

BIOPSIAS HEPÁTICAS DE DONANTES MAYORES DE 70 AÑOS

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL 2010 – 2011

Patricia G. Freire dos Santos¹

TUTOR: Adolfo Martínez Pérez²

Objetivos

1. describir los principales hallazgos histológicos en injertos hepáticos de donantes válidos con edad mayor o igual a 70 años.
2. describir los antecedentes clínicos de los donantes cuyos hígados fueron considerados válidos.
3. proponer la utilización de donantes con edad \geq 70 años en Brasil, validando con biopsia los injertos, como estrategia para aumentar el número de donantes de hígado

¹*Sistema Nacional de Transplantes. Ministério da Saúde. Brasília. Brasil.*

²*Hospital Ramón y Cajal. Coordinación de Trasplantes. Madrid. España*

Introducción y Justificación

En Brasil, el primer trasplante hepático de donante cadáver fue realizado en 1968 por el equipo del Dr. Marcel Machado. El primer trasplante hepático de donante vivo con éxito lo realizó el equipo del profesor brasileño Silvano Raia¹ en la década de los 80. Brasil es, por lo tanto, un país con amplia experiencia en trasplante hepático.

Desde 2001 se han realizado mas de 11.000 trasplantes hepáticos, el 92% de ellos financiados por el Sistema Único de Saúde (SUS).

Hoy en día la escasez de órganos es el principal problema para poder reducir las listas de espera. En Brasil, 1.138³ permanecen en lista de espera para trasplante hepático en marzo de 2012, el 51% en el Estado de Sao Paulo. Otras 2.229 personas³ figuran con status inactivo en las lista (por falta de pruebas, mala situación clínica, etc.).

La escasez de órganos ha llevado a plantearse nuevas estrategias para aumentar el número de donantes. En esta línea, a partir de 2009, el Ministerio de Salud de Brasil publico el Decreto GM nº 2.600 definiendo los criterios para el uso de donantes y de órganos con criterios expandidos³.

Los criterios expandidos establecidos por dicho decreto se dividen en:

- a) en cuanto a la función del órgano
- b) en cuanto a las características de los donantes
- c) en cuanto a las enfermedades potencialmente transmisibles por la sangre

A pesar de esto, muchos donantes son descartados basándose exclusivamente en la edad avanzada y en los antecedentes personales. Sin

embargo de la práctica clínica realizada en el Hospital Ramón y Cajal se deduce que la edad por si sola no debe ser un motivo para descartar donantes. Incluso en personas con antecedentes personales relevantes, los resultados de las biopsias hepáticas pueden ser sorprendentes.

Esta tesina pretende investigar la posibilidad de utilizar hígados de donantes mayores de 70 años mediante la revisión de los hallazgos encontrados en las biopsias de los hígados considerados válidos e implantados. Esta puede ser una manera importante de reducir la lista de espera o dar vida a pacientes que fallecen, aunque no se ha realizado un estudio de resultado de estos trasplantes en esta tesina.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de los donantes reales de edad ≥ 70 años del Hospital Universitario Ramón y Cajal y de donantes provenientes de otros hospitales durante los años 2010 y 2011.

Se revisaron los antecedentes personales de los donantes de edad ≥ 70 años y los resultados de las biopsias hepáticas realizadas y registradas en la Coordinación de Trasplantes.

Las bases de datos utilizadas fueron:

1. Bases de datos de donantes del Hospital Universitario Ramón y Cajal (libros de registros).
2. Registro de ofertas hepáticas.
3. Bases de datos de donantes de edad ≥ 70 años que contienen los antecedentes personales y los resultados de las biopsias hepáticas realizadas, ambas en Microsoft Excel.

Al valorar las biopsias se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- a) Arquitectura celular.
- b) Presencia de infiltrados inflamatorios.
- c) Alteraciones microvasculares.
- d) Presencia y porcentaje de esteatosis.

En cuanto a los antecedentes personales y clínicos se consideró lo siguiente:

- a) Diabetes mellitus.
- b) Accidente cerebro-vascular.
- c) Hipertensión arterial (HTA).
- d) Fumador.
- e) Etilismo.
- f) Obesidad e hipercolesterolemia.

Resultados

La tabla 1 corresponde a todos los potenciales donantes registrados en el Hospital Ramón y Cajal (HRyC) en 2010 y 2011. En ese periodo hubo un total de 141 donantes hepáticos reales⁸ entre donantes propios y de otros hospitales, de los cuales el 44% eran ≥ 70 años (figura 1).

Tabla 1 Donantes hepáticos ≥ 70 años en 2010 y 2011			
	2010	2011	Total
Total de donantes hepáticos (propios y ofertados)	70	71	141
Total donantes hepáticos ≥ 70 años	31	31	62

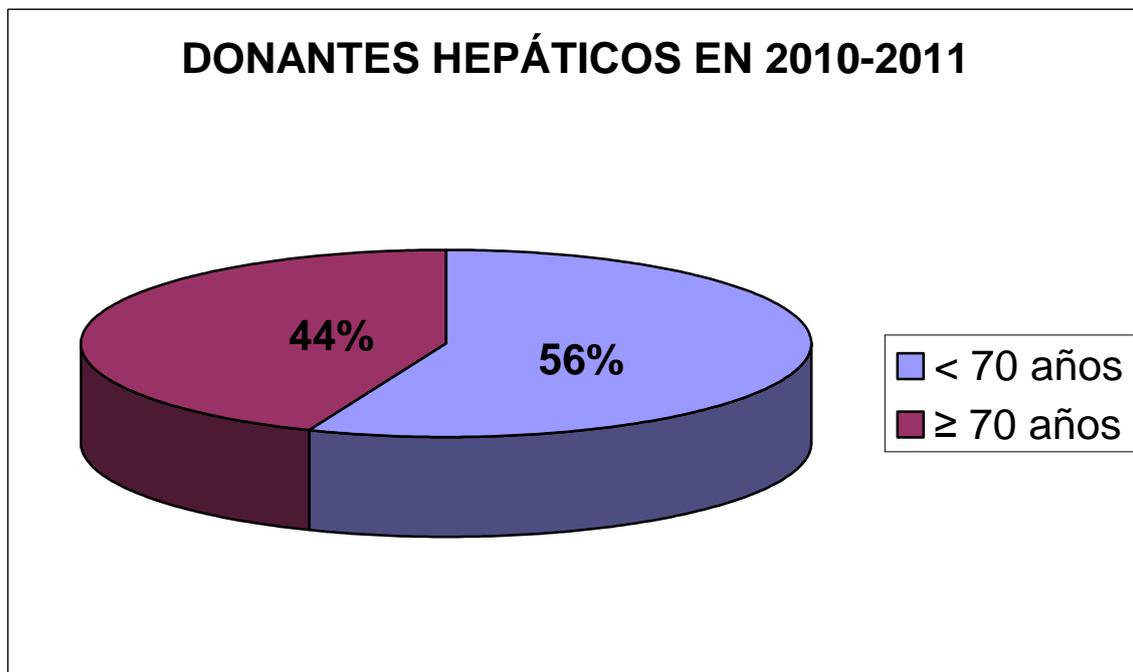


Figura 1. Porcentaje de donantes mayores y menores de 70 años.

En la figura 2 observamos que de los 96 trasplantes hepáticos realizados en 2010 y 2011, el 26% provenían de donantes ≥ 70 años.

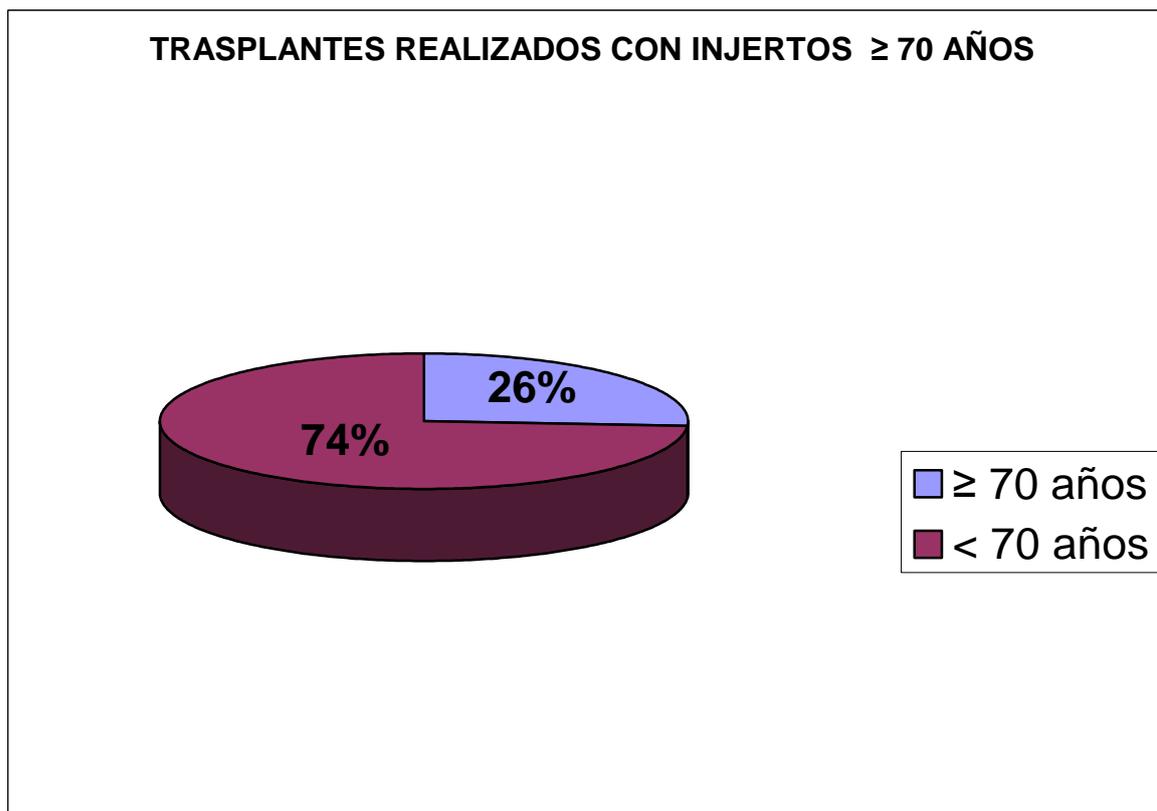


Figura 2. Porcentaje de trasplantes con donantes mayores de 70 años.

En 2010 y 2011 se realizaron 62 biopsias hepáticas en donantes mayores de 69 años⁸. En el Hospital Ramón y Cajal solamente se biopsian hígados mayores de 69 años, cuando existen sospechas de alteraciones microscópicas importantes. Sin embargo todos los hígados provenientes de donantes mayores de 79 años son biopsiados.

En la tabla 2 aparece el número de hígados válidos según la edad, en números absolutos.

Tabla 2 Donantes válidos			
Año	≥ 70 años	< 70 años	Total
2010	16	54	70
2011	20	51	71
Total	36	105	141

En 2010 y 2011 se realizaron en total 62 biopsias en donantes mayores de 69 años.

La figura 3 muestra cuantos hígados fueron válidos después de ser biopsiados.

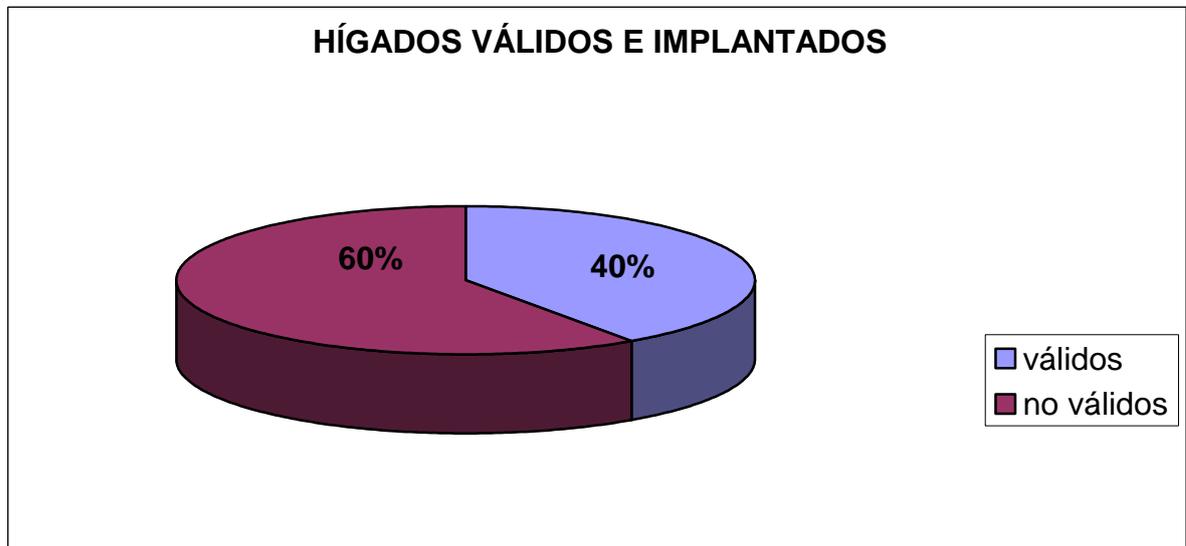


Figura 3. Porcentaje de hígados válidos e implantados tras realizar la biopsia de donantes mayores de 69 años.

El análisis de los resultados de las biopsias de los hígados implantados demostró que en el 39% de los casos las muestras eran normales; el 8% de las biopsias presentaban infiltrados inflamatorios; en el 17% aparecía esteatosis < del 15%; otras 22% tenían arteriopatías leves o moderadas y un 5% presentaban fibrosis leve o moderada.

Tabla 3				
Principal hallazgo histológico de cada biopsia de hígados implantados en 2010-2011 (nº absolutos)				
Sin alteraciones relevantes (Normales)	Infiltrados inflamatorios	Esteatosis	Arteriopatías	Fibrosis
14	3	6	8	5

Principales hallazgos histológico en los hígados implantados

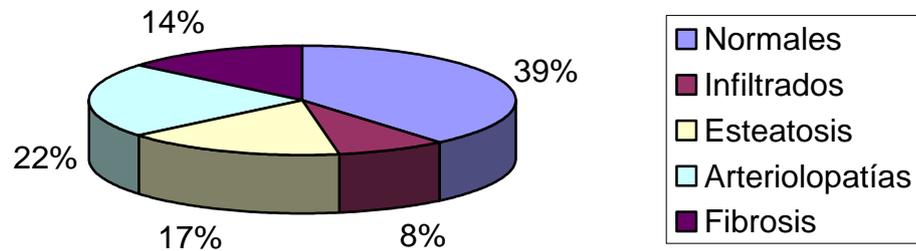


Figura 4 Distribución de los principales hallazgos histológicos en cada biopsia de los hígados implantados.

La tabla 4 describe los hallazgos histológicos en cada una de las biopsias de los hígados implantados provenientes de donantes de edad ≥ 70 años

Tabla 04	
Edad	Resultados de las biopsias de los hígados implantados.
74	Tejido hepático con ectasia leve centrozonal, ampliación fibrosa portal con fibrosis periductal y leve esteatosis microvesicular del 5-10%
85	Tejido hepático con moderada congestión centrozonal
73	Sin alteraciones relevantes
87	Tejido hepático de arquitectura conservada, que muestra una esteatosis menor del 2% y ligera arteriopatía, así como otros cambios histológicos en relación con la edad del paciente, no significativos
87	Tejido hepático con arteriopatía fibroobliterativa leve-moderada. Ligera fibrosis portal
82	Tejido hepático con leves cambios congestivos, sin otras alteraciones
72	Tejido con esteatosis mixta parcheada de localización preferentemente periportal del 20% aproximadamente. Sin otras alteraciones relevantes.
83	Parénquima hepático de arquitectura conservada, sin fibrosis ni infiltrados relevantes. Esteatosis macroglobular inferior al 2%.
75	Sin alteraciones relevantes
71	Sin alteraciones relevantes

78	Tejido hepático con leve engrosamiento fibrointimal de estructuras vasculares de naturaleza arterial y leve ampliación fibrosa portal.
81	Tejido hepático con arquitectura conservada, esteatosis de menos del 5%, leve infiltrado inflamatorio crónico portal y ligera congestión perivenular parcheada. Sin signos de isquemia.
70	Tejido con moderada arteriopatía fibroobliterativa, leve fibrosis portal y mínima esteatosis microglobular.
76	Tejido con arquitectura conservada, ausencia de fibrosis e infiltrados inflamatorios e mínimo engrosamiento fibrointimal
71	Sin alteraciones relevantes
78	Tejido hepático de arquitectura conservada e leve engrosamiento fibroso de paredes arteriales.
78	Sin alteraciones relevantes
75	Sin alteraciones relevantes
79	Tejido hepático con leve engrosamiento portal y leve disminución das luces.
87	Tejido hepático con leve refuerzo fibroso central, sin necrosis hepatocelular. Infiltrado inflamatorio portal leve de predominio linfocitario y subcapsular. No se identifica esteatosis.
78	Espacios portas con leve arteriopatía y sin otras alteraciones significativas.
76	Sin alteraciones relevantes
76	Tejido hepático con moderada arteriopatía fibroobliterativa, de arquitectura conservada y sin otros signo relevantes.
82	Sin alteraciones relevantes
85	Sin alteraciones relevantes
84	Tejido hepático con leve arteriopatía fibrointimal, sin otras alteraciones.
78	Tejido hepático con leve engrosamiento fibrointimal de estructuras vasculares de naturaleza arterial
79	Sin alteraciones relevantes
78	Tejido con arquitectura conservada y leves signos de arteriopatía
75	Tejido hepático con moderada congestión centrozonal, sin otras alteraciones
84	Sin alteraciones relevantes
72	Tejido con leve engrosamiento fibroso de paredes arteriales
72	Tejido hepático con leve arteriopatía fibrointimal, sin otras alteraciones.
71	Sin alteraciones relevantes
86	Tejido hepático con moderados cambios congestivos centrozonales, sin otras alteraciones
77	Sin alteraciones relevantes

Los antecedentes personales de los donantes de los hígados implantados se reseñan en la tabla 5 y en la figura 5.

TABLA 05	
Antecedentes clínicos de los donantes \geq de 70 años de hígados implantados	
Edad	
74	Asma, AVC H en 2010, HBP
85	Epilepsia, cardiopatía, pólipos gástricos
73	Sin antecedentes relevantes
87	Sin antecedentes relevantes
87	Hernia de hiato, marcapasos, trombocitopenia leve
82	TCE en 2001, depresión, úlcera duodeno, infarto cerebral de pequeño vaso
72	Obesidad, dislipemia, hernia hiato
83	Sin antecedentes relevantes
75	CA de próstata, prostatectomía en 2007, IAM en 2003, Hepatitis A en la infancia
71	Sin antecedentes relevantes
78	Sin antecedentes relevantes
81	HTA, DM II, ictus previos
70	Sin antecedentes relevantes
76	Sin antecedentes relevantes
71	AVC I > 4 años
78	Fumador, celíaco, anemia megaloblástica
78	HTA
75	Sin antecedentes relevantes
79	HTA, DM, IAM, hipercolesterolemia
87	HTA, Infarto cerebral
78	DM, IAM, Hepatitis A en la infancia
76	HTA, hipercolesterolemia, HBP
76	IAM
82	Sin antecedentes relevantes
85	Sin antecedentes relevantes
84	HTA, DM
78	DM II, HTA, IC, IRC, previos, Rectorragia
79	FA, Marcapaso
78	HTA, Ex-fumador hace 20 años, DM II, CA baso celular extirpado
75	HTA, IAM, FA
84	Sin antecedentes relevantes
72	HTA, EPOC, cardiopatía
72	FA paroxística
71	HTA, hipercolesterolemia
86	HTA, HBP
77	HBP, artritis, DM

HBP: Hipertrofia Benigna de Próstata CA: Cáncer
DM: Diabetes Mellitus HTA: Hipertensión Arterial
IAM: Infarto Agudo de Miocárdio TCE: Traumatismo craneoencefálico
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
AVCA: Accidente Vascular Cerebral Agudo

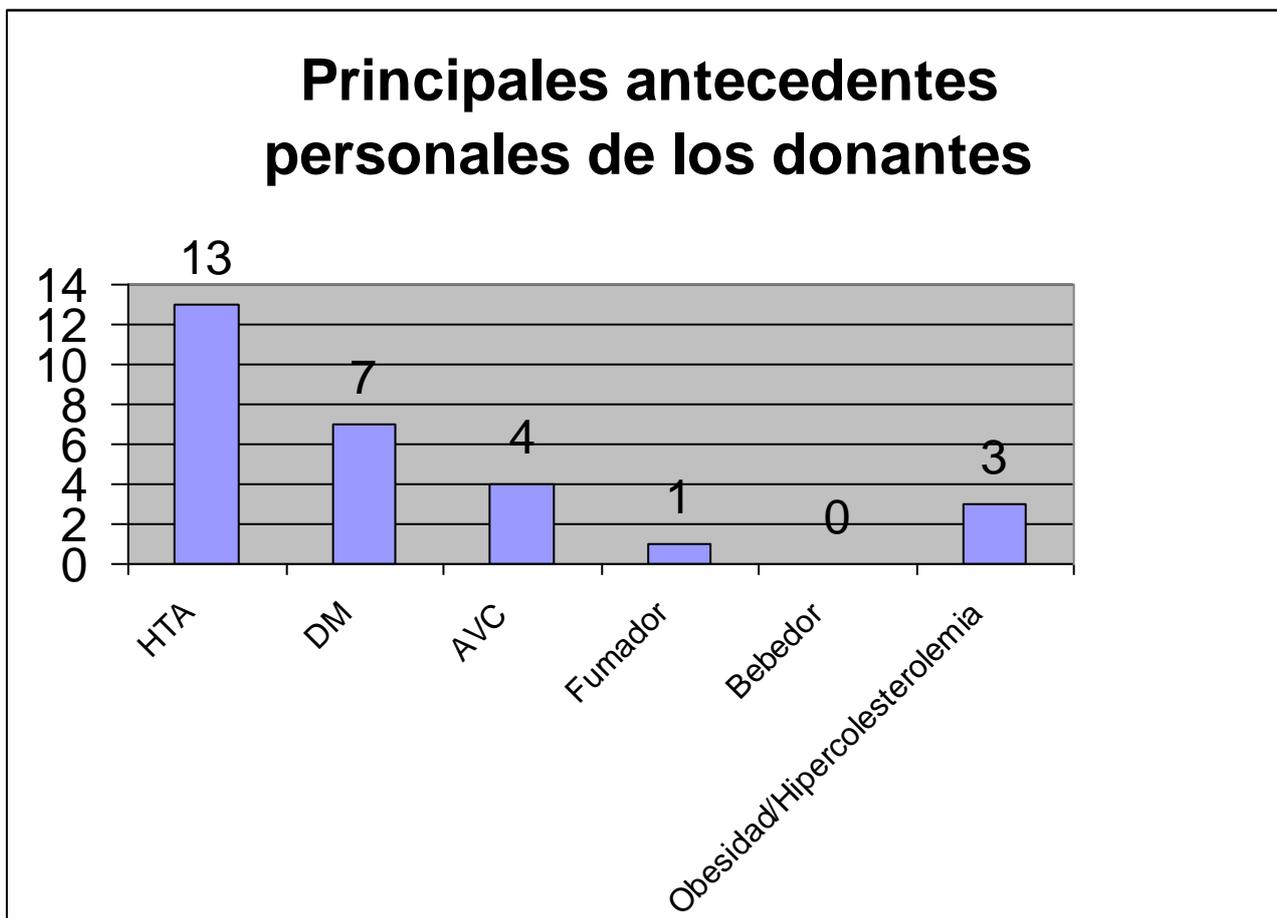


Figura 5 Distribución de los principales antecedentes personales en los donantes de los hígados implantados.

La tabla 6 correlaciona los antecedentes clínicos e histológicos de los donantes cuyas biopsias hepáticas fueron analizadas.

TABLA 06		
Antecedentes clínicos y correlación con la histología		
Edad	Antecedentes clínicos	Hallazgos histológicos
74	Asma, AVCA en 2010, HBP	Tejido hepático con ectasia leve centrozonal, ampliación fibrosa portal con fibrosis periductal y leve esteatosis microvesicular del 5-10%
85	Epilepsia, cardiopatía, pólipos gástricos	Tejido hepático con moderada congestión centrozonal
73	Sin antecedentes relevantes	Sin alteraciones relevantes
87	Sin antecedentes relevantes	Tejido hepático de arquitectura conservada, que muestra una esteatosis menor del 2% y ligera arteriopatía, así como otros cambios histológicos en relación con la edad del paciente, no significativos
87	Hernia de hiato, marcapasos, trombocitopenia leve	Tejido hepático con arteriopatía fibroobliterativa leve-moderada. Ligera fibrosis portal
82	TCE en 2001, depresión, úlcera duodeno, infarto cerebral de pequeño vaso	Tejido hepático con leves cambios congestivos, sin otras alteraciones
72	Obesidad, dislipemia, hernia hiato	Tejido con esteatosis mixta parcheada de localización preferentemente periportal del 20% aproximadamente. Sin otras alteraciones relevantes.
83	Sin antecedentes relevantes	Parénquima hepático de arquitectura conservada, sin fibrosis ni infiltrados relevantes. Esteatosis macroglobular inferior al 2%.
75	CA de próstata, prostatectomía en 2007, IAM en 2003, Hepatitis A en la infancia	Sin alteraciones relevantes
71	Sin antecedentes relevantes	Sin alteraciones relevantes
78	Sin antecedentes relevantes	Tejido hepático con leve engrosamiento fibrointimal de estructuras vasculares de naturaleza arterial y leve ampliación fibrosa portal.
81	HTA, DM II, ictus previos	Tejido hepático con arquitectura conservada, esteatosis de menos del 5%, leve infiltrado inflamatorio crónico portal y ligera congestión paravenular parcheada. Sin signos de isquemia.

70	Sin antecedentes relevantes	Tejido con moderada arteriopatía fibroobliterativa, leve fibrosis portal y mínima esteatosis microglobular.
76	Sin antecedentes relevantes	Tejido con arquitectura conservada, ausencia de fibrosis e infiltrados inflamatorios e mínimo engrosamiento fibrointimal
71	AVC I > 4 anos	Sin alteraciones relevantes
78	Fumador, celíaco, anemia megaloblástica	Tejido hepático de arquitectura conservada e leve engrosamiento fibroso de paredes arteriales.
78	HTA	Sin alteraciones relevantes
75	Sin antecedentes relevantes	Sin alteraciones relevantes
79	HTA, DM, IAM, hipercolesterolemia	Tejido hepático con leve engrosamiento portal y leve disminución das luces.
87	HTA, Infarto cerebral	Tejido hepático con leve refuerzo fibroso central, sin necrosis hepatocelular. Infiltrado inflamatorio portal leve de predominio linfocitario y subcapsular. No se identifica esteatosis.
78	DM, IAM, Hepatitis A en la infancia	Espacios portas con leve arteriopatía y sin otras alteraciones significativas.
76	HTA, hipercolesterolemia, HBP	Sin alteraciones relevantes
76	IAM	Tejido hepático con moderada arteriopatía fibroobliterativa, de arquitectura conservada y sin otros signo relevantes.
82	Sin antecedentes relevantes	Sin alteraciones relevantes
85	Sin antecedentes relevantes	Sin alteraciones relevantes
84	HTA, DM	Tejido hepático con leve arteriopatía fibrointimal, sin otras alteraciones.
78	DM II, HTA, IC, IRC, previos, Rectorragia	Tejido hepático con leve engrosamiento fibrointimal de estructuras vasculares de naturaleza arterial
79	FA, Marcapaso	Sin alteraciones relevantes
78	HTA, Ex-fumador hace 20 años, DM II, CA basocelular extirpado	Tejido con arquitectura conservada y leves signos de arteriopatía
75	HTA, IAM, FA	Tejido hepático con moderada congestión centrozonal, sin otras alteraciones
84	Sin antecedentes relevantes	Sin alteraciones relevantes
72	HTA, EPOC, cardiopatía	Tejido con leve engrosamiento fibroso de paredes arteriales
72	FA paroxística	Tejido hepático con leve arteriopatía fibrointimal, sin otras alteraciones.
71	HTA, hipercolesterolemia	Sin alteraciones relevantes
86	HTA, HBP	Tejido hepático con moderados cambios congestivos centrozonales, sin otras alteraciones
77	HBP, artritis, DM	Sin alteraciones relevantes

En la tabla 7 se observa el perfil de los donantes en cuanto a la edad y de los receptores de injertos hepáticos ≥ 70 años en cuanto a sus antecedentes.

Tabla 7		
Perfil de los donantes y receptores X enfermedades de los receptores		
Edad donante	Edad receptor	enfermedad receptores
74	59	Trombosis arteria hepática
85	46	Cirrosis Vírus C + etilismo
73	49	Cirrosis Vírus C
87	49	Cirrosis Vírus C
87	47	Síndrome metabólica + Etilico
82	41	Hepatitis Fulminante
72	54	Cirrosis Vírus C + Hepatocarcinoma
83	54	Cirrosis Vírus C + Hepatocarcinoma
75	56	Cirrosis Etilica + Hepatocarcinoma
71	61	Cirrosis B + Hepatocarcinoma
78	61	Síndrome metabólica + Etilico
81	56	Cirrosis Vírus C + Hepatocarcinoma
70	67	Cirrosis Vírus C + Hepatocarcinoma
76	68	Cirrosis Vírus C
71	56	Cirrosis Vírus C + etilismo
78	55	Cirrosis Vírus C + Hepatocarcinoma
78	47	Enfermedad poliquística hepática
75	57	Cirrosis Biliar Secundaria
79	41	fallo primario del injerto
87	59	Cirrosis Vírus C + HIV
78	68	Cirrosis Etilica
76	49	Cirrosis Vírus C + Etilismo
76	50	Cirrosis Vírus C + B + HIV
82	53	Cirrosis Etilica + Hepatocarcinoma
85	61	Cirrosis Vírus C
84	51	Cirrosis Vírus C + Etilismo
78	65	Cirrosis Etilica
79	53	Hepatocarcinoma
78	47	Cirrosis Vírus C + Etilismo + Hepatocarcinoma
75	52	Ductopenia idiopática del adulto
84	66	Cirrosis Etilica + Hepatocarcinoma
72	40	Cirrosis Vírus C + Etilismo
72	49	Cirrosis Vírus C + Etilismo + Hepatocarcinoma + HIV

71	58	Cirrosis Vírus C + Hepatocarcinoma
86	45	Cirrosis Vírus C + HIV
77	66	Vírus C + Enfermedad de Wilson

Discusión

En Brasil, aunque no se dispone de datos absolutamente fiables, en los últimos dos años unas 102 extracciones hepáticas provenían de donantes ≥ 70 años. Comparativamente en España y más concretamente en el hospital Ramón y Cajal el 44% de los hígados extraídos provenían de donantes ≥ 70 años y el 60% de ellos fueron considerados válidos tras ser examinados microscópicamente.

Brasil está despuntando en el escenario mundial en el área de los trasplantes de órganos y tejidos, ya que posee el mayor sistema público de trasplantes del mundo.

Con una población de más de 190.000.000 de habitantes y una lista de espera para trasplante hepático de más de 3.000 individuos (entre activos e inactivos), cada vez se necesitan más donantes.

En 2011, Brasil tuvo 11 donantes por millón de población¹⁰. Éste número parece ser insuficiente para la creciente demanda de órganos y tejidos³.

En el año 2011 se notificaron en Brasil 7.238 muertes encefálicas, pero el 72% de ellas no lograron convertirse en donantes. Las principales causas de fracaso de las donaciones fueron las negativas familiares seguidas de problemas en el mantenimiento de los donantes y finalmente las contraindicaciones médicas para la donación^{3,10}.

En la figura numero 6, aparecen el número de muertes encefálicas por millón de población y el porcentaje de donantes perdidos

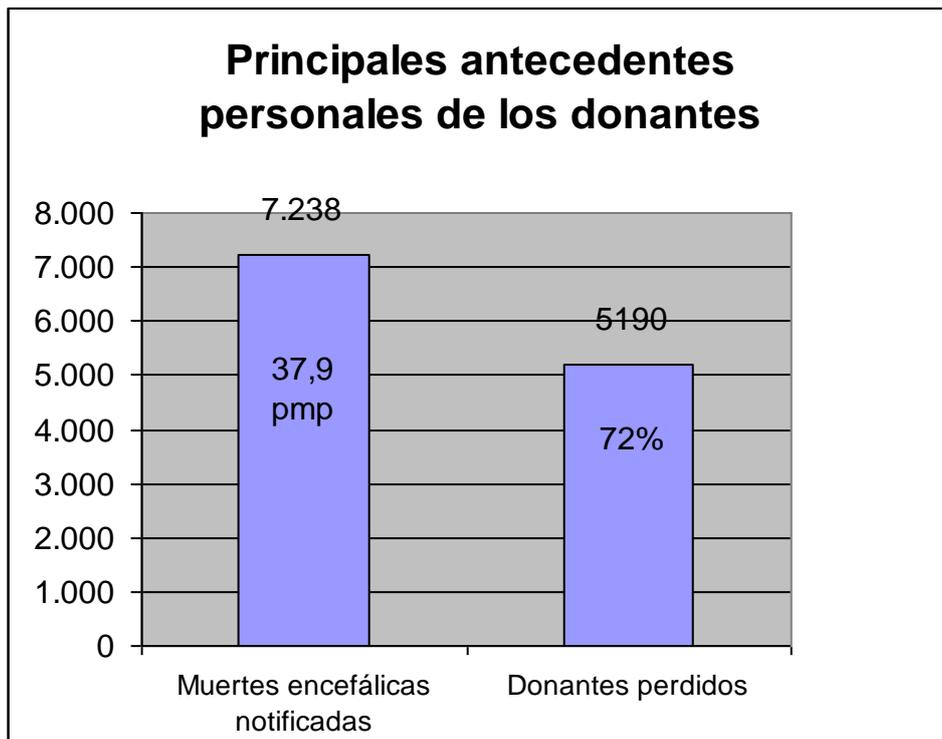


Figura 6. Muertes encefálicas y donantes perdidos.

Dentro de las contraindicaciones médicas para la aceptación de donantes, la edad parece ser una importante causa de descarte de los donantes³.

La figura 07 muestra los donantes por franjas etarias en Brasil:

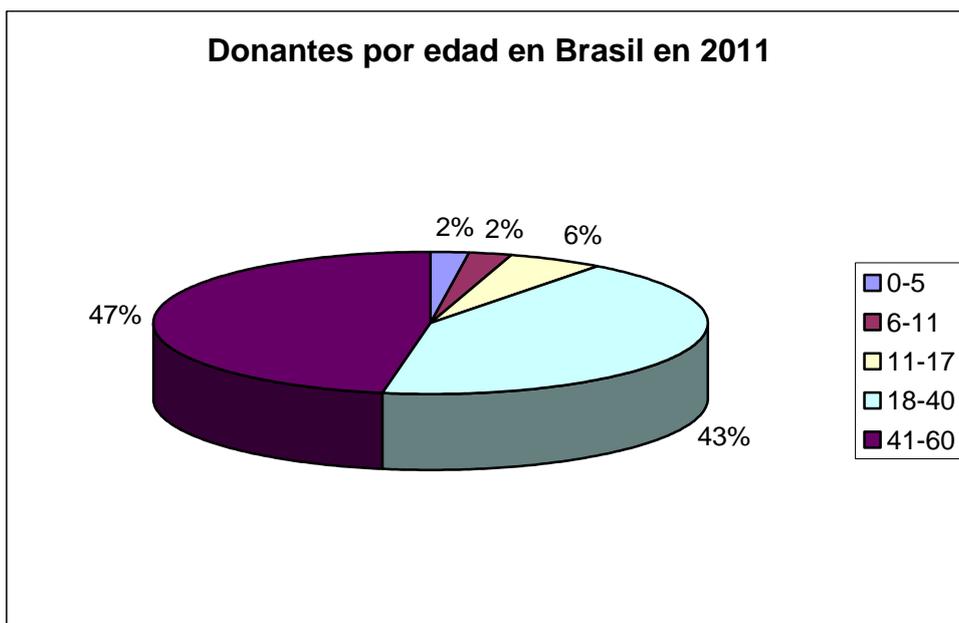


Figura 7. Donantes Brasileños por franja etaria en 2011.

En el Estado de Sao Paulo, que es el segundo mayor estado brasileño en número de donantes reales multiorgánicos tras el Estado de Santa Catarina, apenas el 6% de los donantes del año 2011 fueron mayores de 65 años¹⁰.

Este dato hace sospechar que muchos donantes que se podrían utilizar en Brasil están siendo rechazados por la edad.

En la figura 8 se muestra los donantes estudiados en el Estado de Sao Paulo en el año 2011, según la edad.

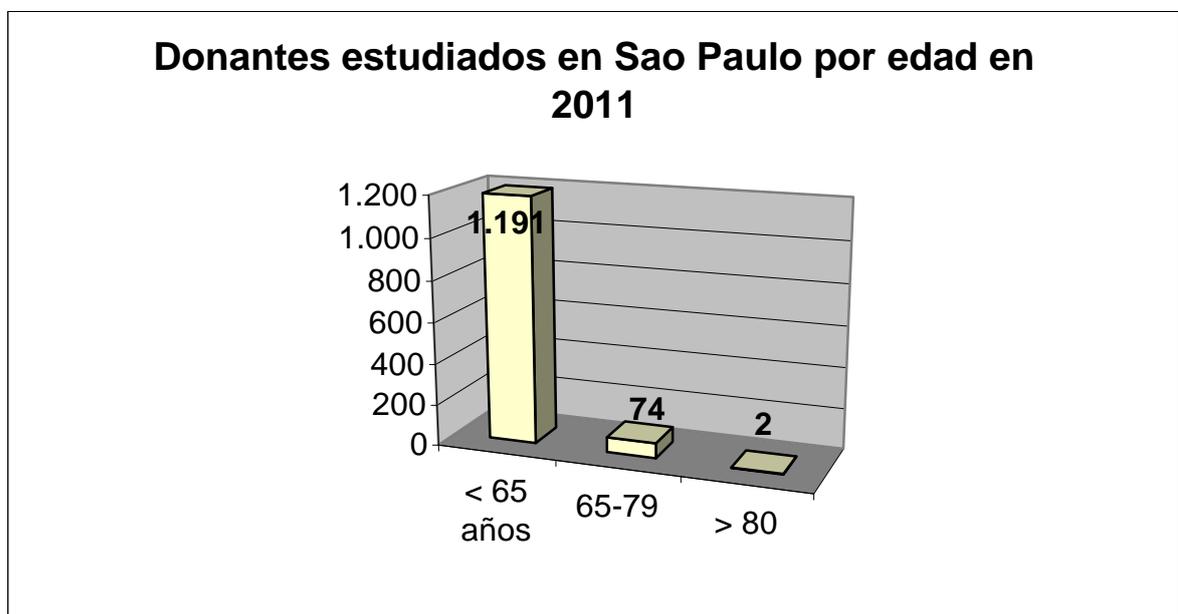


Figura 8. Donantes valorados en Sao Paulo por edad en 2011.

Basándonos en la experiencia del Hospital Ramón y Cajal de Madrid donde los donantes añosos son cuidadosamente valorados como potenciales donantes y además la facilidad para realizar biopsias hepáticas aumenta la seguridad necesaria a la hora de utilizar los hígados provenientes de donantes de edad avanzada^{11,12,13}, esta tesina pretende recomendar que todos los donantes potenciales brasileños con edad ≥ 70 años, sean considerados para donación principalmente de hígado ya que este órgano parece ser muy

apropiado para la utilización en trasplantes de donantes añosos puesto que las alteraciones fisiopatológicas son mínimas en personas sanas¹¹ y sorprendentemente pequeñas en donantes mayores de 70 años seleccionados.

La literatura médica señala que el uso de injertos hepáticos de donantes añosos pueden ser satisfactorios para un grupo selecto de pacientes^{11,12,13}.

En la figura 9 se representa la relación entre la edad de los donantes de los injertos de ≥ 70 años y la edad de los receptores de los hígados.

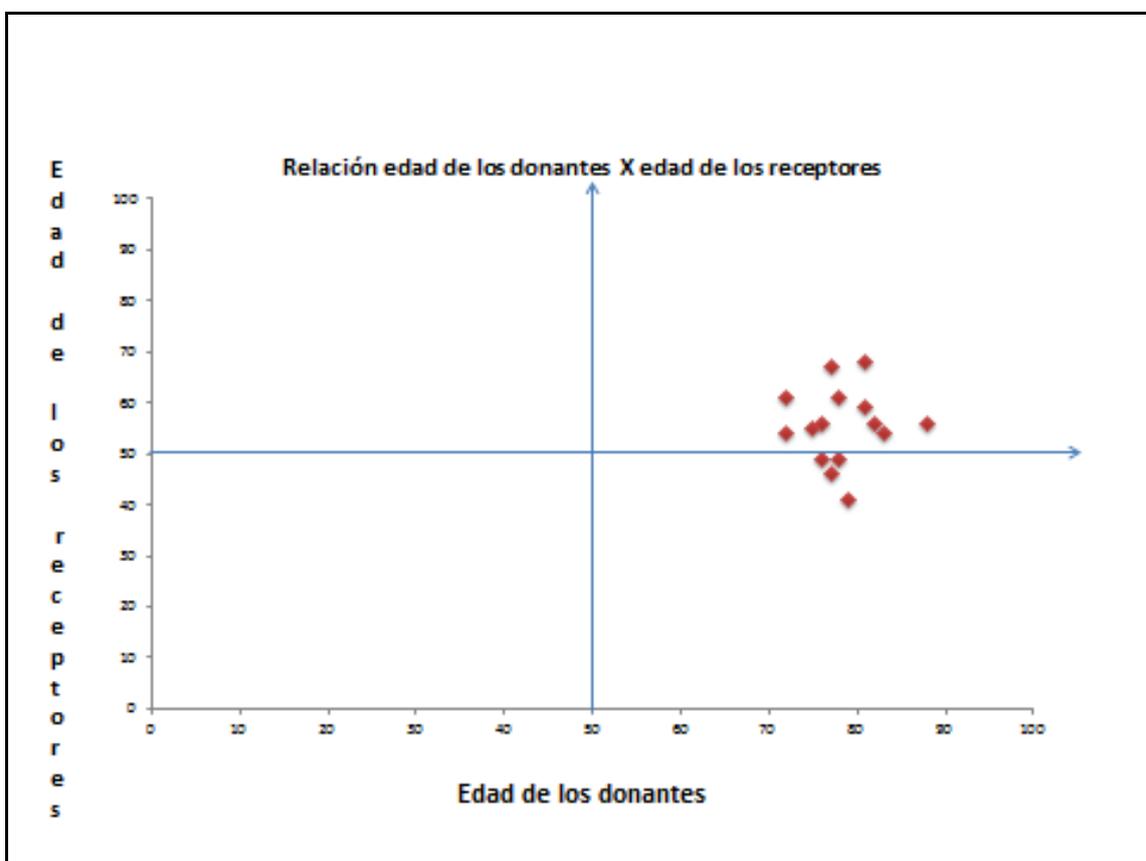
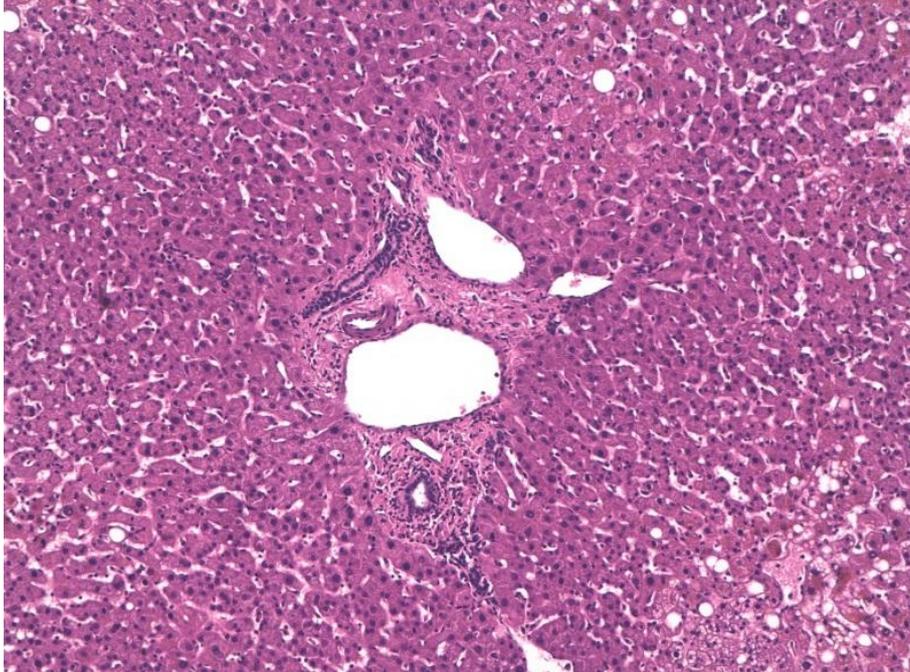


Figura 9. Relación de edad entre donantes y receptores.

Para finalizar, a continuación se presenta la imagen de la biopsia del hígado de una donante de 87 años, cuyo hígado fue implantado en una

receptora de 63 años, ex bebedora, y que presenta un excelente aspecto microscópico, incluso con poca lipofuscina visible.



Conclusiones:

A pesar de los cambios fisiopatológicos que suceden inevitablemente con la edad avanzada, una vez estudiados los antecedentes personales y los resultados de las biopsias de los donantes de hígados considerados válidos e implantados cuya edad era mayor de 69 años se demuestra que es factible utilizar estos injertos.

Los pacientes mayores de 69 años pueden donar el hígado.

Aunque la utilización de órganos de donantes añosos, no sea la principal estrategia para aumentar el número de donantes en Brasil, si puede ayudar a aumentar aproximadamente en un 10% el número de trasplantes en este país³.

La biopsia hepática es un procedimiento relativamente simple, barato y accesible en los principales hospitales generadores de donantes en Brasil.

La biopsia hepática debería ser rutinariamente utilizada en Brasil para garantizar la adecuada validación de hígados de donantes dudosos, en los que el análisis macroscópico no sea suficiente o deje dudas que precisen ser aclaradas.

Consideración final

Ninguna estrategia para el aumento del número de trasplantes o forma de distribución de los órganos donados es la mejor o la mas justa, si la búsqueda de esos órganos, con todos los esfuerzos necesarios para ello, no fuese la mejor. (frase adaptada del Dr. Valter Duro Garcia – médico nefrólogo brasileño).

Bibliografia

1. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.44 n.2 São Paulo Apr/June 1998, disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301998000200011>.
2. Garcia V.D; Abud Filho M.; Neuman J.; Pestana J.O.M Transplante de Órgãos e Tecidos. 2ª ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006.
3. Memória de dados Ministério da Saúde – Dados disponíveis em www.saude.gov.br/portaltransplantes e www.datasus.gov.br
4. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993 Apr; 55(4):807-13.
5. Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. Disponível em: <http://www.sethepatico.org> y <http://www.ont.es>.
6. Dados da CNCDO/SP disponíveis em <http://www.saude.sp.gov.br>.
7. Associação Brasileira dos Transplantados de Fígado e Portadores de Doenças Hepáticas. Notícias: transplantes de fígado. <http://www.transpatica.org.br/noticia> (acessado em 26/fev/2011).
8. Registros Hospital Ramón y Cajal, Coordinación de Trasplantes, acesso em 2010-2011.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. “Pesquisa da Assistência Médico-Sanitária”, 2002.
10. Registro Brasileiro de Transplantes – ABTO 2011.
11. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3851-4.
12. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl* 2003;9:1174-80.
13. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006;243:748-53; discussion 53-5.