

Trasplante pulmonar con donantes en asistolia no controlados. Revisión

Daniel Alejandro Munguía-Canales, * José Luis Campo-Cañaveral de la Cruz, **
Silvana Crowley-Carrasco, ** David Lazo-Pérez, *** Lidia Macías-Sotuela, **
Andrés Varela-de Ugarte**

Resumen

La discrepancia entre la disponibilidad de órganos y el aumento de pacientes en lista de espera ha suscitado el desarrollo de estrategias médicas para incrementar el número de órganos utilizables; incluida la búsqueda de fuentes alternativas de donación, la optimización de los órganos y la ampliación de los criterios de donación.

La recuperación de órganos de "donantes en asistolia" (*non heart beating donors*, NHBD) implica la obtención de órganos de individuos a los cuales se les declaró la muerte con base en criterios cardiopulmonares y no por muerte cerebral.

La obtención de pulmones de NHBD se practica actualmente en muchos centros. En esta revisión mencionamos el estado actual del trasplante pulmonar con NHBD no controlados.

Palabras clave: trasplante pulmonar, donantes en asistolia, preservación pulmonar.

Abstract

The discrepancy between organ availability and the increasing amount of patients on the waiting list has prompted the development of medical strategies to increase the usable organs, including the search for alternative sources of donation, organ optimization and extension of the criteria for donation.

The recovery of lungs from non-heart-beating donors (NHBD) is a concept in which death is declared based on cardiopulmonary criteria rather than the currently used definition of "brain death."

Obtaining NHBD lungs is currently practiced in many centers. In this review we discuss the current state of lung transplantation from uncontrolled NHBD.

Key words: lung transplantation, non-heart-beating donors, graft preservation.

Introducción

El estándar actual para la obtención de órganos donados es la donación posterior a la muerte cerebral (*donation after brain death*, DBD). Sin embargo, el interés por recuperar

un mayor número de órganos ha suscitado la práctica de donación de órganos posterior a la muerte cardiaca (*donation after cardiac death*, DCD). La muerte cardiaca se define como el cese irreversible de la función cardiovascular y requiere de certificación por medio de examen clínico y pruebas confirmatorias.^{1,2}

El plazo de cese de actividad cardiovascular, antes de la declaración de muerte y después del retiro de las terapias disponibles, ha sido definido por la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y por la Conferencia Nacional, en el 2006, de cuando menos 2 minutos pero, también, de no más de 5 minutos.^{1,3}

Durante el congreso internacional sobre donantes en asistolia, en Maastricht, se clasificó a este tipo de donantes en cuatro categorías que se enumeran en el cuadro I.^{4,5}

Características de los pulmones de los donantes en asistolia

Los órganos obtenidos de NHBD tienen la ventaja de no haber estado expuestos a las respuestas simpática y de citocinas posteriores a la muerte cerebral, que normalmente requieren

* Cirujano Torácico, estancia formativa Servicio Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

** Cirujano Torácico. Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

*** Cirujano Torácico. Servicio Cirugía Torácica. Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Daniel Alejandro Munguía Canales
Calle Tierra Mz. 1, L-4, Col. Media Luna de Coyoacán
CP. 04437 Distrito Federal, México
Tel.: 55283969
Correo electrónico: munguia.cirujano@gmail.com

Recibido para publicación: 06-01-2011

Aceptado para publicación: 20-07-2011

Cuadro I. Clasificación de Maastricht para los NHBD*

Donantes no controlados

(tiempo de isquemia caliente desconocido, antecedentes generalmente desconocidos)

- I. Muertos a su llegada al hospital.
- II. Reanimación no exitosa.

Donantes controlados

- III. A la espera de paro cardíaco.
- IV. Paro cardíaco en donante con muerte cerebral.
- V. Pacientes con paro cardíaco presenciado.

*Non heart beating donors (NHBD) = donantes en asistolia.

de vasopresores en quienes sufren coagulopatía, diabetes insípida, isquemia cardíaca, acidosis láctica, fallo renal, síndrome de disfunción respiratoria aguda y respuesta inflamatoria, y que juegan un papel importante en el daño tisular y la disfunción primaria del injerto. Así mismo, ya que el pulmón es el único órgano sólido que no depende de la perfusión para el metabolismo aeróbico celular sino de mecanismos pasivos de difusión, resiste hasta un tiempo máximo de 4 horas de isquemia caliente con el donante heparinizado. Experimentalmente se ha demostrado que un pulmón obtenido de NHBD, después de 1 hora de isquemia caliente, es menos susceptible al daño de la reperfusión que los pulmones recuperados 5 horas después de una muerte cerebral. Los órganos obtenidos de NHBD no controlados tienen mayor riesgo de daños irreversibles por hipoxia e isquemia tras el tiempo de isquemia caliente generalmente impredecible. Recientemente se ha demostrado que la función pulmonar se deteriora con el aumento de intervalos de tiempo de isquemia caliente, reflejándose a las 2 horas un incremento significativo en las proteínas del lavado broncoalveolar, en la tensión superficial, en la adsorción, en el pico de presión de la vía aérea y en la resistencia vascular pulmonar, junto con una reducción significativa del índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.⁶⁻⁹

Preservación

La preservación con frío tópico aumenta la tolerancia a la isquemia. Las soluciones de dextrosa bajas en potasio y la perfusión retrógrada del pulmón han demostrado su superioridad con respecto a otras técnicas en los resultados finales al utilizar órganos de NHBD.¹⁰⁻²¹

Antecedentes sobre trasplante pulmonar con NHBD

El primer trasplante pulmonar de órgano obtenido de NHBD fue realizado, en 1963, por James Hardy, de un paciente que

falleció por falla cardíaca congestiva y que recibió masaje cardíaco durante 30 minutos. El receptor fue un preso por asesinato hospitalizado por cáncer pulmonar. La cirugía fue técnicamente exitosa pero el paciente murió 18 días después a consecuencia de una infección.²² Hacia 1970 se habían realizado 23 trasplantes, 10 de ellos obtenidos de NHBD, sólo un paciente sobrevivió más de un mes.²³ Robert Love, entre 1993 y 2005, trasplantó 18 pulmones (5 bilaterales y 8 unilaterales) de NHBD controlados, en receptores de alto riesgo, con un tiempo de isquemia caliente de entre 18 y 93 minutos. Los porcentajes de supervivencia a un año fueron de 75%. No se encontraron diferencias clínicas con pacientes que recibieron órganos de donantes estándar.²⁴⁻²⁶

Trasplante pulmonar con NHBD no controlados

Stig Steen et al. publicaron, en 2001, el primer trasplante con NHBD no controlado intrahospitalario.²⁷⁻²⁹ Sin embargo, el grupo de Andrés Varela en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid, España, cuenta con la mayor experiencia de trasplantes con órganos obtenidos de NHBD no controlados. En 2004 se reportaron los primeros dos casos que aumentaron a 5 en 2005. Para 2007 eran ya 17 y para 2008 se reportaron 30 pacientes.³⁰⁻³⁴

Junto con Estados Unidos, Holanda y Gran Bretaña, España tiene gran actividad de donantes en asistolia; no obstante, dicha actividad se circunscribe principalmente a Madrid y es casi exclusiva de NHBD tipos I y II. Esto requiere de una compleja logística, con servicios de emergencia extrahospitalaria con alto grado de preparación y dotaciones de recursos humanos y materiales adecuados.³⁵

Durante 2009 hubo 450 pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar en España, en todo ese año se ofertaron 298 donantes para este tipo de trasplante pero sólo 56.2% de los pulmones pudieron ser utilizados. Únicamente 4% de estos pulmones provinieron de NHBD no controlados. Sin embargo, considerar donantes en asistolia incrementó el número de donantes potenciales, para el Hospital Puerta de Hierro, entre 12 y 13%.^{34,36}

Protocolo de extracción

Según el protocolo de extracción pulmonar a corazón parado,³¹⁻³⁶ desarrollado por el Hospital Universitario Clínico San Carlos y por el Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, cuando se cumplen los criterios de posible donación por asistolia (cuadro II) se toman las mediciones y paraclínicos convencionales del donante en el servicio de urgencias. A su paso al quirófano se siguen las siguientes indicaciones:

Cuadro II. Criterios para un posible donante en asistolia

1. Edad entre 12 y 50 años.
2. Muerte súbita cardiaca.
3. Muerte por causa neurológica o accidente (excluyendo traumatismo torácico grave).
4. Tiempo entre la hora del paro cardiaco y llegada al servicio de urgencias < 15 minutos.

- Canulación de femorales y comienzo de circulación extracorpórea (CEC) iniciando hipotermia profunda a 4°C.
- Colocación de sonda de Fogarty con balón inflado en aorta, por encima del nivel de la arteria mesentérica superior, para interrumpir el flujo sanguíneo.
- Extracción de 300 cm³ de sangre venosa en bolsa heparinizada, previa a la entrada en bomba y a partir de la conexión existente en el circuito venoso.
- Cese de la ventilación.
- Colocación de drenajes pleurales anteriores número 20 o 24 F e infusión de Perfadex a 4°C hasta llenado completo de cada cavidad pleural (aprox. 1.5 bolsas en cada hemitórax) dejando los drenajes pinzados.
- Placa de tórax para control de situación de Fogarty y colapso completo de pulmones.
- Aviso a coordinadores para preparación de receptores.
- Esperar consentimiento familiar y legal.

Una vez obtenidos los permisos se realiza la extracción con los siguientes pasos:

- Comenzar ventilación con FiO₂ de 1 y PEEP de + 5 cm de H₂O.
- Broncoscopia por el equipo de trasplante.
- Control de temperatura esofágica.
- Esternotomía.
- Canulación de arteria pulmonar y drenaje de orejuela izquierda.
- Lavado pulmonar a través de la arteria pulmonar hasta obtener líquido claro (sin sangre) en orejuela izquierda.
- Añadir la sangre venosa extraída con anterioridad, (300 cm³ de sangre venosa en bolsa heparinizada), prostaglandina E (1 000 µg a la primera bolsa de Perfadex®) e introducir por la arteria pulmonar (figura 1a) extrayendo, del afluyente de la orejuela izquierda, muestra para gasometría y tomar la temperatura de la sangre a este nivel con sonda desechable de (figura 1b).

- Valoración macroscópica del bloque pulmonar y viabilidad después del control de los tiempos de isquemia caliente y de preservación.
- Comunicación al hospital del resultado de viabilidad para inicio de la neumectomía.
- Continuar la perfusión con la segunda bolsa de Perfadex® dejando un litro para perfusión retrógrada.
- Cardiectomía (figura 2a).
- Perfusión retrógrada con 250 cm³ de Perfadex® por cada vena pulmonar.
- Extracción en bloque de ambos pulmones (figura 2b) y almacenamiento en Perfadex®.
- Traslado de órganos y equipo para iniciar trasplante.

Resultados

En la serie recabada³³⁻³⁴ la mortalidad fue de 17%. Las tasas de supervivencia al año y a los 3 años fueron de 82.69 y 58%, respectivamente.

El tiempo promedio de isquemia caliente fue de 118 minutos, el tiempo total de isquemia fue de 10 horas (primer pulmón) y 12 horas (segundo pulmón). Los pacientes presentaron a las 24 horas un índice PaO₂/FiO₂ promedio de 331 mmHg. El promedio de extubación fue de 48 horas (10 h-24 días) con un periodo de estancia media de 34 días (18-75 días). El rechazo agudo grado 1 se detectó en 17% de los pacientes y de grado 2 o 3 en 23% de los casos, muy inferior a lo reportado para DBD. La disfunción primaria del injerto grados 2 y 3 se observó en 24 y 29% de los casos, respectivamente; con el doble de tiempo de isquemia que el de los donantes con muerte cerebral (DBD) no se observó incremento en la mortalidad hospitalaria y se resolvieron, en promedio, en una semana.

La incidencia de bronquiolitis obliterante fue de 7% en los pacientes sobrevivientes en el primer año, 22% en los del segundo año y 50% en los del tercer año.

La experiencia recabada en el manejo de donantes en asistolia no controlados y sus resultados han llevado al grupo de Puerta de Hierro a continuar esta actividad perfeccionando su protocolo e introduciendo nuevas técnicas, como es el caso actual del uso del sistema de reperfusión *ex vivo*, con el cual se puede valorar fisiológicamente el pulmón y mejorar su condición.

El circuito pulmonar de valoración *ex vivo* descrito por Steen et al. en 2001 es un sistema cerrado que consiste en una bomba centrífuga, un oxigenador y un filtro arterial y leucocitario, sensores de PaO₂ y temperatura, así como un reservorio de concha dura. Se utiliza una solución específicamente desarrollada para la valoración pulmonar que se mezcla con glóbulos rojos con un volumen celular de entre 10 y 20% permitiendo la perfusión de los pulmones, *ex*



Figura 1. a) Introducción de 1 g de prostaglandina E por arteria pulmonar. b) Medición de la temperatura por orejuela izquierda.

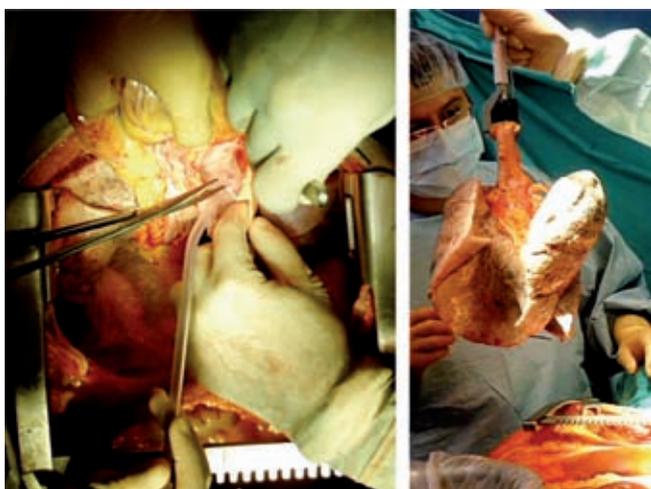


Figura 2. a) Cardiectomía. b) Extracción en bloque de ambos pulmones.

vivo, durante varias horas.^{28,29,37} Se desarrollaron modelos con modificaciones del circuito cardiopulmonar usando perfusión con cristaloides-coloides y con superfiltración de tipos específicos de leucocitos (hematocrito de 10 a 12%) concluyendo que puede ser útil, realizable y reproducible en pulmones obtenidos de NHBBD para su valoración y reacondicionamiento^{38,39} (figura 3). En Puerta de Hierro se adoptó la perfusión sin elementos celulares, modelo desarrollado por el grupo de Toronto.^{40,41}



Figura 3. Sistema ex vivo para valoración y reacondicionamiento pulmonar.

Referencias

1. Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK, Bleck TP, Heard SO, Medina J, et al. Report of a National Conference on Donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2006;6:281-291.
2. Steinbrook R. Organ donation after cardiac death. *N Engl J Med* 2007;357:209-213.
3. Recommendations for non-heart-beating organ donation. A position paper by the Ethics Committee, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2001;29:1826-1831.
4. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893-2894.
5. Kootstra G. Statement on nonheart-beating donor programs. *Transplant Proc* 1995;27:2965.
6. Ulicny KS Jr, Egan TM, Lambert CJ Jr, Wilcox BR. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on the graft function. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1185-1191.
7. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation* 2003;75:1928-1933.
8. Inci I, Arni S, Acevedo C, Jungraithmayr W, Inci D, Vogt P, et al. Surfactant alterations following donation after cardiac death donor lungs. *Transpl Int* 2010;78-84 (pendiente de publicación).
9. Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Wouters P, et al. Comparative study of donor lung injury in heart-beating versus non heart-beating donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:628-636.
10. Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick R, Ulicny KS Jr, Keagy BA, Wilcox BR. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1113-1120.
11. Kutschka I, Sommer SP, Hohlfeld JM, Warnecke G, Morancho M, Fischer S, et al. In-situ topical cooling of lung grafts: early graft function and surfactant analysis in a porcine single lung transplant model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:411.
12. Rega FR, Neyrinck AP, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DE. How long can we preserve the pulmonary graft inside the non-heart-beating donor? *Ann Thorac Surg* 2004;77:438-444.
13. 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;27:1016-1022.
14. Shimada K, Kondo T, Handa M, Okada Y, Ohura H, Hirose M, et al. The possibility of lung transplantation from non-heart-beating donors: experimental study in a canine model. *Transplant Proc* 1994;26:880-881.
15. Buchanan SA, DeLima NF, Binns OA, Mauney MC, Cope JT, Langenburg SE, et al. Pulmonary function after non-heart-beating lung donation in a survival model. *Ann Thorac Surg* 1995;60:38-44.
16. Greco R, Cordovilla G, Sanz E, Benito J, Criado A, Gonzalez M, et al. Warm ischemic time tolerance after ventilated non-heart-beating lung donation in piglets. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:319-325.
17. Bertolotti A, Gomez C, Lascano E, Negroni J, Cuniberti L, Yannarelli G, et al. Effect of preservation solution on graft viability in single-lung transplantation from heart-beating donors in pigs. *Transplant Proc* 2007;39:355-357.
18. Gamez P, Varela A, Tellez JC, Castedo E, Rodríguez-Roda J, García C, et al. Bifasic graft preservation for lung transplantation (in Spanish). *Arch Bronconeumol* 1998;34:417-420.
19. Struber M, Hohfeld JM, Kofidis T, Warnecke G, Niedermeyer J, Sommer SP, et al. Surfactant function in lung transplantation after 24 h of ischemia: advantage of retrograde flush perfusion for preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:98-103.
20. Varela A, Cordoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Montero CG, Téllez G, et al. Early lung allograft function after retrograde and antegrade preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:1119-1120.
21. 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 nonheart-beating donor lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1125-1133.
22. Hardy JD, Moynihan PC, Timmis HH, Chavez CM, Davis JT Jr, Anas P. A case of clinical lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60:411-426.
23. Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970;9:489-515.
24. Love RB, Stringham J, Chomiak PN, Pellet JR, Mentzer RM. First successful lung transplantation using a nonheart-beating donor. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:S88.
25. D'Alessandro AM, Fernandez LA, Chin LT, Shames BD, Turgeon NA, Scott DL, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience. *Ann Transplant* 2004;9:68-71.
26. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Love RB, Kalayoglu M, et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995;59:977-982.
27. Steen S, Ingemansson R, Budrikis A, Bolys R, Roscher R, Sjöberg T. Successful transplantation of lungs topically cooled in the non-heart-beating donor for 6 h. *Ann Thorac Surg* 1997;63:345-351.
28. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-829.
29. 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.
30. Aigner C, Klepetko W. Lung transplantation using donors after cardiac death. *Curr Opin Organ Transplant* 2007;12:459-463.
31. Nunez JR, Varela A, del Rio F, Gámez P, Calatayud J, Córdoba M, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two nonheart-beating donors who died out of hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:297-299.
32. Gamez P, Cordoba 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 nonheart-beating lung donors. One-year experience and results. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1098-1102.
33. de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled nonheart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:529-534.
34. de Antonio DG, de Ugarte AV. Present state of nonheart-beating lung donation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:659-663.
35. Matesanz R, Domínguez-Gil B. Organización del trasplante en España. En: Cuervas-Mons MV. *Introducción al Trasplante de Organos y Tejidos*. Spain: Tile Von, 2009. pp. 30-31.
36. Online. Organización Nacional de Trasplantes. *Trasplante Pulmonar*. Memoria de Actividad. ONT 2009. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_Pulmon_2009.pdf.
37. Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:3.
38. Egan TM, Haithcock JA, Nicotra WA, Koukoulis G, Inokawa H, Sevala M, et al. Ex vivo evaluation of human lungs for transplant suitability. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1205-1213.
39. Inokawa H, Sevala M, Funkhouser WK, Egan TM. Ex-vivo perfusion and ventilation of rat lungs from non-heart-beating donors before transplant. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1219-1225.

40. Cype IM, 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;27:1319-1325.
41. Moradiellos DFJ, Varela A. Perfusión ex vivo: evaluar, recuperar y optimizar pulmones humanos para trasplante. *Arch Bronconeumol* 2010;46:213-214.