: 21 June 2019

DOI: 10.1111/ajt.15520

AJT

ORIGINAL ARTICLE

Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers

Eduardo Miñambres¹ | Patricia Ruiz² | Maria Angeles Ballesteros³ | Carlos Álvarez⁴ | Jose Manuel Cifrián⁵ | Lander Atutxa⁶ | Alberto Ventoso² | Federico Castillo⁷ | Mikel Gastaca²

¹Transplant Coordination Unit & Service of Intensive Care, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Spain

²Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Bilbao, Spain

³Transplant Coordination Unit & Service of Intensive Care, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

⁴Service of Thoracic Surgery, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

⁵Service of Neumology, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

⁶Transplant Coordination Unit & Service of Intensive Care, Donostia University Hospital, San Sebastian, Spain

⁷Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain

Correspondence

Eduardo Miñambres
E-mail: eminambres@yahoo.es

Abstract

Combining simultaneously lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death (cDCD) using normothermic abdominal perfusion (NRP) for abdominal grafts and cooling and rapid recovery technique (RR) for the lungs increases the complexity of the procurement procedure and might injure the grafts. A total of 19 cDCDs from two centers using this combined procedure were evaluated, and 16 liver and 21 lung transplantations were performed. As controls, 34 donors after brain death (DBDs) were included (29 liver and 41 lung transplantations were performed). Two cDCD liver recipients developed primary nonfunction (12.5%). No cases of ischemic cholangiopathy were observed among cDCD recipients. The 1-year and 2-year liver recipients survival was 87.5% and 87.5% for the cDCD group, and 96% and 84.5% for the DBD group, respectively ($P = .496$). The 1-year and 2-year lung recipients survival was 84% and 84% for the cDCD group and 90% and 90% for the DBD group, respectively ($P = .577$). This is the largest experience ever reported in cDCD with the use of NRP combined with RR of the lungs. This combined method offers an outstanding recovery rate and liver and lung recipients survival comparable with those transplanted with DBDs. Further studies are needed to confirm our findings.

KEYWORDS

clinical research/practice, donors and donation: donation after circulatory death (DCD), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), liver transplantation/hepatology, lung transplantation/pulmonology, organ perfusion and preservation, organ procurement and allocation

1 | INTRODUCTION

The imbalance between supply and demand in organ transplantation is a global problem affecting all organs. Controlled donation after circulatory death (cDCD) represents an important source of grafts

in countries with an appropriate legal framework, accounting for 30%-40% of organ procurement activity.¹

In cDCD, the effects of warm ischemia during the hypotensive phase following the withdrawal of life-sustaining therapy (WLST) and after circulatory arrest are further exacerbated during the later period

Abbreviations: cDCD, controlled donation after circulatory death; CIT, cold ischemic time; DBD, donation after brain death; DCD, donation after circulatory death; ECMO, extracorporeal membranous oxygenation; FWIT, functional warm ischemic time; ICU, intensive care unit; ITBL, ischemic-type biliary lesions; NRP, normothermic regional perfusion; RR, rapid recovery; WLST, withdrawal of life-sustaining therapy.

of cold ischemia. These phenomena increase the incidence of ischemic-type biliary lesions (ITBL) and graft loss in liver transplantation recipients, compared to livers obtained from donors after brain death (DBDs).² As a result, according to the donor risk index, cDCD status is considered an independent factor strongly associated with liver graft loss and, therefore, with the need for retransplantation or death.^{3,4}

In most transplant centers, the recovery of abdominal organs in cDCD is performed using a rapid recovery (RR) technique.⁵ Nevertheless, recent years have seen a growing interest in using abdominal normothermic regional perfusion (NRP) with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) devices to restore blood flow after death has been determined and prior to organ recovery in cDCD.⁶⁻¹¹ This in situ preservation strategy could restore cellular energy substrates and improve the quality of ischemically damaged organs. Furthermore, the ability to assess organ function prior to transplantation, allowing better graft selection, might lead to superior outcomes compared to classic cDCD transplantation results.⁸⁻¹² NRP also turns an urgent into an elective organ recovery procedure, which could potentially reduce organ damage and losses due to surgical events.¹³ Recent studies have demonstrated that NRP improves the number and quality of livers in cDCD.^{14,15}

In contrast, lung transplantation using cDCD grafts has been adopted widely worldwide, with outcomes equivalent to those transplanted through DBD. Indeed, most single- and multi-institutional experiences have been described as similarly favorable.¹⁶⁻¹⁸ However, the utilization of cDCD lungs remains poor for several reasons, including less experience with cDCD procurement and inadequate lung management in the intensive care unit (ICU).^{19,20}

The lungs are recovered in cDCD donors using the RR technique, decreasing the lung temperature with topical cooling as quickly as possible, whereas NRP seems to be the ideal method for liver grafts. This combined method was first described as a single case report by two United Kingdom (UK) groups.^{21,22} A variant of the technique, using pre-mortem interventions, where the risk of potential transdiaphragmatic cooling of the liver is minimized, has been proposed by our group.¹⁰ Nevertheless, there is still some reluctance among professionals in combining the cooling and RR techniques in the lungs with NRP for abdominal grafts. This method increases the complexity of the procurement procedure and might injure the grafts because of the dual temperature (affecting the low temperature to the liver and normothermia to the lungs) or due to inadequate perfusion pressure in the pump as a result of the bleeding into the chest after the heart-lung block is removed or after clamping the vena cava. The aim of this study was to report the initial experience of the use of NRP in liver cDCD donation combined with concomitant lung recovery in two Spanish centers based on a common protocol, focusing on the complications of simultaneous recovery and its impact on liver and lung recipient outcomes.

2 | METHODS

This is a retrospective review of all actual cDCDs performed in two centers using identical procedures in which lungs and liver were

simultaneously evaluated, using NRP for abdominal preservation and the RR technique for lung recovery from the start of the two programs (September 2014 and March 2015) to December 2018. As controls, we evaluated all DBD donors in which lungs and liver were simultaneously recovered.

2.1 | Donors

cDCD was considered in patients in whom the treating team had made the decision to WLST. Neurocritical patients were considered as potential cDCD donors only if the Glasgow Coma Scale score was below 5 points. No upper age limit was considered.

Functional warm ischemic time (FWIT) for abdominal grafts was defined as the time from systolic blood pressure <60 mm Hg to when NRP was started (5-minute no-touch period is included). FWIT for lungs was defined as the time from systolic blood pressure <60 mm Hg to the administration of Perfadex solution through the pulmonary artery (5-minute no-touch period is included). For FWIT, an upper time limit of 30 minutes for liver and 60 minutes for lungs was considered.²³

The ECMO device used was a Maquet Rotaflow (Maquet, Rastatt, Germany).

In accordance with the Spanish regulatory framework, specific informed consent was obtained from the legal representatives of the potential donor for pre-mortem interventions. These consisted of the administration of heparin (500-600 units/kg) and cannulation of the femoral vessels prior to the WLST. Cannulation of the femoral artery (FA) and femoral vein was performed open or percutaneously. An aortic occlusion balloon was placed at the contralateral groin to prevent brain and coronary perfusion during NRP.

To ensure that the thoracic aorta was blocked with the aortic occlusion balloon after determination of death, two arterial lines (one from the femoral arterial cannula and the second one from the left radial artery) were monitored in the potential cDCD donor, as published previously.^{10,24}

2.2 | Lung recovery

Once death had been determined and NRP initiated, the thoracic surgeon performed a quick sternotomy. At the same time, the donor is reintubated and ventilated 5 minutes after NRP with 100% oxygen and positive end-expiratory pressure of 5 cmH₂O. The pulmonary artery is cannulated for cold flush perfusion with Perfadex (50 mL/kg). Only one liter of 4°C saline is delivered in both hemithoraxes for topical cooling. Finally, the superior vena cava is ligated to separate the thoracic and abdominal compartments. Once the lungs have been preserved with Perfadex solution, pulmonary extraction is initiated with the same technique as in the DBD donors. Thus the heart-lung block was removed, and cautious hemostasis was ensured. The azygos vein was ligated, and the thoracic cavity was checked to detect any other bleeding point to perform an adequate hemostasis. To avoid a low blood flow in the pump because of the absence of venous return from the thorax and head, 1-1.5 liters of

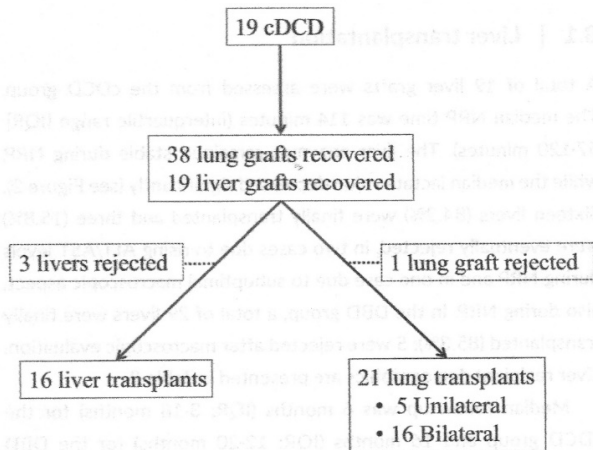


FIGURE 1 Study profile. Two liver grafts were rejected for an increasing of liver enzymes during NRP. One case was rejected for macroscopic evaluation during recovery. One left lung graft was rejected because no unilateral recipient was available

serum saline was administered to the cDCD donor just before the vena cava ligation.

2.3 | Liver recovery

Once death was declared, the thoracic aortic balloon was filled and NRP was started. The aim with abdominal NRP was to maintain a pump flow of 2-2.4 L/min.

After the thoracic surgeon had perfused the pulmonary artery with preservation solution, a laparotomy was performed to assess the quality of the abdominal grafts and a cannula was placed in the inferior mesenteric vein (IMV). After 2 hours of NRP, the ECMO device was then stopped and a rapid dual (FA and IMV) cold organ perfusion was performed.

A continuous pressure of 60-65 mm Hg in the FA cannula, temperature of 37°C, pH of 7.35-7.45, and a hematocrit >25% were targeted.

Blood samples from the ECMO device were obtained just after starting NRP and at least every 30 minutes. Biochemistry analysis, serum lactate levels, and hematocrit were analyzed. If alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST) were more than four times the upper normal limit during NRP, the liver was discarded, even with a normal macroscopic appearance. Lactate levels were also monitored during NRP.

2.4 | Outcome data

Information was collected on organs recovered and transplanted from cDCD donors during the study period. Reasons for organ discard were also analyzed. Recipient outcome data for patients and grafts from cDCD donors were obtained from the donor center database or from those centers in which some grafts were eventually transplanted.

Primary nonfunction (PNF) for the liver was defined as immediate graft failure resulting in either emergent retransplantation or death. Early allograft dysfunction (EAD) was assessed according to both Olthoff's definition²⁵ and the Model for Early Allograft Function (MEAF) score.²⁶ The diagnosis of ITBL was made in the posttransplant period based on the presence of nonanastomotic biliary strictures, with or without prestenotic dilatations, in the presence of a patent hepatic artery.²⁷ Liver allocation was based on the laboratory Model for End-Stage Liver Disease (MELD) system without additional MELD exception points.

Primary graft dysfunction for the lungs was defined according to the International Society for Heart and Lung Transplantation definition.²⁸

TABLE 1 Donor characteristics and technical data

	DBD (n = 34)	cDCD (n = 19)	P
Gender (male)	13 (38.2%)	10 (52.6%)	.311
Age (years)	62 (IQR 52-67)	54 (IQR 47-59)	.007
Cause of death			
Brain hemorrhage	18 (52.9%)	5 (26.3%)	.009
Ischemic stroke	5 (14.7%)	3 (15.8%)	
Anoxic brain injury	3 (8.8%)	7 (36.8%)	
Traumatic brain injury	4 (11.8%)	0	
ALS	0	3 (15.8%)	
Others	4 (11.8%)	1 (5.3%)	
ICU stay (days)	2 (IQR 1-4)	7 (IQR 4-9)	.0001
Withdrawal to asystole (minutes)		11 (IQR 7-14)	
WIT for liver grafts (minutes)		16 (IQR 12-19)	
FWIT for liver grafts (minutes)		12 (IQR 10-13)	
WIT for lung grafts (minutes)		38 (IQR 26-43)	
FWIT for lung grafts (minutes)		34 (IQR 24-36)	
NRP duration (minutes)		114 (IQR 58-121)	
Blood units transfused		3 (IQR 1-7)	
Liver grafts transplanted	29 (85.3%)	16 (84.2%)	.605
Lung grafts transplanted	60 (88.2%)	37 (97.4%)	.101

DBD, donation after brain death; cDCD, controlled donation after circulatory death; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; ICU, intensive care unit; WIT, warm ischemic time; FWIT, functional warm ischemic time; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Min, minute; NRP, Normothermic Regional Perfusion.

Cold ischemia time (CIT) for recipients was defined as the time from the end of abdominal NRP to liver reperfusion in the recipient. For lung recipients, CIT was defined as the time from Perfadex® administration to organ perfusion in recipients.

All transplant recipients had a minimum 1-month follow-up. The outcome for the recipients was recorded at 3 months, 1 year, and 2 years after the transplant procedures. A magnetic resonance cholangiopancreatography was performed when biliary complications were suspected based on symptoms, clinical signs, or laboratory studies. In liver recipients with a T-tube, a per-protocol cholangiogram was performed on day 7 and month 3.

2.5 | Statistical analysis

A descriptive analysis of the sample was performed. Results are presented here as absolute numbers and percentages for categorical variables, and as measures of central tendency and dispersion for continuous variables. The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to test for normality of distribution of the data. Comparisons between cDCD and DBD donors and recipients were performed with the Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables according to the sample distribution. To compare categorical variables, the χ^2 test was performed. Repeated measures analysis of quantitative variables was carried out using the Friedman test.

Patient and graft survival data were studied according to the Kaplan-Meier method.

3 | RESULTS

A total of 19 cDCDs were performed (Figure 1) and 34 DBDs were included as controls. Demographic characteristics and technical features are shown in Table 1.

3.1 | Liver transplantation

A total of 19 liver grafts were assessed from the cDCD group. The median NRP time was 114 minutes (interquartile range [IQR]: 57-120 minutes). The liver enzymes remained stable during NRP, while the median lactate value decreased significantly (see Figure 2). Sixteen livers (84.2%) were finally transplanted and three (15.8%) were eventually rejected, in two cases due to rising ALT/AST levels during NRP and in one case due to suboptimal macroscopic aspect, also during NRP. In the DBD group, a total of 29 livers were finally transplanted (85.3%); 5 were rejected after macroscopic evaluation. Liver recipient demographics are presented in Table 2.

Median follow-up was 6 months (IQR: 3-18 months) for the cDCD group and 16 months (IQR: 12-20 months) for the DBD group. In the cDCD group, there were two cases of PNF (12.5%), resulting in the recipients' death, and no cases in the DBD group ($P = .121$). One patient in each group was retransplanted within the first month due to hepatic artery thrombosis ($P = .590$). The other 13 liver recipients had neither clinical nor radiological evidence of ITBL. Five cDCD recipients developed EAD (according to Olthoff's criteria), with a median MEAF score of 3.7 (IQR 3.2-4.5), suggesting a very low severity of EAD. No differences were observed in the peak of transaminases, rate of EAD, ICU, or hospital stay between groups (see Table 2).

The two cases of PNF were relatively young (36 and 57 years) with short FWIT (14 and 13 minutes) and CIT (285 and 365 minutes), comparable to the rest of the cohort. Recipients were in their 60s with a MELD score of 22 and 14.

Both cases had a shorter period of NRP for technical reasons (40 and 65 minutes, respectively) and higher profile of transaminases and lactate than the other recipients (Figure 2). Nevertheless, other grafts from the same donors were successfully transplanted: pancreas, kidneys, and lungs in the first case and lungs and kidneys in the second one.

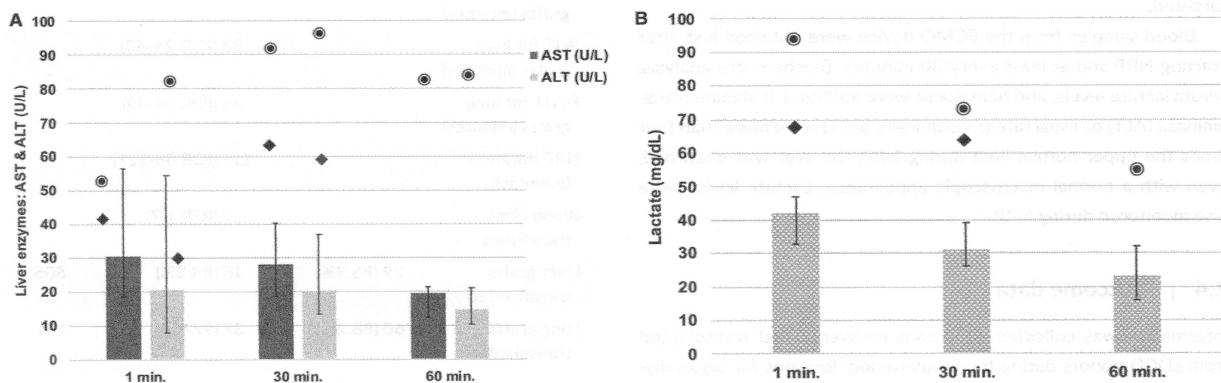


FIGURE 2 Time course of the transaminases (AST and ALT) (A) AND serum lactate (B) during NRP period. Sampled data are given as median and interquartile range. min., minute; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase. The \odot symbol and the \blacklozenge symbol represent the two liver recipients who developed primary nonfunction. For AST the P -value was .368. For ALT the P -value was .567. The lactate level along the time was statistically significant ($P < .001$)

The 3-month, 1-year, and 2-year patient survival was 87.5%, 87.5%, and 87.5% for the cDCD group, and 96%, 96%, and 84.5% for the DBD group, respectively ($P = .496$; see Figure 3A).

We also analyzed all cDCD donors ($n = 24$) obtained in the same period in which only the liver was recovered; no differences were observed in PNF ($P = .157$) or recipient survival ($P = .313$). Nevertheless, the duration of NRP was longer than in liver-lungs DCD donors (120 [IQR: 117-123] vs 114 [57-120]; $P = .021$).

3.2 | Lung transplantation

From these 19 cDCDs a total of 21 lung recipients were transplanted (16 bilateral lung transplants [BLTs] and five unilateral lung transplants [ULTs]). One left graft was rejected because no compatible recipient was available.

A total of 41 lung transplantations were performed with DBD donors: 19 BLT and 22 ULT. A total of six lung grafts were rejected during recovery, both grafts in one DBD donor and four single grafts. The main characteristics of lung recipients are presented in Table 3. No differences were observed in the partial pressure of oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) at ICU admission, primary graft dysfunction, bronchiolitis obliterans syndrome, mechanical ventilation, or ICU stay between groups. Hospital stay was lower in cDCD recipients compared to DBDs (see Table 3).

Mean follow-up was 6 months (IQR: 4-19 months) for the cDCD group and 16 months (IQR: 11-24 months) for the DBD group.

The 3-month, 1-year, and 2-year patient survival was 90%, 84%, and 84% for the cDCD group and 90%, 90%, and 90% for the DBD group, respectively ($P = .577$; see Figure 3B).

4 | DISCUSSION

This is the largest experience published to date describing the simultaneous recovery of liver (using NRP) and lungs (with the RR technique) in cDCD donors. The two cDCD programs were implemented in September 2014 and March 2015, and NRP was the only procurement method in all cases. Initially, only kidneys were recovered, later livers and pancreata, and finally, in March 2015 and January 2017, lungs were also recovered. Indeed, 3 cDCD donors were obtained in 2016, 6 in 2017, and 10 in 2018. Today, both programs are fully developed, recovering kidneys, livers, pancreata, and lungs.

Although donor age is by far one of the most important factors related to the recipient's outcome in cDCD,²⁹ we did not make any particular selection. Indeed, our median donor age was 54, older than most published experiences in liver transplantation with cDCD^{8,14,30-34} and lung transplantation.^{16,18,35} Nevertheless, it is remarkable that the high recovery rates observed in our cDCD donors (97.4% lungs and 84.2% livers) with comparable outcomes to DBD recipients. No case of ITBL was observed in the cDCD liver transplant group, in accordance with recently reported studies.^{11,14,15} The published ITBL incidence has been around 16% in cDCD using RR technique.³⁰

TABLE 2 Liver recipients' characteristics and outcomes

	DBD (n = 29)	cDCD (n = 16)	P
Gender (male)	20 (69%)	10 (71.4%)	.472
Age (years)	60 (IQR 53-64)	60 (IQR 52-64)	.849
Indication			
Alcohol-related liver disease	13 (44.8%)	9 (56.3%)	.142
Hepatitis C cirrhosis	7 (24.1%)	5 (31.3%)	
Budd Chiari	0	1 (6.2%)	
Primary sclerosing cholangitis	1 (3.5%)	1 (6.2%)	
Others	8 (27.6%)	0(0%)	
MELD	15 (IQR: 13-18)	12 (IQR: 8-21)	.207
Cold ischemic time (minutes)	324 (113)	311 (88)	.690
Surgery time (minutes)	275 (240-325)	270 (197-312)	.277
Units of blood during surgery	2 (IQR: 1-7)	2 (IQR: 0-7)	.866
Maximum ALT (U/L)	813 (IQR 525-1511)	1287 (IQR 642-1436)	.480
Maximum AST (U/L)	706 (IQR 445-1201)	999 (IQR 481-1588)	.495
INR (at 7th day)	1.1 (IQR 1-1.3)	1.2 (IQR 1.2-1.4)	.056
Bilirubin at 7th day (mg/dL)	1.5 (IQR 1-2.1)	2.4 (IQR 1.7-4)	.049
Early allograft dysfunction	5 (17.2%)	3 (18.8%)	.600
PNF	0 (0%)	2 (12.5%)	.121
Hepatic artery thrombosis in first month	1(3.4%)	1 (6.3%)	.590
ICU stay (days)	5 (IQR 3-65)	5 (IQR 3-7)	.682
Hospital (stay)	21 (IQR 14-30)	14 (IQR 13-26)	.294
Early retransplant	1 (3.4%)	1 (6.3%)	.590

Abbreviations: MELD, Model for End-stage Liver Disease; PNF, Primary nonfunction; ICU, intensive care unit; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; IQR, interquartile range; INR, International Normalized Ratio; Min, minute.

We were unable to find a clear reason for the PNF in both cases. Both cases occurred during our very early learning curve (third and eighth cases), and duration of NRP was lower than usual (40 and 65 minutes, respectively) because it was stopped for decreasing blood flow in the pump. We can hypothesize that the pump problems that led us to stop NRP could have caused significant ischemic damage to the liver, leading to an increase in transaminases and lactate that, although not significant, were clearly higher than that observed in the rest of the donors, as shown in Figure 2. We believe that the reduction in the NRP to below an hour seems to be the main reason for these two unfortunate cases, as a longer NRP could have allowed us to recognize more significant changes in the liver function

tests or macroscopic aspect that might have allowed us to predict graft dysfunction.

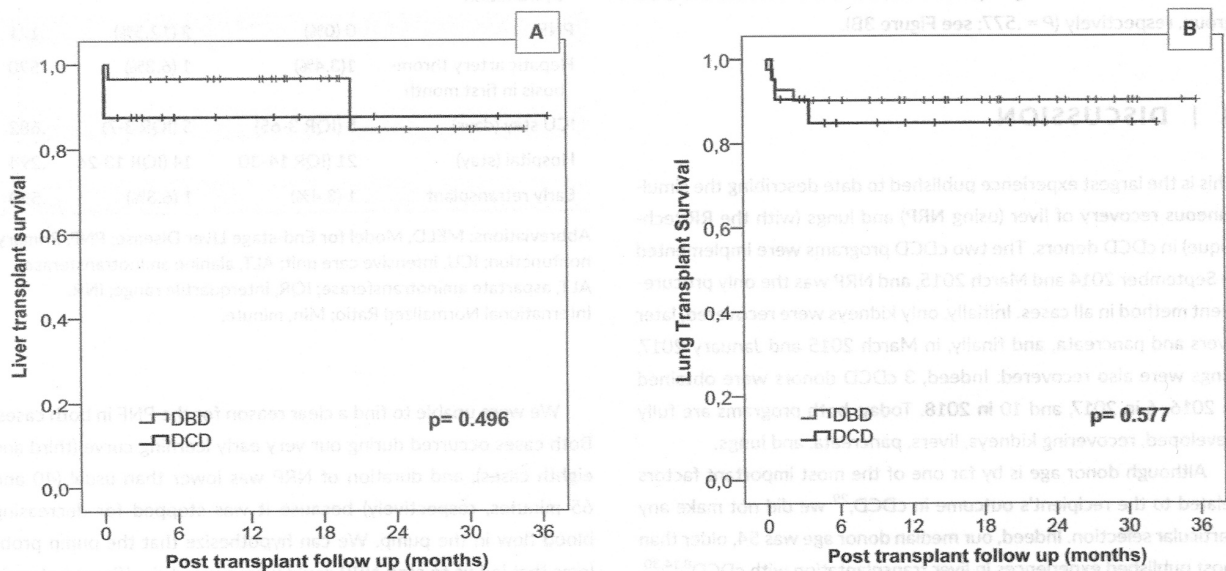
Other causes such as slight increases in biomarkers, less-than-ideal recipients with higher MELD values, or a second transplant might have increased the risk of PNF. However, this should be confirmed in larger series.

The outcomes in lung recipients were identical in the cDCD and DBD groups, and no differences were observed in primary graft dysfunction, mechanical ventilation, or ICU stay. It is highly remarkable that even with a much longer ICU stay for cDCD donors (compared to DBDs), which increases the possibility of lung damage or lung infection, a higher PaO₂/FIO₂ at ICU admission was observed in cDCD recipients. We did not make any special selection for lung recipients in the cDCD group, who were older (median 58 years) than in most of the published series, and recipient outcomes were excellent and identical to those observed in DBDs. In no case were lungs transplanted using ex vivo lung perfusion (EVLV). Our approach to EVLP is to use it always in uncontrolled DCD donors,³⁶ but in cDCD and DBD donors, it is used only in cases of unexpected low PaO₂ during evaluation with the presence of lung edema or uncertainty about the lung quality at retrieval.

Knowledge gained over the years has allowed experienced centers to better select grafts for cDCD liver transplantation, to the point that outcomes may be comparable to those achieved with livers arising through DBD.³⁷⁻³⁹ However, these good results were obtained using very young cDCD donors,^{30,32,37,40} with a high liver discard rate.⁴¹

The use of NRP to restore blood flow to the liver prior to cold storage and its benefits has been well characterized in experimental studies⁴² and in several clinical experiences in Spain, the UK, and the United States US.⁸⁻¹¹ Two recent studies comparing liver transplantation obtained with NRP vs the RR technique demonstrated that NRP improved early allograft function, decreased ITBL and graft loss, and improved graft survival. Indeed, the multivariate analysis emphasized the potential of NRP as an independent factor for preventing ITBL.^{14,15}

Unlike liver transplantation, lung transplantation using cDCD has been adopted widely worldwide, with outcomes equivalent to those transplanted through DBD. However, lungs are recovered from only 10%-20% of organ donors,⁴³ although several strategies such as increasing the availability of lungs from DCD,^{16,17,36} better donor management,^{44,45} and normothermic ex vivo lung strategies⁴⁶ have been proposed to expand the lung donor pool. Unfortunately, the utilization of cDCD lungs still remains low in most countries.^{19,47} The use of NRP to preserve abdominal grafts could increase the complexity of donor management and represent a potential conflict with the current approach to cDCD lung procurement. Spain had 12.3 DCD donors per million population in 2017, with cDCD lung transplantations accounting for less than 9% of the total lung transplantations carried out.⁴⁸ Although NRP is used increasingly for cDCD donation in the US, France, the UK, and Spain, potential reasons for the low recovery of lungs include the fear of liver teams regarding the low flow in the pump during NRP after vena cava clamping, as



Number at risk	Time (months)					
	0	6	12	18	24	30
DBD	29	26	22	11	6	3
DCD	16	7	6	4	2	1

Number at risk	Time (months)					
	0	6	12	18	24	30
DBD	41	35	29	19	12	5
DCD	21	10	7	6	2	0

FIGURE 3 Kaplan-Meier survival curves for cDCD and DBD liver recipients (A). Kaplan-Meier survival curves for cDCD and DBD lung recipients (B). cDCD, controlled donation after circulatory death; DBD, donation after brain death

well as the complexity of the combined procurement procedure, which might injure the grafts because of the dual temperature by affecting the low temperature to the liver and the normothermia to the lungs.

The use of NRP in cDCD donors combined with RR of lungs was first proposed by two UK groups.^{21,22} Recently, our group published a variant of this technique, adding pre-mortem interventions to minimize FWIT and complications during recovery.¹⁰ Our results confirm that this combined retrieval method is safe for lung grafts, and that abdominal grafts may benefit from the use of NRP as a preservation procedure. Curiously, despite the ischemia, the transaminases barely increased, and remained stable or even decreased during the NRP. This experience has already been described¹¹ and is probably explained by the short FWIT due to the use of pre-mortem cannulation.

One of the complications of this combined organ procurement was the volume loss through bleeding into the chest after the heart-lung block was removed. This blood loss could decrease the pump flow in the ECMO circuit, increasing the risk for inadequate perfusion pressure for the abdominal organs. Significant volume loss occurred through the cut azygos vein, and this required careful

hemostatic control. Strict monitoring during NRP is mandatory, and blood samples from the ECMO device were obtained just after starting NRP and at least every 30 minutes. Infusion of volume with cross-matched, group-specific blood and volume expanders was required in most cases. Accordingly, 1 L of serum saline was quickly infused in the ECMO circuit just before the vena cava was clamped to prevent a reduction in the pump flow.

The optimal duration of abdominal NRP in cDCD is yet to be determined. In our protocol, abdominal NRP is usually maintained for 90-120 minutes. This allows cellular energy substrates to be restored, and to carefully assess the suitability of the grafts,^{12,34} mainly the liver, based on the macroscopic examination and ALT and AST levels 60 minutes after abdominal NRP. NRP permits real-time monitoring of transaminases and lactate levels while maintaining the donor with adequate blood perfusion. In our experience, lactate levels, which increase due to anaerobic metabolism during cardiac arrest,⁴⁹ were found to be decreased during NRP, reflecting the adequate organ perfusion and clearance capacity of the functioning liver. In our initial cases, liver validation was based on macroscopic evaluation, FWIT, and evolution of the

TABLE 3 Lung recipients' characteristics and outcomes

	N: 41	cDCD N: 21	P
Gender (male)	26 (63.4%)	13 (61.9%)	.907
Age (years)	60 (IQR 55-64)	58 (IQR 42-60)	.024
Indication			
Pulmonary fibrosis	21 (51.2%)	7 (33.3%)	.249
COPD	12 (29.3%)	8 (38.2%)	
Cystic fibrosis	3 (7.3%)	2 (9.5%)	
Pulmonary hypertension	0	2 (9.5%)	
Others	5 (12.2%)	2 (9.5%)	
Bilateral lung transplantation	19 (46.3%)	16 (76.2%)	.025
Cold ischemic time first graft (minutes)	263 (75)	293 (71)	.134
Cold ischemic time second graft (minutes)	365 (88)	283 (67)	.519
Use of ECMO during surgery	7 (17.7%)	4 (19%)	.553
Primary graft dysfunction			
0	31 (75.6%)	15 (71.4%)	
1	3 (7.4%)	1 (4.8%)	
2	4 (9.6%)	1 (4.8%)	
3	3 (7.4%)	4 (19%)	
PaO ₂ /FiO ₂ at ICU admission	262 (IQR 165-337)	332 (IQR 287-337)	.032
PaO ₂ /FiO ₂ at 24 h	308 (IQR 274-364)	342 (IQR 295-385)	.316
Mechanical ventilation (days)	1 (IQR 1-3)	2 (IQR 1-13)	.158
ICU stay	6 (IQR 4-11)	6 (IQR 4-21)	.450
Hospital stay (days)	27 (IQR 23-33)	24 (IQR 4-19)	.018
BOS	3 (7.7%)	0 (0%)	.267

Abbreviations: COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; min, minute; H, hours; ICU, Intensive Care Unit; IQR, interquartile range; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; PaO₂/FiO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen.

transaminases during NRP. Although initially, lactate values were only monitored, today, we do believe that the lactate level has a role in decision making as an excellent biomarker of inadequate perfusion.

An extended withdrawal period is detrimental to the viability of grafts and prolonged FWIT is a strong indicator of poor graft survival.^{2,50,51} In current practice, FWIT >30 minutes is applied as a contraindication for liver and 60 minutes for lungs in most centers,²³ but the strict upper limit of FWIT remains controversial.⁵² According to the Spanish regulatory framework, premortem interventions are permitted (specific informed consent from the legal representatives of the potential donor is mandatory). Therefore, the FWIT is reduced by nearly 10-15 minutes compared to those countries where premortem interventions are not allowed. Therefore, in our view, there is no need to use copious volumes of cold saline for topical cooling of the lungs, because the FWIT for lungs is also shortened. The risk of potential trans-diaphragmatic cooling of the liver is thereby minimized, decreasing the concerns among clinicians for differences in temperature between thorax and abdomen during the recovery procedure.

There were ethical concerns about the use of abdominal NRP and premortem interventions in cDCD,⁵³ such as the possibility of restoring brain circulation after the declaration of death if the aortic occlusion balloon technique fails. A specific methodology to avoid restoring circulation to the brain after the determination of death when using NRP and antemortem cannulation has been described recently¹⁰ and validated in a multicenter study.²⁴ This proposal avoids the aforementioned ethical concern, guaranteeing the absence of cerebral resuscitation.

This combined procedure increases logistical issues and the complexity of the whole organ procurement process, so the experience of all the individuals involved is critical in this matter. Unfortunately, it remains unclear what professional background is needed for donor management, when there are so many pitfalls and potential for errors.⁵⁴ The involvement of an experienced intensivist in the management of potential DBD donors has been shown to increase the number of transplantable organs.⁵⁵ This may also be applicable to the cDCD setting, and in particular to this combined organ procurement.

Although our results are encouraging on many accounts, such as organ recovery rate superior to those obtained with DBD donors in Spain⁵⁶ and in most of the published series for livers and lungs,^{1,8,9,48} there are several limitations in our study. First, the number of cases is small, and these results need to be replicated in larger studies. Second, the rate of PNF was higher than expected, although they occurred during the very early learning curve and were probably related to technical problems with the NRP.

In summary, this is the largest experience ever reported with the use of abdominal NRP combined with RR of the lungs. This combined method offers an outstanding recovery rate, is safe for lung grafts, and liver grafts may benefit from the use of NRP as a preservation procedure. Liver and lung recipients transplanted with this combined technique had outcomes equivalent to those transplanted through DBD, although PNF was higher than desirable

in the cDCD group. Further studies are needed to confirm our findings in combined liver and lung procurement procedure in this initial promising experience.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported, in part, by the Fundación Mutua Madrileña (FMM 16/05). The funder did not have a role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. We thank Hospital Universitario Puerta de Hierro, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Hospital Universitario La Fe, Hospital Universitario Reina Sofía, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Hospital Universitario de Santiago, Hospital Universitario de Asturias, Clínica Universitaria de Navarra, and Hospital Universitario Río Hortega for their help in obtaining data from their lung and liver recipients.

DISCLOSURE

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analyzed in this study.

ORCID

Eduardo Miñambres  <https://orcid.org/0000-0002-0466-044X>

REFERENCES

1. NHS Blood and Transplant. Organ donation and transplantation Activity Report 2016/17. 2017. https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assetscorp/4657/activity_report_2016_17.pdf. Accessed August 18, 2018.
2. Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery*. 2011;150:692-702.
3. Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*. 2009;9:773-781.
4. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6:783-790.
5. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int*. 2011;24:676-686.
6. Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:148-153.
7. Hessheimer AJ, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Abdominal regional in-situ perfusion in donation after circulatory determination of death donors. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:322-328.
8. Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extra-corporeal support. *Transplantation*. 2014;98:328-334.

9. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transplant.* 2014;14:2846-2854.
10. Miñambres E, Suberviola B, Domínguez-Gil B, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant.* 2017;17:2165-2172.
11. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation.* 2019;103:938-943. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002391>.
12. Sutherland AJ, Oniscu GC. Challenges and advances in optimizing liver allografts from donation after circulatory death donors. *J Nat Sci Biol Med.* 2016;7:10-15.
13. Ausania F, White SA, Pocock P, Manas DM. Kidney damage during organ recovery in donation after circulatory death donors: data from UK National Transplant Database. *Am J Transplant.* 2012;12:932-936.
14. Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant.* 2019;19(6):1745-1758.
15. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70:658-665.
16. Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, et al. Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative. *Am J Transplant.* 2012;12:2406-2413.
17. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, et al. Donation after circulatory death registry report. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1278-1282.
18. van Suylen V, Luijk B, Hoek RAS, et al. A multicenter study on long-term outcomes after lung transplantation comparing donation after circulatory death and donation after brain death. *Am J Transplant.* 2017;17:2679-2686.
19. Mooney JJ, Hedlin H, Mohabir PK, et al. Lung quality and utilization in controlled donation after circulatory determination of death within the United States. *Am J Transplant.* 2016;16:1207-1215.
20. Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico-Fernández M, et al. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:773-780.
21. Oniscu GC, Siddique A, Dark J, et al. Dual temperature multi-organ recovery from a Maastricht category III donor after circulatory death. *Am J Transplant.* 2014;14:2181-2186.
22. Perera MT, Clutton-Brock T, Muiesan P. One donor, two types of preservation: first description of a donation after circulatory death donor with normothermic abdominal perfusion and simultaneous cold perfusion of lungs. *Liver Transpl.* 2014;20:1012-1015.
23. National Transplant Organization. http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20NACIONAL%20DE%20DONACION%CC%81N%20Y%20TRASPLANTE%20HEPA%CC%81TICO%20EN%20DONACION%CC%81N%20EN%20ASISTOLIA%20CONTROLADA_Agosto%202015_FINAL.pdf. Accessed December 18, 2018.
24. Perez-Villares JM, Rubio JJ, Del Río F, Miñambres E. Validation of a new proposal to avoid donor resuscitation in controlled donation after circulatory death with normothermic regional perfusion. *Resuscitation.* 2017;117:46-49.
25. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16:943-949.
26. Pareja E, Cortes M, Hervás D, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl.* 2015;21:38-46.
27. Buis CI, Verdonk RC, van der Jagt EJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl.* 2007;13:708-718.
28. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1454-1459.
29. Summers DM, Johnson RJ, Allen J, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet.* 2010;376:1303-1311.
30. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253:259-264.
31. Manzarbeitia CY, Ortiz JA, Jeon H, et al. Long-term outcome of controlled, non-heart-beating donor liver transplantation. *Transplantation.* 2004;78:211-215.
32. Doyle MB, Collins K, Vachharajani N, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg.* 2015;221:142-152.
33. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg.* 2011;253:817-825.
34. Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl.* 2012;18:101-112.
35. Ruttens D, Martens A, Ordies S, et al. Short- and long-term outcomes after lung transplantation from circulatory-dead donors: a single-center experience. *Transplantation.* 2017;101:2691-2694.
36. Suberviola B, Mons R, Ballesteros MA, et al. Excellent long-term outcome with lungs obtained from uncontrolled donation after circulatory death. *Am J Transplant.* 2019;19:1195-1201.
37. Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant.* 2017;17:2155-2164.
38. Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: is the cutoff "60" still of relevance? *Liver Transpl.* 2018;24:352-362.
39. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, et al. The UK DCD Risk Score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol.* 2018;68:456-464.
40. Croome KP, Lee DD, Perry DK, et al. Comparison of long-term outcomes and quality of life in recipients of donation after cardiac death liver grafts with a propensity-matched cohort. *Liver Transpl.* 2017;23:342-351.
41. Davila D, Ciria R, Jassem W, et al. Prediction models of donor arrest and graft utilization in liver transplantation from maastricht-3 donors after circulatory death. *Am J Transplant.* 2012;12:3414-3424.
42. Net M, Valero R, Almenara R, et al. Hepatic xanthine levels as viability predictor of livers procured from non-heart-beating donor pigs. *Transplantation.* 2001;71(9):1232-1237.
43. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall JE, et al. Organ donation and utilization in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant.* 2008;8(4 Pt 2):922-934.
44. Miñambres E, Coll E, Duerto J, et al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:178-184.
45. Miñambres E, Pérez-Villares JM, Terceros-Almanza L, et al. An intensive lung donor treatment protocol does not have negative influence on other grafts: a multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:1719-1724.

46. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364:1431-1440.

47. Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23:120-129.

48. ONT. 2017. Annual report. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Pulm%C3%B3n%202017.pdf>. Accessed February 2019.

49. Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Lopez-Boado MA, et al. Adenine nucleotide liver tissue concentrations from nonheart-beating donor pigs and organ viability after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29:3480-3481.

50. Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, et al. Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96:274-281.

51. Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation*. 2006;82:1683-1688.

52. Foley DP. Impact of donor warm ischemia time on outcomes after donation after cardiac death liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20:509-511.

53. Dalle Ave AL, Shaw DM, Bernat JL. Ethical issues in the use of extracorporeal membrane oxygenation in controlled donation after circulatory determination of death. *Am J Transplant*. 2016;16:2293-2299.

54. Pondrom S. The AJT report: news and issues that affect organ and tissue transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:1345-1346.

55. Singbartl K, Murugan R, Kaynar A, et al. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:1-5.

56. ONT. 2017. DCD annual report. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONACION%20C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%202017>. Accessed February 2019.

How to cite this article: Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA, et al. Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant*. 2020;20:231-240. <https://doi.org/10.1111/ajt.15520>

57. ...

58. ...

59. ...

60. ...

61. ...

62. ...

63. ...

64. ...

65. ...

66. ...

67. ...

68. ...

69. ...

70. ...

71. ...

72. ...

73. ...

74. ...

75. ...

76. ...

77. ...

78. ...

79. ...

80. ...

81. ...

82. ...

83. ...

84. ...

85. ...

86. ...

87. ...

88. ...

89. ...

90. ...

91. ...

92. ...

93. ...

94. ...

95. ...

96. ...

97. ...

98. ...

99. ...

100. ...

101. ...

102. ...

103. ...

104. ...

105. ...

106. ...

107. ...

108. ...

109. ...

110. ...

111. ...

112. ...

113. ...

114. ...

115. ...

116. ...

117. ...

118. ...

119. ...

120. ...

121. ...

122. ...

123. ...

124. ...

125. ...

126. ...

127. ...

128. ...

129. ...

130. ...

131. ...

132. ...

133. ...

134. ...

135. ...

136. ...

137. ...

138. ...

139. ...

140. ...

141. ...

142. ...

143. ...

144. ...

145. ...

146. ...

147. ...

148. ...

149. ...

150. ...



Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation

Amelia J. Hessheimer¹, Elisabeth Coll², Ferrán Torres³, Patricia Ruíz⁴, Mikel Gastaca⁴, José Ignacio Rivas⁵, Manuel Gómez⁵, Belinda Sánchez⁶, Julio Santoyo⁶, Pablo Ramírez⁷, Pascual Parrilla⁷, Luis Miguel Marín⁸, Miguel Ángel Gómez-Bravo⁸, Juan Carlos García-Valdecasas¹, Javier López-Monclús⁹, Andrea Boscá¹⁰, Rafael López-Andújar¹⁰, Jiliam Fundora-Suárez¹¹, Jesús Villar¹¹, Álvaro García-Sesma¹², Carlos Jiménez¹², Gonzalo Rodríguez-Laíz¹³, Laura Lladó¹⁴, Juan Carlos Rodríguez¹⁵, Manuel Barrera¹⁶, Ramón Charco¹⁷, Jose Ángel López-Baena¹⁸, Javier Briceño¹⁹, Fernando Pardo²⁰, Gerardo Blanco²¹, David Pacheco²², Beatriz Domínguez-Gil², Víctor Sánchez Turrión⁹, Constantino Fondevila^{1,*,†}

¹Department of General & Digestive Surgery, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Organización Nacional de Trasplantes, Madrid, Spain; ³Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clínic Barcelona & Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain; ⁵Complejo Hospitalario Universitario La Coruña, La Coruña, Spain; ⁶Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain; ⁷Hospital Clínic Universitario Virgen de la Arrixaca (IMIB), Murcia, Spain; ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain; ⁹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain; ¹⁰Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; ¹¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain; ¹²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ¹³Department of General & Digestive Surgery, ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain; ¹⁴Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain; ¹⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ¹⁶Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ¹⁷Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain; ¹⁸Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ¹⁹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ²⁰Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain; ²¹Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, Spain; ²²Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

Background & Aims: Although there is increasing interest in its use, definitive evidence demonstrating a benefit for postmortem normothermic regional perfusion (NRP) in controlled donation after circulatory death (cDCD) liver transplantation is lacking. The aim of this study was to compare results of cDCD liver transplants performed with postmortem NRP vs. super-rapid recovery (SRR), the current standard for cDCD.

Methods: This was an observational cohort study including all cDCD liver transplants performed in Spain between June 2012 and December 2016, with follow-up ending in December 2017. Each donor hospital determined whether organ recovery was performed using NRP or SRR. The propensity scores technique based on the inverse probability of treatment weighting (IPTW) was used to balance covariates across study groups; logistic and Cox regression models were used for binary and time-to-event outcomes.

Results: During the study period, there were 95 cDCD liver transplants performed with postmortem NRP and 117 with SRR. The median donor age was 56 years (interquartile range

45–65 years). After IPTW analysis, baseline covariates were balanced, with all absolute standardised differences <0.15. IPTW-adjusted risks were significantly improved among NRP livers for overall biliary complications (odds ratio 0.14; 95% CI 0.06–0.35, $p < 0.001$), ischaemic type biliary lesions (odds ratio 0.11; 95% CI 0.02–0.57; $p = 0.008$), and graft loss (hazard ratio 0.39; 95% CI 0.20–0.78; $p = 0.008$).

Conclusions: The use of postmortem NRP in cDCD liver transplantation appears to reduce postoperative biliary complications, ischaemic type biliary lesions and graft loss, and allows for the transplantation of livers even from cDCD donors of advanced age.

Lay summary: This is a propensity-matched nationwide observational cohort study performed using livers recovered from donors undergoing cardiac arrest provoked by the intentional withdrawal of life support (controlled donation after circulatory death, cDCD). Approximately half of the livers were recovered after a period of postmortem *in situ* normothermic regional perfusion, which restored warm oxygenated blood to the abdominal organs, whereas the remainder were recovered after rapid preservation with a cold solution. The study results suggest that the use of postmortem normothermic regional perfusion helps reduce rates of post-transplant biliary complications and graft loss and allows for the successful transplantation of livers from older cDCD donors.

© 2018 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Liver transplantation; Donation after circulatory death; Normothermic regional perfusion; Marginal donor; Ischaemic type biliary lesions; Non-anastomotic biliary strictures.

Received 23 August 2018; received in revised form 14 November 2018; accepted 8 December 2018; available online 22 December 2018

* Corresponding author. Address: Department of General & Digestive Surgery, Hospital Clínic, University of Barcelona, C/Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 227 57 18.

E-mail address: cfonde@clinic.ub.es (C. Fondevila).

† Reprints will not be available from the authors.



Introduction

Donation after circulatory death (DCD) donors, who are declared dead following cardiorespiratory arrest, are an increasingly common source of organs. The period of donor warm ischaemia surrounding arrest can damage the quality of organs in general and the liver in particular, because biliary cells are exquisitely susceptible to warm ischaemia.¹ Thus, initial experiences with DCD liver transplantation described high rates of graft dysfunction and non-function and ischaemic type biliary lesions (ITBL). Although complication rates have improved with experience, the rate of post-transplant ITBL remains higher among recipients of DCD grafts vs. those receiving donation after brain death (DBD) grafts (16% vs. 3%, according to 2 meta-analyses^{2,3}). Development of ITBL leads to repeat biliary procedures and hospitalisations; up to 70% of patients with ITBL either require retransplantation or die.⁴

Although DCD donors are typically classified among 4 categories depending on conditions surrounding cardiac arrest,⁵ category III controlled DCD (cDCD) donors are the most frequent source of DCD organs for transplantation globally. These are ventilated patients with a devastating brain injury that does not meet the criteria for brain death; the decision is made to withdraw life-sustaining therapy because it is no longer beneficial. Experience gained over the years has allowed for better donor and graft selection to the point that outcomes are comparable to those achieved with livers arising through donation after brain death.^{6,7} However, achieving these results has come at the cost of high liver discard rates.⁸

In contrast to most of the Western world, the initial Spanish experience with DCD was with donors suffering sudden out-of-hospital cardiac arrest who were unable to be resuscitated after repeated attempts. Category II uncontrolled DCD (uDCD) donors are declared dead in the hospital, and femoral vasculature is cannulated to establish normothermic regional perfusion (NRP) to reperfuse and reoxygenate abdominal organs while donor evaluation and preparations for organ recovery are undertaken.^{9,10} Using NRP, even livers with extensive pre-recovery warm ischaemic periods of up to 2.5 h have been successfully transplanted, with biliary complication and graft survival rates comparable to those seen using cDCD livers exposed to considerably shorter periods of warm ischaemia.⁹⁻¹³

In 2009, cDCD was piloted in Spain, and a legal and ethical framework for its widespread practice was established in 2012.^{14,15} Unlike the rest of the world, where reports of the use of NRP in cDCD have been anecdotal,^{16,17} approximately 25% of all cDCD transplants and 50% of all cDCD liver transplants performed in Spain have included postmortem NRP. Here, we report an analysis of the first years of the Spanish experience with cDCD liver transplantation, in particular regarding the hypothesis that the use of postmortem NRP improves organ utilisation rates and post-transplantation outcomes.

Patients and methods

Study design

This was an observational cohort study of all potential cDCD liver donors evaluated and the resulting transplants that took place between June 2012 and December 2016 in Spain, in accordance with the Spanish National DCD Protocol.¹⁵ Outcomes were evaluated until the end of December 2017.

Donor selection and procedure

Potential cDCD donors are ventilated patients with devastating brain injury who do not meet brain death criteria, but in whom

the decision is made to withdraw life-sustaining therapy on grounds of futility. Transplant coordination converses with next-of-kin to determine whether organ donation is consistent with the wishes and values of the patient. A decision is made regarding the location and timing of ventilator withdrawal. If any pre-mortem intervention (i.e., heparinisation or cannulation) is considered, specific authorisation is obtained from legal representative(s). The local liver transplant team is alerted regarding the potential cDCD donor. If the local team declines the offer, it is extended to other groups, in order of geographic proximity.

Each donor hospital determines its practice regarding the process by which cDCD organs are recovered. Options include NRP with pre-mortem vessel cannulation, NRP with post-mortem cannulation, and super-rapid recovery (SRR).

NRP with pre-mortem vessel cannulation

A bolus of heparin is administered, and cannulation of unilateral femoral vessels is performed, as described previously.¹⁰ The contralateral femoral artery is cannulated with a deflated aortic occlusion balloon catheter, advanced into the supraceliac aorta under radiographic control. For a visual representation of the NRP set-up, we refer readers to a previous publication depicting its use in uDCD.⁹

With cannulation complete, the physicians in charge of patient care disconnect the endotracheal tube from the ventilator, marking the start of total warm ischaemia (>90 min being a contraindication to liver recovery). The time at which systolic blood pressure drops below 60 mmHg and/or the arterial oxygen saturation drops below 80% marks the start of functional warm ischaemia (>30 min being a contraindication to liver recovery). Death is declared after 5 min of complete absence of spontaneous circulation and respiration.¹⁴ The aortic occlusion balloon is then inflated and the NRP circuit initiated. Proper positioning of the balloon excluding the aortic arch vessels is confirmed by chest radiograph and absence of flow measured in the left radial arterial catheter.

Blood is sampled at baseline and every 30 min during NRP to determine biochemical, haematological and acid-base parameters. Pump flow is maintained >1.7 L/min/m², temperature at 37 °C, PaO₂ at 100–150 mmHg and haematocrit >20%. Hepatic transaminases should remain stable throughout NRP; levels more than 3 times the upper limit of normal at baseline and/or more than 4 times the upper limit of normal at the end of NRP are considered relative contraindications for liver recovery.^{9,10} In general, NRP is run for 60–120 min to allow adequate reconditioning of the abdominal organs.

NRP with post-mortem vessel cannulation

Once death has been declared, the surgical team performs a midline laparotomy to cannulate the abdominal aorta and infrarenal inferior vena cava, proximal to and distal to their bifurcations, respectively. The supraceliac aorta is clamped, and NRP is initiated.

SRR

Once death has been declared, the surgical team performs a midline laparotomy to cannulate the distal abdominal aorta, clamp the supraceliac aorta, and flush the cold preservation solution, which is vented through the inferior vena cava.

Recipient selection and procedure

Individual programs have their own policies regarding the recipients of cDCD livers, some choosing the first on the waiting

list organised according to their model for end-stage liver disease (MELD) score, whereas others opt for low-risk patients.

Outcomes

Primary non-function was defined as immediate graft failure resulting in either retransplantation or death within the first week. Early allograft dysfunction was defined according to Olthoff's definition.¹⁸ Diagnosis of ITBL was contemplated in recipients with cholestasis and confirmed based on cholangiographic evidence (typically coming from magnetic resonance cholangiopancreatography) of diffuse non-anastomotic biliary strictures, with or without prestenotic dilatations, in the presence of a patent hepatic artery.¹⁹ All deaths were considered graft loss, even if the patient died with a functioning liver.

Legislative, institutional and recipient approval

The legal basis for the application of NRP in cDCD in Spain was established by Royal Decree 1723/2012 and national protocols.¹⁵ Local protocols have been approved by the institutional ethics committees in each participating centre. Patients listed for liver transplantation at each centre were informed of the possibility of receiving a DCD liver and signed their consent.

Data and statistical analysis

Categorical variables are described as frequencies and percentages, and continuous variables as mean (standard deviation) or median (25–75% interquartile range). Survival was evaluated according to the Kaplan-Meier method. The propensity score method, which simulates the effects of a randomised trial for observational data, was used to estimate study outcomes. Inverse probability of treatment weighting (IPTW) of the propensity scores was used to create a pseudo-population in which study groups were balanced across covariates using data blinded to outcomes. The weights were derived using logistic regression to estimate average treatment effects in treated patients and stabilised by treatment prevalence. The following covariates were included in the propensity models: donor age, sex, cause of death, and intensive care stay; donor total and functional warm ischaemia; cold ischaemia; cold preservation solution; recipient age, sex, laboratory MELD, and transplant indication; and liver transplant centre volume. Baseline categorical variables were compared using the chi-square test and continuous variables using ANOVA with rank-transformed data for both raw and IPTW-adjusted analyses. Raw and IPTW-adjusted logistic and Cox regression models were used to estimate risks: odds ratio (OR), and hazard ratio (HR) with 95% CIs for binary and time-to-event variables, respectively. Covariate balance

was assessed using the standardised difference, which is the difference between groups divided by the pooled standard deviation, with a goal-to-achieve value <0.15. Statistical significance was defined as *p* <0.05. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) (see 'Supplementary CTAT Table' in the supplemental information online).

Results

During the study period, 342 potential cDCD liver donors were evaluated. Among these, postmortem NRP was used in 152 livers (43%), with pre-mortem femoral vessel cannulation being performed in 132 livers (87%). SRR was performed in the remaining 190 livers (57%).

Postmortem NRP was run for 120 min (79–136). In total, 52 livers (34%) from cDCD donors undergoing NRP were turned down for transplantation for reasons listed in Table 1. Only 4 livers (3%) were discarded during NRP, all because of altered hepatic transaminases. There were 6 cases (4%) where NRP could not be run because of technical complications; in 5 cases, cold preservation was performed and the livers were recovered and ultimately transplanted. Given the mixed nature of organ recovery, these cases have been excluded from further analysis. Among livers undergoing immediate postmortem SRR, 73 (38%) were turned down for reasons listed in Table 1. Ultimately, 95 cDCD liver transplants performed with postmortem NRP and 117 cDCD performed with SRR were analysed.

Table 2 provides donor and graft characteristics. Given that femoral cannulae were typically in place at the moment at which death was declared, functional and total warm ischaemic times were shorter by ~3 and ~4 min, respectively, with NRP compared with SRR. When cannulation for NRP was performed post mortem, warm ischaemic times were longer: functional warm ischaemia was 19 min [14–24] for postmortem cannulation vs. 12 min [9–15] for pre-mortem cannulation, and total warm ischaemia was 27 min [22–33] for postmortem cannulation vs. 18 min [13–22] for pre-mortem cannulation (*p* = 0.003 for both comparisons). In addition to total and functional warm ischaemia, the use of colloid-containing cold preservation solutions (University of Wisconsin or IGL-1 [Institut Georges Lopez, SAS, Lissieu, France]) and colloid-free histidine tryptophan ketoglutarate also differed between NRP and SRR livers, with absolute values for standardised differences of >0.5. After IPTW analysis, all variables were well balanced, with absolute standardised differences of <0.15.

Table 3 provides recipient- and transplant-related characteristics. Based on a raw analysis, recipient age, sex and laboratory

Table 1. Reasons for discarding controlled donation after circulatory death livers for transplantation.

Reason	NRP (n = 52/152)	SRR (n = 73/190)	p value
Poor macroscopic aspect at recovery ^a	32 (21%)	51 (27%)	0.254
Technical and/or logistical problem(s) associated with recovery	4 (3%)	11 (6%)	0.190
Prolonged warm ischaemic time	4 (3%)	7 (4%)	0.761
Altered laboratory value(s)	4 (3%)	2 (1%)	0.413
Atheromatous lesion(s) of hepatic artery	2 (1%)	1 (0.5%)	0.587
Pathological biopsy	2 (1%)	1 (0.5%)	0.587
Previously undiagnosed cancer	2 (1%)	0	0.197
Active untreated infection	1 (0.7%)	0	0.444
Technical failure of NRP	1 (0.7%)	–	–

^a Poor macroscopic aspect at recovery refers to an unfavourable visual impression of the liver as seen by the donor surgeon and includes visual impression of moderate-to-severe steatosis, heterogeneous and poor perfusion, and/or graft fibrosis. NRP, normothermic regional perfusion; SRR, super-rapid recovery.

Table 2. Donor- and graft-related characteristics.

Characteristic	Raw analysis				IPTW analysis		
	NRP (n = 95)	SRR (n = 117)	p value	Standardised difference ^a	NRP	SRR	Standardised difference ^a
Age (yr)	53.8 (15.2)	54.5 (12.0)	0.796	-0.050	52.8 (16.7)	53.9 (13.3)	-0.068
Sex male	57 (45-65)	56 (47-64)	0.939	0.011	58 (44-65)	56 (46-64)	
Cause of death					61 (62.0%)	79 (69.0%)	-0.148
CVA	42 (44.2%)	49 (41.9%)	0.733	0.047	39 (39.7%)	48 (41.2%)	-0.031
Anoxic brain injury	38 (40.0%)	47 (40.2%)	0.980	-0.004	48 (48.2%)	48 (42.0%)	0.125
Traumatic brain injury	8 (8.4%)	13 (11.1%)	0.514	-0.091	7 (7.4%)	13 (11.0%)	-0.126
Other	7 (7.4%)	8 (6.8%)	0.881	0.021	5 (4.7%)	7 (5.7%)	-0.048
ICU stay (days)	9.2 (9.9)	9.5 (8.5)	0.460	-0.033	9.7 (9.5)	8.7 (7.8)	0.117
	7 (4-12)	7 (5-11)			7 (5-13)	7 (5-11)	
Total WIT ^b (min)	19.2 (8.2)	23.1 (6.7)	<0.001	-0.515	22.8 (11.9)	21.9 (6.3)	0.092
	18 (13-23)	22 (19-26)			20 (15-30)	21 (17-25)	
Functional WIT ^c (min)	13.3 (5.3)	16.1 (5.3)	<0.001	-0.541	15.7 (7.2)	15.0 (4.9)	0.102
	12 (9-16)	15 (12-20)			14 (11-20)	13 (11-19)	
CIT (min)	333.1 (109.8)	340.7 (94.2)	0.141	-0.075	349.4 (123.3)	341.4 (89.5)	0.074
	315 (265-365)	340 (285-383)			315 (280-375)	340 (287-390)	
Preservation solution							
UW or IGL-1	37 (38.9%)	15 (12.8%)	<0.001	0.625	23 (23.6%)	27 (23.6%)	0.000
HTK	1 (1.1%)	27 (23.1%)	<0.001	-0.719	11 (11.4%)	15 (13.4%)	-0.062
Celsior	57 (60.0%)	75 (64.1%)	0.540	-0.085	64 (65.0%)	72 (62.9%)	0.043

Descriptive statistics are frequencies (%) for categorical variables and mean (standardised difference) and median (25-75% interquartile range).

^a Bold marked figures are greater in absolute value than 0.15.

^b Withdrawal of life support to start of NRP or cold preservation.

^c SBP <60 mmHg to start of NRP or cold preservation. CIT, cold ischaemia time; CVA, cerebrovascular accident; HTK, histidine tryptophan ketoglutarate; ICU, intensive care unit; NRP, normothermic regional perfusion; SBP, systolic blood pressure; SRR, super-rapid recovery; UW, University of Wisconsin; WIT, warm ischaemia time.

Table 3. Recipient- and transplant-related characteristics.

Characteristic	Raw analysis				IPTW analysis		
	NRP (n = 95)	SRR (n = 117)	p value	Standardised difference ^a	NRP	SRR	Standardised difference ^a
Age (yr)	54.8 (11.9)	57.7 (7.1)	0.119	-0.294	55.8 (9.8)	56.7 (7.4)	-0.092
	56 (52-61)	59 (53-63)			58 (52-60)	58 (52-62)	
Sex male	74 (77.9%)	99 (84.6%)	0.209	-0.173	82 (82.6%)	92 (79.9%)	0.069
Laboratory MELD score ^b	15.1 (6.2)	14.1 (6.2)	0.182	0.170	14.6 (5.8)	14.6 (6.7)	0.009
	15 (11-19)	13 (9-18)			15 (10-17)	14 (9-21)	
High-volume transplant centre ^c	69 (72.6%)	88 (75.2%)	0.670	-0.059	73 (74.0%)	85 (73.8%)	0.004
Transplant indication							
Cirrhosis	53 (55.8%)	75 (64.1%)	0.218	-0.170	66 (66.9%)	72 (62.5%)	0.094
Hepatocellular carcinoma	35 (36.8%)	38 (32.5%)	0.506	0.092	28 (28.4%)	39 (33.7%)	-0.116
Retransplantation or fulminant liver failure	2 (2.1%)	2 (1.7%)	0.833	0.029	2 (1.9%)	2 (2.1%)	-0.011
Other	5 (5.3%)	2 (1.7%)	0.150	0.195	3 (2.8%)	2 (1.7%)	0.070

Descriptive statistics are frequencies (%) for categorical variables and mean (standardised difference) and median (25-75% interquartile range).

^a Bold marked figures are greater in absolute value than 0.15.

^b Excluding patients with HCC, laboratory MELD scores were 16 (12-22) and 15 (12-19) among NRP and SRR recipients, respectively (p = 0.123).

^c Defined as >50 liver transplants per year. IPTW, inverse probability of treatment weighting; MELD, model for end-stage liver disease; NRP, normothermic regional perfusion; SRR, super-rapid recovery.

Table 4. Post-transplantation complications and outcomes.

Complication	NRP (n = 95)	SRR (n = 117)	Raw analysis		IPTW analysis	
			Risk estimate (95% CI) ^a	p value	Risk estimate (95% CI) ^a	p value
Early allograft dysfunction	21 (22%)	32 (27%)	0.75 (0.40-1.42)	0.381	0.97 (0.53-1.80)	0.931
Primary non-function	2 (2%)	3 (3%)	0.82 (0.13-4.99)	0.827	0.24 (0.04-1.56)	0.135
Hepatic artery thrombosis	4 (4%)	3 (3%)	1.67 (0.36-7.65)	0.509	0.79 (0.16-3.85)	0.770
All biliary complications ^b	8 (8%)	36 (31%)	0.21 (0.09-0.47)	<0.001	0.14 (0.06-0.35)	<0.001
ITBL	2 (2%)	15 (13%)	0.15 (0.03-0.66)	0.012	0.11 (0.02-0.57)	0.008
Retransplantation	5 (5%)	11 (9%)	0.54 (0.18-1.60)	0.263	0.24 (0.07-0.78)	0.018
Patient death	7 (7%)	20 (17%)	0.44 (0.19-1.05)	0.064	0.53 (0.23-1.22)	0.135
Graft loss	11 (12%)	28 (24%)	0.49 (0.24-0.98)	0.043	0.39 (0.20-0.78)	0.008

Figures in bold are statistically significant.

^a Risk estimates are odds ratios from logistic regression models for all variables except for patient death and graft loss, where hazard ratios from Cox models are shown.

^b Including 5 and 16 cases of anastomotic biliary strictures arising among recipients of cDCD livers recovered with NRP and SRR, respectively (p = 0.041). CI, confidence interval; IPTW, inverse probability of treatment weighting; ITBL, ischaemic type biliary lesions; NRP, normothermic regional perfusion; SRR, super-rapid recovery.

Table 5. Causes of graft loss.

Recovery method	Case	Cause of graft loss	Outcome
NRP	1	Bacterial infection	Death within first month
	2	HCV recurrence	Death at 9 months
	3	ITBL	Retransplantation at 5 months
	4	HHV-6 infection	Death within first month
	5	Bacterial infection	Death at 2 months
	6	PNF	Immediate retransplantation
	7	HAT	Death within first month
	8	HAT	Immediate retransplantation
	9	Bacterial infection	Death at 2 months
	10	ITBL	Retransplantation at 7 months
	11	PNF	Immediate retransplantation
SRR	12	HCV recurrence	Death at 41 months
	13	HCC recurrence	Death at 37 months
	14	PNF	Immediate retransplantation
	15	ITBL	Retransplantation at 18 months
	16	ITBL	Retransplantation at 11 months
	17	ITBL	Death at 3 months
	18	ITBL	Retransplantation at 3 months
	19	HCC recurrence	Death at 21 months
	20	Chronic rejection	Death at 2 months
	21	PNF	Immediate retransplantation
	22	ITBL	Retransplantation at 5 months
	23	HCV recurrence	Death at 14 months
	24	ITBL	Retransplantation at 13 months
	25	Sudden cardiac death	Death within first month
	26	Bacterial infection	Death within first month
	27	Hyperacute rejection	Death within first month
	28	ITBL	Death at 4 months
	29	PNF	Immediate retransplantation
	30	Necrotising pancreatitis	Death at 7 months
31	ITBL	Retransplantation at 17 months	
32	HAT	Death at 13 months	
33	HAT	Death within first month	
34	Refractory ventricular fibrillation following reperfusion	Intraoperative death	
35	ITBL	Death at 4 months	
36	Fungal infection	Death at 1 month	
37	De novo neoplasm	Death at 5 months	
38	ITBL	Retransplantation at 5 months	
39	ITBL	Death at 6 months	

HAT, hepatic artery thrombosis; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HHV-6, human herpesvirus 6; ITBL, ischaemic type biliary lesions; NRP, normothermic regional perfusion; PNF, primary non-function; SRR, super-rapid recovery.

MELD score, and the transplant indications cirrhosis and ‘other’ were imbalanced between NRP and SRR liver recipients. After IPTW analysis, all absolute standardised differences were <0.15.

Median intensive care unit (ICU) stays were 4 (3–6) vs. 3 (2–6) days, respectively ($p = 0.135$), and overall hospital stays were 15 (12–23) vs. 17 (11–21) days, respectively ($p = 0.818$), in NRP vs. SRR recipients. Table 4 details the raw and adjusted postoperative complication rates and outcomes of 212 cDCD livers that were transplanted. No differences were found in IPTW analysis for early allograft dysfunction, primary non-function or hepatic artery thrombosis. Results were improved among NRP livers for overall biliary complications (OR 0.14; 95% CI 0.06–0.35; $p < 0.001$) and ITBL (OR 0.11; 95% CI 0.02–0.57; $p = 0.008$). Among recipients of livers recovered with SRR (13%), 15 cases of ITBL were diagnosed, at a median of 83 days (47–212). Only 2 cases were diagnosed among the recipients of livers recovered with NRP (2%), at 88 and 212 days, respectively.

Table 5 details the causes of graft loss, including outcomes for individual cases of ITBL. In addition to 11 cases of ITBL in the SRR group that ended in graft loss, there were an additional 4 with ITBL that were alive with their original grafts at the end of follow-up, with follow-ups ranging from 13 to 51 months. There was significantly less graft loss (HR 0.39; 95% CI 0.20–0.78; $p = 0.008$), and fewer retransplantations among recipients of NRP livers during follow-up (OR 0.24; 95% CI 0.07–0.78; $p = 0.018$). With a median follow-up of 20 months, 1- and 3-year survival rates were both 93% for NRP recipients vs. 88% and 84% for SRR recipients, respectively, and both were 88% for NRP grafts vs. 83% and 76%, respectively, for SRR grafts (Fig. 1).

Discussion

This is the largest study published to date describing the use of postmortem NRP in cDCD liver transplantation and the first to suggest that the application of NRP reduces postoperative biliary strictures and ITBL and improves graft survival compared with SRR. At 1 year, rates of overall biliary complications, graft loss and patient death for those receiving cDCD livers with NRP were 8%, 12% and 7%, respectively. These were achieved despite a high median donor age of 57 years. Recently published benchmarks have established $\leq 28\%$ biliary complications, $\leq 11\%$ graft loss, and $\leq 9\%$ patient death as the goals for standard DBD liver transplantation in high-volume centres.²⁰ The fact that this was an initial experience and that results did not vary according to centre volume support the reproducibility of these findings.

There are a few publications from centres in North America and the UK describing the transplantation of cDCD livers recovered with SRR that also report relatively low rates of overall biliary strictures (17–25%) and ITBL (0–8%). However, in those series, the donors themselves were very young, with mean or median donor ages ranging from 28 to 42 years (6, 7, 21–23). Two reports from the Mayo Clinics in Florida, Rochester and Arizona in the USA and University Hospital Birmingham in the UK described results of cDCD liver transplants performed using grafts from older donors (>50–60 years) recovered with SRR.^{12,13} Rates of biliary complications in these 2 studies were similar to those we observed with SRR (overall 30–33%, ITBL 12%), as were 1-year patient and graft survival rates (~90% and 80–87%, respectively) (Table 6). Although older cDCD livers undergoing SRR can be used for transplantation, they present a

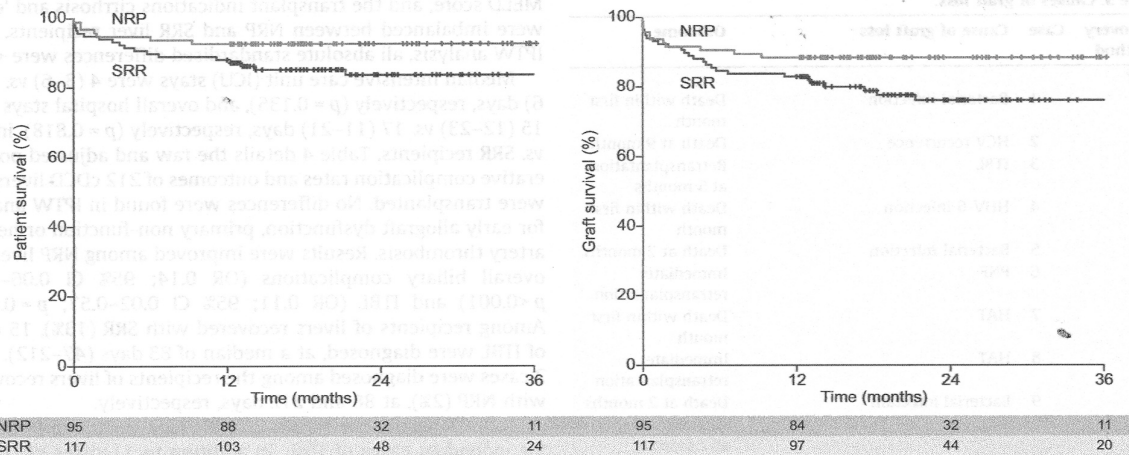


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for controlled donation after circulatory death liver recipients and grafts. The IPTW-Cox analysis hazard ratio (95% CI): patient survival 0.53 (0.23–1.22), $p = 0.135$; graft survival 0.39 (0.20–0.78), $p = 0.008$. IPTW, inverse probability of treatment weighting; NRP, normothermic regional perfusion; SRR, super-rapid recovery.

Table 6. Recent series of controlled donation after circulatory death liver transplantation performed by experienced groups.

Centre, period	n	Donor age (yr)	Functional WIT (min)	CIT (min)	All biliary complications	ITBL	1-yr patient survival	1-yr graft survival
Washington University in St Louis, 2005–2014 ²¹	49	28 (8–60)	12 (1–25)	318 (174–618)	20%	8%	96%	94%
Indiana University, 2011–2015 ²²	30	31 (9–55)	11 (7–26)	294 (201–354)	23%	0	88%	88%
Toronto General Hospital and Ochsner Clinic Foundation, Jefferson, 2009–2013 ²³	85 ^a	36 (15)	21 (8) total	306 (72)	17%	4%	98%	96%
Ochsner Clinic Foundation, Jefferson, 2010–2016	100 ^a	38 (15)	20 (8) ^b	304 (92)	25%	3%	93%	92%
Kings College, London, 2001–2010 ⁸	167	49 (0–85)	16 (5) total	420 (12)	20%	2%	>90%	>90%
Mayo Clinics Florida, Rochester and Arizona, 2002–2016 ¹³	316	32 (11)	19 (8) total	324 (120)	18%	8%	92%	86%
	155	56 (5)	20 (9) total	318 (84)	30%	12%	91%	87%
University Hospital Birmingham, UK, 2005–2015 ¹²	222	45 (27–52)	17 (14–21)	414 (342–492)	27%	11%	~92%	~85%
	93	67 (64–71)	18 (14–21)	426 (348–480)	33%	12%	~88%	~80%
Spanish multicentre, 2012–2016	117	56 (47–64)	15 (12–20)	340 (285–383)	31%	13%	88%	83%
	95 ^c	57 (45–65)	12 (9–16)	315 (265–365)	8%	2%	93%	88%

^a Include some of the same patients.

^b Starting from SBP <80 mmHg vs. <55–60 mmHg, which is the more standard definition.

^c Performed using postmortem NRP. CIT, cold ischaemia time; ITBL, ischaemic type biliary lesions; NRP, normothermic regional perfusion; SBP, systolic blood pressure; SRR, super-rapid recovery; WIT, warm ischaemia time.

greater risk for postoperative biliary complications. However, the use of postmortem NRP could help neutralise this risk and return cDCD livers closer to their prearrest state of viability.

When NRP is used, the period of warm ischaemia arising between ventilator withdrawal and the initiation of NRP is, at most, slightly longer than a period of hepatic inflow occlusion, which is frequently used in hepatic surgery. Intermittent hepatic inflow occlusion is well tolerated in this context and has even been used to achieve advantageous effects in human liver transplantation.²⁴ Benefits of postmortem NRP have been characterised in experimental studies and have been shown to include restoration of cellular energy substrates, reduction in nucleotide degradation products and improved concentrations of endogenous antioxidants before graft recovery.²⁵ It has been shown that, by blocking the A2 receptors of adenosine, the beneficial effects of NRP are abolished, indicating that NRP mediates its effects, at least in part, through adenosine.²⁶ Postischaemic

NRP might also be useful to reduce the vasoconstrictive effects of cold graft washout with the static cold storage (SCS) solution.²⁷

Considering the limitations of SCS in preserving the viability of liver grafts, especially those arising through the DCD process, the past decade has seen an incremental rise in the popularity of *ex situ* machine perfusion preservation. The limited clinical evidence available to date, most of which comes from low-level studies, suggests that machine perfusion offers advantages over SCS in the preservation of livers arising through the cDCD process.^{28–32} Recently, the results of an international randomised trial were published comparing outcomes between liver transplants performed with *ex situ* normothermic machine perfusion (NMP, $n = 121$) and SCS ($n = 101$). Controlled DCD donors were included in the study at rates of 28% and 21% among grafts undergoing NMP and SCS, respectively. The major finding of the study was a significant reduction in peak aspartate amino-

transferase among NMP vs. SCS livers during the first postoperative week. Both post-transplantation patient and graft survival rates were similar. In terms of postoperative biliary complications, ITBL were detected at rates of 11% and 26% among cDCD livers undergoing NMP and SCS, respectively, whereas anastomotic biliary strictures were detected at rates of 48% and 58%, respectively.³³ Although NMP appears to offer promise in reducing hepatic ischaemia-reperfusion injury, it is unclear that its use can help reduce postoperative biliary complications or graft loss among cDCD livers.

In addition to being financially costly, machine perfusion preservation can also be an arduous and technically complex undertaking. Dissection, cannulation and haemostasis need to be meticulous to avoid vascular injury that would complicate, if not altogether preclude, subsequent transplantation as well as loss of volume during perfusion in a closed circuit.^{29,30,33} In addition, inadequate inflow and oxygen delivery, because of loss of volume of perfusate, haemolysis, or inflow and/or outflow obstruction, result in warm ischaemia at normothermic temperatures, provoking injury that might ultimately lead to inadvertent graft loss.^{30,33} At least in the context of cDCD, a period of postmortem NRP is an economically favourable option that can help reduce, if not obviate, the need for machine perfusion.

There are ethical concerns surrounding the use of NRP that might limit its widespread application in cDCD. Whereas cardiocirculatory arrest in uDCD has been proven irreversible through the futility of advanced life support manoeuvres performed over an extended period of time, the ability to declare death based on cardiocirculatory criteria in cDCD is predicated upon a condition of permanence. Permanence refers to the fact that, although cardiocirculatory arrest might not be irreversible, it will inevitably become so and, furthermore, lead to irreversible loss of brain and brain stem function (brain death) because circulation will not be restored. Concern has been raised that partially restoring circulation through the use of NRP might negate this permanence and the condition of death. Through the use of NRP, circulation is only restored to a limited region of the body, and a crucial aspect of NRP in cDCD is ensuring a lack of flow to the aortic arch vessels, thereby maintaining the permanence of circulatory arrest in the brain and brainstem. With pre-mortem cannulation, positioning of the aortic occlusion balloon in the supradiaphragmatic aorta distal to the left subclavian artery is confirmed radiographically before the withdrawal of care. Once NRP is initiated, adequate occlusion is confirmed through the use of a left radial artery catheter demonstrating absence of flow. Regions and countries where pre-mortem manoeuvres, such as the administration of heparin and femoral vessel cannulation, are prohibited by law might consider postmortem cannulation to establish NRP. Although total and functional warm ischaemic times were longer by ~9 and 7 min, respectively, the results we observed with NRP with postmortem cannulation were no different from those achieved with NRP with pre-mortem cannulation (91% 1-year graft survival and no biliary complications).

There are limitations to the present study related to its observational nature and the non-random distribution of potential cDCD donors and livers between the 2 recovery methods. Although the raw differences in functional and total warm ischaemic times were marginally but statistically different between the 2 recovery methods, these differences are in

fact inherent to the procedures themselves and because cannulation is typically performed pre-mortem when NRP is used. Warm ischaemic times were longer when cannulation for NRP was performed post mortem, yet we did not detect any differences in outcomes when this approach was used, indicating that the relevant variable was the use of NRP and not warm ischaemia *per se*. In addition, there were significant variations in the cold solutions used to preserve the livers in each group. Given that cold ischaemic times in this study were rather short (in general, <6 h), the specific solution used in each case might not be as relevant. Nevertheless, IPTW analysis was applied to address these and other differences, and the adjusted analyses continue to support the raw and unadjusted findings.

In conclusion, the results of this study provide the first indication that the use of postmortem NRP in cDCD liver transplantation can help achieve improved outcomes over the use of SRR. Livers from a broader range of cDCD donors than have been used previously can be successfully transplanted, with post-transplant results that can meet current benchmarks for standard deceased donor liver transplantation.

Financial support

The authors received no financial support to produce this manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest that pertain to this work.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

Study concept and design: A.J.H., B.D-G., V.S.T., C.F. Acquisition of data: A.J.H., E.C., P.R., M.G., J.I.R., M.G., B.S., J.S., P.R., P.P., L.M.M., M.A.G-B., J.C.G-V, J.L-M., A.B., R.L-A., J.F-S., J.V., A.G., C.J., G.R-L., L.L., J.C.R., M.B., R.C., J.A.L-B., J.B., F.P., G.B., D.P., V.S.T., C. F. Analysis and interpretation of data: A.J.H., C.F.

Drafting of the manuscript: A.J.H., F.T., C.F. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: E.C.I., P.R., M. G., J.I.R., M.G., B.S., J.S., P.R., P.P., L.M.M., M.A.G-B., J.C.G-V, J.L-M., A.B., R.L-A., J.F-S., J.V., A.G., C.J., G.R-L., L.L., J.C.R., M.B., R.C., J.A.L-B., J.B., F.P., G.B., D.P., B.D-G., V.S.T. Statistical analysis: F. T. All authors give their final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgements

The authors acknowledge the Spanish Liver Transplantation Society (SETH); María Padilla Martínez and members of the Organización Nacional de Trasplantes; Gloria de la Rosa and the Spanish Liver Transplant Registry (RETH); and the Spanish Group for the Study of Donation after Circulatory Death for their assistance in providing information required to prepare this manuscript.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.013>.

References

[1] Hessheimer AJ, Cardenas A, Garcia-Valdecasas JC, Fondevila C. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? *Liver Transpl* 2016;22:1025–1033.

[2] Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg* 2011;253:259–264.

[3] O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Harrison EM. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int* 2014;27:1159–1174.

[4] Foley DP, Fernandez LA, Leverson 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;253:817–825.

[5] Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016;29:749–759.

[6] DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg* 2011;254:716–722.

[7] Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, Kressel A, Bugeaud E, Bruce DS, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant* 2017;17:2155–2164.

[8] Davila D, Ciria R, Jassem W, Briceno J, Littlejohn W, Vilca-Melendez H, et al. Prediction models of donor arrest and graft utilization in liver transplantation from maastricht-3 donors after circulatory death. *Am J Transplant* 2012;12:3414–3424.

[9] 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;7:1849–1855.

[10] 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;12:162–170.

[11] Savier E, Dondero F, Vibert E, Eyraud D, Brisson H, Riou B, et al. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl* 2015;21:631–643.

[12] Schlegel A, Scalaria I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: is the cutoff "60" still of relevance? *Liver Transpl* 2018;24:352–362.

[13] Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of donation after cardiac death liver grafts from donors ≥50 years of age: a multi-center analysis. *Transplantation* 2018;102:1108–1114.

[14] Royal Decree 1723/2012, December 28, 2012, Annex I, Section 3: Diagnosis of death based on circulatory and respiratory criteria. noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd1723-2012.html#n3 2012.

[15] Documento de Consenso Nacional sobre Donación en Asistolia 2012 Available from: URL: www.ont.es

[16] Rojas-Pena A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, et al. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation* 2014;98:328–334.

[17] Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transplant* 2014;14:2846–2854.

[18] Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010;16:943–949.

[19] Buis CI, Verdonk RC, van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* 2007;13:708–718.

[20] Muller X, Marcon F, Sapisochin G, Marquez M, Dondero F, Rayar M, et al. Defining benchmarks in liver transplantation: a multicenter outcome analysis determining best achievable results. *Ann Surg* 2018;267:419–425.

[21] Doyle MB, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu I, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg* 2015;221:142–152.

[22] Kubal C, Mangus R, Fridell J, Saxena R, Rush N, Wingler M, et al. Optimization of perioperative conditions to prevent ischemic cholangiopathy in donation after circulatory death donor liver transplantation. *Transplantation* 2016;100:1699–1704.

[23] Seal JB, Bohorquez H, Reichman T, Kressel A, Ghanekar A, Cohen A, et al. Thrombolytic protocol minimizes ischemic-type biliary complications in liver transplantation from donation after circulatory death donors. *Liver Transpl* 2015;21:321–328.

[24] Amador A, Grande L, Marti J, Deulofeu R, Miquel R, Sola A, et al. Ischemic pre-conditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2007;7:2180–2189.

[25] Net M, Valero R, Almenara R, Rull R, Gonzalez FJ, Taura P, et al. Hepatic xanthine levels as viability predictor of livers procured from non-beat-beating donor pigs. *Transplantation* 2001;71:1232–1237.

[26] Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, Lopez-Boado MA, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2385–2392.

[27] Das S, Maggio AJ, Sacks SA, Smith RB, Kaufman JJ. Effects of preliminary normothermic flushing on hypothermic renal preservation. *Urology* 1979;14:505–508.

[28] Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalaria I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion vs. static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg* 2015;262:764–771.

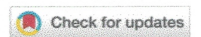
[29] Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a Phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant* 2016;16:1779–1787.

[30] Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S, et al. Preliminary single centre Canadian experience of human normothermic ex vivo liver perfusion: results of a clinical trial. *Am J Transplant* 2016;17:1071–1080.

[31] Mergental H, Perera MT, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al. Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation. *Am J Transplant* 2016;16:3235–3245.

[32] Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018;18:2005–2020.

[33] Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018;557:50–56.



Received: 29 July 2021 | Revised: 11 November 2021 | Accepted: 11 November 2021

DOI: 10.1111/ajt.16899

ORIGINAL ARTICLE

AJT

Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss

Amelia J. Hessheimer^{1,2,3} | Gloria de la Rosa⁴ | Mikel Gastaca⁵ | Patricia Ruíz⁵ | Alejandra Otero⁶ | Manuel Gómez⁶ | Felipe Alconchel⁷ | Pablo Ramírez⁷ | Andrea Bosca⁸ | Rafael López-Andújar⁸ | Lánder Atutxa⁹ | Mario Royo-Villanova⁷ | Belinda Sánchez¹⁰ | Julio Santoyo¹⁰ | Luí M. Marín¹¹ | Miguel Á. Gómez-Bravo¹¹ | Fernando Mosteiro⁶ | María T. Villegas Herrera¹² | Jesús Villar del Moral¹² | Carolina González-Abos² | Bárbara Vidal¹³ | Josefina López-Domínguez¹⁴ | Laura Lladó¹⁴ | José Roldán¹⁵ | Iago Justo¹⁶ | Carlos Jiménez¹⁶ | Javier López-Monclús¹⁷ | Víctor Sánchez-Turrión¹⁷ | Gonzalo Rodríguez-Laíz¹⁸ | Enrique Velasco Sánchez¹⁹ | Jose Á. López-Baena¹⁹ | Mireia Caralt²⁰ | Ramón Charco²⁰ | Santiago Tomé²¹ | Evaristo Varo²¹ | Pablo Martí-Cruchaga²² | Fernando Rotellar²² | María A. Varona²³ | Manuel Barrera²³ | Juan C. Rodríguez-Sanjuan²⁴ | Javier Briceño²⁵ | Diego López²⁶ | Gerardo Blanco²⁶ | Javier Nuño²⁷ | David Pacheco²⁸ | Elisabeth Coll⁴ | Beatriz Domínguez-Gil⁴ | Constantino Fondevila^{1,2,3}

¹General & Digestive Surgery, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, Spain²General & Digestive Surgery Service, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, Spain³IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, Spain⁴Organización Nacional de Trasplantes, Madrid, Spain⁵Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain⁶Complejo Hospitalario Universitario La Coruña, A Coruña, Spain⁷Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB, El Palmar, Spain⁸Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain⁹Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain¹⁰Hospital Regional Universitario de Málaga, Spain¹¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain¹²Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain¹³Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, Spain¹⁴Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AMC, antemortem cannulation; A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; AST, aspartate aminotransferase; AWIT, asystolic warm ischemia time; BMI, body mass index; CD, confluence dominant; cDCD, controlled donation after circulatory determination of death; CI, confidence interval; CIT, cold ischemia time; CVA, cerebrovascular accident; DCD, donation after circulatory determination of death; D-HOPE, dual hypothermic oxygenated perfusion; DN, diffuse necrosis; EAD, early allograft dysfunction; FWIT, functional warm ischemia time; HAT, hepatic artery thrombosis; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazards ratio; HTK, histidine-tryptophan-ketoglutarate; ICU, intensive care unit; IGL, Institute Georges Lopez; ITBL, ischemic-type biliary lesions; LT, liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; MF, minor form; MP, multifocal progressive; NRP, normothermic regional perfusion; ONT, Organización Nacional de Trasplantes; OR, odds ratio; PBG, peribiliary glands; PM, postmortem cannulation; PNF, primary non-function; PSC, primary sclerosing cholangitis; RETH, Registro Español de Trasplante Hepático; SETH, Sociedad Española de Trasplante Hepático; SRR, standard rapid recovery; TA-NRP, thoracoabdominal normothermic regional perfusion; TBI, traumatic brain injury; TWIT, total warm ischemia time; UK, United Kingdom; UW, University of Wisconsin; WLST, withdrawal of life-sustaining therapy.

© 2021 The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

- ¹⁵Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Spain
- ¹⁶Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain
- ¹⁷Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain
- ¹⁸Department of General & Digestive Surgery, ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain
- ¹⁹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
- ²⁰Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain
- ²¹Complejo Hospitalario Universitario Santiago, Santiago de Compostela, Spain
- ²²HPB and Liver Transplant Unit, General & Digestive Surgery, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain
- ²³Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain
- ²⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain
- ²⁵Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain
- ²⁶Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, Spain
- ²⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain
- ²⁸Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

Correspondence

Constantino Fondevila, Head of General & Digestive Surgery, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.
 Email: constantino.fondevila@salud.madrid.org

Postmortem normothermic regional perfusion (NRP) is a rising preservation strategy in controlled donation after circulatory determination of death (cDCD). Herein, we present results for cDCD liver transplants performed in Spain 2012–2019, with outcomes evaluated through December 31, 2020. Results were analyzed retrospectively and according to recovery technique (abdominal NRP [A-NRP] or standard rapid recovery [SRR]). During the study period, 545 cDCD liver transplants were performed with A-NRP and 258 with SRR. Median donor age was 59 years (interquartile range 49–67 years). Adjusted risk estimates were improved with A-NRP for overall biliary complications (OR 0.300, 95% CI 0.197–0.459, $p < .001$), ischemic type biliary lesions (OR 0.112, 95% CI 0.042–0.299, $p < .001$), graft loss (HR 0.371, 95% CI 0.267–0.516, $p < .001$), and patient death (HR 0.540, 95% CI 0.373–0.781, $p = .001$). Cold ischemia time (HR 1.004, 95% CI 1.001–1.007, $p = .021$) and re-transplantation indication (HR 9.552, 95% CI 3.519–25.930, $p < .001$) were significant independent predictors for graft loss among cDCD livers with A-NRP. While use of A-NRP helps overcome traditional limitations in cDCD liver transplantation, opportunity for improvement remains for cases with prolonged cold ischemia and/or technically complex recipients, indicating a potential role for complimentary *ex situ* perfusion preservation techniques.

KEYWORDS

clinical research/practice, complication: surgical/technical, donors and donation: donation after circulatory determination of death (DCD), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), ischemia reperfusion injury (IRI), liver transplantation/hepatology, organ procurement and allocation

1 | INTRODUCTION

Controlled donation after circulatory determination of death (cDCD) refers to donation from persons who die following withdrawal of life-sustaining therapy (WLST), based on recognized futility of continuing such measures.^{1,2} Traditionally, organs from cDCD donors have been recovered with rapid *in situ* cold preservation (standard rapid recovery [SRR]) to halt warm ischemic injury as quickly as possible. By limiting risk factors (donor age, donor warm ischemia, graft

cold ischemia), adequate results have been achieved using cDCD livers recovered with SRR.^{3–9}

In the past 3 years, reports have come out of European countries describing series of cDCD livers^{10–15} and kidneys¹⁶ transplanted after recovery with postmortem *in situ* normothermic regional perfusion (NRP). Normothermic regional perfusion relies on placement of cannulae and occlusion balloons or clamps to isolate a region of circulation (abdomen [A-NRP] or chest and abdomen [TA-NRP]). An extracorporeal pump and membrane

oxygenator are used to recover donor arterial blood, oxygenate it, and return it to venous circulation in the region of interest.¹⁷ *In situ* NRP may be considered “machine perfusion;” it is distinct from *ex situ* machine perfusion, however, in that it restores oxygenated blood flow to multiple cDCD organs (A-NRP: kidneys, liver, pancreas; TA-NRP: kidneys, liver, pancreas, heart, lungs), without any intervening cold ischemia. While the exact mechanism by which the beneficial effects of NRP are rendered remains unclear, evidence suggests NRP functions, at least in part, by converting the period of donor hypoperfusion and cardiac arrest into one of ischemic preconditioning, restoring energy substrates, removing waste products, and increasing endogenous antioxidants prior to cold preservation and recovery.^{18–21}

In Spain, cDCD was piloted in 2009 and formally regulated in 2012.^{22,23} The national protocol created a unique situation in the country, allowing for either SRR or *in situ* A-NRP to be used for abdominal organ recovery. This is contrast to other countries where use of A-NRP has been either anecdotal or compulsory.²⁴ In 2019, we published the results of the Spanish experience 2012–2016 transplanting 117 cDCD livers recovered with SRR and 95 recovered with A-NRP. The results of the study indicated postmortem A-NRP was superior to SRR in cDCD liver recovery and allowed for successful transplantation of cDCD livers from donors of advanced age, without increased risk for ischemic biliary complications and other adverse posttransplant events.¹⁰

Since the aforementioned publication, nearly 600 more cDCD liver transplants have been performed in Spain, the great majority with A-NRP. The objective of the present analysis is to describe updated data on a much larger experience in cDCD liver transplantation, evaluate dynamics and impact of different strategies for establishing A-NRP, and determine what risk factors may predispose to an adverse outcome among cDCD livers recovered with A-NRP.

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Study design

This is an observational cohort study analyzing all cDCD liver transplants performed in Spain between 2012 and 2019, with outcomes evaluated through at least December 31, 2020.

2.2 | Donor selection and procedure

Each donor hospital determined its practice for recovery of cDCD abdominal organs. Options included A-NRP or SRR with either antemortem or postmortem cannulation. Detailed techniques for each have been described previously.^{10,25} If any antemortem intervention (heparinization, cannulation) was performed, specific prior authorization was obtained from the potential donor’s legal representative(s).

As per Spanish Liver Transplant Society (SETH) consensus statements,²⁶ there was no upper age limit for considering cDCD liver donation. With SRR, liver donation was considered when donor functional warm ischemia time (FWIT) was <30 min. For cDCD liver donors recovered with postmortem A-NRP, no concise upper limit was placed on the period of donor FWIT, as long as relevant parameters measured during subsequent A-NRP were adequate (see next section).

2.3 | Abdominal normothermic regional perfusion

Postmortem A-NRP was generally run 1–4 h. Temperature was maintained 35–37°C and pump flow 2.2–2.4 L/min/m². Perfusate transaminases (AST, ALT) and lactate levels were measured every 30–60 min during A-NRP. Ideally, hepatic transaminase levels remained stable and <200 IU/L, and perfusate lactate trended downward. Hemoglobin was monitored and red blood cells administered to maintain hemoglobin >8–10 g/dl. Heparin was re-dosed to maintain therapeutic activated clotting time.

During A-NRP, the abdominal cavity was thoroughly explored, paying special attention to the macroscopic aspect of the liver, gallbladder, bile duct, and bowel. At the end of A-NRP, the cold preservation solution was flushed via the arterial cannula, typically with additional cannulation and flushing of a portal vein tributary. The liver was removed as quickly as possible and placed in cold storage. Neither TA-NRP nor *ex situ* machine perfusion were used in any livers included in this study.

2.4 | Recipient selection

In Spain, while cDCD livers recovered with A-NRP were considered for any recipient on the waiting list, transplantation of cDCD livers recovered with SRR into high-risk recipients (e.g., undergoing retransplantation or presenting severely decompensated liver disease) was only considered for well-selected grafts with short donor warm ischemia.²⁶ Livers from cDCD donors were first offered to recipients with urgent liver transplant status. If a graft was not accepted for an urgent recipient, it was offered locally and then nationally.

2.5 | Data sources, variables, and definitions

Data for this study were recovered from the Spanish Liver Transplant Registry (RETH), under the management and with the collaboration of the Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Additionally, the ONT provided information regarding total numbers of cDCD livers offered and evaluated *in situ*.

Registry data were assessed for missing information, which was recovered after contacting individual centers. The following donor variables were recorded: age, sex, body mass, height, days intubation preceding WLST, cause of death, timing of cannulation (antemortem:

prior to WLST; postmortem: following death declaration), location of WLST (intensive care unit [ICU] or operating room), and warm ischemia times. Total warm ischemia time (TWIT) was the period in the donor between WLST and the start of organ preservation (cold flush with SRR or start A-NRP). Functional warm ischemia time started when donor systolic blood pressure dropped <60 mmHg and ended at the onset of organ preservation.²⁷ Asystolic warm ischemia time (AWIT) was the period between cardiac arrest and preservation; it included the 5-minute “no-touch” observation period of absence of respiration and circulation used to declare death.²³ Additional graft variables included cold ischemia time (CIT), defined as the period between the onset of cold preservation in the donor and removal from cold preservation at the time of transplantation in the recipient, and the static cold preservation solution(s) used.

The following recipient variables were recorded: age, sex, body mass, height, laboratory MELD, and transplant indication. As well, the UK DCD Risk Score was imputed. The UK DCD Risk Score stratifies cDCD liver recipients according to seven variables (donor age, donor body mass index, FWIT, CIT, recipient age, recipient MELD, and re-transplantation indication) into three risk categories (low-risk, high-risk, and futile), based on likelihood of 1-year graft loss.⁷

Intraoperative deaths were imputed as hours or minutes between graft reperfusion and recipient death declaration and were subsequently converted into days. Primary allograft non-function (PNF) was defined as graft failure resulting in re-transplantation or death within the first week. Early allograft dysfunction (EAD) was defined according to the Olthoff definition.²⁸ Ischemic-type biliary lesions (ITBL) were diagnosed in patients with a patent hepatic artery, signs or symptoms of cholestasis, and direct or indirect cholangiographic imaging reflecting strictures of the intra- and/or extrahepatic biliary tree proximal to the transplant anastomosis.²⁹ They were further classified anatomically according to the system described by Croome et al.³⁰

2.6 | Legislative, institution, and recipient approval

Legal basis for performing cDCD liver transplantation in Spain was provided by Royal Decree 1723/2012²³ and national protocols.^{22,27} Local protocols were additionally approved by the institutional ethics committees. Patients listed for transplantation were informed of the possibility of receiving a DCD liver and signed their consent. This analysis was additionally approved by the SETH and the Hospital Clinic Committee on Ethics in Medical Research (protocol number HCB/2021/0678).

2.7 | Statistical analysis

Categorical variables are described as frequencies and percentages and continuous variables as median [25%–75% interquartile range]. Categorical variables were compared using Pearson chi-square test and continuous variables using Mann-Whitney U test for

independent samples. Logistic and Cox regression models were used to estimate risks: odds ratio (OR) and hazards ratio (HR), with 95% confidence intervals (CI), for binary and time-to-event outcomes, respectively. In order to identify risk factors independently associated with graft loss, multivariate Cox proportional hazards regression analysis was performed, starting with predictors with univariate $p < .2$. Backward stepwise elimination was performed, with $p > .1$ used as criterion for removal, and stratifying according to transplant center. Data were missing for $\leq 1.3\%$ of all covariates; missing data were handled by case-wise deletion. A value of $p < .05$ was considered significant. Statistical analyses were performed with SPSS® Statistics version 25 (IBM®).

3 | RESULTS

During the study period, 1384 livers were offered from cDCD donors, and 1165 cDCD livers were evaluated *in situ*. Ultimately, 803 livers recovered at 86 hospitals were transplanted at 22 liver transplant centers, among which 545 were recovered with postmortem A-NRP (68%) and 258 with SRR (32%). Causes for graft discard are provided in Table 1.

Figure 1 depicts year-to-year evolution of cDCD liver transplants, separated according to recovery strategy. Considering the cut-off for high- versus low-volume centers of ≥ 50 liver transplants per year,³¹ 80% and 20% of cDCD liver transplants performed with A-NRP were performed at high- and low-volume liver transplant centers, respectively, versus 83% and 17%, respectively, performed with SRR ($p = .358$). There were 14 combined liver-kidney transplants using organs from cDCD donors, all of which were recovered with postmortem A-NRP.

For the entire cohort, median donor age was 59 years [49–67] and body mass index (BMI) 26.3 [24.2–28.7]; 65% of cDCD donors were men. Cerebrovascular accident was the primary cause of death, followed by anoxic brain injury. Table 2 provides donor and graft characteristics for A-NRP and SRR subsets. Antemortem cannulation was performed in the majority of cases with A-NRP ($N = 506$, 93%) and a minority of cases with SRR ($N = 37$, 14%). While WLST was performed in ICU in 146 cases with A-NRP (27%), it was performed in ICU in only nine cases with SRR (3.5%). Donor warm ischemia times (TWIT, FWIT, and AWIT) were shorter in cases with A-NRP versus those with SRR by approximately 4, 2, and 2 min, respectively ($p < .001$ for all comparisons) (Figure S1). Use of different cold preservation solutions also varied significantly according to recovery technique.

Globally, recipient age was 59 years [53–63] and BMI 26.9 [23.7–29.9]; 80% of recipients were men. Cirrhosis was the most common indication for transplantation, followed by hepatocellular carcinoma (HCC). Laboratory MELD values including and excluding HCC patients were 12 [9–16] and 13 [10–17], respectively. Median UK DCD Risk Score was 5 [3–8], with 457 classified as low risk (57%), 304 as high risk (38%), and 42 as “futile” (5%). Table 3 provides characteristics associated with cDCD liver recipient and transplant procedures for

TABLE 1 Reasons for discarding controlled DCD livers for transplantation

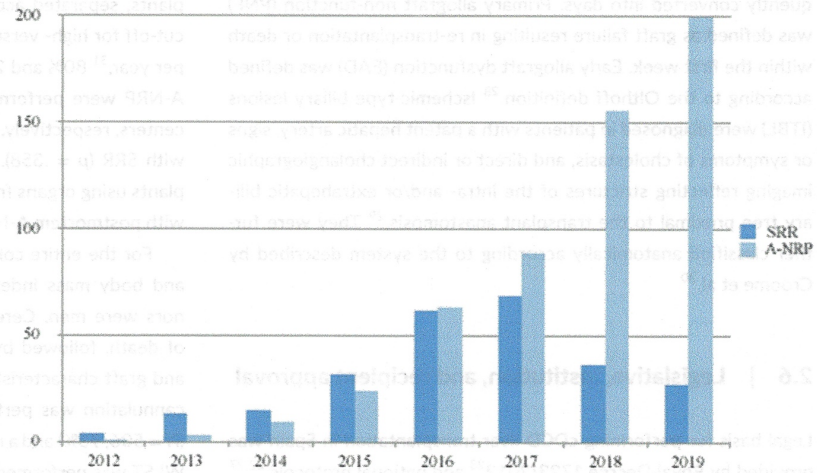
Reason for discard	Overall (N = 362/1165)	A-NRP (N = 230/775)	SRR (N = 132/390)	p value
Poor macroscopic aspect at recovery ^a	245	151 (19%)	94 (24%)	.276
Technical problem	27	10 (1%)	17 (4%)	.003
Altered laboratory values	23	21 (3%)	2 (0.5%)	.004
Prolonged donor WIT	18	8 (1%)	10 (3%)	.084
Pathological liver biopsy	14	10 (1%)	4 (1%)	.531
Previously undiagnosed donor malignancy	13	13 (2%)	0	.005
Calcified hepatic artery	6	5 (0.6%)	1 (0.3%)	.310
Active untreated infection	4	2 (0.3%)	2 (0.5%)	.571
A-NRP failure	1	1 (0.1%)	—	.448
Other	11	9 (1%)	2 (0.5%)	.201

Abbreviations: A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; SRR, super-rapid recovery; WIT, warm ischemia time.

^a Poor macroscopic aspect at recovery refers to an unfavorable impression of the liver as seen by the donor surgeon and includes visual impression of moderate-to-severe steatosis, heterogeneous and poor perfusion, and/or graft fibrosis/cirrhosis.

Bold indicates $p < .05$.

FIGURE 1 Year-to-year evolution of controlled DCD liver transplant activity in Spain, separated according to recovery method. A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; SRR, standard rapid recovery



A-NRP and SRR subsets. Overall UK DCD Risk Score and percentages in each risk category did not vary according to recovery method.

Rates and unadjusted and adjusted risks estimates for relevant post-operative complications and outcomes are provided in Table 4. Observed rates of EAD, PNF, hepatic artery thrombosis (HAT), overall biliary complications (including leaks and anastomotic and non-anastomotic strictures), and ITBL were 15%, 3%, 4%, 12%, and 1%, respectively, for cDCD livers recovered with A-NRP, versus 23%, 6%, 7%, 29%, and 9%, respectively, for those recovered with SRR. Among livers recovered with A-NRP, risk ratios for EAD (OR 0.562, 95% CI 0.363–0.871, $p = .010$), HAT (OR 0.452, 95% CI 0.219–0.932, $p = .032$), overall biliary complications (OR 0.320, 95% CI 0.211–0.485, $p < .001$), ITBL (OR 0.115, 95% CI 0.044–0.302, $p < .001$),

re-transplantation (OR 0.258, 95% CI 0.135–0.494, $p < .001$), overall graft loss (HR 0.435, 95% CI 0.313–0.604, $p < .001$), and patient death (HR 0.517, 95% CI 0.357–0.748, $p < .001$) were improved. Table S1 provides further information regarding timing of presentation, number of hospital admissions and invasive biliary procedures, anatomical distributions, and outcomes of the 30 cDCD liver transplants that developed ITBL (6 recovered with A-NRP, 21 recovered with SRR).

Survival curves are provided for patients and grafts in Figure 2. Median follow-up was 31 months. One- and 3-year patient survival rates were 92% and 89%, respectively, for transplants performed with A-NRP, and 86% and 76%, respectively, for those performed with SRR. One- and 3-year graft survival rates (not death censored) were 90% and 87%, respectively, for A-NRP, and 79% and 68%,

TABLE 2 Controlled DCD donor- and graft-related characteristics

	A-NRP (N = 545)	SRR (N = 258)	p value	% Missing
Age (y)	59 [49–67]	58 [48–67]	.638	0
Sex male (%)	351 (64)	167 (65)	.928	0
BMI	26.5 [24.2–28.9]	26.2 [24.2–28.2]	.536	0.5
Intubation prior to WLST (days)	7 [4–11]	7 [4–11]	.991	0.4
Cause of death (%)				0
CVA	252 (46)	107 (42)	.205	
Cerebral anoxia	173 (32)	93 (36)	.226	
TBI	52 (9.5)	26 (10)	.811	
Other	68 (12.5)	32 (12)	.976	
Antemortem cannulation (%)	506 (93)	37 (14)	<.001	0
WLST location ICU (%)	146 (27)	9 (3.5)	<.001	0
TWIT (min)	18 [13–23]	22 [17–26]	<.001	0.1
FWIT (min)	12 [9–16]	14 [11–20]	<.001	0.1
AWIT (min)	6 [5–6]	8 [7–9]	<.001	0.1
A-NRP duration (min)	111 [81–126]	—	—	1.3
CIT (min)	320 [270–379]	333 [284–388]	.141	1.2
Preservation solution (%)				0
UW or IGL-1	125 (22.9)	31 (12)	<.001	
Celsior	329 (60.4)	156 (60.6)	.979	
HTK	73 (13.4)	61 (23.6)	<.001	
Other	18 (3.3)	10 (3.9)	.689	

Abbreviations: A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; AWIT, asystolic warm ischemia time; BMI, body mass index; CIT, cold ischemia time; CVA, cerebrovascular accident; FWIT, functional warm ischemia time; ICU, intensive care unit; SRR, standard rapid recovery; TBI, traumatic brain injury; TWIT, total warm ischemia time; WLST, withdrawal of life-sustaining therapy.

Bold indicates $p < .05$.

TABLE 3 Controlled DCD recipient- and transplant-related characteristics

	A-NRP (N = 545)	SRR (N = 258)	p value	% Missing
Age (y)	59 [53–63]	58 [53–63]	.701	0
Sex male (%)	431 (79)	213 (83)	.248	0
BMI	26.9 [23.8–30.1]	26.7 [23.4–29.4]	.216	0.4
Laboratory MELD score	12 [9–17]	12 [8–16]	.358	1
Transplant indication				0
Cirrhosis	349 (64)	163 (63.2)	.841	
HCC	139 (25.5)	70 (27.1)	.617	
PSC	10 (1.8)	1 (0.4)	.110	
Re-transplantation	17 ^a (3.1)	3 ^b (1.2)	.089	
Acute liver failure	1 (0.2)	5 (1.9)	.007	
Other	29 (5.3)	16 (6.2)	.617	
UK DCD Risk Score	5 [3–8]	5 [3–8]	.297	0
Low risk (%)	319 (58.5)	138 (53.5)	.194	
High risk (%)	199 (36.5)	105 (40.7)	.271	
Futile (%)	27 (5)	15 (5.8)	.617	

Abbreviations: A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; BMI, body mass index; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PSC, primary sclerosing cholangitis; SRR, standard rapid recovery.

^a Including five very early re-transplants (within 2 weeks of previous transplant), six early re-transplants (between 2 weeks and 3 months after previous transplant), and six late re-transplants (>3 months from previous transplant).⁵⁰ Of note, one late re-transplant was the patient's third liver transplant and one early re-transplant was the patient's fourth.

^b Including one very early re-transplant and two late re-transplants; one late re-transplant was the patient's third liver transplant.

Bold indicates $p < .05$.

TABLE 4 Controlled DCD posttransplant complications and outcomes

	A-NRP (N = 545)	SRR (N = 258)	Unadjusted		Adjusted ^a	
			Risks estimate (95% CI) ^b	p value	Risks estimate (95% CI) ^b	p value
EAD (%)	81 (15)	60 (23)	0.576 (0.397–0.837)	.004	0.562 (0.363–0.871)	.010
PNF (%)	16 (3)	15 (6)	0.490 (0.238–1.007)	.052	0.573 (0.252–1.303)	.184
HAT (%)	22 (4)	19 (7)	0.529 (0.281–0.996)	.049	0.452 (0.219–0.932)	.032
All biliary complications (%) ^c	63 (12)	75 (29)	0.319 (0.219–0.464)	<.001	0.300 (0.197–0.459)	<.001
ITBL (%)	6 (1)	24 (9)	0.109 (0.044–0.269)	<.001	0.112 (0.042–0.299)	<.001
Re-transplantation (%)	19 (3.5)	31 (12)	0.265 (0.146–0.478)	<.001	0.279 (0.147–0.531)	<.001
Graft loss ^d (%)	77 (14)	88 (34)	0.422 (0.311–0.574)	<.001	0.371 (0.267–0.516)	<.001
Patient death (%)	65 (12)	66 (26)	0.494 (0.350–0.696)	<.001	0.540 (0.373–0.781)	.001

Abbreviations: A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; CI, confidence interval; EAD, early allograft dysfunction; HAT, hepatic artery thrombosis; ITBL, ischemic type biliary lesions; PNF, primary non-function; SRR, standard rapid recovery.

Observed rates and unadjusted and adjusted risks estimates.

^a Adjusted for donor age, donor sex, donor body mass index, donor days of intubation prior to withdrawal of life-sustaining therapy, donor cause of death, donor asystolic warm ischemia time, cold ischemia time, cold preservation solution, recipient age, recipient sex, recipient BMI, recipient laboratory MELD score, and transplant indication. Donor total and functional warm ischemia times as well as timing of cannulation (ante- vs. postmortem) were not included in the regression models, based on collinearity.

^b Risks estimates are odds ratios from logistic regression models for all variables except for patient death and graft loss, where hazards ratios from Cox models are shown.

^c Including biliary leaks and anastomotic and non-anastomotic biliary strictures.

^d Not censored for patient death.

Bold indicates $p < .05$.

respectively, for those performed with SRR. Death-censored graft survival further stratified according to UK DCD Risk classification is depicted in Figure S2.

Risk factors for both death-censored and -uncensored graft loss were evaluated among the subset of cDCD livers recovered with A-NRP. Table 5 and Table S2 provide results of uni- and multivariate Cox proportional hazards models. Cold ischemia time and re-transplantation as transplant indication were the only significant independent predictors for graft loss among cDCD livers recovered with A-NRP. A potential interaction between cold preservation solution and cold ischemia time was also investigated, but none was found. Seven hours cold ischemia was determined to be the optimal cut-off point at or beyond which graft survival decreased significantly. Survival curves stratified according to CIT (<7 h vs. ≥7 h) and transplant indication (re-transplantation vs. all other indications) are provided in Figure 3.

4 | DISCUSSION

Normothermic regional perfusion is a rising technology in solid organ transplantation. This is the largest experience reported to date describing results of cDCD liver transplants performed with postmortem A-NRP. Relative to SRR, significant reductions were observed in rates of all relevant posttransplant complications, including HAT, biliary complications, graft loss, and patient death. Biliary complications arose among 12% of A-NRP livers, and ITBL arose in only six cases (1%), among which three recipients are still alive with their functioning, native grafts at 23, 38, and 52 months.

While at present *ex situ* machine perfusion treats a single organ, *in situ* A-NRP offers the ability to treat up to four transplantable organs. Simultaneous treatment of multiple organs using the same device and resources is a distinct advantage of this perfusion preservation modality relative to *ex situ* machine perfusion of the individual organs. Nonetheless, the impact of *in situ* A-NRP has yet to be evaluated in the context of a randomized clinical trial (RCT). This is due, in part, to the compulsory nature of A-NRP application in DCD in several European countries (France, Italy, Norway)²⁴; increasing preference for A-NRP in countries where different options for cDCD recovery are permitted (e.g., Spain)³²; and above all difficulty in identifying clear, objective endpoints for clinical trials. *In situ* A-NRP is applied in cDCD immediately following declaration of death and prior to organ assessment. An RCT comparing A-NRP with the alternative—SRR—would require randomizing donors and organs at a point when none have been accepted. As such, any RCT on A-NRP is inherently prone to selection bias. It is impossible to blind donor surgeons to recovery method and probable that disparate numbers of organs would be accepted and donor profiles vary significantly according to the method used. Donor surgeons might be more inclined to accept organs with a “riskier” profile recovered with A-NRP, for example, as A-NRP allows for some viability assessment not offered by SRR. Even in the context of an RCT, any endpoint that might be assessed (graft or recipient complications, survival, etc.) would be conditioned by these confounding variables. Alternatively, the option of comparing *in situ* A-NRP with *ex situ* machine perfusion in the liver still does not ensure the absence of selection bias; does not adequately address risk to and potential loss of “bystander”

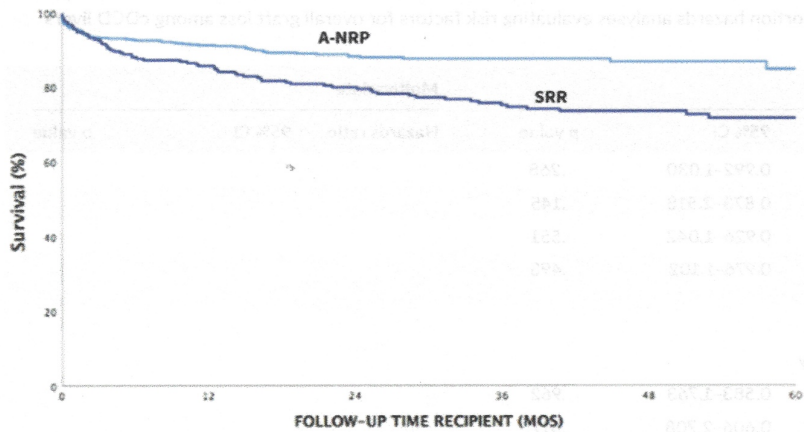
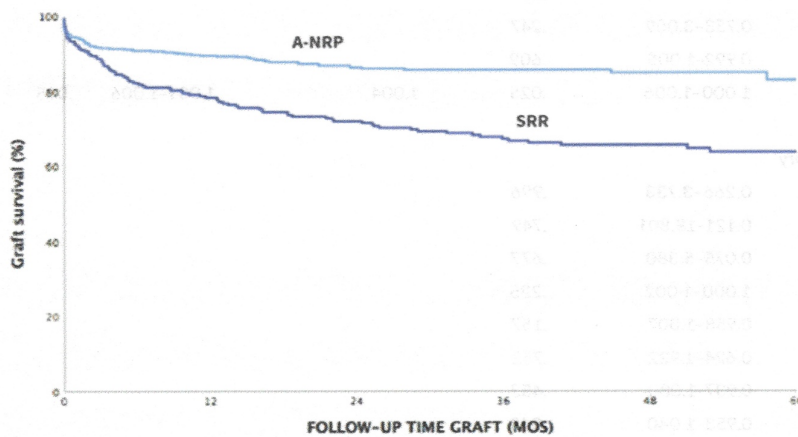


FIGURE 2 Kaplan-Meier survival curves for cDCD liver recipients and grafts, stratified according to recovery method. Graft survival was not censored for patient death with functioning allograft. Adjusted Cox proportional hazards ratio (95% CI): patient survival 0.517 (0.357–0.748, $p < .001$), graft survival 0.435 (0.313–0.604, $p < .001$). A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; SRR, standard rapid recovery

No. at risk	0	12	24	36	48	60
A-NRP	545	498	320	181	92	34
SRR	258	220	180	142	99	49



No. at risk	0	12	24	36	48	60
A-NRP	545	488	316	179	91	34
SRR	258	202	167	130	88	41

organs (kidneys, pancreas); and is, above all, illogical, given that *in situ* A-NRP and *ex situ* machine perfusion are not competitive preservation strategies and can and have been successfully applied in the same grafts.^{15,33}

Median donor age in the series was 59 years and higher than that typically described in previous series of cDCD livers recovered with SRR.^{3–5,9,34} Donor age has been identified as a risk factor for ischemic biliary injury in DCD liver transplantation.^{35–38} Aging induces changes in choleretic function, and injury response in senescent cholangiocytes is impaired.^{39,40} Cholangiocytes themselves, however, appear less implicated in the pathogenesis of ischemic biliary injury relative to peribiliary arterioles and deep peribiliary glands (PBG),^{41–43} the latter acting as a progenitor cell niche in the setting of severe injury. A role for postmortem A-NRP in restoring

PBG viability in the setting of DCD is plausible and warrants further investigation.

Unlike previous reports on dynamic liver preservation strategies applied at expert centers and oftentimes after considerable prior donor and graft selection,^{44,45} the present analysis includes a national cohort of donors performed at over 80 centers, and the denominator for graft discard is all cDCD livers evaluated *in situ* in the country during the inclusion period. As such, it offers a rather impartial view of what can be expected from this preservation modality in real-world practice. There were more technical problems during organ recovery that resulted in liver discard when SRR was the recovery method, while more livers were discarded based on altered laboratory values (i.e., hepatic transaminases and lactate levels) measured during A-NRP. Interestingly, while 13 cDCD livers recovered with A-NRP were discarded following

TABLE 5 Univariate and multivariate Cox proportion hazards analyses evaluating risk factors for overall graft loss among cDCD livers recovered with A-NRP

	Univariate			Multivariate		
	Hazards ratio	95% CI	p value	Hazards ratio	95% CI	p value
Donor age	1.011	0.992-1.030	.268			
Donor sex male	1.483	0.873-2.518	.145			
Donor BMI	0.982	0.926-1.042	.551			
Donor days intubation prior to WLST	0.994	0.976-1.102	.493			
Donor cause of death						
CVA	<i>Reference category</i>					
Cerebral anoxia	1.013	0.583-1.763	.962			
TBI	1.281	0.606-2.708	.517			
Other	0.645	0.283-1.469	.296			
Donor TWIT	1.010	0.983-1.036	.482			
Donor FWIT	1.005	0.966-1.047	.796			
Donor AWIT	1.040	0.989-1.094	.126			
Antemortem cannulation	0.736	0.189-2.868	.659			
WLST location ICU	1.505	0.753-3.009	.247			
A-NRP duration	0.998	0.992-1.005	.609			
CIT	1.003	1.000-1.006	.025	1.004	1.001-1.006	.015
Preservation solution						
UW or IGL-1	<i>Reference category</i>					
Celsior	0.997	0.266-3.733	.996			
HTK	1.509	0.121-18.801	.749			
Other	0.635	0.075-5.380	.677			
CIT * preservation solution ^a	1.001	1.000-1.002	.225			
Recipient age	0.982	0.958-1.007	.157			
Recipient sex male	1.095	0.624-1.922	.752			
Recipient BMI	0.982	0.937-1.030	.453			
Recipient laboratory MELD score	0.996	0.953-1.040	.845			
Recipient transplant indication						
Cirrhosis	<i>Reference category</i>					
HCC	1.126	0.649-1.952	.673			
PSC	3.405	0.766-15.133	.107			
Re-transplantation	6.214	2.469-15.641	<.001	6.449	2.548-16.325	<.001
Other	1.726	0.713-4.182	.227			

Abbreviations: A-NRP, normothermic regional perfusion; AWIT, asystolic warm ischemia time; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CIT, cold ischemia time; CVA, cerebrovascular accident; FWIT, functional warm ischemia time; HCC, hepatocellular carcinoma; ICU, intensive care unit; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PSC, primary sclerosing cholangitis; TBI, traumatic brain injury; TWIT, total warm ischemia time; WLST, withdrawal of life-sustaining therapy.

^a Interaction term.

discovery of previously undiagnosed malignant cancer at the time of organ recovery, no livers recovered with SRR were declined for this reason. This novel observation is important and should serve as note of caution for cDCD donor surgeons to ensure equally meticulous donor cavity explorations regardless of the recovery method.

In Spain, very few cDCD donors are turned down for liver recovery due to prolonged donor warm ischemia. Antemortem cannulation reduces donor warm ischemia, although it is currently only permitted in certain centers in Belgium and Spain.²⁵ The mandatory no-touch period for declaring death is 5 min in Spain, as opposed

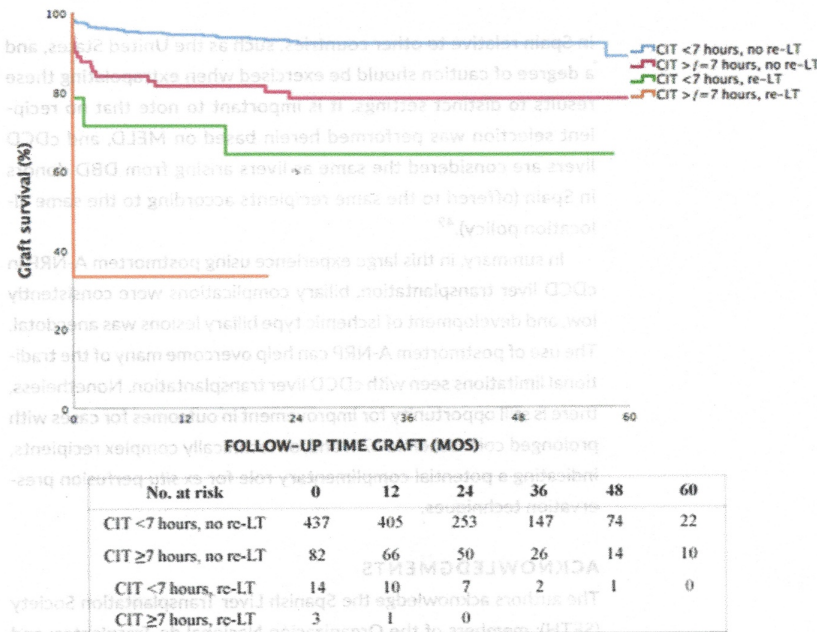


FIGURE 3 Death-censored graft survival among cDCD livers recovered with A-NRP and stratified according to cold ischemia time < versus ≥7 h and re-transplantation versus all other indications. Cox proportional hazards ratios, stratified according to transplant center, relative to CIT <7 h and no re-transplantation (reference category): CIT ≥7 h and no re-transplantation HR 2.732 (95% CI 1.301–5.740, $p = .008$), CIT <7 h and re-transplantation HR 7.604 (95% CI 2.560–22.581, $p < .001$), CIT ≥7 h and re-transplantation HR 27.141 (95% CI 4.506–163.464, $p < .001$)

to 20 min in Italy.^{15,24} As well, sedo-analgesia is applied during WLST prior to cDCD in the same manner as it is applied in cases of WLST where no subsequent organ donation is contemplated. Sedo-analgesia is applied at the discretion of the physician or team of physicians managing WLST, which is entirely separate from the NRP and organ recovery team(s). In other settings, sedo-analgesia prior to or during WLST is not allowed, in order to avoid “hastening” death in the context of cDCD.²⁵ It remains unclear, however, whether this practice varies with respect to cases of WLST without subsequent donation and/or whether lack of sedo-analgesia during withdrawal induces undue suffering due to progressive dyspnea and asphyxia in the final moments of life.⁴⁶

The optimal length of time for running postmortem A-NRP in cDCD has remained an issue of debate. In general, expert consensus supports maintaining A-NRP 1–4 h.^{25,26,47} In our series, A-NRP lasted a median of 111 min, with most centers opting for 2 h and a few at least 1 h. On multivariate Cox proportional hazards analysis, A-NRP duration was not observed to be associated with graft loss, indicating that the typical strategy of 1–2 h postmortem A-NRP appears adequate in our setting.

In this study, apart from describing outcomes of cDCD liver transplantation performed with A-NRP, we aimed to identify specific risk factors for graft loss. On multivariate Cox proportional hazards analysis, cold ischemia and re-transplantation were the significant independent predictors that were identified. Neither of these risk factors had anything to do with the transplant graft itself but rather the logistical process and complexity of the recipient. While the UK DCD Risk Score imputes increased risk of graft loss for cold ischemia >6 h,⁷ we identified CIT ≥7 h as the optimal cut-off for risk stratification in our A-NRP cohort. That said, we were not interested so much in creating our own risk score for graft loss with A-NRP livers as we

were in identifying characteristics that might indicate a role for additional use of *ex situ* perfusion preservation strategies.

All *ex situ* perfusion strategies are complimentary and do not compete with *in situ* A-NRP. A recently published randomized clinical trial demonstrated that *ex situ* dual hypothermic oxygenated perfusion (D-HOPE) led to a significant reduction in ITBL detected within 6 months of transplantation among cDCD livers recovered with SRR, from 18% with static cold storage to 6% with end-ischemic D-HOPE ($p = .03$).⁴⁸ While it is unlikely that we will be able to improve rates of biliary complications or ITBL among cDCD livers recovered with A-NRP in our setting, there may be a role for *ex situ* perfusion to reduce rates of graft loss in cases with more difficult transplant logistics and/or recipients. The strategy of A-NRP followed by end-ischemic D-HOPE, in particular, is one that has offered good results in Italy. In the most recent Italian multicenter publication (Table 6), in spite of median FWIT of 40 min, the *in situ* A-NRP + end-ischemic D-HOPE strategy offered good posttransplant outcomes (98% one-year patient survival, 91% one-year graft survival, and 2% ITBL) among 44 relatively low-risk recipients (median MELD 9, 66% transplanted for HCC).¹⁵

The present study has limitations related to its retrospective nature and the fact that different recovery strategies were not randomized. Data for the study were recovered from a registry, and some information was missing, although this was largely overcome by contacting individual centers directly. Potential additional risk factors, such as donor hepatectomy and transplantation warm ischemia times, and specific parameters related to A-NRP (pump flows, transaminases, etc.), were not available for consideration. As well, the average degree of recipient severity at the time of liver transplantation, including MELD scores and need for intensive care and organ replacement therapy, tends to be lower

TABLE 6 Modern national/multicenter experiences using postmortem A-NRP in cDCD liver transplantation

Center, period	N	Donor age (y)	FWIT (min)	CIT (min)	Indication re-transplantation (%)	All biliary complications (%)	ITBL (%)	One-year patient survival (%)	One-year graft survival (%)
Spanish multicenter, 2012–2019	545	59 [53–63]	12 [9–16]	320 [270–379]	3	12	1	92	90
French multicenter, 2015–2019 (13)	132	50 [39–59]	22 [19–26]	342 [282–396]	0	17	5	95	93 ^a
Italian multicenter, 2015–2019 (15)	44	59 (range 37–70)	40 (range 34–69)	394 (range 180–660) ^b	5	22	2	98	91
UK multicenter, 2011–2017 (11)	43	41 [33–57]	Total WIT 30 [26–36]	382 [303–502]	5	7	0	95	95

Abbreviations: CIT, cold ischemia time; FWIT, functional warm ischemia time; ITBL, ischemic type biliary lesions.

^aCensored for tumor-related death.

^bAdditional end-ischemic *ex situ* dual hypothermic oxygenated perfusion (D-HOPE) applied in 37/44 cases (84%).

in Spain relative to other countries, such as the United States, and a degree of caution should be exercised when extrapolating these results to distinct settings. It is important to note that no recipient selection was performed herein based on MELD, and cDCD livers are considered the same as livers arising from DBD donors in Spain (offered to the same recipients according to the same allocation policy).⁴⁹

In summary, in this large experience using postmortem A-NRP in cDCD liver transplantation, biliary complications were consistently low, and development of ischemic type biliary lesions was anecdotal. The use of postmortem A-NRP can help overcome many of the traditional limitations seen with cDCD liver transplantation. Nonetheless, there is still opportunity for improvement in outcomes for cases with prolonged cold ischemia ≥ 7 h and/or technically complex recipients, indicating a potential complimentary role for *ex situ* perfusion preservation techniques.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the Spanish Liver Transplantation Society (SETH); members of the Organización Nacional de Trasplantes; and transplant coordinators, including Manuela Cid, Eduardo Miñambres, Ramón Lara, Rafael Badenes, Kepa Esnaola, Domingo Daga, Marina Pérez-Redondo, Fernando Segura, Esther Corral, Teresa Pont, Eva Oliver, Mónica Delicado, Amado Andrés, Juan Galán, Gerard Sánchez-Etayo, Carlos de Santiago, José María Mancaño, Elena Gallego, José María Dueñas, Lucas Lage, Francisco Javier Gil, and Francisca Isabel Cabeza, among many others, for providing information required to prepare this manuscript as well as their ongoing efforts that make organ donation and transplantation in Spain possible.

DISCLOSURE

The authors of this manuscript have conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*. AJH and CF have received research funding and consultancy fees from Guanguong Shunde Innovative Design Institute and additional research funding from Instituto de Salud Carlos III. The other authors have no conflict of interest to disclose.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AJ Hessheimer, G de la Rosa, and C Fondevila contributed to study concept and design. All authors contributed to acquisition of data. AJ Hessheimer and C Fondevila contributed to analysis and interpretation of data. AJ Hessheimer, G de la Rosa, C González-Abos, E Coll, B Domínguez-Gil, and C Fondevila contributed to drafting of the manuscript, while the remainder of authors contributed to critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors give their final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Amelia J. Hessheimer  <https://orcid.org/0000-0002-7247-5051>
 Mikel Gastaca  <https://orcid.org/0000-0003-2771-9640>
 Patricia Ruíz  <https://orcid.org/0000-0002-2598-0370>
 Felipe Alconchel  <https://orcid.org/0000-0002-5483-0312>
 Laura Lladó  <https://orcid.org/0000-0002-3717-3306>
 Iago Justo  <https://orcid.org/0000-0002-0553-5835>
 Fernando Rotellar  <https://orcid.org/0000-0002-6557-0712>
 Gerardo Blanco  <https://orcid.org/0000-0003-4845-5306>
 Beatriz Domínguez-Gil  <https://orcid.org/0000-0002-5695-8993>
 Constantino Fondevila  <https://orcid.org/0000-0002-6161-6824>

REFERENCES

1. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016;29(7):749-759.
2. Domínguez-Gil B, Delmonico FL, Shaheen FAM, et al. The critical pathway for deceased donation: Reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transpl Int*. 2011;24(4):373-378.
3. Paterno F, Guarrera JV, Wima K, et al. Clinical implications of donor warm and cold ischemia time in donor after circulatory death liver transplantation. *Liver Transplant*. 2019;25(9):1342-1352.
4. Kohli DR, Harrison ME, Adike AO, et al. Predictors of biliary strictures after liver transplantation among recipients of DCD (donation after cardiac death) grafts. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):2024-2030. [10.1007/s10620-018-5438-0](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5438-0)
5. Farid SG, Attia MS, Vijayanand D, et al. Impact of donor hepatectomy time during organ procurement in donation after circulatory death liver transplantation: the United Kingdom experience. *Transplantation*. 2019;103(4):E79-88.
6. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, et al. Outcomes of donation after circulatory death liver grafts from donors 50 years or older. *Transplantation*. 2018;102(7):1108-1114. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-900000000-96670>
7. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalaria I, et al. The UK DCD risk score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol*. 2018;68(3):456-464. [10.1016/j.jhep.2017.10.034](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.034)
8. Schlegel A, Scalaria I, Perera MTPR, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: is the cut-off "60" still of relevance? *Liver Transplant*. 2018;24(3):352-362. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.24865>
9. Mihaylov P, Mangus R, Ekser B, et al. Expanding the donor pool with the use of extended criteria donation after circulatory death livers. *Liver Transplant*. 2019;25(8):lt.25462. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25462>
10. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70(4):658-665. [10.1016/j.jhep.2018.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.013)
11. Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1745-1758. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.15241>
12. Hagness M, Foss S, Sørensen DW, et al. Liver transplant after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: the norwegian experience. *Transplant Proc*. 2019;51(2):475-478. [10.1016/j.transproceed.2019.01.066](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.066)
13. Muller X, Mohkam K, Mueller M, et al. Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death: first international comparative study. *Ann Surg*. 2020;272(5):751-758.
14. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death. *Transplantation*. 2019;103(5):938-943. <http://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-90000000-96433>
15. De Carlis R, Schlegel A, Frassoni S, et al. How to preserve liver grafts from circulatory death with long warm ischemia? A retrospective Italian cohort study with normothermic regional perfusion and hypothermic oxygenated perfusion. *Transplantation*. 2021;105(11):2385-2396.
16. Padilla M, Coll E, Fernández-Pérez C, et al. Improved short-term outcomes of kidney transplants in controlled donation after the circulatory determination of death with the use of normothermic regional perfusion. *Am J Transplant*. 2021;ajt.16622. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.16622>
17. Hessheimer AJ, Riquelme F, Fundora-Suárez Y, García Pérez R, Fondevila C. Normothermic perfusion and outcomes after liver transplantation. *Transplant Rev*. 2019;33:200-208.
18. 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*. 2015;28(6):700-707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797796>
19. Net M, Valero R, Almenara R, et al. Hepatic xanthine levels as viability predictor of livers procured from non-heart-beating donor pigs. *Transplantation*. 2001;71(9):1232-1237. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397955>
20. Net M, Valero R, Almenara R, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHB donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2385-2392. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162186>
21. Kerforne T, Allain G, Giraud S, et al. Defining the optimal duration for normothermic regional perfusion in the kidney donor: a porcine preclinical study. *Am J Transplant*. 2019;19(3):737-751. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.15063>
22. DONACIÓN EN ASISTOLIA EN ESPAÑA: SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES, Documento de Consenso Nacional de la Organización Nacional de Trasplantes. <http://www.ont.es/infes/p/DocumentosDeConsenso/DONACION%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPA%C3%91A.%20SITUACION%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>. Published 2012. Accessed June 1, 2021.
23. Royal Decree 1723/2012, December 28, 2012, Annex I, Section 3: diagnosis of death based on circulatory and respiratory criteria. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2012/12/28/1723/con>. Published 2012. Accessed June 1, 2021.
24. Lomero M, Gardiner D, Coll E, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int*. 2020;33(1):76-88. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tri.13506>
25. Jochmans I, Hessheimer AJ, Neyrinck A, et al. Consensus statement on normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: report from the European society for organ transplantation's transplant learning journey. *Transpl Int*. 2021.
26. Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish liver transplantation society. *Transpl Int*. 2020;33(8):902-916.
27. Organización Nacional de Trasplantes. Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada. 2015.
28. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16(8):943-949. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677285>

29. Hessheimer AJ, Cárdenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? *Liver Transplant*. 2016;22(7):1025-1033. 10.1002/lt.24460
30. Croome KP, Mathur AK, Aqel B, et al. Classification of distinct patterns of ischemic cholangiopathy following DCD liver transplantation [published online ahead of print 2021]. *Transplantation*.
31. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, et al. Defining benchmarks in liver transplantation: a multicenter outcome analysis determining best achievable results. *Ann Surg*. 2018;267(3):419-425.
32. Hessheimer AJ, Coll E, Ruiz P, et al. Reply to: "Normothermic regional perfusion - What is the benefit?". *J Hepatol*. 2019;71(2):443-445. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827819302661>
33. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis M-HJ, et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg*. 2011;254(6):1000-1007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862925>
34. Doyle MBM, Collins K, Vachharajani N, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg*. 2015;221(1):142-152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095563>
35. de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*. 2009;9(4):773-781. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344466>
36. Skaro AI, Jay CL, Baker TB, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery*. 2009;146(4):543-553; discussion 552-3. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2790600&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(1):14-22.
38. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Ann Surg*. 2011;253(4):817-825. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3103075&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Maroni L, Pinto C, Giordano DM, et al. Aging-related expression of twinfilin-1 regulates cholangiocyte biological response to injury. *Hepatology*. 2019;70(3):883-898.
40. Maeso-Díaz R, Ortega-Ribera M, Fernández-Iglesias A, et al. Effects of aging on liver microcirculatory function and sinusoidal phenotype. *Aging Cell*. 2018;17(6):1-14.
41. Hansen T, Hollemann D, Pitton MB, et al. Histological examination and evaluation of donor bile ducts received during orthotopic liver transplantation—a morphological clue to ischemic-type biliary lesion? *Virchows Arch*. 2012;461(1):41-48.
42. op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus, before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol*. 2014;60(6):1172-1179.
43. de Jong IEM, Matton APM, van Praagh JB, et al. Peribiliary glands are key in regeneration of the human biliary epithelium after severe bile duct injury. *Hepatology*. 2019;69(4):1719-1734.
44. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun*. 2020. 10.1038/s41467-020-16251-3
45. Muller X, Schlegel A, Würdinger M, et al. Can hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) rescue futile DCD liver grafts? *Hpb*. 2019;21(9):1156-1165. 10.1016/j.hpb.2019.01.004
46. Epker JL, Bakker J, Lingsma HF, Kompanje EJO. An observational study on a protocol for withdrawal of life-sustaining measures on two non-academic intensive care units in the Netherlands: few signs of distress, no suffering? *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(5):676-684. 10.1016/j.jpainsymman.2015.05.017
47. Hessheimer AJ, Polak W, Antoine C, et al. Regulations and procurement surgery in DCD liver transplantation. *Transplantation*. 2021;Publish;Ah(5):945-951.
48. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation - a randomized trial. *N Engl J Med*. 2021;1-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33626248>
49. Trasplantes ON De Actividad de Donación y Trasplante Hepático España 2019. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20C3%93N%20%20TRASPLANTE%20ESP%20C3%91A%202019.pdf>. Published 2019. Accessed June 1, 2021.
50. Brüggewirth IMA, Werner MJM, Adam R, et al. The liver retransplantation risk score: a prognostic model for survival after adult liver retransplantation. *Transpl Int*. 2021;34(10):1928-1937.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Hessheimer AJ, de la Rosa G, Gastaca M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant*. 2021;00:1-13. doi:[10.1111/ajt.16899](https://doi.org/10.1111/ajt.16899)

Artículos derivados de esta tesis



The UK DCD Risk Score: Still no consensus on futility in DCD liver transplantation

To the Editor:

The UK DCD Risk Score, recently published in March 2018, stratifies controlled donation after circulatory death (cDCD) liver recipients according to 7 variables and aims to predict 1-year graft survival. Donor age >60 years, cold ischemia >6 hours, and recipient lab Model for End-stage Liver Disease score >25 are assigned 2 points each; donor body mass index >25, functional warm ischemia >20-30 minutes, and recipient age >60 years 3 points; functional warm ischemia >30 minutes 6 point and retransplantation 9 points. Scores of 0-5 are “low-risk” (estimated 1-year graft survival >95%), 6-10 “high-risk” (1-year graft survival >85%), and >10 “futile” (1-year graft survival <40%).¹

We have recently reported the Spanish experience with cDCD liver transplantation, including all grafts transplanted between 2012 and 2016 and comparing outcomes between grafts undergoing either post-mortem normothermic regional perfusion (NRP, n = 95) or super rapid recovery (SRR, n = 117).² The median UK Score for cDCD livers transplanted in the study was 5 (interquartile range 3-6) with NRP and 5 (3-7) with SRR. Among cDCD livers transplanted with NRP, 70 were “low-risk” (74%), 22 “high-risk” (23%), and 3 “futile” (3%). When graft survival was stratified according to UK risk class, we observed 100% 1-year graft survival among livers in the “futile” group, 91% 1-year graft survival among livers in the “high-risk” group, and 87% 1-year graft survival among livers in the “low-risk” group (Fig. 1A). Among cDCD livers transplanted with SRR, 64 of the transplanted livers were classified as “low-risk” (55%), 48 “high-risk” (41%), and 5 “futile” (4%). When graft survival was analysed according to UK risk class among cDCD livers with SRR, the survival curves were virtually the same in all 3 groups, with 81%, 85%, and 80% 1-year graft survival rates, respectively (Fig. 1B).

Of note, the only graft that was lost in the “futile” group was secondary to patient death due to early hepatocellular carcinoma recurrence in a “Milan in” recipient.

Aside from the fact that the use of post-mortem NRP led to significant improvements in cDCD liver graft survival in general, the UK Score still failed to accurately predict outcomes of livers undergoing standard preservation with SRR. In order to determine why this might be, one should consider i) the components of the score itself and ii) how cDCD liver transplantation practice patterns may have artificially minimized if not entirely eliminated the effects of certain important risk factors.

The UK Score aims to predict risk and futility in the context of cDCD liver transplantation, taking into account the fact that the initial warm ischemic injury makes these grafts more marginal than similar livers recovered through donation after brain death. However, 3 of the 7 variables considered – recipient lab model for end-stage liver disease and age and retransplantation – have nothing to do with the graft itself. According to the UK Score, a 61-year-old recipient undergoing retransplantation is a futile procedure, regardless of the relative marginality or not of the graft used. It is well known that results of retransplantation are inferior to those of primary liver transplantation, yet no one would consider retransplantation a universally futile venture. Results of transplantation for acute liver failure are also inferior to those of transplantation for other indications, in particular during the first year, yet this indication is not considered in the UK Score, very likely because cDCD livers are rarely – if ever – used for acute liver failure recipients.

This last fact raises another very important point: when there has been previous manipulation of the inputs, some of the most important risk factors may appear less important or

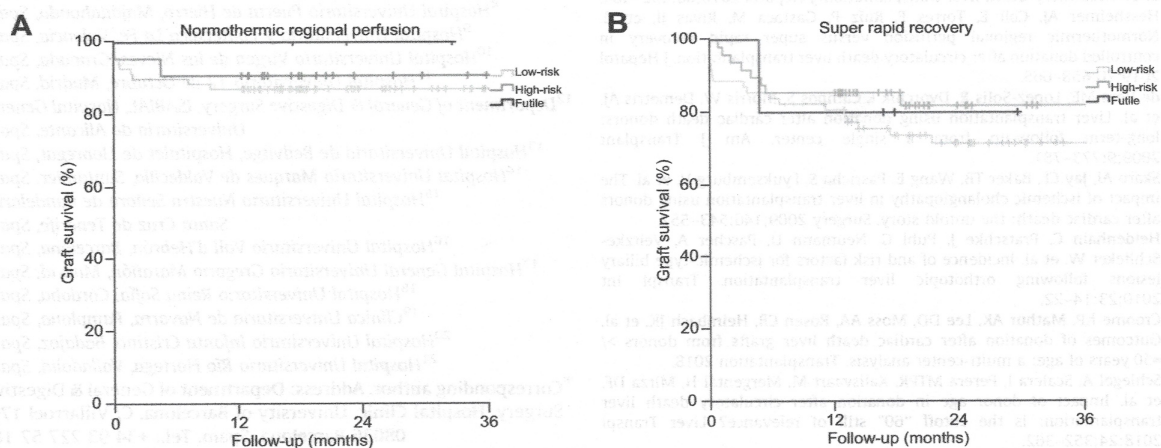


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for cDCD livers. Livers recovered with post-mortem (A) normothermic regional perfusion or (B) super rapid recovery, stratified according to UK DCD risk score class. cDCD, controlled donation after circulatory death.

not even appear at all in a final risk stratification score. The UK Score considers donor age, repeatedly cited as a risk factor for the development of ischemic-type biliary lesions and, consequently, graft loss,³⁻⁷ to be less relevant in predicting 1-year graft survival than recipient age, which has never been identified in any prior study as significantly associated with cDCD liver transplant outcomes. Upon examination of the training and test populations used to formulate and validate the UK Score, it becomes clear, based on median ages of 49 and 34 years, respectively, that many livers from older cDCD donors were previously excluded during the donor evaluation/organ recovery stage. Consequentially, when the UK Score was applied to the cDCD liver transplants performed in the aforementioned Spanish series, where the donor age was higher (median 56–57 years), it performed poorly regardless of the recovery method used.

Overall, our results indicate that the UK DCD Risk Score is not very useful for predicting outcomes after cDCD liver transplantation in our setting. While risk scores may be useful to stratify some groups of patients and guide clinical decisions, their utility may decline significantly when they are created using restricted populations and later applied to groups with distinct or broader characteristics.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest that pertain to this work.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.004>.

References

[1] Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol* 2018;68:456–464.

[2] Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2019;70:658–665.

[3] 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;9:773–781.

[4] Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Lyuksemburg V, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery* 2009;146:543–552.

[5] Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010;23:14–22.

[6] Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of donation after cardiac death liver grafts from donors > / =50 years of age: a multi-center analysis. *Transplantation* 2018.

[7] Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: is the cutoff “60” still of relevance? *Liver Transpl* 2018;24:352–362.

Amelia J. Hessheimer¹
 Elisabeth Coll²
 Patricia Ruíz³
 Mikel Gastaca³
 José Ignacio Rivas⁴
 Manuel Gómez⁴
 Belinda Sánchez⁵
 Julio Santoyo⁵
 Pablo Ramírez⁶
 Pascual Parrilla⁶
 Luis Miguel Marín⁷
 Miguel Ángel Gómez-Bravo⁷
 Juan Carlos García-Valdecasas¹
 Javier López-Monclús⁸
 Andrea Boscá⁹
 Rafael López-Andújar⁹
 Jiliam Fundora-Suárez¹⁰
 Jesús Villar¹⁰
 Álvaro García-Sesma¹¹
 Carlos Jiménez¹¹
 Gonzalo Rodríguez-Laíz¹²
 Laura Lladó¹³
 Juan Carlos Rodríguez¹⁴
 Manuel Barrera¹⁵
 Ramón Charco¹⁶
 Jose Ángel López-Baena¹⁷
 Javier Briceño¹⁸
 Fernando Pardo¹⁹
 Gerardo Blanco²⁰
 David Pacheco²¹
 Beatriz Domínguez-Gil²
 Víctor Sánchez Turrión⁸
 Constantino Fondevila^{1,*}

¹Department of General & Digestive Surgery, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain

²Organización Nacional de Trasplantes, Madrid, Spain

³Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain

⁴Complejo Hospitalario Universitario La Coruña, Spain

⁵Hospital Regional Universitario de Málaga, Spain

⁶Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (IMIB), Murcia, Spain

⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain

⁸Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain

⁹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

¹⁰Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

¹²Department of General & Digestive Surgery, ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Spain

¹³Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain

¹⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

¹⁵Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain

¹⁶Hospital Universitario Vall d’Hebrón, Barcelona, Spain

¹⁷Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

¹⁸Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

¹⁹Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain

²⁰Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, Spain

²¹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

*Corresponding author. Address: Department of General & Digestive Surgery, Hospital Clínic, University of Barcelona, C/ Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 227 57 18; fax: +34 93 227 55 89. E-mail address: cfonde@clinic.ub.es

Reply to: “Normothermic regional perfusion – What is the benefit?”

To the Editor:

We thank Drs. Schlegel, Muiesan, and Dutkowski for their interest in our manuscript¹ and are delighted to provide clearer and updated information regarding the use of normothermic regional perfusion (NRP) in controlled donation after circulatory death (cDCD) liver transplantation.

Our manuscript describes the Spanish experience with cDCD liver transplantation from national application in 2012 through 2016, comparing outcomes of transplants performed with NRP versus those performed with super rapid recovery (SRR).² Transplants were included from 20 centers, only 3 (15%) with previous experience performing uncontrolled donation after circulatory death. The results that we present can be achieved by not just perfusion and DCD “experts” but by virtually any liver transplant team. That said, the results we achieved with SRR are the same as those described by experienced centers using cDCD livers of a comparable profile,^{3,4} and improvements achieved with NRP are strikingly similar to those recently reported by 2 UK centers describing 43 cDCD liver transplants performed with NRP.⁵

The Letter’s authors claim the “risk” of the cDCD grafts we used was low based on a scoring system they developed.⁶ The UK DCD Risk Score has not been independently validated but has found to be ineffective at predicting 1-year cDCD liver survival (its aim) in our recipients⁷ and other British cohorts.⁸ The authors do correctly describe our median functional donor warm ischemia times: 12 and 15 minutes when NRP and SRR were used, respectively. Femoral cannulae were placed prior to withdrawal of ventilatory support in 87% of cases using NRP, and warm ischemia times were shorter when NRP was employed. That said, the implication that the authors consistently experience longer warm ischemia times than even those for livers recovered with SRR is surprising. Only 11 of 342 cDCD donors considered for liver donation during the study period were turned down due to prolonged warm ischemia (3%). The facts that i) indication for proceeding with cDCD in Spain is strict and predicated on likelihood of arrest within 60 minutes of withdrawal of care and ii) cDCD donors in Spain have been in intensive care 7–10 days prior to withdrawal (vs. 2–3 days in the UK)^{3,5} may explain the consistently shorter warm ischemia times we experienced.

While we did not argue in our manuscript that our discard rates are similar to those in other countries, the authors are correct in pointing this out. Between 2012 and 2016, 38% of cDCD livers recovered with SRR and 34% recovered with NRP in Spain were ultimately discarded, similar to the 33% of retrieved cDCD livers declined in 2017/2018 in the UK.⁹ Our figures are national averages, and individual centers have lower discard rates. Obviously, the “rate” depends on the denominator, and comparing

national averages with rates described in smaller pilot studies, where pre-selection has been performed on grafts included, is misleading.¹

As in donation after brain death (DBD) liver transplantation, cDCD liver evaluation is not exact, and visual assessment by the surgical team is still the ultimate measure of viability when *ex situ* perfusion is not employed. The majority of cDCD livers turned down in our study were observed to be moderately-to-severely steatotic, poorly perfused, fibrotic, or cirrhotic.² While hepatic aminotransferases in the perfusate were assessed as an indication of hepatic injury, they rose very little in most cases (only 4 livers were turned down due to rising aminotransferases), and liver viability assessment in the strictest sense was not performed. This does not mean that true viability assessment may not be performed during NRP, as bile is produced, and evaluation of bile production and biochemistry may serve as useful means to assess significant biliary injury.

When NRP is employed, the cost of the cDCD process increases €2,500–5,000 with respect to standard DBD or cDCD with SRR. This cost is lower than that required to perfuse a liver *ex situ*, where disposable components of the machine perfusion circuit alone are at the higher end of the aforementioned range. Considering costs, one also has to keep in mind that NRP is simultaneously used to recover cDCD kidneys, pancreata, and hearts, as well, and benefits of NRP in terms of post-transplantation outcomes extend to these organs.¹⁰

In their final comments, the Letter’s authors call for a moratorium on widespread application of any perfusion technology in human liver transplantation pending results of randomized trials. This recommendation defies reality in countries such as Spain, France, and Italy. In Spain, the use of NRP in cDCD has risen exponentially since 2012 (Fig. 1A). In 2018, 189 cDCD livers were transplanted: 151 with NRP and 38 with SRR. NRP was applied in >200 cDCD donors at 62 hospitals, in a third of cases at non-transplant hospitals by local teams (Fig. 1B). The application of NRP is widely disseminated here and has allowed for implementation of cDCD at all levels. Given excellent post-transplant results,² it seems improbable if not unethical that centers currently using NRP would abandon it and risk increased biliary complications and graft loss pending a level 1 clinical trial.

While NRP increases upfront costs associated with cDCD transplantation compared with SRR, it may be used by both transplant and perfusion experts and less experienced professionals to treat and potentially assess the quality of multiple organs, not just the liver. At a time when healthcare systems are concerned with achieving the greatest benefit at the lowest cost, NRP appears to be the DCD perfusion strategy that best meets this need.



Letter to the Editor

YOOJOTAPUO 90

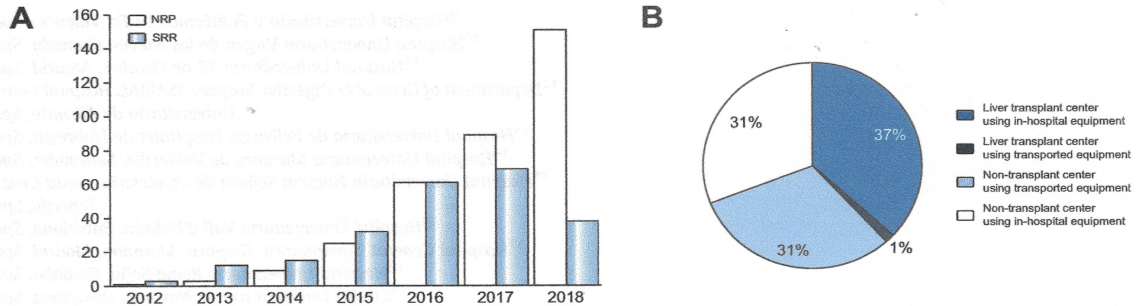


Fig. 1. Liver transplant approaches in Spain. (A) Year-to-year evolution of cDCD liver transplant activity in Spain, divided according to organ recovery method: NRP, super rapid cold perfusion and SRR. (B) In the past 2 years, NRP has become the recovery method of choice in cDCD liver transplantation in Spain. In 2018, it was applied 217 times at 62 different hospitals. In the majority of these cases (62%), NRP was performed at non-liver transplant centers using either in-hospital or transported equipment. Source: Organización Nacional de Trasplantes (www.ont.es). cDCD, controlled donation after circulatory death; NRP, normothermic regional perfusion; SRR, super rapid recovery.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest that pertain to this work.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.005>.

References

Author names in bold designate shared co-first authorship

- [1] Schlegel A, Muiensan P, Dutkowski P. Normothermic regional perfusion – what is the benefit? *J Hepatol* 2019.
- [2] Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2019;70(4):658–665.
- [3] **Schlegel A, Scalera I**, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: Is the cutoff “60” still of relevance? *Liver Transpl* 2018;24:352–362.
- [4] Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of donation after cardiac death liver grafts from donors >= 50 years of age: a multi-center analysis. *Transplantation* 2018.
- [5] Watson C, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant* 2019.
- [6] Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD risk score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol* 2018;68:456–464.
- [7] Hessheimer AJ, Coll E, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, Gomez M, et al. The UK DCD risk score: still no consensus on futility in DCD liver transplantation. *J Hepatol* 2019;16.
- [8] Oniscu GC, Watson CJE, Wigmore SJ. Redefining futility in DCD liver transplantation in the era of novel perfusion technologies. *J Hepatol* 2018;68:1327–1328.
- [9] UK NHS Blood and Transplant. 2017/18 Organ Donation and Transplantation Activity Report. *British Transplantation Society*; 2018 Apr 1.
- [10] Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legeard E, Dube L, Templier F, et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transpl Int* 2016;29:432–442.

Amelia J. Hessheimer¹
 Elisabeth Coll²
 Patricia Ruiz³
 Mikel Gastaca³
 José Ignacio Rivas⁴
 Manuel Gómez⁴
 Belinda Sánchez⁵
 Julio Santoyo⁵
 Pablo Ramírez⁶
 Pascual Parrilla⁶
 Luis Miguel Marín⁷
 Miguel Ángel Gómez-Bravo⁷
 Juan Carlos García-Valdecasas¹
 Javier López-Monclús⁸
 Andrea Bosca⁹
 Rafael López-Andújar⁹
 Yiliam Fundora-Suárez¹⁰
 Jesús Villar¹⁰
 Álvaro García-Sesma¹¹
 Carlos Jiménez¹¹
 Gonzalo Rodríguez-Laíz¹²
 Laura Lladó¹³
 Juan Carlos Rodríguez¹⁴
 Manuel Barrera¹⁵
 Ramón Charco¹⁶
 Jose Ángel López-Baena¹⁷
 Javier Briceño¹⁸
 Fernando Pardo¹⁹
 Gerardo Blanco²⁰
 David Pacheco²¹
 Beatriz Domínguez-Gil²
 Víctor Sánchez Turrión⁸
 Constantino Fondevila^{1,*}

¹Department of General & Digestive Surgery, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain

²Organización Nacional de Trasplantes, Madrid, Spain

³Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain

⁴Complejo Hospitalario Universitario La Coruña, Spain

⁵Hospital Regional Universitario de Málaga, Spain

⁶Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (IMIB), Murcia, Spain

⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain

⁸Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain

Artículos derivados de esta tesis