



Nota clínica

Desarrollo de un programa de donación pulmonar en asistolia con «preservación en bitermia» y resultados tras un año de experiencia clínica

Pablo Gámez^{a,*}, Vicente Díaz-Hellín^a, Carmen Marrón^a, Jose Carlos Meneses^a, Alicia de Pablo^b, Jose Luis Martín de Nicolás^a y Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre

^a Unidad de Trasplante Pulmonar, Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Unidad de Trasplante Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de octubre de 2011

Aceptado el 15 de noviembre de 2011

On-line el 13 de enero de 2012

Palabras clave:

Trasplante pulmonar

Donante en asistolia

Disfunción primaria del injerto

Mortalidad

Supervivencia

Keywords:

Lung transplantation

Non-heart-beating donor

Primary graft dysfunction

Mortality

Survival

RESUMEN

El número de trasplantes pulmonares que se realizan en España continúa en ascenso, con 235 pacientes trasplantados en 2010. Los programas de donantes en asistolia han contribuido a esta progresión. Nuestra Unidad de Trasplante Pulmonar comenzó su actividad en octubre de 2008, y en estos 3 años se han trasplantado con éxito el 97% de los pacientes intervenidos. Para obtener un mayor número de donantes hemos desarrollado un programa de donación pulmonar en asistolia a partir del programa existente en nuestro hospital. Fue necesario la elaboración de una metodología de preservación multiorgánica (pulmonar, hepática y renal) que hemos denominado «preservación en bitermia». Presentamos la experiencia de su aplicación clínica durante el primer año. Hemos trasplantado 3 pacientes utilizando este tipo de donantes en asistolia. Ninguno de los pacientes desarrolló disfunción primaria del injerto, todos fueron dados de alta, realizan vida activa y sin datos de síndrome de bronquiolitis obliterante.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Development of a Non-Heart-Beating Lung Donor Program With «Bithermia Preservation», and Results After One Year of Clinical Experience

ABSTRACT

The number of lung transplantations that are performed in Spain continues to grow, with 235 transplant recipients 2010. Non-heart-beating donations have contributed to this upward progression. Our Lung Transplant Unit began its activity in October 2008 and during these last three years 97% of the transplant interventions performed have been successful. In order to increase the number of donations, we have developed a non-heart-beating donor program as part of the existing organs program in our hospital. In doing so, the development of a multi-organic preservation method (lung, liver and kidney), which we call «Bithermia Preservation», was necessary. This paper presents this methodology as well as the first year of clinical application experience. During this time, 3 patients have been transplanted using such non-heart-beating donations. None of them developed primary graft dysfunction; all the patients have been discharged and lead active lives without any evidence of bronchiolitis obliterans syndrome.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los donantes en muerte encefálica constituyen la mayor parte de los donantes que se utilizan para trasplante de órganos sólidos. En la última década, ante la necesidad de aumentar el número de donantes multiorgánicos para cubrir las necesidades de trasplante se han

desarrollado alternativas al donante convencional como son los donantes en paro cardíaco (llamados en asistolia), tanto intrahospitalarios (controlados) como extrahospitalarios (no controlados).

En cuanto al trasplante pulmonar, la donación en asistolia ha sido uno de los campos en los que más se ha investigado en la última década, sustentado por la hipótesis de que el tejido pulmonar pueda ser viable tras la muerte del organismo y que estos pulmones puedan ser válidos para trasplante, incluso si se extraen tras un periodo considerable de tiempo tras la muerte¹. Además se ha demostrado la viabilidad del pulmón tras la muerte del organismo, mediante

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.gamez@salud.madrid.org (P. Gámez).

la observación de que células epiteliales pulmonares pueden ser cultivadas a partir de muestras obtenidas en cadáveres².

Con el propósito de demostrar esta hipótesis, se han desarrollado innumerables estudios experimentales. Uno de los aspectos analizados ha sido el conocimiento de cómo afecta el tiempo obligado de isquemia caliente desde que se produce el paro cardíaco hasta las maniobras de preservación de los órganos, demostrándose, por ejemplo, que tras 2 h de isquemia caliente y sin necesidad de circulación pulmonar es posible obtener un adecuado intercambio gaseoso, o que este periodo seguro de isquemia caliente podía aumentarse hasta 4 h si se heparinizaba al donante³, y que el enfriamiento tóxico es el mejor método de preservación de los pulmones no ventilados, alcanzando periodos de preservación de hasta 12 a 24 h⁴⁻⁷.

A partir de estos avances se realizan los primeros trasplantes pulmonares clínicos procedentes de donantes en asistolia intrahospitalarios^{8,9}. En España, a lo largo de los últimos 15 años se desarrollan programas de donantes en asistolia extrahospitalarios, obteniéndose con éxito injertos renales, hepático y de tejidos. Para ello se utiliza un método de preservación del donante, hasta la obtención de los consentimientos para la extracción de los órganos, basado en una oxigenación extracorpórea (CEC) que puede ser en normotermia o en hipotermia profunda, según se vaya a utilizar el hígado o no. En Madrid, a partir del 2002 y gracias a la colaboración con uno de estos programas de asistolia que utiliza CEC en hipotermia profunda, se comenzó a utilizar con éxito injertos pulmonares preservados con frío tóxico pleural¹⁰.

La Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital 12 de Octubre comenzó su actividad en octubre de 2008. Hasta octubre de 2011 hemos realizado 37 trasplantes pulmonares, con una mortalidad hospitalaria del 2,7% (un paciente), una supervivencia al año del 94% y una supervivencia a los 3 años del 87%. En la actualidad, según el Registro Nacional de Trasplante Pulmonar, lideramos los resultados en cuanto a supervivencia respecto al resto de grupos españoles de trasplante pulmonar, que obtienen globalmente una supervivencia al año del 71% y una supervivencia a los 3 años del 59%.

Fruto de la necesidad de obtener un mayor número de donantes y animados por la existencia en nuestro hospital de un programa de donantes en asistolia extrahospitalarios dirigido a la obtención de órganos abdominales (hígado y riñones) y de tejidos, nos planteamos la posibilidad de valorar los injertos pulmonares procedentes de estos donantes. Para ello desarrollamos un proyecto con los siguientes objetivos:

- Realizar las maniobras de preservación pulmonar en los donantes en asistolia hasta obtener el consentimiento familiar y judicial de la extracción.
- Analizar la función pulmonar para validar los injertos pulmonares.
- Realizar la extracción e implante de los injertos considerados como válidos.

La finalidad principal es el aumento de los posibles donantes pulmonares que puedan ser utilizados para trasplante, y como objetivo secundario, aumentar nuestro conocimiento en la donación pulmonar en asistolia.

Observación clínica

El proyecto comenzó definiendo los criterios de inclusión y de exclusión específicos del donante pulmonar en asistolia.

Criterios de inclusión

- Edad ≤ 55 años.

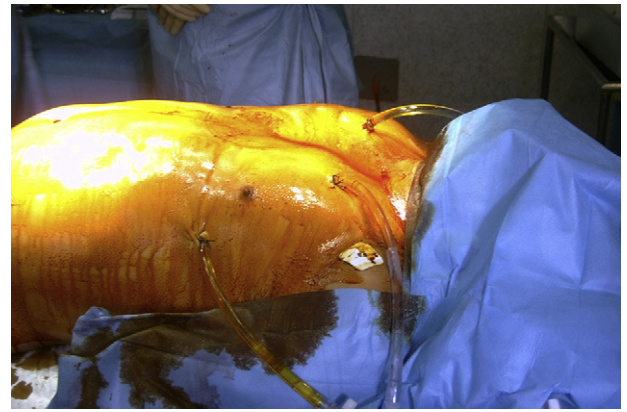


Figura 1. Dos tubos pleurales en cada hemitórax para recircular la solución fría de preservación.

- Tiempo de paro cardíaco conocido.
- Inicio de reanimación antes de 15 min desde el paro cardíaco.
- Radiografía de tórax normal.
- Tiempo máximo desde el paro hasta el frío tóxico pleural de 180 min.
- Tiempo máximo de preservación pulmonar, 240 min.

Criterios de exclusión

- Los mismos que el donante en muerte encefálica en cuanto a antecedentes y serologías¹¹.
- Gran traumatismo craneoencefálico con pérdida de masa encefálica.

Uno de los aspectos diferenciales de nuestro programa es que la preservación de los órganos abdominales se realiza mediante CEC en normotermia, a diferencia de otros programas, que lo realizan en hipotermia profunda. Esto nos obligó a diseñar un sistema de recirculación de la solución de preservación pleural para mantener el frío tóxico y evitar el calentamiento de los pulmones. Esta metodología de preservación multiorgánica del donante en asistolia la hemos denominado «preservación en bitermia», al coincidir la normotermia abdominal con hipotermia torácica.

El proceso se inicia cuando la coordinación de trasplante del hospital nos avisa del traslado de un posible donante en asistolia. En ese momento un equipo se desplaza al hospital para realizar las maniobras de preservación pulmonar. Una vez que el donante pasa a quirófano, mientras se realiza la canulación de los vasos femorales para la CEC y estando el donante con la cardiocompresión, se realiza una broncoscopia y se toma muestra de un broncoaspirado para cultivo. Tras la canulación femoral se obtienen unos 300 ml de sangre venosa del donante, que se guardan en una bolsa heparinizada a temperatura ambiente. Una vez en CEC se retira el cardiocompresor y se desconecta la ventilación mecánica pulmonar. A continuación se realizan las maniobras de preservación pulmonar. Se colocan dos drenajes pleurales apicales, uno en cada lado, para introducir la solución de preservación fría (Perfadex[®]), y se colocan otros dos basales para dejar salir la solución. Estos cuatro tubos se conectan a un circuito cerrado que permite la entrada y salida de la solución a las cavidades pleurales (fig. 1). Esta solución se recircula gracias a una bomba de rodillo y se enfría a 4 °C mediante un sistema de enfriamiento de líquidos tipo cardioplejía y de un intercambiador de calor. La temperatura se controla mediante un termómetro en la salida pleural del circuito de preservación.

Una vez obtenidos los consentimientos, se practica una esternotomía y se realiza la evaluación de la función pulmonar utilizando una bolsa de sangre venosa del propio donante. Hemos

Tabla 1
Características de los pacientes trasplantados, tipo de trasplante y evolución postoperatoria

Paciente	Sexo	Edad	Indicación	Tipo de trasplante	Tiempo de isquemia	pO ₂ /FiO ₂ llegada REA	Extubación	Exitus hospital
1	F	49	Enfisema def α 1AT	Bilateral	12 h 40 min	243	120 h	No
2	M	62	Enfisema	Unilateral derecho	11 h 15 min	391	3 h	No
3	M	64	Enfisema	Unilateral izquierdo	11 h 44 min	402	4 h	No

Def α 1AT: déficit de alfa 1 antitripsina; REA: unidad de reanimación

comprobado, mediante un estudio experimental, la validez de esta metodología de evaluación funcional pulmonar¹², identificando además la necesidad de continuar utilizando sangre para la correcta determinación de la oxigenación pulmonar evitando utilizar la solución de Perfadex® como único fluido pulmonar¹². Posteriormente se completa la extracción pulmonar de forma habitual¹³.

Finalmente establecimos unos criterios para considerar válido el injerto pulmonar, y son:

- Radiografía del tórax normal.
- Cumplimentación de los tiempos establecidos.
- Broncoscopia sin datos de broncoaspiración, edema pulmonar, secreciones hemáticas o purulentas importantes, ni lesiones de la vía aérea.
- Evaluación macroscópica pulmonar normal.
- Serologías de virus negativas.
- Gases obtenidos en aurícula izquierda y venas pulmonares >400 mmHg.

Posteriormente se continúa con la extracción del mismo modo en que se realiza en los donantes convencionales, y el implante se realiza conforme a la técnica habitual.

Establecimos un periodo preclínico de desarrollo del proyecto, para valorar tanto su viabilidad como su influencia en los programas de trasplante renal y hepático. Durante la fase preclínica del programa se valoraron 17 donantes, en los que la radiografía del tórax fue normal en 8 (47%) y la broncoscopia fue normal en 9 (52%). Realizamos las maniobras de preservación pulmonar en 12 donantes. En el 85% de los donantes (6/7) no se objetivó edema de tejidos blandos durante su apertura, y en el 57% de los donantes (4/7) en los que se realizó la evaluación funcional pulmonar los gases obtenidos fueron válidos.

Con estos resultados decidimos iniciar la fase clínica y realizamos el primer trasplante pulmonar con un donante en asistolia extrahospitalario mediante «preservación en bitermia» en junio de 2010 a una paciente de 49 años con déficit de alfa-1 antitripsina. Realizamos un trasplante bipulmonar con éxito, con una magnífica función pulmonar tras más de 12 h de isquemia total. Desde entonces, entre junio de 2010 y julio de 2011 hemos valorado 15 donantes en asistolia. La radiografía del tórax fue normal en 6 donantes (40%) (fig. 2), presentaban infiltrados pulmonares 7 donantes, en uno la radiografía era de mala calidad y en otro no se pudo realizar. La broncoscopia fue normal en 8 donantes (53%), 3 presentaban abundantes secreciones hemáticas en la vía aérea y en 2 había datos de broncoaspiración.

Se realizaron maniobras de preservación pulmonar en 6 donantes. Un donante se desestimó por comenzar con secreciones hemáticas durante el tiempo de preservación, y en otro no había receptor adecuado. La valoración funcional pulmonar se realizó en 4 donantes, y los gases obtenidos fueron adecuados en el 75% de los casos (3/4). Se consideraron válidos para su implante 3 donantes pulmonares de 38, 41 y 54 años de edad, con los que realizamos 3 trasplantes pulmonares, uno bipulmonar y 2 unipulmonares. Ofertamos 2 injertos pulmonares a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) para otros grupos de trasplante pulmonar. Las características de los pacientes trasplantados, el tipo de trasplante realizado y su evolución postoperatoria se muestran en la tabla 1.

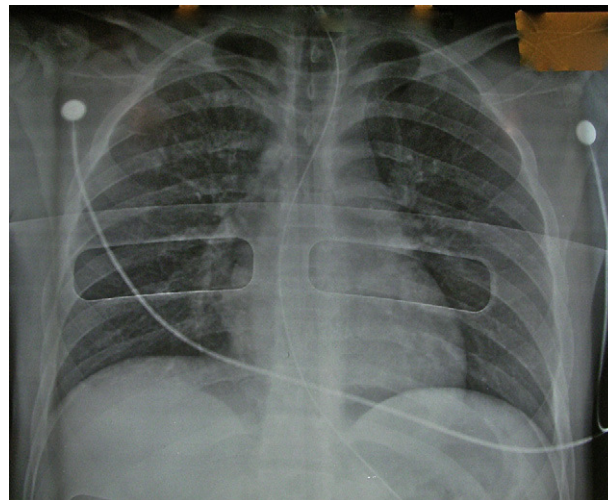


Figura 2. Radiografía del tórax de un donante en asistolia válido.

Tabla 2
Evolución a largo plazo de los pacientes trasplantados

Paciente	Episodios de rechazos agudos	BOS	Supervivencia (meses)	Vivo
1	Sí	No	15	Sí
2	No	No	6	Sí
3	No	No	4	Sí

Ningún trasplante sufrió disfunción primaria del injerto (DPI), y los tres mostraron una excelente función pulmonar que permitió la extubación precoz en 2 de ellos. No tuvimos mortalidad hospitalaria. La evolución a largo plazo se muestra en la tabla 2. Los 3 pacientes están vivos, ninguno presenta síndrome de bronquiolitis obliterante y mantienen una vida activa.

Discusión

Los primeros trasplantes de órganos sólidos se realizaron con donantes en asistolia. En la actualidad, con el aumento en la indicación de trasplantes existe un nuevo interés en este tipo de donantes. Mientras a nivel internacional la donación en asistolia se limita fundamentalmente a los donantes controlados, en España mayoritariamente son donantes no controlados. En esto influyó el desarrollo de la legislación española con respecto a la donación de órganos¹⁴, la colaboración de las unidades de emergencias extrahospitalarias y el impulso de la ONT en el desarrollo de estos programas¹⁵.

En España, el trasplante pulmonar utilizando donantes en asistolia extrahospitalarios es una realidad consolidada desde el año 2002, y Madrid es la ciudad pionera a escala mundial en esta actividad¹⁰. Hasta ahora el tipo de preservación de órganos de estos donantes multiorgánicos consistía en instaurar una oxigenación extracorpórea en hipotermia profunda (4 °C) para obtener injertos renales (los resultados del trasplante hepático con hipotermia no fueron buenos) y frío tóxico pleural para obtener injertos pulmonares, o bien una oxigenación extracorpórea en normotermia

para obtener injertos hepáticos y renales. Con el desarrollo de la metodología de «preservación multiorgánica en bitermia» hemos logrado utilizar con éxito injertos renales, hepáticos y pulmonares del mismo donante en asistolia.

En cuanto a los donantes en asistolia extrahospitalarios que hemos valorado, observamos que la información de la radiografía del tórax es importante, identificando patología pulmonar en la mitad de los casos. Probablemente los procesos que acompañan al paro cardíaco, como son las arritmias y el fracaso cardíaco, pueden condicionar la aparición de edema pulmonar cardiogénico. De igual forma, la broncoscopia aporta mucha información en cuanto a la presencia de broncoaspiración y secreciones hemáticas que invalidan el injerto como apto para el trasplante.

La incidencia de edema en los tejidos blandos del donante en asistolia de nuestro programa es muy baja. En ello influye el estricto manejo de la circulación extracorpórea que realiza la perfusionista, presente durante todo el tiempo de preservación, evitando el aporte excesivo de volumen e incluso realizando un proceso de ultrafiltración en caso necesario.

En nuestra experiencia, con la «preservación en bitermia» obtenemos una hipotermia pleural suficiente para una correcta preservación pulmonar. En los donantes con una radiografía del tórax sin alteraciones pulmonares, con una broncoscopia normal y que no desarrollan problemas durante este tiempo de preservación, se obtienen excelentes parámetros de oxigenación en el 75% de los casos ($pO_2/FiO_2 > 400$ mmHg).

En cuanto a la evolución postoperatoria inicial, destacamos que ninguno de los 3 trasplantes pulmonares desarrolló DPI. Las ventajas de los donantes pulmonares en asistolia respecto a los donantes convencionales es que no experimentan los efectos pulmonares de la muerte encefálica (edema pulmonar neurogénico), a lo que se suma el escaso tiempo de ventilación mecánica. Las referencias de otros autores a una mayor incidencia de DPI en los trasplantes pulmonares con donantes en asistolia¹⁶ no es compartida por nuestro grupo. Es llamativo que en nuestro programa, a pesar de haber aumentado el tiempo de isquemia caliente (desde el paro cardíaco hasta el enfriamiento pulmonar) hasta 3 h respecto a las 2 h de otros grupos, no objetivamos mayor disfunción del injerto. En este sentido creemos que lo fundamental es la adecuada selección de estos donantes, cumpliendo todos los criterios de inclusión y exclusión.

Los resultados de los trasplantes pulmonares que hemos realizado confirman la validez del procedimiento de «preservación en bitermia» y establecen la posibilidad de realizar una extracción multiorgánica (riñones, hígado y pulmones) aumentando la rentabilidad de los donantes en asistolia.

En el futuro, cabe la posibilidad de que valoremos los donantes en asistolia exanguinados o con lesiones sangrantes, en los que se

desestiman los órganos abdominales, realizando solo las maniobras de preservación pulmonar.

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer el esfuerzo de todo el equipo de profesionales del Hospital 12 de Octubre que participan y hacen posible el programa de donación en asistolia (coordinadores, cirujanos, anestesistas, perfusionistas, enfermeras y auxiliares).

Bibliografía

- Egan T, Lambert J, Reddick RL, Ulicny J, Keagy B, Wilcox B. A strategy to increase the donor pool: The use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:1113-21.
- Lechner JF, Stoner GD, Yoakum GH, Willey JC, Grafstrom RC, Masui Y. In vitro carcinogenesis studies with human tracheobronchial tissues and cells. En: Schiff LJ, editor. *In Vitro Models of Respiratory Epithelium.* Boca Raton, Florida: CRC Press; 1986. p. 143-59.
- Ulicny KS, Egan TM, Lambert CJ, Reddick RL, Wilcox BR. Cadaver lung donors: Effect of preharvest ventilation on the graft function. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1185-91.
- Shennib H, Kuang J, Giaid A. Successful retrieval and function of lungs from non-heart-beating donors. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:458-61.
- Oto T. Lung transplantation from donation after cardiac death (non-heart-beating) donors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56:533-8.
- Inci I, Arni S, Inci D, Zhai W, Hillinger S, Leskosek B, et al. Impact of topical cooling solution and prediction of pulmonary graft viability from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:1016-22.
- Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Verbeken E, et al. Retrograde flush following topical cooling is superior to preserve the non-heart-beating donor lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:1125-32, discussion 1132-1133.
- Love RB, Stringham J, Chomiak PN, Pellet JR, Mentzer RM. First successful lung transplantation using a non-heart-beating donor [Abstract]. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14 Suppl:S88.
- 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.
- Gámez P, Córdoba M, Ussetti P, Carreño MC, Alfageme F, Madrigal L, et al., 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.
- Lopez Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F. El donante de órganos y tejidos. Evaluación y manejo. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1997.
- Meneses JC, Gámez AP, Mariscal M, Martínez I, Hermoso F, Avila RJ, et al. Comparative Experimental Study of Pulmonary Function Evaluation in Outpatient NHBLD among Exanguinating Donors and Sudden Death Donors. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:S145.
- Gámez García P, Varela de Ugarte A, Téllez Cantero JC, Castedo Mejuto E, Rodríguez-Roda Stuart J, García Montero C, et al. Preservación bífásica del injerto en el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:417-20.
- Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre sobre «Obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos». B.O.E. 4 de enero de 2000. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2000-01-04/seccion1.htm1#00003>
- Organización Nacional de Trasplantes. Documento de Consenso Español. Donación de órganos a corazón parado. Noviembre de 1995.
- Gomez de Antonio D, Marcos R, Laporta R, Mora C, 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.