

## Estrategias para mejorar la obtención de injertos hepáticos en pacientes añosos

J.A. Fernández, F.R. Segade y Evaristo Varo\*

Unidad de Trasplantes Abdominales, CHU Santiago de Compostela, A Coruña, España

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo para la fase final de la mayoría de las patologías que afectan al hígado.

En los últimos años hemos asistido a un incremento progresivo del número de pacientes que en las fases avanzadas de estas enfermedades ingresan en la lista de espera para someterse a un trasplante hepático. Según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), el número de pacientes en lista para trasplantes pasó de 743 pacientes en el año 1993 a 2.165 en el año 2007. Lamentablemente el número de trasplantes realizados, aunque también se ha visto incrementado en los últimos años (de 495 realizados en 1993 a 1.112 realizados en 2007), no ha seguido un crecimiento paralelo para poder hacer frente a las necesidades, de tal forma que a algunos de estos pacientes no les llegará a tiempo el trasplante, y fallecerán irremediablemente mientras estén en lista de espera.

Como soluciones a este acuciante problema se han contemplado varias posibilidades:

1. La utilización de injertos de donantes vivos, presentado por Raia, Strong y Broelsch en 1989, consiste en la obtención de un fragmento del hígado de un donante emparentado (generalmente en adultos el hígado derecho y en niños el hígado izquierdo), pero dadas sus connotaciones éticas y la no aceptable presentación de complicaciones en el donante hacen que esta opción vea muy limitado el número de injertos que se pueden obtener, incluso algunos grupos de trasplante que la habían puesto en marcha con gran esperanza han decidido abandonarla. En un estudio<sup>1</sup> de 335 pacientes consecutivos trasplantados el análisis multivariante mostró que la experiencia (número de casos) influye significativamente en el resultado, y la donación del hígado derecho así como la duración de la intervención en el donante fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones mayores en el donante.
2. El *split*, descrito por Bismuth y Pichlmayr en 1989, consiste en dividir 1 injerto hepático para obtener 2 injertos (generalmente el hígado derecho para un adulto y el hígado izquierdo para un niño), dado que no todos los hígados pueden dividirse (tan sólo en torno a un 30%) y su complejidad técnica tampoco es una solución definitiva al problema<sup>2-4</sup>.
3. El trasplante "dominó", que consiste en la utilización del hígado extraído al paciente para utilizarlo como injerto en otro paciente, sólo es posible en indicaciones muy limitadas, como es el caso de la polineuropatía amiloidótica familiar.
4. La utilización de donantes en muerte cardíaca no es una idea nueva. De hecho, el primer trasplante hepático realizado con éxito en 1967 fue realizado con un donante de este tipo. Posteriormente, con el desarrollo de los criterios diagnósticos de muerte cerebral por el Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death<sup>5</sup>, en 1968, hubo una transición, y la mayoría de los donantes pasaron a ser donantes en muerte cerebral<sup>6</sup>. Es ahora que este grupo de donantes no pueden abastecer la amplia lista de espera cuando nuevamente intenta reabrir la vía de la donación en muerte cardíaca. Esta opción, que supone tan sólo un 2% del número total de trasplantes realizados entre el año 2000 y el 2004 en Estados Unidos, a pesar de incrementarse el número de injertos obtenidos de este tipo de donantes de 39 en el año 2000 a 174 en el 2004, conlleva además un riesgo significativamente elevado de fallo del injerto. Así, el riesgo relativo ajustado de fallo del injerto utilizando donantes en muerte cardíaca es un 85% más alto que para los donantes en muerte cerebral (*odds ratio* [OR]: 1,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,51-2,26;  $p < 0,001$ ). Las tasas de supervivencia del injerto a 3 meses, 1 año y 3 años fue del 83, 70,1 y 60,5% para los donantes en muerte cardíaca frente al 89,2, 83 y 75% para aquellos en muerte cerebral<sup>7</sup>.
5. El xenotrasplante, que supondría una fuente ilimitada de órganos y que por tanto podría ser la solución definitiva, plantea el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de los animales al hombre (xenozoonosis), abriendo un debate ético notorio<sup>8</sup> que, no obstante, algunos centros con programas previos de xenotrasplante continúan contemplando, quizás para situaciones de emergencia, ante la necesidad de órganos vitales y como situación transitoria, hasta la aparición de un órgano humano para poder salvar la vida del paciente. A pesar de todo, está siendo actualmente una vía abandonada.
6. La utilización de donantes denominados "marginales" supone la optimización de los recursos existentes en cuanto a la utilización de injertos cadavéricos para los que se han ampliado los criterios de donación e incluyen: edad  $> 59$  años, índice de masa corporal  $> 34,9$  kg/m<sup>2</sup>, alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa  $> 500$ , bilirrubina  $> 2$ , Na sérico  $> 170$ , reactividad para virus de la hepatitis B y C (VHC) y virus linfotrópico humano de células, donantes en parada cardíaca, isquemia fría  $> 12$  h, estancia en unidad de cuidados intensivos  $> 5$  días, utilización de 3 o más vasopresores simultáneos, abuso de alcohol, antecedentes de cáncer (no cutáneo), meningitis o bacteriemia activa, politraumatizados<sup>9-12</sup>. La controversia que se plantea aquí es a qué pacientes deben ir destinados estos injertos, a aquellos que están en la cabeza de la lista o a los que tienen un MELD (*model for end-stage liver disease*) más bajo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Evaristo.Varo.Perez@sergas.es (E. Varo).

A pesar de todas estas estrategias, en Estados Unidos hay 17.000 candidatos a trasplante hepático en lista de espera y unos 2.000 candidatos fallecen en lista anualmente sin la oportunidad de ser trasplantados.

### Influencia de la edad en la supervivencia postrasplante hepático. Experiencia del Hospital Clínico de Santiago de Compostela

#### Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de cohortes incluyendo a todos los pacientes sometidos a trasplante hepático en la Unidad de Trasplantes Abdominales del Hospital Clínico de Santiago entre julio de 1994 y diciembre de 2003.

Durante este período recibieron un primer trasplante 388 pacientes. Se realizó un seguimiento hasta su muerte, retrasplante o hasta el final del estudio en abril de 2005. El tiempo medio de seguimiento fue de  $1.307 \pm 985$  días. Al final del estudio el tiempo medio transcurrido desde el trasplante fue de  $6 \pm 2,6$  años.

La edad media de los receptores fue de  $51 \pm 12$  años (5-69 años). El 75% fueron varones ( $n = 291$ ). Las principales indicaciones de trasplante fueron: cirrosis alcohólica ( $n = 235$ ), cirrosis por virus C ( $n = 81$ ), hepatocarcinoma ( $n = 78$ ).

El estadio funcional se valoró por la escala *Child-Plug* (28,3% A, 42% B, 25,2% C).

La estancia media en lista de espera fue de  $126,5 \pm 172$  días (0-1.000 días).

La técnica quirúrgica fue el trasplante ortotópico con "piggy-back", con una duración media de  $7,31 \pm 1,86$  h, con un consumo medio de hemoderivados de  $9,75 \pm 9,64$  concentrados de hemáties;  $1,29 \pm 3$  concentrados de plaquetas y  $15,6 \pm 8,9$  unidades de plasma.

El protocolo de inmunodepresión incluyó triple terapia con anticalcineurínicos (41% ciclosporina, 47% tacrolimus) más azatioprina o micofenolato y esteroides. En pacientes con insuficiencia renal se utilizaron dosis bajas de tacrolimus y anticuerpos monoclonales anti-CD25 (daclizumab o baxilisimab). En el rechazo agudo se utilizaron diversas estrategias: bolos de metilprednisolona, cambio de ciclosporina a tacrolimus o tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-CD3 OKT3 o anticuerpo policlonal, globulina antitímocítica.

La edad media de los donantes fue de  $48 \pm 20,3$  años, considerándose de edad avanzada a los mayores de 60 años (32,9%;  $n = 128$ ). En el 16% fue mayor de 70 años ( $n = 61$ ).

El 66% fueron varones. La causa más frecuente de muerte cerebral fue el traumatismo craneoencefálico en los donantes jóvenes (42,3%) y el accidente cerebrovascular en los de edad avanzada (79,7%).

Se realizó biopsia hepática en el 24% ( $n = 93$ ).

La adjudicación de los órganos se realizó por orden de lista de espera, según compatibilidad sanguínea, tamaño de órgano, peso y talla del receptor. No se consideró la etiología de la enfermedad hepática ni el estadio funcional del receptor.

En el seguimiento se obtuvieron datos de la supervivencia global de la serie y en las diferentes hepatopatías en función de la edad del donante. Se analizaron factores como el sexo del donante y del receptor, el estadio funcional del receptor, el tiempo de isquemia fría y el tratamiento inmunodepresor. Finalmente se registraron las complicaciones infecciosas, vasculares, biliares y los episodios de rechazo.

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10 (Microsoft, Chicago).

El estudio de supervivencia se valoró mediante curvas de supervivencia siguiendo el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores con una  $p < 0,05$ .

#### Resultados

La supervivencia global de los pacientes trasplantados fue del 68%, con una supervivencia al año del 81,7%, a los 3 años del 72,7% y a los 5 años del 62,9% (fig. 1).

La edad del donante  $> 60$  años no se asoció a un descenso en la supervivencia global a corto o largo plazo (el 69,5 frente al 67,3%;  $p > 0,05$ ). En cambio, la edad del receptor  $> 60$  años se asoció a una menor supervivencia a 3 y a 5 años (el 64,3 frente al 75,8%;  $p < 0,05$  y el 51,9 frente al 66,5%;  $p = 0,06$ ).

La supervivencia en los pacientes trasplantados  $> 60$  años no se vio empeorada cuando el injerto era de un donante  $> 60$  años (el 68,3 frente al 60,5%;  $p < 0,05$ ). Además, cuando los receptores  $< 60$  años recibieron un injerto  $> 60$  años no hubo diferencias en la supervivencia (el 70,9 frente al 71%;  $p > 0,05$ ).

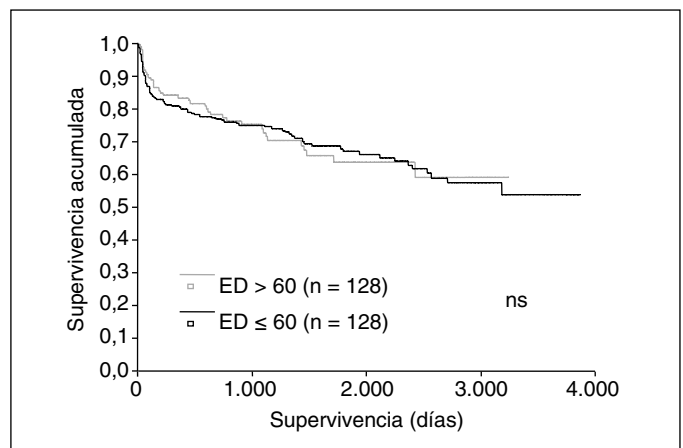
La asociación de donante y receptor  $> 60$  años no aumentó de forma significativa el riesgo de mortalidad (OR: 1,12; IC del 95%, 0,66-1,90;  $p > 0,05$ ).

Las mujeres tuvieron una supervivencia en la serie global menor que los varones (el 61,9 frente al 70,1%;  $p > 0,05$ ), a corto plazo (1 año: el 71,1 frente al 85,2%;  $p < 0,05$ ) y medio plazo (3 años: el 62,5 frente al 75,7%;  $p < 0,05$ ). En cambio no se observaron diferencias en la supervivencia en cuanto al sexo del receptor cuando recibieron un injerto de un donante  $> 65$  años (supervivencia de varones trasplantados con injertos  $> 65$  años, el 71,1 frente al 69,8%;  $p > 0,05$ ; supervivencia de mujeres trasplantadas con injertos  $> 65$  años, el 62,1 frente al 61,8%;  $p > 0,05$ ).

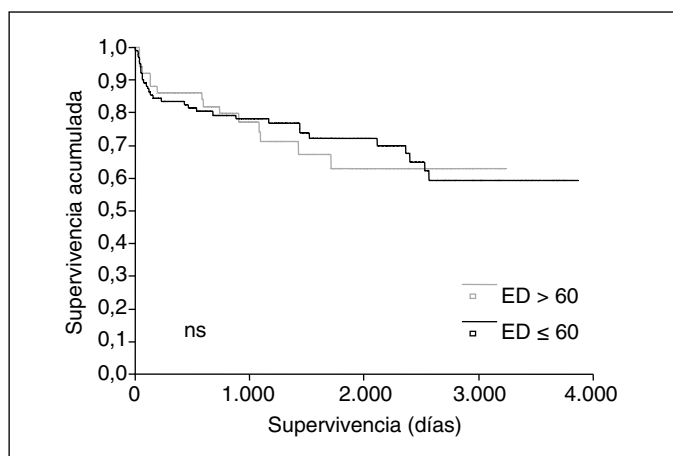
En los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica (fig. 2) ni la edad del donante ni la del receptor influyeron en la supervivencia. Se trasplantaron 55 pacientes (31,6%) con injertos de donantes  $> 60$  años con supervivencias a corto (1 año: el 87,3 frente al 82,4%;  $p > 0,05$ ) medio (3 años: el 76,9 frente al 74,3%;  $p > 0,05$ ) y largo plazo (5 años: el 70,8 frente al 67,6%;  $p > 0,05$ ).

No hubo diferencias en la supervivencia de los pacientes  $> 60$  años trasplantados con donantes mayores o menores de 60 años (el 64,7 frente al 71,4%;  $p > 0,05$ ), ni en la de los receptores  $< 60$  años trasplantados con injertos de donantes mayores o menores de 60 años (el 74,3 frente al 73,7%;  $p > 0,05$ ). Además, la combinación de donantes y receptores  $> 60$  años no aumentó el riesgo de mortalidad para esta indicación de trasplante (OR: 1,17; IC del 95%, 0,49-2,76;  $p > 0,05$ ).

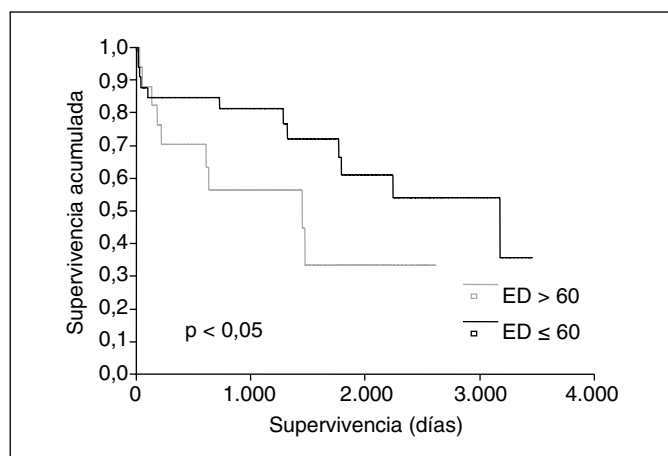
Cuando se analiza la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC (fig. 3), la edad del donante  $> 50$  años se comportó como un factor de riesgo de mortalidad (OR: 5,28; IC del 95%, 1,83-15,25). La supervivencia en los pacientes trasplantados por esta indi-



**Figura 1.** Influencia de la edad del donante (ED) en la supervivencia global postrasplante.



**Figura 2.** Influencia de la edad del donante (ED) en la supervivencia postrasplante por cirrosis alcohólica.



**Figura 3.** Influencia de la edad del donante (ED) en la supervivencia postrasplante por cirrosis por virus de la hepatitis C.

cación con injertos > 60 años fue significativamente menor tanto a corto (1 año: el 70,6 frente al 84,8%;  $p > 0,05$ ) medio (3 años: el 57,1 frente al 78,6%) o largo plazo (5 años: el 30 frente al 56,5%;  $p > 0,05$ ).

La supervivencia de los receptores trasplantados con donantes > 60 años fue menor, tanto en > 60 años (el 53,8 frente al 65,4%;  $p > 0,05$ ) como en < 60 años (el 33,3 frente al 60%;  $p > 0,05$ ). La combinación de donante y receptor ambos > 60 años aumentó el riesgo de mortalidad para esta indicación de trasplante (OR: 3,04; IC del 95%, 0,87-10,6;  $p > 0,05$ ).

En los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma (fig. 4) la edad del donante no se comportó como un factor de riesgo para el aumento de la mortalidad. La supervivencia a corto, medio o largo plazo en los pacientes con hepatocarcinoma que recibieron un injerto > 60 años fue mejor tanto en los < 60 años (el 92,3 frente al 82,8%, el 88,9 frente al 70%, el 75 frente al 50%;  $p > 0,05$ ) como en los > 60 años (el 93,7 frente al 75%, el 83,3 frente al 56,2%, el 62,5 frente al 28,6%;  $p > 0,05$ ).

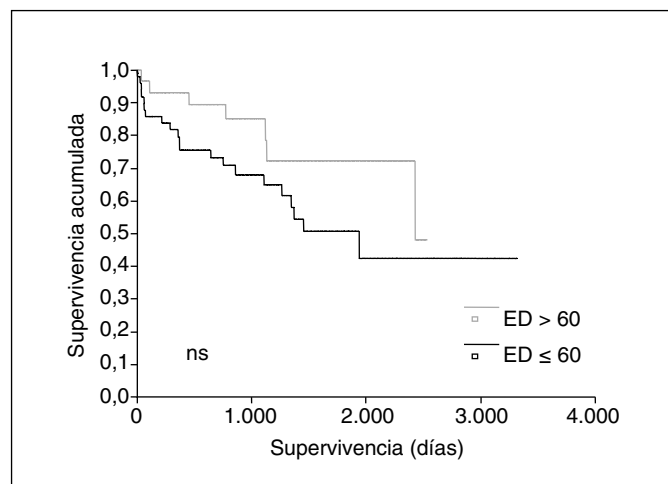
Se analizaron como complicaciones postrasplante (tabla 1) la no función primaria del injerto, el rechazo celular agudo, las complicaciones biliares, las complicaciones vasculares y las complicaciones infecciosas. Sólo en la incidencia de rechazo celular agudo se encontraron diferencias significativas, siendo mayor la tasa de rechazo en pacientes trasplantados con donantes < 60 años; para el resto de complicaciones no hubo diferencias significativas independientemente de la edad del donante.

## Discusión

La utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes de edad avanzada fue considerada una contraindicación a la donación por el temor a que una mala función del injerto pusiera en peligro el éxito del trasplante; pero se ha puesto de manifiesto, sin embargo, que el pronóstico del trasplante con la utilización de donantes añosos, sin asociación con otros factores de riesgo, no difiere en gran medida al de los trasplantes con donantes más jóvenes<sup>1-4</sup>, poniendo límites de edad para la donación cada vez más altos<sup>5,6</sup> y, en definitiva, no rechazando de manera rotunda un órgano exclusivamente por la edad.

En un estudio del Hospital Mount Sinai<sup>8</sup>, los resultados de supervivencia de injertos y de pacientes al año fueron excelentes (91 y 85%, respectivamente) con una media de edad de donantes de 73 años y un rango de edad entre 70 y 4 años.

En nuestra experiencia, para las indicaciones fundamentales del trasplante hepático sólo se observa un peor resultado con la asociación de donante añoso para trasplante en un paciente con cirrosis por VHC.



**Figura 4.** Influencia de la edad del donante (ED) en la supervivencia postrasplante por hepatocarcinoma.

**Tabla 1**

Complicaciones postrasplante hepático en función de la edad del donante

	< 60 años	> 60 años	p
N.º de casos	260	128	
Fallo primario del injerto	2,3%	2,3%	ns
Rechazo agudo	33,5%	22,6%	< 0,05
Complicaciones biliares	13,5%	14%	ns
Complicaciones vasculares	7,3%	6,3%	ns
Infecciones	31,5%	25%	ns

ns: no significativo.

Similares resultados se recogen en la literatura médica, tanto para la recurrencia de la enfermedad como para la supervivencia. Así, se ha observado que los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC con donantes > 60 años presentan una más severa y temprana actividad histológica, fibrosis y pérdida del injerto debido a una recurrencia más agresiva<sup>9-12</sup>.

Según datos de la United Network for Organ Sharing, relativos a la supervivencia al año del trasplante en pacientes con cirrosis por VHC, cuando el donante era < 40 años ésta era del 84% y cuando era > 60 años descendía al 73% ( $p = 0,003$ ).

Para el resto de las indicaciones no objetivamos diferencias en cuanto a supervivencia ni a complicaciones postrasplante con respecto a los donantes jóvenes.

Aunque en la bibliografía médica se considera que la edad del donante no constituye por sí misma una contraindicación para el trasplante hepático, parece razonable, por otra parte, que deba realizarse una valoración individualizada de cada caso.

Ya que el éxito del trasplante depende de 2 condiciones fundamentales, por un lado, la situación clínica del receptor y, por otro, la calidad del injerto, es necesario que esta combinación sea la mejor posible, dentro de las limitaciones que implica el proceso, para aumentar la supervivencia postrasplante y disminuir la mortalidad de los pacientes en lista de espera. La situación se lleva al límite cuando hay que tomar la decisión de trasplantar a pacientes gravemente enfermos con donantes de alto riesgo.

La evaluación de la situación clínica del donante para dar prioridad a aquellos más graves, se realiza actualmente mediante el sistema MELD<sup>13</sup>, que consigue una buena correlación entre el aumento del MELD y el riesgo de mortalidad en la lista de espera.

La evaluación del riesgo de mortalidad de la combinación donante-receptor no está tan bien definida. Varios estudios analizan la interacción entre factores de riesgo del donante y del receptor para predecir la supervivencia postrasplante en función de las condiciones del donante<sup>14-16</sup>, consiguiendo incluso establecer índices de riesgo para el donante<sup>17</sup>, donde la edad del donante es el principal factor de riesgo.

Teniendo en cuenta que el principal factor de riesgo en el donante es la edad y en el receptor la puntuación MELD, recientemente se ha establecido el D-MELD (producto de la edad del donante y el MELD preoperatorio del receptor) como un índice que permite predecir la mortalidad postrasplante para la optimización de la combinación donante-receptor<sup>18</sup>.

Los injertos de donantes de edad avanzada tienden a ser más pequeños, con mayor fibrosis, pero esas alteraciones morfológicas posiblemente no empeoren la función hepática. Los buenos resultados obtenidos con la utilización de donantes añosos pudieran ser debidos a la enorme reserva funcional que posee este órgano, a su doble vascularización y a su capacidad de regeneración<sup>19,20</sup>.

La edad avanzada, por otra parte, asocia además de alteraciones morfológicas en el hígado una mayor incidencia de arteriosclerosis generalizada y de infiltración grasa. La presencia de placas de aterosclerosis en la arteria hepática puede ser la responsable de graves complicaciones postrasplante<sup>9-19</sup>.

A la edad avanzada del donante se asocian también otras comorbilidades, como diabetes e hipertensión arterial, pero se ha observado que el efecto deletéreo sobre el injerto hepático es menor que el que ejercen sobre otro tipo de injertos, como puede ser el riñón<sup>9-19</sup>.

Aunque gran parte de los análisis de los factores de riesgo para la supervivencia postrasplante tienen en cuenta, por un lado, la situación clínica del receptor y, por otro, las características del donante, entre las cuales la edad es el factor predominante<sup>17,18</sup>. La cuestión es mucho más amplia, ya que incluye una intervención quirúrgica compleja, con las complicaciones derivadas de ésta. El propio acto del trasplante con condicionantes, como pueden ser intervenciones previas en el receptor, presencia de peritonitis encapsulante, hemorragia y politransfusión, etc., van a tener una indudable influencia sobre la supervivencia postrasplante. Mayor complejidad a este análisis podríamos añadir si consideramos, además, la inmunodepresión con la continua búsqueda de la inmunodepresión ideal, aquella que minimice los efectos adversos sobre el paciente evitando al máximo el rechazo del injerto. A pesar de que la complejidad podría ser infinita, debemos considerar el trasplante como una sucesión de actos y optimizar cada fase para conseguir los mejores resultados<sup>21-32</sup>.

## Conclusiones

Se puede concluir que:

1. La edad en sí misma no es una contraindicación para la donación hepática, sin embargo, no es aconsejable que se asocien otros factores de riesgo del donante.
2. El injerto hepático de donante añoso no debería usarse en el receptor de más riesgo, y probablemente tampoco en el receptor VHC, hasta no disponer de nuevos antivirales o ser más agresivo con los disponibles.
3. Con una adecuada selección del donante-receptor los resultados obtenidos con injertos de edad avanzada pueden considerarse aceptables.
4. Debe incrementarse el número de este grupo de pacientes en los centros no trasplantadores con la colaboración de la ONT, coordinaciones autonómicas y las diferentes administraciones sanitarias.

## Bibliografía

1. Morioka D, Egawa H, Kasahara M, Ito T, Haga H, Takada Y, et al. Outcomes of adult-to-adult living donor liver transplantation: a single institution's experience with 335 consecutive cases. *Ann Surg*. 2007;245:315-25.
2. Azoulay D, Astarcioğlu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, et al. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg*. 1996;224:737-46.
3. Busuttil RW, Goss J A. Split liver transplantation. *Ann Surg*. 1999;229:313-21.
4. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RV. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg*. 2003;238:496-505.
5. Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. 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;205:337.
6. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration. 2005 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry for Transplant Recipients: Transplant Data 1995-2004. Ann Arbor, MI: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation, Rockville; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, 2006.
7. Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, Englebe MJ, Delmonico FL. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg*. 2006;244:555-62.
8. Anderson M. Xenotransplantation: a bioethical evaluation. *J Med Ethics*. 2006;32:205-8.
9. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance: strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant*. 2003;17:308-24.
10. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:651-63.
11. Renz JF, Kinkhabwala M, Varadarajan R, Goldstein M, Brown R, Emond JC. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg*. 2005;242:556-63.
12. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*. 2006;244:439-50.
13. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:651-63.
14. Alexander JW, Vaughn WK. The use of "marginal" donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation*. 1991;51:135-41.
15. Karatzas T, Olson L, Ciancio G, Burke GW, Spire G, Cravero L, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29:2830-1.
16. Grande L, Matus D, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, Garcia-Valdecasas JC, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Clin Transpl*. 1998;297-301.
17. Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruett TL. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14:386-90.
18. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001;71:1765-71.
19. Jimenez RC, Moreno GE, Colina RF, Palma CF, Loinaz SC, Rodriguez GF, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999;68:572-5.
20. Emre S, Schwartz M, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation*. 1996;15:62-5.
21. Hashimoto K, Miller C. The use of marginal grafts in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:92-101.

22. Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI, Kontorinis N, Hossain S, Emre S, et al. Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. *Liver Transpl*. 2006;12:1496-503.
23. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut*. 2002;51:248-52.
24. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, 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.
25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
26. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pre-transplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*. 2002;236:315-22; discussion 322-3.
27. Avolio AW, Agnes S, Gasbarrini A, Nure E, Siciliano M, Castagneto M. Prognostic value of MELD score and donor quality in liver transplantation: implications for the donor recipient match. *Transplant Proc*. 2006;38:1059-62.
28. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant*. 2008;8:419-25.
29. 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;6:783-90.
30. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009;9:318-26.
31. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver Transplantation from Donors Aged 80 Years and Over: Pushing the Limit. *Am J Transplant*. 2004;4:1139-47.
32. Serste T, Bourgeois N. Ageing and the liver. *Acta Gastroenterol*. 2006;69:296-8.