

Estrategias para aumentar la disponibilidad de órganos destinados a trasplante pulmonar. Enfoque desde Argentina

Strategies to increase the availability of organs destined for lung transplantation. Approach from Argentina

Autores: Da Lozzo Alejandro Gabriel¹ , Svetliza Graciela Noem², Dietrich Agustín¹, Wainstein Esteban Javier², Montagne Juan Alejandro¹, Raíces Micaela¹, Orazi María Laura², Villarroel Mendoza Sonia³, Beveraggi Enrique Jorge¹

¹Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

²Neumonología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

³Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Ante la escasez de donantes pulmonares, el aumento de los pacientes en lista de espera y el aumento de las muertes en lista de espera existen varias estrategias que buscan resolver estos problemas. Las estrategias de promoción son necesarias, continuas y transversales a todo el proceso. Las de procuración implican mejora continua en la calidad de atención médica, siendo muy costo-efectivas en nuestro contexto. Las de distribución ya se emplean y han generado mejoras en el acceso al trasplante; deben ser constantemente evaluadas. Las de selección involucran mejoras a expensas de mayores costos a veces con consecuencias negativas, por lo que deben ser evaluadas caso a caso. El uso de EVLP es efectivo, aunque pareciera no ser una intervención costo-efectiva en nuestro medio debiendo emplearse otras estrategias previamente. La utilización de donantes a corazón parado es efectiva aunque requiere de una inversión en el sistema logístico que no parece ser viable por el momento en Argentina.

Palabras clave: Trasplante de pulmón; Trasplante de órganos; Selección de donante; Obtención de tejidos y órganos

Abstract

Given the shortage of lung donors and the increase in patients and deaths on the waiting lists, there are several strategies that could be carried out. Promotion strategies are necessary, continuous and transversal to the entire process. Strategies that attempt to enhance organ procurement involve continuous improvement in the quality of healthcare, which is highly profitable in our context. Interventions on grafts distribution are already in use and have generated improvements in access to lung transplantation. Laxity in the selection criteria generates higher costs, sometimes with negative consequences, so a case-by-case selection must be applied. Ex vivo lung perfusion is effective, although it does not appear to be a cost-effective intervention in our country, other strategies must be implemented previously. The use of non-heart-beating lung donors requires an investment in a logistics system that nowadays does not seem viable in Argentina.

Key words: Lung transplantation; Organ transplantation; Donor selection; Tissue and organ procurement

Introducción

La cantidad de trasplantes pulmonares ha ido en aumento en el mundo, observándose en los últimos años una estabilización. Dicho aumento se ha producido a expensas de los trasplantes bilaterales que

son mayoritarios, siendo los unilaterales proporcionalmente menores año tras año. Europa ha reducido la cantidad de trasplantes en forma relativa con aumentos proporcionales de los trasplantes realizados en América del Norte pero sobre todo en otras localizaciones¹.

En Argentina, la cantidad de trasplantes ha variado anualmente en los últimos 10 años (2010-2019), con un promedio de 37 trasplantes anuales (**Figura 1**). El 87% de los mismos son realizados en 2 centros.

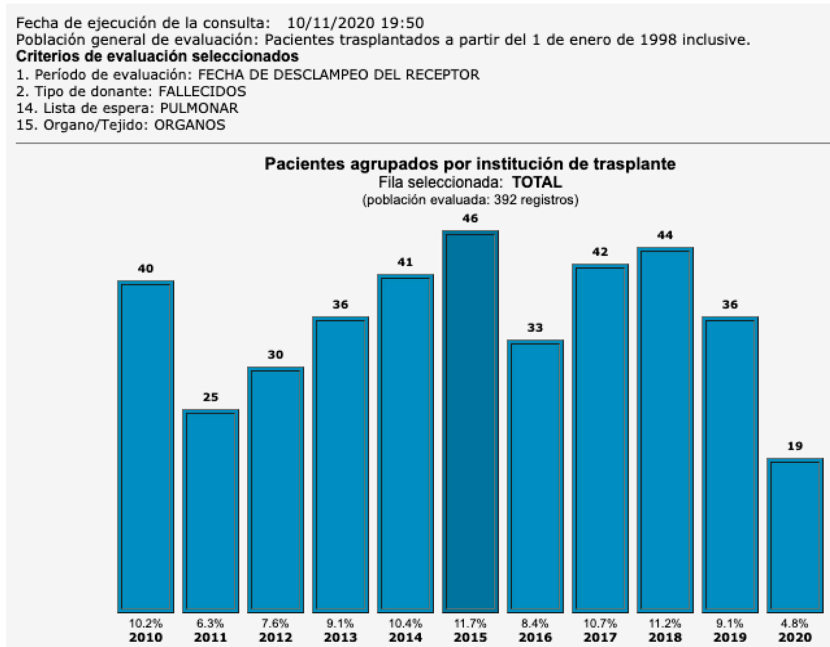


Fig. 1. Variación anual de trasplantes pulmonares en Argentina. Datos Sintra <http://sintra.incucai.gov.ar/> Nótese la caída de los trasplantes durante el 2020, coincidente con la pandemia Covid 19.

Existe una menor tasa de utilización de órganos para pulmón y corazón respecto a hígado y riñón que se ha elevado en los últimos años. Ésta está cerca del 1 por millón (específica por órgano pulmón), para una tasa de 19,6 por millón en 2019 para el resto de los órganos (**Figura 2**).

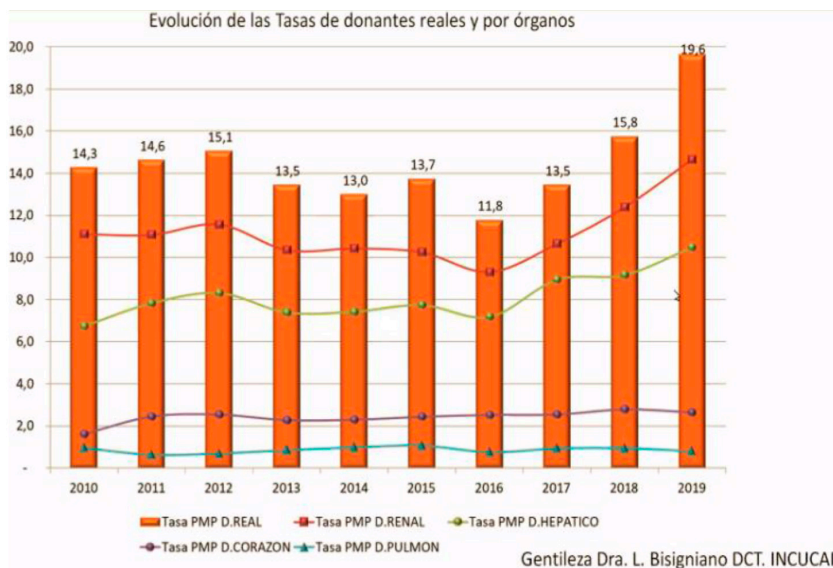


Fig. 2. Gráfico generado en base a datos proporcionados por Dra. Bisignano (INCUCAI).

En el resto del mundo la tasa de conversión de donantes en general a donantes de pulmón es variable: con máximos cercanos al 60% en países como Austria y Canadá, y mínimos del 17% en países como España y Reino Unido². En EE.UU la tasa es del 18,5% para pulmón, mientras que es del 67% para riñón³. En Argentina, ha aumentado del 6,2% en el período 2011-2015, al 10,6% entre 2016-2018⁴ coincidiendo este aumento con la visibilización mediática y judicial que hubo en el país con la modificación de la ley de trasplante⁵.

La disparidad descrita hace años entre los ingresos en lista de espera y la cantidad de trasplantes efectuados genera un aumento de muertes en lista de espera⁶. En los registros del Sintra, desde 2010 hasta 11/2020, 407 pacientes de la lista pulmonar y 44 de la cardio-pulmonar fueron excluidos por fallecimiento. En el mismo período, 281 pacientes fueron incluidos en la lista pulmonar mientras que 4 en la cardiopulmonar. Solamente 402 pacientes fueron trasplantados en el mismo período*.

Los problemas planteados son: la escasez de donantes pulmonares, el aumento de los pacientes en lista de espera y el aumento de las muertes en lista de espera. Existen varias estrategias para resolver estos problemas. Trataremos de dividirlos en grupos temáticos para hacer más fácil su comprensión.

Estrategias

Existen estrategias enfocadas en la **promoción** del trasplante pulmonar. Básicamente apuntan a concientizar a la población del problema y tienen como objetivo aumentar la donación global de órganos. Se requiere de la propaganda estatal a través de programas específicos. Países como España han logrado tasas de 34 donantes por millón de habitantes (DPMH)⁷. En el ámbito local, provincias como Corrientes han logrado tasas elevadas de 25 DPMH en 2015⁸.

En 2005 en Argentina, a través de la ley 26.066, se estableció la figura del Donante Presunto⁹. Años después, en el 2018 a través de la Ley 27.447⁵, se consolidó la confirmación de dicha figura, con un aumento generalizado de las tasas de donación, probablemente causadas por la visibilidad que tuvo la problemática de la donación de órganos durante el tratamiento de dicha ley. En forma indirecta, esto genera un aumento de la donación global, afectando positivamente a los donantes pulmonares. Este tipo de estrategias deben ser transversales y continuas en el tiempo para lograr efectos positivos.

Las estrategias basadas en la **procuración** tienen como fundamento la optimización de los potenciales donantes de modo que puedan ser elegibles por los grupos de trasplante. Todas apelan a una estrategia ventilatoria protectora y requieren de un adecuado manejo del donante como un paciente crítico¹⁰. Los aspectos de mejora están dados en el cuidado desde el aspecto kinésico respiratorio. Su objetivo es la mejoría de las presiones parciales de oxígeno (PaFiO₂) ofrecidas. El promedio de aceptación para el período 2009-2013 fue de 430 mmHg⁸. Es de destacar que a pesar de las múltiples publicaciones internacionales que ponen el límite de aceptabilidad más bajo¹¹⁻¹⁹, en Argentina los niveles de exigencia de los grupos son más altos.

La mejora se ve favorecida por el uso de guías de manejo clínico. El INCUCAI ha logrado el consenso y difusión de las mismas. No obstante, en una encuesta anónima de 39-items publicada recientemente²⁰, dirigida a los profesionales registrados en la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, se observaron algunos inconvenientes. El porcentaje de respuesta fue bajo: 736 respuestas (cerca del 10%); 61% médicos; 21% enfermeros y 18% kinesiólogos. Llama la atención que sólo un 71% de los respondedores reconocieron a un potencial donante. Pero alarma aún más que sólo el 18% tenía un protocolo de mantenimiento de los donantes en su centro de atención.

La experiencia en este aspecto es prometedora. En un trabajo recientemente publicado de un protocolo realizado en el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires, entre 4/2017 y 3/2018, kinesiólogos respiratorios estuvieron a cargo de la optimización de los donantes²¹. Los potenciales donantes incluidos tenían entre 18 y 65 años, eran donantes ideales de pulmón o con no más de un criterio marginal; se excluía a pacientes con alteraciones radiográficas, secreciones purulentas o evidencias de broncoaspiración y antecedentes de paro cardio respiratorio. Se instauró un protocolo de ventilación mecánica y cuidados respiratorios, con la presencia de un kinesiólogo respiratorio en el lugar, sistema cerrado de aspiración,

*Datos Sintra <http://sintra.incucai.gov.ar/>

aplicación de fisioterapia respiratoria. El test de apnea se efectuó con válvula de presión positiva al final de la espiración (PEEP) para evitar la pérdida de reclutamiento alveolar y se efectuaron maniobras de reclutamiento. Se logró un aumento de los pulmones procurados con la totalidad de aceptación de los mismos con valores estadísticamente significativos.

Las estrategias basadas en la **distribución** de los donantes tienen su origen en el Lung Allocation Score (LAS) de EE.UU del año 2005 corregida en 2010. Son estrategias enfocadas en la optimización del uso de los órganos ya procurados. Así se busca lograr cambios en la distribución de dichos órganos a favor de los pacientes con más riesgo a morir en lista de espera. Las consecuencias del uso de esta estrategia fueron la reducción de las muertes en lista de espera y la realización de más trasplantes²². En Argentina desde el año 2010, se comenzó a priorizar la distribución de los donantes en base a la mortalidad del receptor, tanto por la situación clínica (requerimiento de ARM, ECMO o VNI, o utilización de drogas vasoactivas, entre otras) como la mortalidad aumentada inherente a su diagnóstico (fibrosis pulmonar idiopática o quística)²³. La realización de trasplantes uni-pulmonares también genera un impacto al duplicar el donante a favor de dos receptores. La detección de anomalías unilaterales puede evitar perder todo el bloque pulmonar, utilizando pulmones, por ejemplo, con neumonías contralaterales o traumas; aunque esta estrategia implica mayor riesgo para el receptor y no siempre es posible de utilizar en todas las patologías (como ser bronquiectasias, fibrosis quística pulmonar, etc.)²⁴.

El siguiente escalón de mejora abarca a la **selección** de los donantes. Los equipos de trasplante son los que finalmente toman las decisiones en este punto. Los criterios ideales de selección de los donantes pulmonares fueron descritos hace más de 20 años²⁵. Sin embargo, incluso antes de su establecimiento, se comenzaron a describir experiencias de grupos que comenzaron a utilizar donantes subóptimos con el objetivo de aumentar la cantidad de donantes²⁶. En forma paralela, los grupos comenzaron a describir aumentos en las tasa de disfunción primaria de injerto (DPI). En el caso particular de los trasplantes bilaterales, la consecuencia directa es el aumento en mortalidad temprana aunque por otro lado, observaron que la funcionalidad a mediano plazo no se veía afectada²⁷.

Los criterios a flexibilizar en la selección pueden ser discordantes en relación a las consecuencias. En el caso de la edad, algunos trabajos no muestran diferencias²⁸. Otros mostraron aumento de las tasas de síndrome de bronquiolitis obliterante, disminución de la supervivencia global, aumento de la frecuencia de DPI y hasta consecuencias no tan directas ni correctamente evaluadas como mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer de pulmón en los receptores, presencia de enfisema subclínico con reducción en la función pulmonar y menor reserva funcional. Contrariamente algunos grupos describieron disminución de la frecuencia de DPI justificándose por una menor inmunogenicidad de los órganos más añosos²⁹⁻³¹.

Cuando observamos los registros de trasplante pulmonar de la ISHLT, vemos que en los últimos años los grupos redujeron la edad promedio de sus donantes con una media de 36 años al 2019.⁽¹⁾ El análisis multivariable arroja que por encima de los 55 años existe correlación estadísticamente significativa de aumento de la mortalidad a 10 años de los receptores. Al discriminar las regiones del trasplante, observamos que en América del Sur, las edades de los donantes son más bajas. Mientras que el 58,3% de los donantes en el mundo pertenecen al grupo etario 18-49 años, ese porcentaje aumenta al 84,4% para los donantes en la región de Sudamérica es decir los donantes son más jóvenes en la región³².

La evaluación de la radiografía de tórax del potencial donante implica variabilidad interobservador. Afortunadamente en Argentina cada vez más centros disponen de radiografía digital, permitiendo el envío de imágenes, evitando interpretaciones inadecuadas. Puede evaluarse la presencia de edema bilateral, contusiones, atelectasias y demás alteraciones. Muchos grupos informaron la presencia de radiografías patológicas en la selección de sus donantes (23-61%)³³. Finalmente, la radiografía de tórax parece ser más que un factor de descarte, una variable a corregir.

La gasometría es quizás la variable más importante en la toma de decisiones. Asimismo, es la que tiene mayor posibilidad de cambio. Muchos trabajos referían hace tiempo, que el límite de 300 mmHg parecía ser muy estricto¹¹⁻¹⁹. A pesar de esto advirtieron precozmente el aumento en la mortalidad temprana y los casos de DPI. Hay que considerar que la gasometría no distingue lateralidad de la patología. Es por eso que algunos grupos utilizan la medición intraoperatoria de la misma. Ante una gasometría no adecuada el equipo de trasplante debe enfocarse en la optimización del donante, a través de una

comunicación fluida con procurador. Un adecuado control hemodinámico, a través del uso correcto de drogas y un eficiente manejo hídrico con medición de diuresis y presión venosa central, sumado a trabajos kinésicos respiratorios que incluyen la adecuada ventilación y reclutamiento alveolar, pueden lograr mejoras en los valores de gasometría. En la práctica, esta variable es la más exigente dentro de los grupos de trasplante local. En Argentina, los donantes utilizados en el periodo 2009-13 registraron una PaFiO_2 promedio de 430 mmHg³ según datos de INCUCAI. En el mismo periodo en nuestro centro, registramos una PaFiO_2 de 505 mmHg (valor corregido y optimizado) para los órganos aceptados e implantados⁸.

El tabaquismo es una variable, muchas veces, difícil de obtener en nuestro medio. El límite establecido es de 20 pack/year. No pareciera haber diferencias clínicas en cuanto a la evolución de los pacientes³⁴.

Una variable a considerar desde el punto de vista local es el tiempo de isquemia, siendo aceptable con tiempos menores a las 6 horas³⁴. La falta de logística nacional con ciudades con inadecuada comunicación terrestre, aeropuertos cerrados en horarios nocturnos y la falta de transporte aéreo a través de helicóptero (ideal para distancias menores a los 400 km.), hacen que sea una variable de peso para todos los grupos de trasplante.

Se ha tratado de objetivar a través de puntaje la presencia de criterios de elegibilidad³⁵. Sin embargo, esto es difícil convirtiéndose estas experiencias en no reproducibles por distintos grupos. Se requiere de una selección artesanal en donde el objetivo sea no sumar factores de riesgo, evaluando al donante en relación al receptor.

Finalizando, existen estrategias que llamaremos de **nuevas tecnologías**. Incluyen múltiples intervenciones descritas en la literatura mundial que pueden tener inconvenientes operativos al momento de extrapolarlas a la práctica local. Hace más de 15 años se reportó el primer trasplante pulmonar con un donante inicialmente descartado pero reacondicionado a través de la perfusión normotérmica ex-vivo de la solución de Steen (EVLP, ex-vivo lung perfusion)³⁶. En dicho reporte, se informa el aumento de una PaFiO_2 inicial de 97 mmHg a una final de 390, haciéndolo apto para el implante. Años después comienzan a publicarse los resultados con grupo control de los trasplantes de órganos acondicionados³⁷. Este trabajo compara 20 pacientes trasplantados con órganos sometidos a EVLP contra 116 trasplantes en el grupo control. Los aumentos de las PaFiO_2 reportados fueron de 335 mm Hg a 414 y 443 mm Hg en 1 h y 4 h, respectivamente ($P < 0.001$). Llamativamente los investigadores observaron una reducción en la frecuencia de DPI sin significancia estadística (DPI 72 h. 15% EVLP vs. 30% control ($P = 0.11$)). Tampoco encontraron significancias estadísticas en mortalidad a 30 días, complicaciones bronquiales, duración de la ventilación mecánica y estancia en terapia intensiva (UTI) y hospitalaria.

Luego de años de su uso en el mundo, vemos que es una estrategia que logra un aumento del 20% aproximadamente en la cantidad de trasplantes realizados en el grupo donde se implementa, requiriendo mucha logística y habitualmente una participación público-privada por los elevados costos que acarrea (costo incremental de USD 45.000 en EEUU)³⁸. La costo efectividad de la práctica fue evaluada en países con sistema público de salud como el Reino Unido, observando un aumento en años de vida estimado en 0,040, a su vez que un aumento en los años de vida ajustados por calidad (QALY) de 0,045. No obstante el costo incremental por QALY ganado fue estimado en £90.000³⁹. Teniendo en cuenta esos costos y el bajo PBI per cápita de nuestro país, esta tecnología parece superar la capacidad de pago para nuestro país. En resumen, es una herramienta útil como estrategia final habiendo realizado previamente intervenciones con mayor costo-efectividad.

Otra nueva estrategia es la del uso de donantes en asistolia. Presenta sus inicios en España en el año 2002⁴⁰, terminando a finales de 2009 con 29 trasplantes. Los resultados publicados fueron aceptables en cuanto a supervivencia a mediano y a largo plazo e incidencia de síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), aunque reportaron altos índices de falla primaria de órgano y mortalidad temprana (30d:17%)⁴¹.

Un metaanálisis evalúa 6 trabajos importantes publicados del tema⁴². Allí no se observa aumento significativo de la mortalidad al año, ni diferencias en cuanto a DPI y rechazo agudo celular. En otros 2 estudios que utilizaron donantes en asistolia no controlados se observó tasas relativamente elevadas de DPI, SBO y mortalidad alejada. La conclusión del metaanálisis es que el uso de donante en asistolia tendría un potencial de impacto favorable en la reducción de las listas de espera. El uso de estos donan-

tes es discordante con frecuencias que varían entre 25-40% para grupos de Londres, Australia y Países Bajos, respectivamente. No obstante, las cifras para EE.UU no superan el 2%⁴². Existe, sin embargo, consenso en que los donantes deben ser controlados. Un ensayo utilizó pulmones recuperados de donantes no controlados: a todos se le efectuaba tomografía computada (TC), realizando luego recuperación a través de EVLP. Luego de 29 meses y 502 potenciales donantes menores a 66 años, ningún pulmón pudo ser trasplantado debiendo finalizarse el protocolo⁴³. De modo que si bien la estrategia de donantes en asistolia es interesante hay que tener cuidado con las extrapolaciones a nuestro medio. Se requiere de un sólido sistema prehospitalario, con tiempos de atención menores a 8 minutos, muy difícil de aplicar en la mayoría de nuestras jurisdicciones. Los tiempos de isquemia total deben ser menores a 300 minutos y los tiempos de isquemia caliente (tiempo entre la interrupción de la circulación del órgano donado hasta la perfusión con la solución hipotérmica de preservación) entre 30 y 120 minutos. Estos valores presentados en la mayoría de las experiencias son igualmente difíciles de conseguir en nuestro medio. Secundariamente, el uso de sistemas de circulación extracorpórea en los centros donde ocurre la procuración es de difícil implementación en el país. Asimismo, actualmente EVLP no está disponible para su uso clínico en Argentina.

No hay dudas de que los resultados muestran que no hay diferencias entre los grupos; parece factible y seguro; aunque debe realizarse siempre con donantes en paro cardíaco controlados. En nuestra opinión creemos que otras intervenciones son más necesarias en nuestro contexto.

Conclusión

Todas las estrategias son útiles en diferentes niveles. A saber:

Las estrategias de promoción son necesarias, continuas y transversales a todo el proceso, no exclusivo al pulmón. Las de procuración son necesarias, implican una mejora continua en la calidad de atención médica en general, con una valoración adecuada del RRHH participante. Impresiona ser muy costo-efectiva en nuestro contexto. Las de distribución ya se emplean, deben ser constantemente evaluadas para ajustar cambios y han generado mejoras en el acceso al trasplante. Finalmente, las de selección involucran mejoras a expensas de mayores costos a veces con consecuencias negativas, por lo que deben ser evaluadas caso a caso.

Existen finalmente las estrategias consideradas en esta publicación como de alto costo, que son la EVLP y el uso de los donantes en asistolia. El uso de EVLP es efectivo, aunque no impresiona ser una intervención costo-efectiva en nuestro medio debiendo emplearse otras estrategias previamente. La utilización de donantes a corazón parado (NHBD) es efectiva aunque requiere de una inversión en un sistema logístico que no parece ser viable por el momento en Argentina

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación al trabajo publicado.

Bibliografía

1. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2019; 38(10): 1042–55. Disponible en: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(19\)31619-5/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(19)31619-5/abstract)
2. International donor conversion rates for lung transplantation need to be standardised. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=International+donor+conversion+rates+for+lung+transplantation+need+to+be+standardised>
3. Israni AK, Zaun D, Rosendale JD, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: deceased organ donation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2014; 14 Suppl 1: 167-83.
4. INCUCAI. Sintra INCUCAI. Consulta efectuada 12/11/2019. Período 2016/2018. 121 pacientes trasplantados en lista de pulmón y cardiopulmonar / 1139 donantes reales = 10,62%. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://sintra.incucai.gov.ar/>
5. LEY DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS. Ley 27447. [Internet]. InfoLEG - Ministerio de Justicia y

- Derechos Humanos - Argentina. [citado 23 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/310000-314999/312715/norma.htm>
6. Trulock EP Lung and Heart-Lung Transplantation: Overview of Results. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001; 22(05): 479–88. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-18420>
 7. Miranda B, Vilardell J, Grinyó JM. Optimizing cadaveric organ procurement: the catalan and Spanish experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2003; 3(10): 1189-96.
 8. Da Lozzo A, Nicolás M, Dietrich A, et al. Donante pulmonar con criterio expandido. *Rev Argent Traspl*. 2015;VII(2): 64-73.
 9. TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y TEJIDOS. Decreto 1949/2006. Modificación de la reglamentación de la Ley No 24.193 según texto de la Ley No 26.066 aprobada por Decreto No 512 del 10 de abril de 1995. [Internet]. [citado 23 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/120000-124999/123665/norma.htm>
 10. Ruiz VR, Da Lozzo AG, Midley AD. Optimización del Soporte Ventilatorio del Donante Pulmonar. Revisión Bibliográfica. *Revista Americana de Medicina Respiratoria* [Internet]. 2017; 17(2): 174–9. Disponible en: http://www.ramr.org/articulos/volumen_17_numero_2/revision_bibliografica/revision_bibliografica_optimizacion_del_soporte_ventilatorio_del_donante_pulmonar.pdf
 11. Botha P, Trivedi D, Weir CJ, et al. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2006; 31(5): 1154-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678604>
 12. Luckraz H, White P, Sharples LD, et al. Short- and long-term outcomes of using pulmonary allograft donors with low Po2. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2005; 24(4): 470-3.
 13. Lardinois D, Banysch M, Korom S, et al. Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. mayo de 2005; 27(5): 762-7.
 14. Thabut G, Mal H, Cerrina J, et al. Influence of Donor Characteristics on Outcome After Lung Transplantation: A Multicenter Study. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2005; 24(9): 1347-53. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249804005613>
 15. Pilcher DV, Snell GI, Scheinkestel CD, et al. High donor age, low donor oxygenation, and high recipient inotrope requirements predict early graft dysfunction in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2005;24(11): 1814-20.
 16. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, et al. Maximizing the Utilization of Donor Organs Offered for Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 7 de enero de 1999;160(1): 265-71. Disponible en: <http://ajrccm.atsjournals.org/content/160/1/265>
 17. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109(6): 1075-9; discussion 1079-80.
 18. Shumway SJ, Hertz MI, Petty MG, Bolman RM. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57(1): 92-5.
 19. Harjula A, Baldwin JC, Starnes VA, et al. Proper donor selection for heart-lung transplantation. The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987; 94(6): 874-80.
 20. Ruiz VR, Midley AD, Rodríguez PE, et al. Lung Donor Knowledge and Management Survey among Health Care Professionals in Argentina. *Eur Respir J* [Internet]. 2019; 54(suppl 63). Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA1100
 21. Bezzi MG, Brovia CC, Carballo JM, et al. Impact of implementing a protocol of respiratory care measures and optimization of mechanical ventilation in potential lung donors. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020; 32(4): 571-7.
 22. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2016; 35(4): 433–9. Disponible en: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(16\)00057-7/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(16)00057-7/abstract)
 23. INCUCAI. Distribución Intratorácica (Corazón, pulmón, cardiopulmonar) [Internet]. 2017 [citado 9 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/norm-intrato-reso-incuca_i_064_17.pdf
 24. Puskas JD, Winton TL, Miller JD, et al. Unilateral donor lung dysfunction does not preclude successful contralateral single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103(5): 1015-7; discussion 1017-8.
 25. Frost AE. Donor criteria and evaluation. *Clin Chest Med*. 1997; 18(2): 231-7.
 26. Schiavon M, Falcoz P-E, Santelmo N, Massard G. Does the use of extended criteria donors influence early and long-term results of lung transplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2012; 14(2): 183–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159257>
 27. Botha P. Extended donor criteria in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* [Internet]. 2009; 14(2): 206–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19469042>
 28. Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. abril de 2005; 129(4): 919-25. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522304011766>
 29. De Perrot M, Waddell TK, Shargall Y, et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: Results of an 11-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2007; 133(2): 525–31. Disponible en: <http://jtc.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/133/2/525>
 30. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, et al. Clinical Risk Factors for Primary Graft Failure Following Lung Transplantation*. *Chest* [Internet]. 2003; 124(4): 1232-41. Disponible en: <http://chestjournal.chestpubs.org/content/124/4/1232>
 31. De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, et al. Interleukin-8 release during ischemia-reperfusion correlates with early graft function in human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2001;20(2): 175-6.

32. ISHLT. International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry [Internet]. 2019 [citado 9 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry>
33. de Perrot M, Snell GI, Babcock WD, et al. Strategies to optimize the use of currently available lung donors. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* [Internet]. 2004; 23(10): 1127–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477105>
34. Orens JB, Boehler A, Perrot M de, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2003; 22(11): 1183–200. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249803000962>
35. Oto T, Levvey BJ, Whitford H, et al. Feasibility and Utility of a Lung Donor Score: Correlation With Early Post-Transplant Outcomes. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2007; 83(1): 257. Disponible en: <http://ats.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/83/1/257>
36. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2007; 83(6): 2191–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532422>
37. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011; 364(15): 1431–40.
38. Divithotawela C, Cypel M, Martinu T, et al. Long-term Outcomes of Lung Transplant With Ex Vivo Lung Perfusion. *JAMA Surg*. 2019; 154(12): 1143–50.
39. McMeekin N, Chrysos AE, Vale L, et al. Incorporating ex-vivo lung perfusion into the UK adult lung transplant service: an economic evaluation and decision analytic model. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19(1): 326.
40. Gámez P, Córdoba M, Ussetti P, et al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. one-year experience and results. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* [Internet]. 2005; 24(8): 1098–102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16102446>
41. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* [Internet]. 2012; 31(4): 349–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306439>
42. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2015; 34(5): 675–84.
43. Egan T, Blackwell J, Birchard K, et al. Assessment of Lungs for Transplant Recovered from Uncontrolled Donation after Circulatory Determination of Death Donors. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(Supplement_3): S251.