



Original

Trasplante de pulmón con donantes no controlados a corazón parado. Factores pronósticos dependientes del donante y evolución inmediata postrasplante

Diego A. Rodríguez^{a,*}, Francisco Del Río^a, Manuel E. Fuentes^b, Sara Naranjo^c, Javier Moradiellos^d, David Gómez^d, Juan José Rubio^e, Elpidio Calvo^f y Andrés Varela^d

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^d Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^e Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de diciembre de 2010

Aceptado el 18 de abril de 2011

On-line el 21 junio 2011

Palabras clave:

Trasplante pulmonar

Postoperatorio inmediato

Donantes no controlados a corazón parado

R E S U M E N

Introducción: La donación en asistolia no controlada (DANC) constituye una alternativa al trasplante pulmonar con donantes en muerte encefálica. El objetivo principal del estudio es describir la incidencia de eventos al mes tras el trasplante con pulmones de DANC, y la influencia de los factores dependientes del donante y del proceso de donación.

Pacientes y métodos: Estudio de una cohorte histórica de 33 receptores de trasplante pulmonar realizados en los hospitales Puerta de Hierro y Marqués de Valdecilla con 32 DANC procedentes del Hospital Clínico San Carlos durante el periodo 2002-2008. Se estudiaron los siguientes eventos: complicaciones quirúrgicas y médicas, disfunción primaria del injerto, rechazo agudo, neumonía y mortalidad. Se evaluaron las características del donante y los tiempos del proceso de donación (minutos).

Resultados: La mediana de edad de los receptores fue 50,5 años (rango intercuartílico, 38,5-58); 28 hombres y 5 mujeres. La incidencia acumulada de los eventos al mes fue: neumonía, 10 (31,3%); disfunción primaria del injerto, 15 (46,9%); rechazo, 12 (37,5%); mortalidad, 4 (12,1%); complicaciones médicas, 25 (78,1%), y quirúrgicas, 18 (56,3%). La mediana del tiempo de asistolia fue mayor en los sujetos con neumonía (15 vs. 7,5; $p=0,027$), la mediana del tiempo de isquemia fría fue superior en los sujetos que presentaron complicaciones quirúrgicas y mortalidad (436 vs. 343,5; $p=0,04$; 505 vs. 410; $p=0,033$, respectivamente), y las medianas de los tiempos de isquemia total fueron superiores en los receptores que fallecieron (828 vs. 695; $p=0,036$).

Conclusiones: Los DANC constituyen una alternativa válida para expandir el *pool* de donantes pulmonares ante la carencia actual de pulmones válidos para el trasplante. La incidencia de complicaciones es comparable con los datos publicados en la literatura.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lung Transplantation with Uncontrolled Non-Heart-Beating Donors. Transplantation. Donor Prognostic Factor and Immediate Evolution Post Transplant

A B S T R A C T

Introduction: Uncontrolled donation after cardiac death (DACD) has become an alternative to lung transplantation with encephalic-death donation. The main objective of this study is to describe the incidence of clinically relevant events in the period of thirty days after lung transplant with uncontrolled DACD and the influence of factors depending on the donor and donation process as well.

Patients and methods: Historical cohort study of 33 lung transplant receivers at Hospital Puerta de Hierro and Hospital Marqués de Valdecilla with 32 DACD from Hospital Clínico San Carlos from 2002 to 2008. We studied surgical and medical complications, primary graft dysfunction, acute rejection, pneumonia and mortality. We made an evaluation of the donor characteristics and donation procedure times (minutes).

Keywords:

Lung transplantation

Early postoperative period

Uncontrolled non-heart-beating donors

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cancabrilla@hotmail.com (D.A. Rodríguez).

Results: Median age of recipients was 50.5 years (interquartile range, 38.5-58). There were 28 males and 5 females. Cumulative incidence of events in the first month was: pneumonia 10 (31.3%); primary graft dysfunction 15 (46.9%); rejection 12 (37.5%); mortality 4 (12.1%); medical complications 25 (78.1%); and surgical complications 18 (56.3%). Median time of cardiac arrest was higher in those who presented pneumonia (15 vs. 7.5; $p=0.027$). Median time of cold ischemia was higher in those who presented surgical complications and mortality (436 vs. 343.5; $p=0.04$; 505 vs. 410; $p=0.033$, respectively), and median of total ischemia times were longer in the recipients who died (828 vs. 695; $p=0.036$).

Conclusions: Uncontrolled DACD are a valid alternative for expanding the donor pool in order to mitigate the current shortage of lungs that are valid for transplantation. The incidence of complications is comparable with published data in the literature.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los buenos resultados obtenidos con los programas de trasplante en todo el mundo han permitido consolidarlo como una opción terapéutica válida en multitud de enfermedades. Este aumento en las indicaciones ha hecho que exista una disparidad entre oferta y demanda, pues el número de indicaciones supera el de órganos disponibles, aun a pesar del aumento de las donaciones¹. En España, a 31 de diciembre de 2008, había 175 receptores en espera de un pulmón. A lo largo del año 2008, la lista de espera había pasado de 133 a 175 pacientes, con una mortalidad global en próxima al 4,6%, a pesar de haberse realizado 192 trasplantes de pulmón¹. Frente a este problema, y por ende a la escasez de órganos, surgen los donantes con criterios expandidos (DCE)^{2,3}.

Entre las diferentes clases de DCE hay un grupo, el de los donantes tras la muerte cardíaca o en asistolia (DA), que está desarrollándose en muchos países por los buenos resultados obtenidos con el trasplante de estos órganos⁴⁻⁷. Dada la escasez de pulmones disponibles para trasplante, se está valorando cada vez con más frecuencia el inicio de programas con pulmones procedentes de DA⁸⁻¹³.

En 1995 en Maastricht, se clasificaron los DA en dos grandes grupos: DA controlados (DAC) y DA no controlados (DANC) (tabla 1)¹⁴. El trasplante de pulmón procedente de DANC se hizo posible a partir de los trabajos de Stig Steen en 2001¹⁵.

En España los programas de DA son mayoritariamente con donantes «no controlados» (tipos I y II de Maastricht) o con donantes controlados tipo IV (parada cardíaca en el mantenimiento de un donante en muerte encefálica). Las donaciones con órganos procedentes de donantes tipo III aún son escasas; sin embargo, es el donante en asistolia más habitual en el resto del mundo⁸⁻¹⁰.

El Hospital Clínico y el Hospital Puerta de Hierro desarrollaron un programa específico de trasplante de pulmón, pionero en el mundo, con DANC. El trasplante de pulmón empezó en 2002 y los resultados publicados hasta ahora, tras una valoración de la funcionalidad y viabilidad de estos injertos¹¹, se han centrado en la descripción de la experiencia a medio plazo de los primeros 17 casos¹². En el presente trabajo, tras 6 años de experiencia y mayor tamaño muestral de la serie, se presentan los resultados y se describe la incidencia de eventos en los 30 días siguientes al trasplante con pulmones de DANC, y la influencia de los factores dependientes del donante y del proceso de donación.

Tabla 1
Clasificación de Maastricht de donantes tras la muerte cardíaca

Tipo I. Fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido	Donantes no controlados
Tipo II. Fallecido en el hospital tras maniobras de reanimación infructuosas	
Tipo III. Fallecido tras retirada de ventilación mecánica en situación vegetativa persistente o deterioro neurológico severo e irreversible	Donantes controlados
Tipo IV. Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción	

Pacientes y métodos

Estudio de una cohorte histórica de pacientes con trasplante de pulmón, desde enero de 2002 hasta diciembre de 2008 en los hospitales Puerta de Hierro (HPH) de Madrid y Marqués de Valdecilla (HMV) de Santander, con órganos procedentes del Hospital Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid.

Los criterios de inclusión del estudio fueron: donantes no controlados a corazón parado de algún órgano y/o tejido en el HCSC, que se convirtieron en donantes reales (aquellos en los que los órganos y/o tejidos son ofertados a la ONT como válidos para el implante en un receptor) y todos los receptores de pulmón de donantes a corazón parado.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: DA, durante el período de estudio, en los que sus órganos y/o tejidos fueron desestimados para la donación.

El DANC, piedra angular del programa del Hospital Clínico de Madrid, precisa de un proceso de selección de donantes y obtención de órganos riguroso y complejo que ha sido publicado anteriormente^{11,12,16}. Un resumen de los criterios se expone a continuación:

1. Pacientes fallecidos fuera del hospital, que sufren parada cardíaca (PCR) presenciada con inicio de resucitación cardiopulmonar avanzada (RCP) en menos de 10 min.
2. Edad comprendida entre 7 y 50 años.
3. Inicio de las maniobras de preservación (*bypass* femorofemoral con circulación extracorpórea, oxigenación de membrana [ECMO] e hipotermia profunda a 4 °C + maniobras específicas de preservación pulmonar) en menos de 120 min desde el inicio de la PCR (tiempo de isquemia caliente).
4. Obtención del asentimiento familiar y consentimiento judicial.
5. Maniobras específicas de preservación de pulmón: tras la instauración de la circulación extracorpórea y el cese de la ventilación mecánica, colocación de cuatro drenajes torácicos y perfusión a través de estos de 4 l de solución de Perfadex® a 4 °C en cada hemitórax para lograr el colapso pulmonar. Mantener los pulmones en esta situación un máximo de 240 min (tiempo límite de preservación).
6. Validación del órgano mediante: a) vaciamiento de ambos hemitórax y reinicio de la ventilación mecánica (FiO₂, 1; PEEP, +5 cm de H₂O); b) valoración del aspecto macroscópico pulmonar; c) comprobación de la integridad y calidad de la vía aérea mediante broncoscopio; d) canulación de la arteria pulmonar y de cada una de las 4 venas pulmonares; e) lavado desde arteria a venas pulmonares con solución de preservación Perfadex® hasta obtener un efluente limpio en aurícula izquierda y venas pulmonares, y f) circulación de 300 ml de sangre obtenida previamente del propio donante (durante la canulación para establecer el *bypass*) a la que se añade PgE desde arteria a venas pulmonares, realizando determinación gasométrica a ambos niveles (corrección de la PaO₂ acorde con la temperatura). Si la diferencia de PaO₂ entre arteria y venas pulmonares

es superior a 300 mmHg, se considera el pulmón válido para el trasplante.

7. Extracción, preservación e implante del órgano según protocolos habituales. Período de isquemia fría, en el que el órgano se mantiene en una solución de preservación fría estéril en una nevera.
8. Como criterios de exclusión se establecieron los referentes a los tiempos de isquemia ya reseñados, así como la radiografía de tórax patológica a la llegada del paciente al hospital; la presencia de sangre o secreciones purulentas en el tubo orotraqueal; la presencia de traumatismo torácico exanguinante y excluida la propia RCP; la sospecha clínica de broncoaspiración o infección respiratoria activa y los criterios generales de exclusión de donantes de pulmón y de donantes tras la muerte cardíaca.

Los protocolos de inmunosupresión y control del rechazo, así como de profilaxis antibiótica, fueron los propios de ambos hospitales, aplicados a los receptores de un trasplante de pulmón.

Durante el período de estudio se valoró a 331 posibles donantes de pulmón de los que finalmente 32 fueron donantes reales. Se implantaron 53 pulmones en 33 receptores. Se realizaron 20 trasplantes bipulmonares (16 en el HPH y 4 en el HMV) y 13 unipulmonares (12 en el HPH y 1 en el HMV) (fig. 1).

Las variables de estudio se seleccionaron de manera prospectiva a través de las bases de datos de registro de cada uno de los centros.

Las variables resultado principales del estudio en el receptor, evaluadas al mes de seguimiento, fueron: complicaciones quirúrgicas (presencia de alguna de las siguientes: dehiscencia de sutura bronquial, dehiscencia de sutura esternal, estenosis traqueal, broncomalacia, hemotórax, fístulas bronquiales, neumotórax, parálisis frénica, infección de la herida quirúrgica), complicaciones médicas (presencia de alguna de las siguientes: renales, digestivas, metabólicas, neurológicas, arritmias y leucopenia), disfunción primaria del injerto (DPI; grados G2 y G3)¹⁷, rechazo agudo, neumonía y mortalidad.

Se identificaron dos grupos de variables independientes que se relacionaron con cada una de las variables resultado, las características del donante (causa de fallecimiento, edad, sexo, consumo de tabaco, diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus e hipertensión arterial [HTA]) y del proceso de donación (tiempo de asistolia [TA], tiempo de parada cardiorrespiratoria [TPCR], tiempo de isquemia caliente [TIC], tiempo de preservación [TP], tiempo de isquemia fría [TIF] y tiempo de isquemia total [TIT]). En el caso de los trasplantes bipulmonares para el cálculo del TIF y el TIT se utilizó el valor máximo entre los dos pulmones.

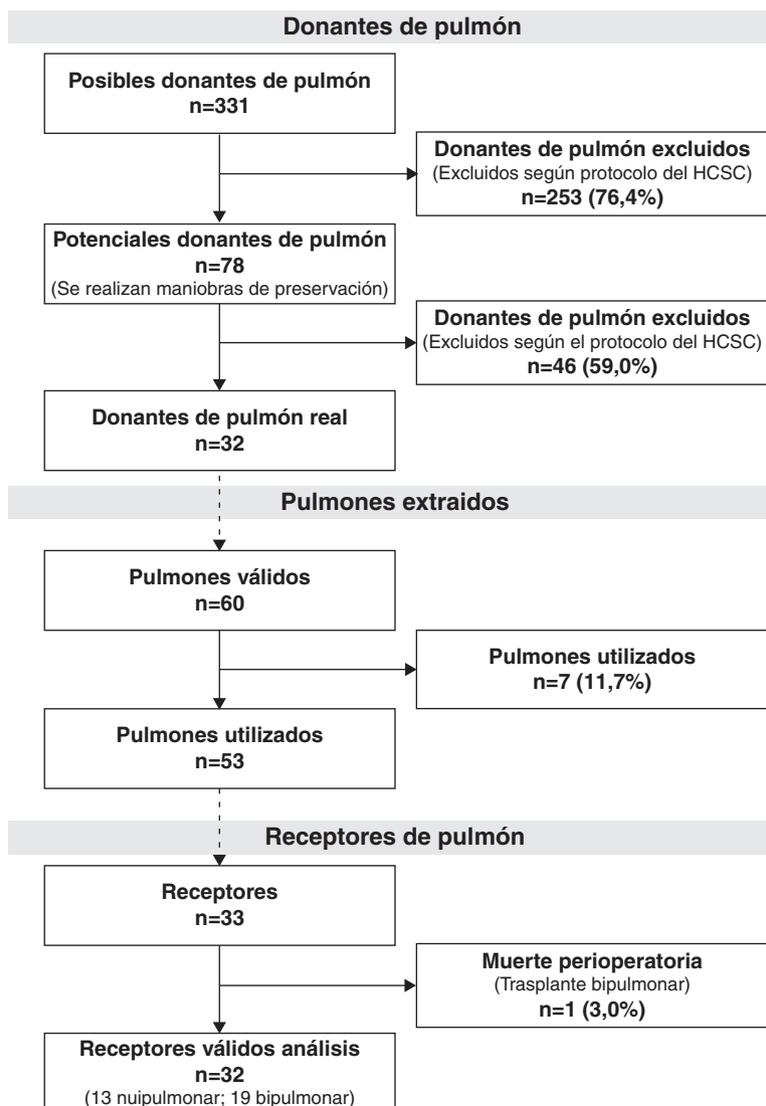


Figura 1. Diagrama de flujo de donantes, pulmones y receptores.

Tabla 2
Características clínicas de los donantes (n=32) y de los tiempos del proceso de donación (min)

Edad (años)	46 [38,5-49]
Varones	31 (96,9)
<i>Causa de muerte</i>	
Muerte súbita	27 (84,4)
Electrocución	2 (6,3)
Otros	3 (9,3)
<i>Fumadores</i>	6 (18,8)
Diabetes mellitus	0
Cardiopatía isquémica	4 (12,5)
Hipertensión arterial	6 (18,8)
TA	11 [5-15]
TRCP	103,5 [97,2-110]
TIC	115 [107,2-120]
TP	188,5 [165,7-208,7]
TIF	410 [312,5-483,7]
TIT	695 [596,2-805]

TA: tiempo de asistolia; TIC: tiempo de isquemia caliente; TIF: tiempo de isquemia fría; TIT: tiempo de isquemia total; TP: tiempo de preservación; TRCP: tiempo de reanimación cardiopulmonar.

Los datos expresan n (%) o mediana [rango intercuartílico].

Se registraron las siguientes características para la descripción de los receptores: edad, sexo, tiempo en lista de espera, necesidad de ventilación mecánica pretrasplante, estancia media en UCI y hospitalaria y enfermedad indicadora del trasplante.

Tabla 3
Relación de las características del donante con el desarrollo de neumonía, complicaciones médicas y quirúrgicas al mes

Características del donante	N	Neumonía (n = 10)			Complicaciones médicas (n = 25)			Complicaciones quirúrgicas (n = 18)		
		n (%)	RR (IC 95%)	p	n (%)	RR (IC 95%)	p	n (%)	RR (IC 95%)	p
<i>Causa de muerte</i>										
Muerte súbita	27	8 (29,6)	0,7	0,637	21 (77,8)	0,9	1	15 (55,6)	0,9	1
Otros (ref)	5	2 (40)	(0,2-2,5)		4 (80)	(0,6-1,6)		3 (60)	(0,4-2)	
<i>Fumador</i>										
Sí	6	2 (33,3)	1,1	1	4 (66,7)	0,8	0,59	3 (50)	0,9	1
No (ref)	26	8 (30,8)	(0,3-3,9)		21 (80,8)	(0,4-1,5)		15 (57,7)	(0,4-2,1)	
<i>Cardiopatía isquémica</i>										
Sí	5	0	—	0,155	4 (80)	1	1	4 (80)	1,5	0,355
No (ref)	27	10 (37)			21 (77,8)	(0,6-1,7)		14 (51,9)	(0,9-2,7)	
<i>Hipertensión arterial</i>										
Sí	6	4 (66,7)	2,9	0,06	2 (33,3)	0,4	0,012	5 (83,3)	1,7	0,196
No (ref)	26	6 (23,1)	(0,8-7,7)		23 (88,5)	(0,1-0,7)		13 (50)	(0,9-2,8)	

IC: intervalo de confianza; ref: categoría de referencia para el cálculo del RR; RR: riesgo relativo.

Tabla 4
Relación de las características del donante con la disfunción primaria del injerto, la mortalidad y el rechazo al mes

Características del donante	N	Disfunción primaria del injerto (n = 15)			Mortalidad (n = 3)			Rechazo (n = 12)		
		n (%)	RR (IC 95%)	p	n (%)	RR (IC 95%)	p	n (%)	RR (IC 95%)	p
<i>Causa de muerte</i>										
Muerte súbita	27	13 (48,1)	1,2	1	1 (3,7)	0,1	0,056	9 (33,3)	0,6	0,338
Otros (ref)	5	2 (40)	(0,4-3,7)		2 (40)	(0-0,8)		3 (60)	(0,2-1,4)	
<i>Fumador</i>										
Sí	6	2 (33,3)	0,7	0,659	0	—	1	3 (50)	1,4	0,647
No (ref)	26	13 (50)	(0,2-2,2)		3 (11,5)			9 (34,6)	(0,5-3,8)	
<i>Cardiopatía isquémica</i>										
Sí	5	2 (40)	0,8	1	0	—	1	0	—	0,13
No (ref)	27	13 (48,1)	(0,3-2,6)		3 (11,1)			12 (44,4)		
<i>Hipertensión arterial</i>										
Sí	6	2 (33,3)	0,7	0,659	0	—	1	3 (50)	1,4	0,647
No (ref)	26	13 (50)	(0,2-2,2)		3 (11,5)			9 (34,6)	(0,5-3,8)	

IC: intervalo de confianza; ref: categoría de referencia para el cálculo del RR; RR: riesgo relativo.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias y las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE) o con la mediana y el rango intercuartílico (RIC) en caso de presentar distribuciones no normales. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de la χ^2 , o con la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de las frecuencias esperadas fueran menores de 5. Se estimó el riesgo relativo (RR) junto a su intervalo de confianza (IC) del 95% para la evaluación de la relación de las características del donante y cada una de las variables de resultado. Se analizó la relación de las variables cuantitativas del estudio con cada una de las variables resultado mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para todos estos test el nivel de significación aceptado fue de un 5%. El análisis de los datos fue hecho con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, Estados Unidos).

Resultados

De los 331 posibles donantes de pulmón evaluados en el HCSC, 32 llegaron a ser donantes reales de pulmón, implantándose sus pulmones en 33 receptores. La mediana de edad de los donantes fue de 46 años (RIC, 38,5-49). La causa principal de muerte fue la muerte súbita cardíaca (84,4%). De los 32 donantes, 31 eran hombres y 1, mujer. Las características concretas de los donantes y de los tiempos del proceso de donación se recogen en la tabla 2. Sólo se

Tabla 5
 Tiempos del proceso de donación (minutos) y la presencia de neumonía, complicaciones médicas y quirúrgicas al mes

	Neumonía			Complicaciones médicas			Complicaciones quirúrgicas		
	Sí (n = 10)	No (n = 22)	p	Sí (n = 25)	No (n = 7)	p	Sí (n = 18)	No (n = 14)	p
Edad	45 [37,5-49,2]	46 [39,7-49,2]	0,880	46 [41-50]	46 [36-48]	0,615	46 [39,5-49,2]	42,5 [35,2-49,2]	0,634
TA	15 [7,7-17]	7,5 [5-15]	0,027	10 [5-15]	13 [5-15]	0,746	7,5 [5-15]	12,5 [5-15]	0,451
TRCP	102 [88,2-107,7]	104 [100-116,2]	0,237	103 [97-112]	104 [100-110]	0,891	103,5 [99,5-107,7]	104 [96-121,3]	0,746
TIC	110 [105-121,2]	115 [109,5-121,2]	0,356	115 [107-120]	110 [105-125]	0,730	110 [105-120]	117,5 [107,7-126,2]	0,186
TP	190 [147,5-222,5]	188,5 [169,5-201,2]	0,903	192 [166-210]	187 [166-210]	0,749	175 [163,7-202,5]	193,5 [171-220]	0,314
TIF	436 [316,7-490]	400 [317,5-496,2]	0,669	410 [315-487]	420 [330-505]	0,682	436 [382,5-505]	343,5 [290-452,5]	0,04
TIT	750 [592,5-831]	695 [648,7-806,2]	0,792	695 [632-807]	745 [585-840]	0,732	752,5 [679,7-831]	687,5 [593,7-751,2]	0,184

TA: tiempo de asistolia; TIC: tiempo de isquemia caliente; TIF: tiempo de isquemia fría; TIT: tiempo de isquemia total; TP: tiempo de preservación; TRCP: tiempo de reanimación cardiopulmonar. Los datos expresan mediana [rango intercuartílico].

Tabla 6
 Tiempos del proceso de donación (minutos) y la presencia de disfunción primaria del injerto, la mortalidad y el rechazo al mes

	Disfunción pulmonar del injerto			Mortalidad			Rechazo		
	Sí (n = 15)	No (n = 17)	p	Sí (n = 3)	No (n = 29)	p	Sí (n = 12)	No (n = 20)	p
Edad	46 [40-50]	45 [33,5-48,5]	0,636	24 [14-40]	46 [42-49,5]	0,02	47,5 [33-50]	42 [38,5-48]	0,827
TA	12 [5-15]	7 [5-15]	0,42	12 [5-16]	10 [5-15]	0,693	10 [5-15]	10 [5-15]	0,921
TRCP	100 [90-110]	105 [100-115]	0,24	122 [83-131]	103 [99-110]	0,456	104 [94,7-113,7]	103 [98,5-110]	0,83
TIC	115 [105-120]	115 [109-122,5]	0,435	138 [95-140]	115 [106-120]	0,396	112,5 [108,5-118,7]	117,5 [105-123,7]	0,922
TP	180 [168-220]	190 [166,5-200]	0,748	165 [140-210]	190 [169-207,5]	0,365	200 [172,5-220]	176 [152,5-198,7]	0,083
TIF	410 [295-500]	420 [343,5-490]	0,584	505 [480-690]	410 [315-472]	0,033	415 [329,2-503,7]	415 [315-475]	0,755
TIT	705 [595-840]	695 [664,5-800]	0,610	828 [810-925]	695 [597-800]	0,036	707,5 [671,2-808,7]	692,5 [592,5-822,2]	0,741

TA: tiempo de asistolia; TIC: tiempo de isquemia caliente; TIF: tiempo de isquemia fría; TIT: tiempo de isquemia total; TP: tiempo de preservación; TRCP: tiempo de reanimación cardiopulmonar. Los datos expresan mediana [rango intercuartílico].

encontraron patógenos en el pulmón del donante en tres ocasiones, con cultivos positivos para *Candida crusei*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*. Se trató sin incidencias al receptor en todos los casos.

En relación con los receptores la mediana de edad fue de 50,5 años (RIC, 38,5-58); 28 eran hombres y 5, mujeres. La mediana de tiempo en lista de espera de los receptores fue de 150 días (RIC, 42-254). Ningún receptor estaba sometido a ventilación mecánica invasiva antes del trasplante, pero el 12,1% sí estaba con ventilación mecánica no invasiva.

Las causas que indicaron el trasplante en los receptores fueron EPOC (45,4%), fibrosis quística (15,1%), fibrosis pulmonar idiopática (33,3%), sarcoidosis (3,1%) y EPOC + fibrosis pulmonar (3,1%).

La mediana de estancia en UCI fue de 10 días (RIC, 7-23), y la mediana de ingreso hospitalario, 34,5 días (RIC, 26,5-59,7). La mediana de tiempo de intubación fue de 48 horas (RIC, 36-144). En 10 se requirió reintubación y en 15 traqueostomía (tiempo en días de permanencia en UCI: 21; RIC, 16-49).

La incidencia de cada una de las variables resultado al mes de seguimiento en los 32 receptores fue la siguiente: neumonía (31,3%; IC del 95%, 16,1-50), disfunción primaria del injerto (46,9%; IC del 95%, 28-65,7), rechazo (37,5%; IC del 95%, 21,1-56,3), complicaciones médicas (78,1%; IC del 95%, 60-90,7), quirúrgicas (56,3%; IC del 95%, 37,7-73,6) y mortalidad (12,1%; IC del 95%, 3,4-28,2). Entre los receptores que desarrollaron DPI, 4 presentaron G1; 6 receptores, G2, y 9 receptores, G3. Para el cálculo de la incidencia de mortalidad se tomó como denominador el número de receptores (n=33).

Las tablas 3-6 muestran los resultados del análisis univariado de los factores de estudio del donante y de los tiempos del proceso de donación con cada una de las variables clínicas de resultado evaluadas al mes de seguimiento. Las variables en relación con el análisis de los tiempos que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron la mediana del TA para la variable neumonía (p=0,027) y la mediana del TIF para la variable complicación quirúrgica (p=0,04), siendo superiores en aquellos que desarrollaron neumonía y complicaciones quirúrgicas. Las medianas de TIF (p=0,033) y TIT (p=0,036) fueron mayores en los receptores que fallecieron durante el primer mes tras el trasplante.

En relación con los antecedentes de los donantes, se ha encontrado una relación entre la presencia de complicaciones médicas en el receptor y el antecedente de HTA en el donante (RR=0,4; IC del 95%, 0,1-0,7; p=0,012). La HTA presentó también una asociación con el desarrollo de neumonía (p=0,06), con un riesgo casi 3 veces superior en los receptores de pulmones provenientes de donantes tras la muerte cardíaca con HTA (RR=2,9; IC del 95%, 1,2-7,1).

En cuanto a la mortalidad a los 30 días del trasplante, se encontró relación con la edad (p=0,02) y con la causa de muerte del donante (p=0,056), siendo la muerte súbita un factor protector (RR=0,1; IC del 95%, 0,0-0,8), y la mediana de edad inferior en los donantes de los receptores que fallecieron durante el mes postoperatorio. En el resto de los factores evaluados no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

Discusión

Una de las causas más importantes para la baja tasa de obtención de órganos de los DME se debe a la inevitable estancia en la UCI de los pacientes que desarrollan muerte encefálica y de la también inevitable necesidad de ventilación mecánica¹⁶. El DANC es un donante que no pasa por un período de ventilación prolongado, sino máximo de 120 min, con un riesgo bajo de colonización/infección y barotraumatismo/volutrauma pulmonar. Todo lo anterior favorece que la tasa de obtención de pulmones válidos para el trasplante, una vez realizada la selección de donantes, sea muy alta (el 41% en DANC frente al 10-15% de los DME¹).

Los resultados en el primer mes postrasplante, que son los más directamente relacionados con los factores dependientes del propio donante y del método de selección y preservación del órgano, se encuentran dentro de los rangos publicados en la literatura. La incidencia de DPI en DME y DAC varía entre el 10 y el 49%¹⁸⁻²¹ y entre el 25 y el 40%^{10,13,22}, respectivamente. Las definiciones de DPI en estos estudios no son homogéneas tanto en el tiempo de aparición como en la categorización, lo que dificulta su comparación directa. Los rangos de rechazo agudo oscilan entre el 9 y el 45%^{20,23} en DME y entre 0 y el 50% en DAC^{10,13,22,24}. En DME la mortalidad varía entre el 10 y el 19%^{19-21,25}, mientras que en los DAC los estudios publicados no refieren ningún fallecimiento al mes. Estos estudios que no presentan eventos de mortalidad y rechazo agudo son series con escaso tamaño muestral.

Tanto las complicaciones médicas como las quirúrgicas presentaron incidencias elevadas; sin embargo, es dificultosa la comparación con la literatura debido a las diferentes formas de categorización de las complicaciones en los diferentes estudios.

A la vista de los resultados del presente estudio, las únicas variables que tienen significación de cara a la presencia de complicaciones quirúrgicas y/o médicas inmediatas del trasplante son la presencia de hipertensión arterial en el donante y el tiempo de isquemia fría. No hemos encontrado referencia en la literatura médica respecto a la influencia de la HTA en las complicaciones postoperatorias; en lo que se refiere al tiempo de isquemia fría, su influencia en las diferentes complicaciones quirúrgicas es controvertida^{26,27}. Se estudió la distribución de los factores de riesgo de desarrollo de neumonía entre los receptores de pulmones de pacientes provenientes de donantes con y sin HTA, obteniéndose un mayor tiempo de intubación en el grupo de HTA. En nuestra serie un mayor tiempo de intubación se relacionó de manera significativa con el desarrollo de neumonía (datos no mostrados). Este hallazgo podría explicar la relación encontrada entre la HTA del donante y el desarrollo de neumonía; sin embargo, sería necesario estudiar esta relación en series con mayor tamaño muestral, donde podamos controlar por potenciales factores de confusión a través de análisis multivariado, y así determinar el efecto independiente de cada uno de ellos.

Resulta significativa la relación entre el tiempo de asistolia (a pesar de una radiología normal y ausencia de sospecha de broncoaspiración) y el desarrollo de neumonía en el receptor en el primer mes, aunque la evolución fue buena en estos casos. Existe una tendencia a la asociación entre la presencia de HTA en el donante y la presencia de neumonía durante el primer mes. El resto de las características específicas del DANC no parece representar un riesgo para el desarrollo de neumonía.

En el presente estudio no hemos encontrado relación entre las características del donante o el proceso de donación y la presencia de rechazo o DPI, lo que es acorde con las series publicadas en lo que se refiere al rechazo²⁸; sin embargo, en la literatura hay descritos factores de riesgo para el desarrollo de DPI como la edad, antecedente de tabaquismo, diabetes y tiempos de isquemia prolongados en DME que no parecen influir en los resultados de los pulmones de DANC^{20,29}.

Respecto a la mortalidad en los 30 días posteriores al trasplante, hemos encontrando una relación estadísticamente significativa entre esta y los tiempos de isquemia fría y total prolongados. En la literatura algunos señalan que el aumento del tiempo de isquemia en el trasplante pulmonar tiene un impacto negativo en la mortalidad del receptor³⁰; sin embargo, en otros estudios esto no se confirma³¹. Entre los factores del donante que pueden influir en el evento mortalidad al mes, encontramos la edad y la causa de muerte. Los donantes de receptores que fallecen durante el mes postoperatorio presentan edades inferiores frente a los que no fallecen, este dato llama la atención ya que en los diversos estudios donde se asocia la mortalidad del receptor con la edad del donante

los intervalos de edades más elevados son los que se asocian a esta^{32,33}. Los pulmones de los donantes más jóvenes presentaron tiempos de isquemia fría e isquemia total superiores, variables que se relacionan en nuestro estudio con la mortalidad al mes postrasplante (datos no mostrados).

La causa de muerte de los donantes presenta una tendencia a la asociación; la muerte súbita parece ser un factor protector para el desarrollo de mortalidad al mes; este hallazgo no se confirma en otras series³². Los resultados de supervivencia a medio-largo plazo ya se han publicado como buenos^{11,12}.

Una de las principales limitaciones del presente estudio es el pequeño tamaño muestral analizado, se trata del seguimiento de una pequeña cohorte clínica de pacientes receptores de trasplante de pulmón. El reducido tamaño muestral nos lleva a una pérdida de potencia estadística, de precisión en las estimaciones analizadas y capacidad de generalización de los resultados. Pensamos que, a pesar del reducido tamaño muestral y debido a que no existen en la actualidad muchas series publicadas y a la baja tasa de obtención de pulmones de DME, los resultados del presente estudio nos ayudarán a conocer la incidencia de eventos al mes tras el trasplante y los posibles factores asociados.

La donación tras la muerte cardíaca constituye una alternativa válida para expandir el *pool* de donantes pulmonares ante la carencia actual de órganos válidos para el trasplante.

Bibliografía

- Organización Nacional de Trasplantes [sede web]. Madrid: ONT; 2009 [citado Nov 2009]. Memoria Trasplante Pulmonar 2008. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.
- Orens JB, Boehler A, De Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A Review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1183–200.
- Del Río F, Escudero D, De la Calle B, Gordo Vidal F, Valentín Paredes M, Núñez JR. Evaluación y mantenimiento del donante pulmonar. *Med Intensiva*. 2009;33:40–9.
- Lacroix JD, Mahoney JE, Knoll GA. Renal transplantation using non-heart-beating donors: a potential solution to the organ donor shortage in Canada. *Can J Surg*. 2004;47:10–4.
- Kenmochi T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Otsuki K, et al. Successful islet transplantation from the pancreata of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 2008;40:2568–70.
- Sánchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Pérez-Contín MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med*. 2006;145:157–64.
- Núñez JR, Del Río F, Lopez E, Moreno MA, Soria A, Parra D. Non-heart-beating donors: an excellent choice to increase the donor pool. *Transplant Proc*. 2005;37:3651–4.
- Nijkamp DM, Van der Bij W, Verschuuren EA, Heemskerk MB, De Buijzer E, Erasmus ME. Non-heart-beating lung donation: how big is the pool? *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1040–2.
- Oto T, Levvey B, McEgan R, Davies A, Pilcher D, Williams T, et al. A practical approach to clinical lung transplantation from a Maastricht Category III donor with cardiac death. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:196–9.
- Snell GI, Levvey BJ, Oto T, McEgan R, Pilcher D, Davies A, et al. Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors. *Am J Transplant*. 2008;8:1282–9.
- Gámez P, Córdoba M, Ussetti P, Carreño MC, Alfageme F, Madrigal L, et al., the Lung Transplant Group of the Puerta de Hierro Hospital. Lung Transplantation from Out-of-Hospital Non-Heart-Beating Lung Donors. One-Year Experience and Results. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1098–102.
- De Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:529–34.
- Cypel M, Sato M, Yildirim E, Karolak W, Chen F, Yeung J, et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:753–8.
- Koostra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27:2893–4.
- Steen S, Sjoberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non heart beating donor. *Lancet*. 2001;357:825–9.
- Del Río-Gallegos F, Escalante-Cobo JL, Núñez-Peña JR, Calvo-Manuel E. Donación tras la muerte cardíaca. Parada cardíaca en el donante en muerte encefálica. *Med Intensiva*. 2009;33:327–35.
- Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1454–9.
- Fisher AJ, Wardle J, Dark JH, Corris PA. Non-immune acute graft injury after lung transplantation and the risk of subsequent bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:1206–12.
- Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, et al. Impact of primary graft failure on outcome following lung transplantation. *Chest*. 2005;127:161–5.
- Chatila WM, Furukawa S, Gaughan JP, Criner GJ. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest*. 2003;123:165–73.
- Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1312–6.
- Mason DP, Murthy SC, Gonzalez-Stawinski GV, Budev MM, Mehta AC, McNeill AM, et al. Early experience with lung transplantation using donors after cardiac death. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:561–3.
- Lopez-Meseguer M, Roman A, Monforte V, Bravo C, Sole J, Morell F. Trasplante bipulmonar en hipertensión pulmonar. Una serie de 15 pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:366–70.
- De Vleeschauwer S, Van Raemdonck D, Vanaudenaerde B, Vos R, Meers C, Wauters S, et al. Early outcome after lung transplantation from non-heart-beating donors is comparable to heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:380–7.
- Miñambres E, Zurbano F, Naranjo S, Llorca J, Cifrián JM, Gonzalez-Castro A. Trasplante de pulmón en casos de enfisema: análisis de la mortalidad. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:335–40.
- Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C, et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:293–8.
- Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1198–205.
- Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:54–65.
- Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant*. 2009;23:819–30.
- Snell GI, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salamonsson R, et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:160–8.
- Fiser SM, Kron IL, Long SM. Influence of graft ischemic time on outcomes following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:1291–6.
- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1031–49.
- Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:425–31.