

SELECCIÓN DEL DONANTE. AMPLIACIÓN DEL POOL DE DONACIÓN: DONACIÓN EN ASISTOLIA Y PERFUSIÓN PULMONAR EX VIVO

F. Javier Moradiellos Díez, Silvana Crowley Carrasco, Daniel Valdivia Concha, Andrés Varela de Ugarte

SELECCIÓN DE DONANTES

En los últimos 25 años, el trasplante pulmonar se ha consolidado como un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedades pulmonares en fase terminal, con supervivencias de 75 y 50 %, a uno y cinco años respectivamente⁽¹⁾.

Uno de los factores limitantes continúa siendo la escasez de donantes. Esta escasez impacta negativamente en los tiempos en lista de espera de los receptores, repercutiendo sobre su mortalidad. La mortalidad de los pacientes en lista varía entre los distintos países y centros trasplantadores pero, a nivel mundial, se sitúa entre el 10 y el 15 %⁽²⁾. En el año 2011, la mortalidad para los pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar en España fue del 4,6 %⁽³⁾.

Existen tres tipos de donantes pulmonares: donantes en muerte cerebral, donantes tras parada cardíaca (asistolia) y donantes vivos (poco utilizados en el mundo occidental).

Actualmente, la gran mayoría de los pulmones para trasplante provienen de donantes en muerte encefálica, bien de causa traumática o, más frecuentemente, secundaria a hemorragia cerebral. Sólo un 10-20 % de los donantes multiorgánicos terminan siendo también donantes de pulmón. Esto es debido a que los pulmones de donantes en muerte cerebral son frágiles y más sensibles a situaciones traumáticas, comparados con otros órganos, y pueden resultar dañados antes y después de la muerte encefálica, ya sea por trauma directo, maniobras de reanimación, edema neurogénico, broncoaspiración y neumonía o barotrauma secundario a la ventilación mecánica⁽¹⁻⁵⁾.

A continuación, revisaremos una serie de puntos importantes relacionados con la selección de donantes.

Cambios fisiológicos durante la muerte cerebral y consecuencias en la función pulmonar

Inmediatamente después de la muerte cerebral se produce una descarga simpática intensa que eleva los niveles de catecolaminas en la sangre. A esto se le conoce como *tormenta simpática*, que produce vasoconstricción intensa, hipertensión, taquicardia y aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.

Simultáneamente se produce un daño pulmonar directo provocado por el incremento de la presión en los capilares pulmonares que deriva en daño endotelial y aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-intersticial, precipitando la aparición de edema pulmonar^(1,2,5).

La descarga simpática, tras una fase de hipertensión inicial, es seguida por un periodo prolongado de hipotensión lo que, junto con el desarrollo de un síndrome inflamatorio sistémico con activación de neutrófilos a nivel pulmonar, contribuye sinérgicamente al daño del órgano⁽⁶⁾.

El sistema hormonal también sufre alteraciones a consecuencia de la muerte encefálica. Se produce una depleción de hormona anti-diurética (ADH), con el desarrollo de diabetes insípida en el 80 % de los casos. La diuresis inapropiada, la hipovolemia severa, la hipernatremia y la hiperosmolaridad secundarias pueden exacerbar el edema pulmonar neurogénico.

TABLA 1. Criterios de selección del donante ideal para trasplante de pulmón

- Edad < 55 años
- Radiografía de tórax normal
- PaO₂ > 300 mmHg con una FiO₂ de 1 y una PEEP de 5 cm H₂O durante 5 minutos
- Fibrobroncoscopia libre de secreciones purulentas o signos de aspiración
- Ausencia de contusión pulmonar, traumatismo torácico o cirugía previa del pulmón a extraer
- Ausencia de antecedentes personales de malignidad (exceptuando tumores cerebrales no metastatizantes) ni otras enfermedades sistémicas
- ABO compatible o isogrupo
- Tabaquismo de menos de 20 paquetes-año
- Ausencia de microorganismos en la tinción de Gram

Además se produce una disminución en los niveles de cortisol, alterando la respuesta del donante al estrés^(1,7).

Criterios de selección del donante

Durante la primera década del éxito inicial del trasplante pulmonar en los años ochenta, los criterios de selección del donante fueron conservadores y estrictos. Se conocen como *criterios estándar o del donante ideal* y se exponen en la tabla 1^(1,2,8).

El problema de la escasez de donantes, que aparece cuando se amplían las indicaciones del trasplante y aumenta la demanda de receptores, motiva a algunos grupos a relajar estos criterios. Se comienzan a utilizar pulmones de donantes que no cumplen alguno de los criterios del donante ideal, más conocidos como “donantes marginales o extendidos”, publicándose las correspondientes series de resultados^(1,2,4,8). La mayoría de los autores concluyen que la utilización de donantes “subóptimos” puede ser útil y aceptable en determinadas circunstancias como, por ejemplo, en receptores que llevan mucho tiempo en lista

de espera y con un acusado deterioro, cuando el tiempo de isquemia no sea excesivo (no más de 6 horas), en receptores bilaterales o en receptores unilaterales si existiese una clara asimetría funcional en el receptor⁽⁴⁾.

Los trabajos y revisiones en los que se analiza la utilización de estos injertos en cuanto a las complicaciones y supervivencia global han brindado, en general, resultados dispares: desde resultados similares a los de los donantes óptimos hasta índices de morbilidad peores, que solo justificarían su uso en casos muy seleccionados^(1,2,4,9). La mayoría de los trabajos coinciden, sin embargo, en que los donantes subóptimos deben valorarse de forma cuidadosa e individualizada y que la coincidencia aditiva de factores de “marginalidad” puede conllevar resultados inaceptables.

En relación con la edad, los criterios clásicos del donante ideal establecen el límite en 55 años. Sin embargo, muchos centros utilizan ya como límite 60 años o más, dependiendo de su presión de lista de espera y oferta de donantes. Aunque pequeños estudios de series unicéntricas no han demostrado una desventaja en la supervivencia con el uso de donantes de mayor edad, los grandes estudios de registro muestran un efecto negativo a mediano y largo plazo en cuanto a la supervivencia, especialmente cuando se combina el uso de estos injertos con un tiempo de isquemia mayor de seis horas^(1,2,9-11).

Sin embargo, la edad en sí misma no debe ser un único factor a tener en cuenta a la hora de rechazar injertos pulmonares ya que, macroscópica-, microscópica- y funcionalmente, los pulmones de no fumadores añosos pueden estar en mejores condiciones que los de pacientes más jóvenes fumadores. La valoración cuidadosa e integral del equipo trasplantador resulta especialmente importante a la hora de aceptar estos órganos⁽²⁾.

La capacidad de oxigenación de los pulmones en el donante se considera el indicador más importante de la calidad funcional del pulmón. No obstante, la relación PaO₂/FiO₂ que se utiliza para esta valoración puede verse fácil-

mente afectada por procesos potencialmente reversibles como atelectasias, secreciones retenidas o edema pulmonar. En algunos casos esta afectación puede estar claramente localizada en un solo pulmón. En estas situaciones, la determinación de gases arteriales con toma de muestras directamente a nivel de las venas pulmonares permite constatar la diferencia de oxigenación en cada órgano. Por todo lo anterior, una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 300 mmHg no debería descartar inmediatamente, por sí misma, un posible donante pulmonar que, en cuanto al resto de características, fuera un donante “ideal”, sin verificar que la afectación gasométrica no sea debida a una causa reversible o a una alteración específica de un solo pulmón^(1,2,8,9,11).

Una radiografía de tórax normal es un requisito clásico de aceptación de un donante pulmonar. Sin embargo, las anormalidades en la radiografía de tórax no son infrecuentes y pueden deberse a causas diversas. Las atelectasias basales, potencialmente recuperables con estrategias de reclutamiento alveolar, pueden confundirse con infiltrados bilaterales, expresión tanto de edema pulmonar como de neumonía. Los esfuerzos, al momento de evaluar las alteraciones radiológicas, deben estar enfocados a descartar neumonía o broncoaspiración como causa del infiltrado. Hay que tener en cuenta que la valoración de este criterio tiene un componente subjetivo importante que depende del equipo extractor^(2,9,12).

La historia de tabaquismo y, en concreto, un consumo acumulado mayor de 20 paquetes/año, ha sido un criterio de rechazo desde los inicios del trasplante pulmonar y su efecto deletéreo sobre los injertos es conocido. Sin embargo, no hay estudios que determinen exactamente un punto de corte a partir del cual la exposición al tabaco hace que un pulmón deje de ser seguro para ser trasplantado. Un reciente estudio británico sobre un registro prospectivo concluyó que los receptores de pulmones provenientes de donantes con antecedentes de tabaquismo obtenían peores supervivencias. Sin embargo, estas seguían

siendo mejores que si esperasen en lista a recibir unos pulmones sin tabaquismo previo⁽¹³⁾.

Otro criterio estándar de aceptación es la ausencia de microorganismos en la tinción de Gram de las muestras de esputo. Los donantes en muerte encefálica tienen un riesgo elevado de colonización bacteriana debido a la intubación orotraqueal, a la ventilación mecánica y al tiempo prolongado de estancia en UCI. Algunos estudios han demostrado que un resultado positivo en la tinción de Gram no predice, necesariamente, una neumonía en el postoperatorio. Sin embargo, la colonización de la vía aérea inferior puede indicar mayor riesgo de infección del injerto y disfunción del mismo en el postoperatorio. En cualquier caso, es fundamental realizar cultivos seriados de la vía aérea y ajustar el tratamiento antibiótico a los resultados obtenidos^(1,2,9,15).

Finalmente, además de los criterios de selección estándar, otros criterios a tener en cuenta son el tiempo de isquemia previsto y la relación de tamaño entre donante y receptor. En cuanto al primero, las guías recomiendan un tiempo menor a 6 horas, sin embargo, se han evidenciado pocos problemas con tiempos de isquemia menores a 8 horas. Por otro lado, como expresión de la sinergia negativa cuando coinciden factores desfavorables se ha descrito que tiempos de isquemia superiores a 6 horas en pulmones provenientes de donantes mayores de 55 años tienen un efecto negativo en la supervivencia^(2,9).

La discordancia de tamaño cuando el donante es más grande que el receptor no debe suponer un problema irresoluble *per se*, ya que se pueden realizar técnicas de resección como resecciones segmentarias, lobectomías e, incluso, otras más complejas como el *split*, que consiste en la utilización de dos lóbulos de un mismo pulmón para su implante bilateral, aunque esta técnica no se realiza en todos los centros^(2,9).

Manejo de donante en muerte cerebral

En el caso del donante pulmonar en muerte cerebral, resulta crítico el manejo hemodi-

TABLA 2. Donantes pulmonares subóptimos

- Edad entre 60 y 65 años
- Tabaquismo de 20-30 paquetes-año
- PaO₂ entre 250 y 300 mmHg (con FiO₂ de 1 y PEEP de 5 cmH₂O durante, al menos, 5 minutos)
- Ventilación mecánica de más de 72 horas

námico y ventilatorio. Debe monitorizarse la presión venosa central y mantenerla en torno a los 8-10 cm de H₂O. Además, habrá que evitar la sobrecarga de fluidos que puede contribuir al edema pulmonar. La administración de vasopresina es útil para corregir la diabetes insipida, además de contribuir a la estabilización de la tensión arterial. Es también muy importante mantener una correcta oxigenación, inclusive realizando un reclutamiento manual del parénquima pulmonar de forma periódica. Existen algunos protocolos de manejo que consideran medidas más agresivas para evitar la pérdida de potenciales donantes debido a estancias en UCI y ventilación mecánica prolongadas. Éstos incluyen terapia antibiótica, profilaxis de la colonización bacteriana, manejo estricto de fluidos, fibrobronoscopias programadas de limpieza y el uso de estrategias de ventilación protectora. Además, la administración de corticosteroides a altas dosis tras la muerte cerebral mejora tanto el edema cerebral como el pulmonar, beneficiando también la oxigenación^(1,2,4,12,14).

AMPLIACIÓN DEL POOL DE DONACIÓN: DONACIÓN EN ASISTOLIA

Frente al problema ya mencionado de la escasez de donantes pulmonares, se han propuesto varias estrategias para ampliar el número de injertos válidos para trasplante: optimización del manejo en las unidades de cuidados intensivos de los potenciales donantes⁽¹⁶⁾, extensión de los criterios de selección para aceptar los ya mencionados donantes “subóptimos” (Tabla 2), realización de trasplantes

pulmonares lobares, utilización de donantes vivos o incorporación de la perfusión *ex vivo* de los injertos pulmonares como medio de recuperación de órganos. Además de las anteriores, existe un creciente interés en la utilización de donantes en asistolia como fuente adicional de pulmones y, tanto la evidencia experimental como la clínica disponible, sugieren su fiabilidad como donantes óptimos.

Fue James D. Hardy quien en 1963 llevó a cabo el primer trasplante pulmonar en humanos y lo realizó gracias a un donante en asistolia fallecido por un infarto de miocardio. Desde entonces, el trasplante pulmonar se fue consolidando como un procedimiento seguro para el tratamiento final de ciertas enfermedades pulmonares incurables, utilizando como donantes a pacientes en muerte cerebral.

Durante la década de 1990, Thomas M. Egan comienza a interesarse por los donantes a corazón parado y publica sus trabajos experimentales en perros sobre la viabilidad de los pulmones procedentes de este tipo de donantes. Sus estudios demostraron que el intercambio gaseoso sigue siendo bueno tras dos horas de isquemia caliente (sin circulación pulmonar)⁽¹⁷⁾. Otros estudios añaden que este periodo de isquemia puede prolongarse hasta cuatro horas si el donante es correctamente anticoagulado⁽¹⁸⁾. Por otro lado, se ha demostrado que el enfriamiento tóxico (entre 4 y 10°C) es la mejor manera de preservar estos injertos en ausencia de ventilación.

Como consecuencia de este renovado interés, en el primer Workshop Internacional sobre donantes en asistolia celebrado en Maastricht (1995) se definieron 4 categorías diferentes de donantes en asistolia divididas en 2 bloques: donantes controlados y no controlados⁽¹⁹⁾ (Tabla 3). Desde el punto de vista clínico, Love RM y cols.⁽²⁰⁾ publicaron en 1995 los resultados del primer trasplante unipulmonar de un donante en asistolia controlada. Más tarde Steen, en 2001, comunica el primer trasplante pulmonar con injertos pulmonares procedentes de un donante en asistolia no controlada⁽²¹⁾.

TABLA 3. Clasificación de Maastricht de donantes en asistolia**No controlados:**

- Tipo I: fallecido antes de la llegada al hospital, con un tiempo de parada cardiopulmonar (PCR) conocido
- Tipo II: fallecido en el hospital, por PCR tras intento de reanimación infructuoso

Controlados:

- Tipo III: fallecido tras la retirada de la ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible
- Tipo IV: fallecido durante el periodo de mantenimiento del donante en muerte cerebral, en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción

Donantes en asistolia no controlada

Nuestro grupo puso en marcha en 2002, junto con el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid, un protocolo de evaluación de donantes en asistolia no controlados procedentes del ambiente extra-hospitalario (tipo I y tipo II de Maastricht), creando un programa pionero en el mundo (Tabla 4). De este modo, se consiguieron aumentar entre un 6 y un 8% cada año nuestros donantes pulmonares. Solo en Madrid, disponemos de más de 60 potenciales donantes a corazón parado cada año⁽²²⁾, pero no todos son válidos como donantes pulmonares. En el año 2008, el HCSC había valorado un total de 331 potenciales donantes en asistolia, de los cuales sólo 32 fueron válidos para trasplante pulmonar⁽²³⁾. El HCSC envía, además, parte de los pulmones extraídos a los Hospitales Marqués de Valdecilla en Santander y Juan Canalejo de La Coruña.

Recientemente, hemos publicado los resultados de los primeros 29 trasplantes realizados por nuestro grupo con este tipo de donantes⁽²⁴⁾. A día de hoy, nuestra experiencia acumulada es de 39 trasplantes pulmonares a partir de donantes en asistolia no controlados. En todos ellos, la relación PaO₂/FiO₂ antes de la extracción pulmonar fue mayor de 400 mmHg

y el tiempo medio de isquemia caliente de los injertos fue de 114 minutos. A pesar de haber observado un elevado índice de disfunción precoz del injerto grado 3 (37%) en los receptores tras el trasplante, los porcentajes de aparición de bronquiolitis obliterante son menores y la supervivencia a 1, 3 y 5 años (68, 57 y 53%) es comparable a la de aquellos pacientes que han recibido los órganos de donantes en muerte cerebral, resultados que avalan el protocolo y nos permite seguir utilizándolo con seguridad.

Donantes en asistolia controlada

El grupo de donantes tras parada cardiaca controlada engloba a los llamados donantes tipo III o tipo IV de Maastricht. Varios grupos han publicado su experiencia con este tipo de donantes con unos resultados muy satisfactorios.

Mason y cols. publicaron en el año 2008, la experiencia de EE.UU. con 36 donantes en asistolia controlada⁽²⁵⁾ y compararon los resultados con los de aquellos receptores que habían recibido el órgano de un donante en muerte cerebral. Observaron que la supervivencia a los 2 años del trasplante era ligeramente mayor en el grupo de donantes en asistolia.

En junio del 2006, el grupo canadiense del Hospital de Ottawa anunciaba su primer donante en asistolia controlada. Seis meses después, se unía a esta experiencia el grupo del Hospital General de Toronto, publicando en el año 2009 los resultados de los primeros 10 trasplantes pulmonares realizados a partir de este tipo de donantes. Observaron una supervivencia a los 3 años del trasplante del 100% y unos índices de disfunción precoz del injerto y aparición de bronquiolitis obliterante (BOS) temprana muy bajos. Estos resultados son mejores que los observados con donantes en asistolia no controlada debido, seguramente, al menor tiempo de isquemia caliente (momento desde la parada cardiaca hasta la perfusión de solución de preservación fría a través de la arteria pulmonar) al que están sometidos los pulmones de este tipo de donantes (90 minutos frente a 150 minutos). Además, el grupo de Toronto realiza valoración *ex vivo* de los

TABLA 4. Protocolo de donación en asistolia no controlada

- Identificación de posibles donantes*
- Traslado al HCSC con medidas de compresión cardiaca y certificación de la muerte una vez llegue a Urgencias
- Solicitud al juez de guardia de permisos para comenzar la preservación de los órganos
- Se toman muestras para estudios serológicos y se realiza una radiografía de tórax
- Traslado a quirófano, administración de heparina (3-5 mg/kg) y conexión vía femoral a un sistema de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) para el mantenimiento de los órganos abdominales introduciendo, a su vez, un catéter Fogarty a través de la arteria femoral con el balón inflado a través de la aorta torácica descendente
- Suspensión de la ventilación mecánica y colocación de un tubo endotorácico en cada hemitórax para enfriamiento tóxico de los pulmones con solución de preservación de Perfadex® (Vitrolife, Uppsala, Suecia) a 4 grados (tiempo máximo de isquemia caliente de 150 minutos)
- Permiso de la familia para la donación y al juez para la extracción
- Se vacían los hemitórax de Perfadex® y se comienzan a ventilar nuevamente los pulmones con una FiO₂ del 100 % y una PEEP de 5 para comenzar la extracción pulmonar que se realizará de manera convencional añadiendo una valoración gasométrica de cada vena pulmonar tras el paso de 300 ml de sangre del donante a través de la cánula de la arteria pulmonar (pO₂ > 400 mmHg, tiempo máximo de preservación desde el enfriamiento tóxico hasta la infusión de solución por la arteria pulmonar de 240 minutos)

**Criterios de selección de donantes en asistolia:*

- Edad entre 7 y 65 años
- Exclusión de cadáveres con traumatismo torácico (valorar trasplante unilateral) o hemorragia masiva
- PCR presenciada e inicio de las maniobras de resucitación cardiopulmonar (RCP) en un tiempo no superior a 15 minutos

pulmones procedentes de aquellos donantes en los que la parada cardiaca ocurre pasados más de 30 minutos desde el cese de la ventilación para obtener información adicional sobre su funcionamiento⁽²⁶⁾.

Erasmus y cols. publicaron en el año 2010, su experiencia con los primeros 21 trasplantes con donantes tipo III de Maastricht, encontrando incidencias similares de disfunción precoz del injerto, episodios de rechazo agudo y BOS en comparación con donantes en muerte encefálica e, incluso, una mejor supervivencia a 2 años (95 frente a 86 %)⁽²⁷⁾. El grupo de Wisconsin (De Oliveira, Love y cols.) obtuvo resultados igualmente alentadores con sus primeros 18 trasplantes con estos donantes⁽²⁸⁾. Para el grupo australiano, liderado por G. Snell, este tipo de donantes suponen un 16 % extra de pulmones

válidos para su programa de trasplante con unos resultados muy satisfactorios⁽²⁹⁾.

La necesidad de potenciar la búsqueda de donantes nos ha impulsado a poner en marcha un programa de donación tras la limitación de las técnicas de soporte vital en nuestro Hospital. En noviembre de 2011, creamos un protocolo de donación multiorgánica de donantes en asistolia controlada (Tabla 5), que ha sido definitivamente aprobado en el año 2012. A la espera de realizar el primer trasplante pulmonar, ya se han comenzado a utilizar injertos renales como órganos válidos para trasplante.

PERFUSIÓN PULMONAR *EX VIVO*

Descripción de la técnica

La perfusión pulmonar *ex vivo* se ha convertido en los últimos cuatro años en una de

TABLA 5. Protocolo de donación tras asistolia controlada

- Identificación de potenciales donantes y comunicación a la familia del mal pronóstico y de la opción de la donación multiorgánica (consentimiento)**
- Obtención de permisos legales
- Radiografía de tórax, gasometría, fibrobroncoscopia
- Limitación de las técnicas de soporte vital (extubación)
- Traslado del potencial donante monitorizado al quirófano
- Certificación de la muerte y valoración del tiempo máximo de isquemia caliente para aceptar la validez de los órganos (para el protocolo australiano *Nacional Protocol for Donation after Cardiac Death* de julio de 2010 el tiempo de isquemia caliente se debe contar a partir de una PAS < 50 mmHg y no debe superar 30 minutos para el hígado y el páncreas, 60 minutos para el riñón y 90 minutos para el pulmón). Si el potencial donante no fallece pasado este tiempo, se reinician las medidas de soporte vital y se traslada de nuevo a la UCI

***Criterios de inclusión:* pacientes en los que se decide la retirada de todas las medidas de soporte vital y en los que se espera que su fallecimiento sea rápido (lesiones neurológicas irreversibles, enfermedades neuromusculares terminales, lesiones espinales altas)

Criterios de exclusión y contraindicaciones: los mismos que para los donantes en muerte encefálica

las técnicas en desarrollo más prometedoras en el campo de los trasplantes pulmonares. Conceptualmente consiste en situar los pulmones provenientes de donantes en un sistema *ex vivo* (fuera del organismo) que reproduce las condiciones y la fisiología cardiorrespiratoria y permite su funcionamiento durante varias horas. A nivel práctico, esto se consigue conectando los injertos a un circuito extracorpóreo por el que circula una solución especialmente diseñada para este procedimiento denominada solución de Steen (XVIVO, Suecia). Esta solución contiene glucosa, electrolitos y aminoácidos –para el mantenimiento del metabolismo celular–, así como albúmina y polímeros como el Dextrano-40, que le confieren una alta presión oncótica, propiedades de tapizado endotelial y de secuestro de tóxicos. La solución de perfusión se infunde a través de la arteria pulmonar con unas presiones parciales de gases similares a las de la sangre venosa (solución “desoxigenada”). Los pulmones están intubados y se ventilan mecánicamente con bajos volúmenes y presiones y durante la perfusión desarrollan su función de intercambio con normalidad devolviendo una solución “oxigenada” a través de las venas pulmonares. El sistema se

completa con un complejo sistema de sensores que miden multitud de parámetros (presiones parciales de gases en las líneas de entrada y salida, pH, temperatura, flujos, presiones de perfusión, parámetros ventilatorios, etc.) que cuantifican la función del pulmón en tiempo real y durante un periodo prolongado de tiempo de hasta 12 horas, teóricamente. Durante la perfusión *ex vivo*, la evaluación es, por tanto, continua y multiparamétrica y proporciona un conjunto de datos muy completo acerca del funcionamiento de los órganos.

La estrategia de la perfusión *ex vivo* se basa, en la mayoría de los protocolos disponibles, en el concepto de perfusión y ventilación protectoras. Las perfusiones se realizan con flujos bajos y manteniendo controladas y limitadas las presiones de infusión a través de la arteria pulmonar. En la ventilación protectora también se utilizan volúmenes corrientes reducidos, PEEP moderada, FiO₂ bajas (salvo en las evaluaciones), reclutamientos alveolares periódicos y limitación de las presiones de la vía aérea. El protocolo más completo fue descrito con detalle en 2008 por el grupo de Toronto y continua siendo, con modificaciones, una referencia esencial⁽³⁰⁾.

Evaluación de los pulmones mediante perfusión *ex vivo*

La evaluación pulmonar, especialmente la realizada *in situ* en el hospital donante, es un procedimiento caracterizado por la urgencia impuesta por una extracción que, habitualmente, es multiorgánica e implica a varios equipos y diferentes órganos. En ocasiones, la información es incompleta o confusa –gasometrías discordantes– o existen datos contradictorios que hacen, en conjunto, dudar de la bondad de los injertos. Por otro lado, la presencia simultánea de factores límite tampoco ayuda a tomar una decisión –la de implantar– cuyos resultados solo se van a confirmar en el receptor trasplantado.

La perfusión pulmonar *ex vivo*, gracias a los múltiples parámetros que puede registrar permite, no solo retrasar esa decisión, sino tomarla de manera más fundamentada. Los pulmones “dudosos” se trasladarían al hospital implantador preservados del modo convencional para ser perfundidos allí durante un periodo de tiempo no inferior a cuatro horas. Los aspectos clave a evaluar durante esta perfusión son: estabilidad o mejoría de los parámetros de perfusión (fundamentalmente, la presión en la arteria pulmonar), estabilidad o mejoría de los parámetros de ventilación (fundamentalmente, la complianza como marcador sensible del edema de reperfusión), aspecto macroscópico, ganancia de peso, broncoscopia, radiología periódica de los pulmones en perfusión *ex vivo* y capacidad de oxigenación. El reproducir las condiciones fisiológicas y monitorizar la respuesta de los injertos permite, en definitiva, predecir cuáles se van a comportar correctamente durante el implante sin exponer al receptor a este riesgo, “asegurando” de esta manera la bondad de los pulmones a trasplantar.

En el año 2011 el grupo de Toronto publicó su experiencia inicial con la utilización de la perfusión pulmonar *ex vivo* para la evaluación de pulmones considerados de “alto riesgo” por el equipo, con una alta tasa de aprovechamiento y buenos resultados iniciales⁽³¹⁾.

Del mismo modo, nuestro equipo comunicó en 2011 la primera serie de trasplantes pulmonares tras la utilización de la perfusión *ex vivo* para la evaluación de pulmones procedentes de donantes en parada cardíaca no controlada⁽³²⁾. Esta técnica demostró su capacidad para disminuir la incertidumbre inherente a estos órganos mediante una evaluación prolongada. Los resultados obtenidos mostraron una muy baja incidencia de disfunción precoz del injerto con una supervivencia del 100 % a los 90 días del trasplante.

Siguiendo con esta línea de investigación y como se ha mencionado anteriormente, otros grupos han decidido también incorporar la perfusión *ex vivo* de forma rutinaria para la evaluación pre-implante de los pulmones de donantes en asistolia –en este caso controlados– de sus programas.

Recuperación y optimización de los pulmones mediante perfusión *ex vivo*

El potencial de la perfusión *ex vivo* para recuperar pulmones que resultaban inaceptables en el momento de la extracción fue sugerido desde el comienzo de la experiencia clínica⁽³³⁾. La estrategia de ventilación y perfusión protectoras, junto con la alta presión oncótica de la solución de perfusión, permitirían la recuperación progresiva especialmente de pulmones afectados por edema pulmonar neurogénico asociado a la muerte cerebral. Este edema es una causa frecuente de rechazo de pulmones que, por lo demás, pueden ser estructuralmente excelentes. Un porcentaje de estos pulmones rechazados podrían ser recuperados mediante perfusión *ex vivo*, contribuyendo a paliar la escasez de donantes pulmonares válidos. Una experiencia reciente en este sentido ha sido publicada por Aigner y cols. en 2012, con buenos resultados⁽³⁴⁾. Los resultados propios de nuestro grupo en un modelo porcino de edema pulmonar neurogénico también apoyan la capacidad de esta estrategia para recuperar aquellos órganos con daños estructurales no irreversibles.

Por otro lado, la posibilidad de mantener los pulmones durante varias horas en perfusión

abre la puerta a tratamientos cuyo mecanismo de acción requiera periodos de tiempo más largos. Se trata de “optimizar” o mejorar los pulmones donantes, previamente a su implantación. En este terreno, las posibilidades son innumerables y tan solo estamos comenzando a descubrirlas. Lo más evidente es la posibilidad de aplicar tratamientos “convencionales” como antibioterapia o inmunoterapia sobre unos pulmones metabólicamente activos; también la posibilidad de realizar cirugía de ajuste de tamaño del injerto con mayor precisión. Sin embargo, el que los pulmones mantengan su metabolismo normal abre la puerta a tratamientos mucho más avanzados como la terapia génica o la terapia con células madre. En cuanto a la terapia génica, el grupo de Shaf Keshavjee del Hospital General de Toronto ya ha comenzado la fase preclínica con la transfección durante perfusión *ex vivo* de pulmones humanos del gen de la interleucina antiinflamatoria IL-10. Estos experimentos han demostrado una mejoría funcional (capacidad de oxigenación y parámetros de perfusión), bioquímica (perfil de citocinas más favorable) y estructural (restablecimiento de la integridad alveolocapilar) notable en los injertos. La terapia con células madre, un campo todavía no explorado en conjunción con la perfusión *ex vivo*, podría tener implicaciones positivas tanto en la disminución de la disfunción precoz del injerto, como en la mejora de la cicatrización bronquial o incluso en la disminución de la bronquiolitis obliterante a largo plazo.

Perfusión *ex vivo* pulmonar portátil (PEPP)

Los sistemas convencionales de perfusión pulmonar *ex vivo* son complejos, estáticos, no estándar y con importantes requisitos tanto de espacio como de personal entrenado. Por otro lado, la preservación pulmonar convencional y la isquemia fría del transporte son necesarios para llegar al centro de perfusión y su efecto deletéreo se une a cualquier daño previo pulmonar, dificultando la recuperación.

Sin embargo, desde 2011 se encuentra disponible un dispositivo de perfusión *ex vivo*



FIGURA 1. Sistema de perfusión *ex vivo* pulmonar portátil (PEPP, OCS-Lung) con pulmones humanos.

pulmonar portátil (PEPP) (OCS-Lung, Transmedics Inc., EE.UU.) que ha concentrado en un sistema transportable casi todas las capacidades de los sistemas *ex vivo* estáticos tradicionales (Fig. 1).

La ventaja fundamental de este sistema es que se traslada al hospital donante y la reperfusión se realiza inmediatamente tras la extracción pulmonar. Durante el transporte y hasta el momento del implante se mantiene la perfusión normotérmica, lo que supone la eliminación de casi la totalidad de la isquemia fría y –teóricamente– de su efecto deletéreo. Durante la perfusión, el PEPP monitoriza los parámetros fundamentales de la fisiología pulmonar (presión de la arteria pulmonar, resistencias vasculares pulmonares, presiones de la vía aérea, complianza, etc.) bajo una estrategia de ventilación y perfusión protectora. El sistema también permite diferentes modos de evaluación para probar la capacidad de oxigenación pulmonar así como la realización de broncoscopias y otras pruebas como el test del colapso pulmonar.

En febrero de 2011 el equipo de Puerta de Hierro realizó el primer trasplante pulmonar mundial con unos injertos que habían sido preservados mediante perfusión *ex vivo* pulmonar portátil, con éxito. Experimentalmente se ha conseguido mantener pulmones animales durante un periodo de hasta 24 horas bajo perfusión, con excelente funcionamiento y

clínicamente se ha alcanzado el tiempo más largo de preservación normotérmica con una perfusión de 11 horas y 42 minutos seguida de un trasplante pulmonar con éxito. La experiencia inicial de nuestro grupo, junto con la del grupo de trasplante pulmonar de la Facultad de Medicina de Hannover se ha publicado recientemente (Warnecke G/ Moradiellos FJ y cols.)⁽³⁵⁾ con un 100% de supervivencia inicial. Como continuación de esta experiencia, el ensayo clínico multicéntrico internacional INSPIRE pretende confirmar la superioridad del sistema PEPP para mejorar la preservación de los injertos pulmonares respecto a la preservación y almacenamiento en frío convencionales, y ha reclutado hasta octubre de 2012 un total de 55 pacientes de un total previsto de 264.

Asimismo, la capacidad de perfusión y ventilación protectoras, junto con la utilización de una solución hiperoncótica del PEPP, podrían permitir también la recuperación de pulmones dañados por edema u otras causas reversibles, así como la optimización de los mismos mediante el uso de tratamientos de larga duración (horas). Los primeros resultados de estos intentos verán la luz a lo largo de 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Filosso PL et al. Lung donors selection criteria: A review. *J Cardiovasc Surg.* 2006; 47: 361-6.
2. Van Raemdock D et al. Lung donor selection and management. *Am Thorac Soc.* 2009; 6: 28-38.
3. Organización Nacional de Trasplante. ONT: Memoria de Actividad 2011. Accesible desde: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/MemPulmon2011.pdf>
4. Burgos R et al. Extracción multiorgánica de órganos torácicos para trasplante. En: Cuervas-Mons V. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: Ed. Tile Von S.L.; 2009. p. 64-81.
5. Avlonitis VS et al. Pulmonary transplantation: The role of brain death in donor lung injury. *Transplantation.* 2003; 75: 1928-33.
6. Fisher AJ et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. *Lancet.* 1999; 353: 1412-3.
7. Chen EP et al. Hormonal and hemodynamic changes in a validated model of brain death. *Crit Care Med.* 1996; 24: 1352-9.
8. Reyes KG et al. Guidelines for Donor Lung Selection: Time for Revision? *Ann Thorac Surg.* 2010; 89: 1756-65.
9. Aigner C et al. Extended donor criteria for lung transplantation—a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27: 757-61.
10. Meyer DM et al. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest.* 2000; 118 (5): 1255-62.
11. De Perrot M 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.* 2007; 133: 525-31.
12. Botha P et al. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 1154-60.
13. Bonser RS et al. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet.* 2012; 380 (9843): 747-55.
14. De Perrot M et al. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction Part III: donor-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1460-7.
15. Avlonitis VS et al. Bacterial colonization of the donor lower airways is a predictor of poor outcome in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 601-7.
16. Del Río F, Escudero D, De la Calle B, Gordo Vidal F et al. Evaluación y mantenimiento del donante pulmonar. *Med Intensiva.* 2009; 33 (1): 40-9.
17. Egan TM, Lambert CJ, Reddick R et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1991; 52: 1113-21.
18. Ulicny KS Jr, Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick RL, Wilcox BR. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on the graft function. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 458-61.
19. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of nonheart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995; 27: 2893-4.
20. Love RB et al. Successful lung transplantation using a nonheart-beating donor. *J Heart Lung Transplant.* 1995; 14: s88.
21. Steen S et al. Transplantation of lungs from a nonheart-beating donor. *Lancet.* 2001; 357: 825-9.

22. Gómez de Antonio D, Varela A. Non-heart-beating donation in Spain. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 59: 1-5.
23. Rodríguez D, Del Río F, Fuentes M. Lung transplantation with uncontrolled non-heart-beating donors. Donor prognostic factor and immediate evolution post transplant. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (8): 403-9.
24. Gómez de Antonio D et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (4): 349-53.
25. Mason DP et al. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136 (4): 1061-6.
26. Cypel M et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 753-8.
27. Erasmus ME et al. Lung transplantation from nonheparinized category III non-Heart-beating donors. A single-centre report. *Transplantation*. 2010; 89: 452-7.
28. De Oliveira NC et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139 (5): 1306-15.
29. Snell GI et al. Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors. *Americ J Transplant*. 2008; 8: 1282-9.
30. Cypel M et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 1319-25.
31. Cypel M et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011; 364 (15): 1431-40.
32. Moradiellos FJ et al. Clinical lung transplantation after ex vivo evaluation of uncontrolled non heart-beating donors lungs: initial experience. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 4S (39): S38.
33. Steen S et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 2191-4.
34. Aigner C et al. Clinical ex vivo lung perfusion - pushing the limits. *Am J Transplant*. 2012; 12 (7): 1839-47.
35. Warnecke G, Moradiellos J et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet*. 2012; 380 (9856): 1851-8.