

Mejoras en la preservación pulmonar. Tres años de experiencia con una solución de dextrano bajo en potasio

P. Gámez^a, M. Córdoba^a, I. Millán^b, L. Madrigal^a, F. Alfageme^a, R. Álvarez^a, I. Núñez^a y A. Varela^a

^aServicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

^bServicio de Estadística. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

OBJETIVO: La calidad de la preservación pulmonar es uno de los aspectos más determinantes en el éxito del trasplante pulmonar. En octubre del año 2000 modificamos nuestra solución de preservación pulmonar, que hasta entonces era el Euro-Collins (EC), y comenzamos a utilizar una solución de dextrano bajo en potasio, comercializada como Perfadex (PER). El objetivo de este estudio es analizar los resultados de ambos métodos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Hemos analizado los resultados de 68 trasplantes pulmonares con PER y los hemos comparado con los de una serie retrospectiva del mismo número de trasplantes realizados con EC.

RESULTADOS: No existen diferencias significativas respecto a la edad o el diagnóstico de los receptores entre ambos grupos. El tiempo en lista de espera fue mayor en el grupo de PER. La causa de muerte del donante más frecuente del grupo EC fue el traumatismo craneoencefálico (62%), mientras que en el grupo de PER fue la hemorragia cerebral (54%). En el grupo de PER se realizaron más trasplantes bipulmonares que en el de EC (el 78 y el 53%, respectivamente; $p = 0,002$). No hay diferencias en la indicación de circulación extracorpórea o tiempos de isquemia entre ambos grupos. Se evaluó la función pulmonar temprana a través del índice de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a la llegada a la unidad de cuidados intensivos, que fue comparable entre ambos grupos. La incidencia de disfunción grave del injerto ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) fue significativamente inferior en el grupo de PER frente al de EC (el 16 y el 37%, respectivamente; $p = 0,01$). No encontramos diferencias significativas respecto a las horas de ventilación mecánica ni en cuanto a la mortalidad postoperatoria entre las 2 series.

CONCLUSIONES: Con la aplicación clínica de esta nueva solución de preservación pulmonar se obtiene una reducción del 50% en la incidencia de la lesión de isquemia-reperusión grave del injerto en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar.

Palabras clave: *Trasplante pulmonar. Lesión de isquemia-reperusión. Mortalidad.*

Improvements in Lung Preservation: 3 Years' Experience With a Low-Potassium Dextran Solution

OBJECTIVE: Lung preservation quality is a crucial factor in the success of a lung transplant. In October 2000 we stopped using Euro-Collins (EC) lung preservation solution and began using a low potassium dextran solution (Perfadex [PER]). The objective of the present study was to assess outcome with the 2 solutions.

MATERIAL AND METHODS: We analyzed the results of 68 lung transplants in which PER was used and compared the results with those of a historical control group consisting of the same number of transplants in which EC was used.

RESULTS: There were no significant differences in the ages and diagnoses of the recipients in the 2 groups. Waiting list time was longer in the PER group. The most frequent cause of donor death in the EC group was craniocerebral trauma (62%), whereas in the PER group it was cerebral hemorrhage (54%). In the PER group more double lung transplants were performed than in the EC group (78% and 53% respectively; $P=0.002$). There were no differences in the use of extracorporeal circulation or ischemia time between the 2 groups. Early graft function, based on the patient's oxygenation index (ratio of PaO_2 to inspired oxygen fraction [FiO_2]) on arrival at the intensive care unit, was similar in the 2 groups. The incidence of severe graft failure ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg) was significantly lower in the PER group than in the EC group (16% and 37% respectively; $P=0.01$). No significant differences in hours of mechanical ventilation or postoperative mortality between the 2 patient series were found.

CONCLUSIONS: Use of the newer lung preservation solution—PER—led to a 50% lower incidence of severe ischemia-reperfusion graft injury during the early recovery from lung transplantation.

Key words: *Lung transplantation. Ischemia-reperfusion injury. Mortality.*

Introducción

La lesión de isquemia-reperusión del injerto pulmonar continúa siendo una de las complicaciones

más importantes en la fase inicial del trasplante pulmonar. Su incidencia oscila entre el 20 y el 40% según los diferentes programas de trasplante¹. La mortalidad postoperatoria atribuible a esta causa no ha variado durante los últimos años². Su presentación clínica y gravedad son variables, desde una leve afectación pulmonar de expresión puramente radiológica hasta una forma grave con hipoxemia importante, disminución de la distensibilidad pulmonar e hipertensión pulmonar con edema pulmonar y fracaso

Correspondencia: Dr. P. Gámez García.
 Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular.
 Hospital Universitario Puerta de Hierro.
 San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
 Correo electrónico: pgomez.hpth@salud.madrid.org

Recibido: 24-12-2003; aceptado para su publicación: 15-6-2004.

del injerto.

En este sentido, se han realizado numerosos estudios para entender mejor la fisiopatología de la lesión del injerto pulmonar y se han identificado factores causales concretos, como es el daño celular por isquemia tanto de las células epiteliales como endoteliales del sistema alveolocapilar, responsable de la liberación de potentes mediadores de la inflamación que conducen a un aumento de la permeabilidad capilar y a perpetuar y agravar estas lesiones tisulares³. Un aspecto fundamental es conservar la integridad de la membrana alveolocapilar mediante una solución de preservación del órgano que minimice la lesión celular durante el inevitable tiempo de isquemia.

La solución de Euro-Collins (EC), de alto contenido en potasio (ion de composición intracelular), ha sido la más ampliamente utilizada. No obstante, estudios experimentales han demostrado que utilizando una solución de dextrano de bajo contenido en potasio (ion de composición extracelular) se obtiene una mejor preservación de la función endotelial y una menor toxicidad de los neumocitos tipo II que con la solución de EC^{4,5}. Otros autores han obtenido, en trasplantes pulmonares experimentales, una mejor actividad del surfactante y una menor lesión de isquemia-reperusión con esta solución de dextrano bajo en potasio comparándola con el EC⁶. Con estos precedentes, se comunican las primeras experiencias clínicas con soluciones de bajo contenido en potasio, con las que se demuestra una mejor función pulmonar del injerto en el postoperatorio inmediato⁷⁻⁹.

Sobre la base de estas experiencias, en octubre del año 2000 se modificó la solución de preservación en nuestro programa de trasplante pulmonar, abandonando la solución de EC por una solución de dextrano de bajo contenido en potasio comercializada como Perfadex® (PER). El objetivo de este estudio es analizar de forma prospectiva, durante un período de 3 años, los resultados obtenidos con el PER en cuanto a la función temprana del injerto pulmonar y compararlos con los de una serie previa en la que se había utilizado la solución de EC.

Material y método

Entre octubre de 2000 y septiembre de 2003 se realizaron en nuestra institución 68 trasplantes pulmonares utilizando el PER (tabla I) como solución de preservación pulmonar. En esta serie se recabaron los datos de forma prospectiva mediante una hoja de recogida de datos en que constaban los donantes, receptores, procedimientos quirúrgicos y postoperatorio, variables que se procesaron en un programa informático SPSS versión 10.0. Como grupo control se utilizó una serie previa de 68 pacientes, en los que el EC fue la solución de preservación pulmonar y cuyos datos se recogieron de forma retrospectiva. En ninguna de las 2 series se incluyeron los trasplantes cardiopulmonares realizados. La edad media \pm desviación estándar de los receptores en el grupo de EC fue de 43 ± 12 años (rango: 13-65 años), y en el grupo de PER, de 43 ± 15 años (rango: 15-65 años). Cuarenta y tres pacientes del grupo de EC eran varones y 25 eran mujeres. En el grupo de PER, 38 pacientes eran varones y 30 eran mujeres. El tiempo medio en lista de espera para

trasplante fue de 63 ± 55 días (rango: 1-363 días) en el grupo de EC y de 120 ± 118 días (rango: 1-517 días) en el de PER ($p < 0,05$). Los grupos diagnósticos de los receptores en cada serie se representan en la tabla II. En el grupo de PER había 5 pacientes que se trasplantaron en ventilación mecánica y 4 retrasplantes pulmonares, a diferencia del grupo de EC, en el que no había ningún paciente con estas características.

La edad media de los donantes en el grupo de EC fue de 27 ± 12 años (rango: 7-57 años), y del grupo de PER, de 37 ± 13 años (rango: 12-57 años) ($p < 0,01$). La causa más frecuente de muerte del donante en el grupo de EC fue el traumatismo craneoencefálico, y en el grupo de PER fue la hemorragia cerebral (el 62 y el 54%, respectivamente; $p < 0,01$). En la tabla III se representa la distribución de las causas de muerte de los donantes. En el grupo de EC eran mayoritariamente varones, a diferencia del grupo de PER (el 71 y el 48%, respectivamente; $p < 0,01$). El tiempo medio de ventilación mecánica de los donantes hasta la extracción fue de 42 ± 33 h (rango: 12-168 h) en el grupo de EC y de 53 ± 108 h (rango: 12-864 h) en el de PER. La relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno media de los donantes, antes del clampaje aórtico, fue de 439 ± 89 mmHg (rango: 234-640 mmHg) en el grupo de EC y de 447 ± 86 mmHg (rango: 284-637 mmHg) en el grupo de PER. Se consideró válido el donante pulmonar a partir de los hallazgos radiológicos, broncoscópicos, la evaluación macroscópica pulmonar y los parámetros gasométricos. Sistemáticamente, las maniobras de preservación incluyen 500 mg de metilprednisolona por vía intravenosa y un bolo de 1 mg de prostaglandina E₁ en la arteria pulmonar justo antes del clampaje aórtico. Como ya hemos comunicado¹⁰, en nuestro grupo de trasplante pulmonar se utiliza un método bifásico de

TABLA I
Composición de las soluciones de preservación Euro-Collins® (EC) y de Perfadex® (PER)

Composición	EC	PER
Na ⁺ (mmol/l)	10	138
K ⁺ (mmol/l)	115	6
Fosfato (mmol/l)	57,5	0,8
Sulfato (mmol/l)	0	0,8
Bicarbonato (mmol/l)	10	0
Cl ⁻ (mmol/l)	15	142
Glucosa (g/l)	3,5	0,9
Dextrano (g/l)	0	5

TABLA II
Distribución de los receptores según los grupos diagnósticos

Diagnóstico	EC (%)	PER (%)
Obstructivos	40	32
Restrictivos	34	40
Supurativos	26	22
Retrasplantes	—	6

EC: Euro-Collins®; PER: Perfadex®.

TABLA III
Distribución de los donantes según la causa de muerte

Diagnóstico	EC (%)	PER (%)
Hemorragia cerebral	35	54
Traumatismo craneoencefálico	62	37
Otros	3	9

EC: Euro-Collins®; PER: Perfadex®.

infusión de la solución de preservación, aplicado tanto en el grupo de EC como en el grupo de PER, hasta completar unos 60 ml/kg de solución de preservación.

Como medida de la función temprana del injerto pulmonar, se utilizó el índice de oxigenación (presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno) a la llegada a la unidad de cuidados intensivos. Generalmente esta determinación de gases arteriales se realiza dentro de las primeras 2 h de la llegada del paciente a esta unidad. Además, se consideró la aparición de una lesión grave de isquemia-reperfusión cuando la determinación de este índice de oxigenación era menor o igual a 150 mmHg. Se definió el tiempo de ventilación mecánica como el período, en horas, desde el ingreso del paciente en la unidad de cuidados intensivos hasta que se consiguió su extubación o desconexión del respirador. Cuando un paciente fue extubado y reintubado en las siguientes 72 h, no se tuvo en cuenta la primera extubación. Se definió mortalidad postoperatoria a la que se produjo durante la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se utilizaron la prueba de contraste de la χ^2 para la comparación de proporciones y la de las t de Student y la U de Mann-Whitney para la comparación de medias. Se presentan los datos como medias \pm desviación estándar. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se realizaron 36 trasplantes bipulmonares (53%) y 32 unipulmonares (47%) en el grupo de EC, y 53 trasplantes bipulmonares (78%) y 15 unipulmonares (22%) en el grupo de PER ($p = 0,002$). Fue preciso utilizar circulación extracorpórea en 13 trasplantes (19%) del grupo de EC y en 17 (25%) del grupo de PER. En los trasplantes unipulmonares, el tiempo medio de isquemia fue de 258 ± 64 min (rango: 120-420 min) en el grupo de EC y de 296 ± 68 min (rango: 195-420 min) en el de PER. En cuanto a los trasplantes bipulmonares, el tiempo medio de isquemia del primer pulmón fue de 229 ± 56 min (rango: 135-350 min) en el grupo de EC y de 264 ± 68 min (rango: 155-500 min) en el grupo de PER, y el tiempo medio de isquemia del segundo pulmón fue de 345 ± 64 min (rango: 240-510 min) en el grupo de EC y de 399 ± 82 min (rango: 270-665 min) en el de PER.

No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al índice de oxigenación medio a la llegada a la unidad de cuidados intensivos, que fue de 238 ± 124 mmHg (rango: 53-557 mmHg) en el grupo de EC y algo superior, 257 ± 108 mmHg (rango: 60-510 mmHg), en el grupo de PER. Respecto a la incidencia de la lesión de isquemia-reperfusión, sí objetivamos una incidencia significativamente inferior en el grupo de PER frente al grupo de EC (el 16 y el 37%, respectivamente; $p = 0,01$). El tiempo de ventilación mecánica en ambos grupos fue similar: de 174 ± 259 h (rango: 2-1.104 h) en el grupo de PER y de 182 ± 296 h (rango: 6-1.272 h) en el grupo de EC. No encontramos diferencias significativas en cuanto a la mortalidad postoperatoria entre ambos grupos (un 22% en el EC y un 20% en el PER).

Discusión

Somos conscientes de que este estudio presenta una serie de limitaciones en su diseño, al comparar los resultados de una serie prospectiva con los de otra retrospectiva. Por otro lado, aunque en estos períodos no hemos modificado sustancialmente nuestro protocolo de trasplante pulmonar en cuanto a selección de donantes, técnica de extracción, técnica de implante y manejo perioperatorio de estos pacientes, sí existen diferencias entre ambas series que debemos tener presentes. Respecto a las características de los donantes, durante esta última década se ha producido una inversión en la frecuencia de las principales causas de muerte encefálica, como se refleja en este trabajo. En la actualidad el mayor porcentaje corresponde a donantes con hemorragia cerebral, frente a un mayor porcentaje de donantes con traumatismo en el pasado. Una consecuencia de esta evolución es una mayor frecuencia de donantes de sexo femenino, además de un aumento en su edad media. Pese a ello, no hay diferencias respecto a la oxigenación de los donantes antes del clampaje entre ambas series, por lo que su impacto en los resultados iniciales del trasplante debe de ser mínimo.

En cuanto a las características de los receptores, aunque no hay diferencias respecto a los grupos diagnósticos, el grupo de PER incluye a pacientes con ventilación mecánica invasiva y retrasplantes, indicaciones que por su mayor comorbilidad y dificultad técnica probablemente se asocian a una peor función temprana del injerto, un mayor tiempo de ventilación mecánica y mayor mortalidad postoperatoria. Respecto a los procedimientos realizados, en el grupo de PER es mayor la proporción de pacientes con trasplante bipulmonar, casi un 80%, cifra que refleja la tendencia en los diferentes grupos de trasplante nacionales, que favorecen la elección del trasplante bipulmonar frente al unipulmonar, con lo que se evitan los problemas que origina el pulmón nativo en el período perioperatorio.

Teniendo presentes las limitaciones mencionadas, son indiscutibles los mejores resultados obtenidos en el grupo de PER en cuanto a la incidencia de la lesión grave de isquemia-reperfusión. Con la introducción del PER, hemos conseguido disminuir a más de la mitad la presencia de esta disfunción temprana del injerto respecto al grupo histórico de EC. En este trabajo, a diferencia de otros⁷⁻⁹, no hemos conseguido demostrar las ventajas de la preservación con PER respecto al tiempo de ventilación mecánica y mortalidad al comparar los resultados con los de nuestra serie de EC. Es posible que varios factores puedan haber influido, como son la inclusión de peores receptores en el grupo de PER (pacientes en ventilación mecánica y retrasplante). Quizá con una serie mayor estas diferencias sí se manifestaran de forma significativa.

Como conclusión podemos afirmar que, a pesar de las limitaciones de este estudio, la aplicación clínica de esta nueva solución de preservación pulmonar ha supuesto una reducción significativa en la incidencia de la lesión grave de isquemia-reperfusión en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colquhoun IW, Kirk AJB, Au J, Conacher ID, Corris PA, Hilton CJ, et al. Single flush perfusion with modified Euro-Collins solution: experience in clinical lung preservation. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:S209-S14.
2. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report-1999. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:611-26.
3. Watanabe A, Kawaharada N, Kusahima K, Komatsu S, Takahashi H. Contralateral lung injury associated with single lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1644-9.
4. Ingemansson R, Massa G, Pandita RK, Sjoberg T, Steen S. Perfadex is superior to Euro-Collins solution regarding 24 hour preservation of vascular function. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1210-4.
5. Maccherini M, Keshavjee SH, Slutsky AS, Patterson GA, Edelson JD. The effect of low-potassium dextran versus Euro-Collins solution for preservation of isolated type II pneumocytes. *Transplantation.* 1991;52:621-6.
6. Struber M, Hohlfeld JM, Fraund S, Kim P, Warnecke G, Haverich A. Low potassium dextran solution ameliorates reperfusion injury of the lung and protects surfactant function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:566-72.
7. Mueller C, Furst H, Reichenspuener H, Briegel J, Groh J, Reichar B. Lung procurement by low potassium dextran and the effect on preservation injury. *Transplantation.* 1999;68:1139-43.
8. Fischer S, Matte-Martyn A, De Perrot M, Waddel TK, Sekine Y, Hutcheon M, et al. Low potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:594-6.
9. Struber M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Kunsebeck A, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:190-4.
10. Gámez P, Varela A, Téllez JC, Castedo E, Rodríguez-Roda J, García C, et al. Preservación bifásica del injerto en el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:417-20.