



Editorial

Perfusión *ex vivo*: evaluar, recuperar y optimizar pulmones humanos para trasplante

Ex-vivo perfusion: Assessment, Recovery and Optimisation of Human Lungs for Transplant

Francisco Javier Moradiellos Díez y Andrés Varela de Ugarte*

Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Hacer funcionar unos pulmones fuera del cuerpo e implantarlos con éxito es visualmente espectacular, mediáticamente impactante y científicamente de una enorme relevancia. También representa la culminación de 75 años de investigaciones desde que Carrel y Lindbergh publicaron «The culture of whole organs» en 1935¹. La perfusión *ex vivo*, con su capacidad de evaluar, recuperar y optimizar pulmones probablemente constituirá una auténtica revolución en el trasplante pulmonar en los próximos años. El trasplante pulmonar es la última esperanza de tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica avanzada. Su indicación se establece en aquellos casos en los que los tratamientos médicos han alcanzado su límite de efectividad y cuando se estima que los riesgos de un procedimiento tan agresivo son superados por los beneficios que proporciona. El trasplante pulmonar, no obstante, es una cirugía relativamente joven. El primer trasplante unipulmonar con éxito a largo plazo se realizó en 1983 y la técnica actual para el trasplante bipulmonar se describió en 1990. Sin embargo, hasta 2009 se han realizado ya más de 30.000 trasplantes de pulmón en todo el mundo, con unos 2.500 trasplantes anuales. Esto indica cómo, a pesar de tratarse de uno de los procedimientos quirúrgicos más complejos, su eficacia lo ha hecho extenderse por los hospitales y equipos quirúrgicos torácicos punteros en el mundo. En España, la adopción del trasplante pulmonar fue rápida, y se desarrolló fundamentalmente en la década de 1990. En total, desde entonces, se han realizado 2.237 trasplantes pulmonares y se ha seguido una tendencia creciente, fundamentalmente a expensas de los trasplantes unipulmonares. En este período los diferentes grupos han publicado su experiencia, tanto global como en las diferentes indicaciones, y han comunicado unos resultados similares o mejores a los del Registro Internacional. Sin embargo, el trasplante pulmonar dista mucho de ser un procedimiento «habitual» y sigue demandando los mayores esfuerzos de cirujanos torácicos y neumólogos, pero también de anestesiólogos, rehabilitadores, inmunólogos y equipos de enfermería altamente especializados. Los problemas a los que se enfrentan estos equipos son numerosos e importantes: disfunción precoz del

injerto, infecciones, rechazo agudo, bronquiolitis obliterante, etc. pero uno de los más acuciantes es la escasez de donantes pulmonares válidos. La perfusión *ex vivo*, si se cumplen las expectativas que está generando, puede contribuir a paliar la mayoría de estos problemas.

En España podemos enorgullecernos de disfrutar de la tasa de donantes más alta del mundo (34,4 donantes por millón de población en 2009) gracias a la generosidad del pueblo español y a los esfuerzos continuados de la Organización Nacional de Trasplantes². Sin embargo, en 2009 hubo 450 pacientes en lista de espera, de los que sólo se pudieron trasplantar 219. Sencillamente, no hay pulmones suficientes para satisfacer la demanda y los receptores deben permanecer una mediana de 170 días en lista de espera. Por desgracia, un porcentaje de entre el 4–10% fallece, otros deben excluirse y, la mayoría, experimentan un deterioro clínico progresivo que dificulta su recuperación postrasplante.

Para solucionar este problema se han desarrollado varias estrategias con el fin de aumentar el número de donantes pulmonares válidos. Una de ellas es el uso de donantes en parada cardíaca («asistolía»), especialmente aquellos que fallecen súbitamente fuera de un hospital (donantes «no controlados») y no pueden ser reanimados por los servicios de urgencias. Este programa de donación pulmonar en asistolía, único en el mundo y en funcionamiento desde el año 2002, es el fruto de la colaboración de los hospitales Puerta de Hierro Majadahonda, Clínico de Madrid y Marqués de Valdecilla de Santander así como de los servicios de urgencias extrahospitalarios madrileños, y ha demostrado ser una importante fuente alternativa de donantes³, con resultados a medio plazo similares a los obtenidos con donantes convencionales en muerte cerebral. Sin embargo, pese a todos estos esfuerzos, sólo el 13% de los donantes «convencionales» en muerte cerebral son aceptados como donantes pulmonares⁴. La causa fundamental es la vulnerabilidad de los pulmones a los procesos derivados de la propia muerte cerebral, fundamentalmente el desarrollo de edema neurogénico, empeorado en ocasiones por estrategias de soporte hemodinámico con infusión de cristaloides para asegurar la perfusión de los restantes órganos a extraer. La consecuencia de todo esto es el deterioro, a veces en cuestión de horas, de pulmones que inicialmente eran estructural y funcionalmente válidos y la necesidad de desecharlos para

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avarelade.hphth@salud.madrid.org (A. Varela de Ugarte).

trasplante. En otras ocasiones, la naturaleza puntual y limitada en cuanto a los parámetros registrados de la evaluación pulmonar pretrasplante obliga a los equipos a rechazar pulmones «dudosos», sencillamente porque no se puede asegurar su función en el receptor. Esta disyuntiva se presenta también en los casos de pulmones procedentes de donantes «subóptimos», cuya utilización constituye otra de las estrategias en uso para paliar la escasez de donantes.

Dentro de este panorama, manifiestamente mejorable, encaja la perfusión *ex vivo* a la que hacíamos alusión al principio. El sistema *ex vivo* consiste en hacer funcionar los pulmones fuera del cuerpo humano pero en condiciones fisiológicas (con circulación y ventilación, a 37°C de temperatura y con un metabolismo normal), como si ya estuvieran implantados en el receptor del trasplante⁵. Esto se consigue al conectar los pulmones a un circuito extracorpóreo y perfundirlos con una solución específicamente diseñada para este procedimiento llamada solución de Steen (Vitrolife, Suecia). Esta solución contiene tanto glucosa, electrolitos y aminoácidos para mantener el metabolismo celular como albúmina y polímeros (dextrano-40) que le confieren un alto poder oncótico y capacidades 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 una estrategia protectora; durante la perfusión desarrollan su función de intercambio con normalidad y devuelven una solución «oxigenada» a través de las venas pulmonares. El sistema se completa con un 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 período prolongado de tiempo de hasta 12 h teóricamente. Durante la perfusión *ex vivo*, la evaluación es, por tanto, continua y multiparamétrica, y otorga mayor fiabilidad para tomar la decisión final de implantar. Esta mayor fiabilidad es especialmente importante tanto en el caso de los pulmones «dudosos» ya mencionados, como en el caso de los pulmones de asistolia, cuya evaluación no se realiza en condiciones fisiológicas, sino de hipotermia. En este sentido, nuestro equipo ha realizado por primera vez en el mundo el implante de 3 pulmones procedentes de donantes en asistolia no controlados que se habían evaluado previamente con el sistema *ex vivo*.

La segunda utilidad práctica de la perfusión *ex vivo* es la posibilidad de recuperar pulmones afectados por edema pulmonar en el momento de la donación y, por tanto, no aptos para trasplante. Las mencionadas características oncóticas de la solución de Steen logran, a veces en el transcurso de tan sólo una o 2 h de perfusión, evacuar el edema acumulado en el intersticio y el alvéolo pulmonar y estabilizar las uniones intercelulares, con lo que se asegura la integridad de la membrana alveolocapilar. La disminución del edema se observa por una progresiva mejoría en la capacidad de oxigenación, en la complianza pulmonar y en las presiones de perfusión, y resulta verdaderamente sorprendente apreciar la progresiva mejoría de pulmones que escasas horas antes resultaban no válidos para trasplante⁶. La consecuencia de esta capacidad de recuperar pulmones dañados por edema resulta evidente. Tan sólo en 2008 se rechazaron en España 22 pulmones por hipoxemia

atribuible a edema en el momento de la extracción, es decir, una vez aceptados inicialmente y desplazado el equipo de extracción hasta el hospital donante. Si a esta cifra le sumamos los pulmones no ofertados o no aceptados inicialmente por la misma causa, el número de órganos potencialmente recuperables resulta muy considerable y podría tener un impacto muy significativo en el número de trasplantes pulmonares realizados y en la disminución de las listas de espera.

La tercera utilidad práctica de esta técnica constituye la de optimizar los pulmones donantes, previamente a su implantación. En este terreno, las posibilidades son innumerables y tan sólo estamos comenzando a descubrirlas. Lo más evidente es la posibilidad de aplicar tratamientos «convencionales», como tratamiento antibiótico 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 el tratamiento génico o el tratamiento con células madre. En cuanto al tratamiento génico, 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 interleuquina antiinflamatoria-10. Estos experimentos han demostrado una mejoría funcional (capacidad de oxigenación y parámetros de perfusión), bioquímica (perfil de citoquinas más favorable) y estructural (restablecimiento de la integridad alveolocapilar) notable en los injertos⁷. El tratamiento con células madre, un territorio todavía inexplorado, 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.

Evaluación, recuperación y optimización: los 3 pilares de la perfusión *ex vivo*, un procedimiento verdaderamente en la «frontera del conocimiento» en el trasplante pulmonar. La experiencia acumulada de los grupos españoles de trasplante de pulmón nos hace perfectamente capaces de integrar esta nueva técnica en nuestra práctica y aprovechar todo su potencial. Por todo esto, esperamos que la perfusión *ex vivo* sea progresivamente adoptada por los restantes grupos españoles y, desde Puerta de Hierro Majadahonda, nos ponemos a su disposición para facilitar este proceso.

Bibliografía

1. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science*. 1935;81:621-3.
2. Datos Donación y Trasplante 2009. ONT. [Consultado 15/2/2010] Disponible en: <http://www.ont.es/Documents/Datos%20donacion%20y%20trasplante%202009%20revisada.pdf>.
3. Dark JH. Lung transplantation from the non-heart beating donor. *Transplantation*. 2008;86:200-1.
4. Memoria pulmón 2008. ONT. 2008. [Consultado 15/2/2010] Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoriapulmon2008.pdf>.
5. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic *ex vivo* lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1319-25.
6. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, Pierre L, Algotsson L, Wierup P, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo*. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:2191-4.
7. Cypel M, Liu M, Rubacha M, Yeung JC, Hirayama S, Anraku M, et al. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy. *Sci Transl Med*. 2009;4:4-9.