



## ANÁLISIS SECUENCIAL Y CRONOLÓGICO DE LA ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE PULMONAR EN ANDALUCÍA DESDE 1993 HASTA 2007

A. Álvarez Kindelán<sup>1</sup>, P. Moreno Casado<sup>1</sup>, D. Espinosa Jiménez<sup>1</sup>, J. Illana Wolf<sup>1</sup>, F. Santos Luna<sup>2</sup>, F. Cerezo Madueño<sup>1</sup>, F.J. Algar Algar<sup>1</sup>, A. Salvatierra Velázquez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, <sup>2</sup>Servicio de Neumología. H. U. Reina Sofía. Córdoba.

Primer premio a la mejor comunicación en el 36º Congreso de Neumotur

### Resumen

**Objetivo:** la escasez de donantes pulmonares válidos es el principal factor que limita el desarrollo de un programa de trasplante pulmonar (TxP). Nuestra experiencia inicial analizando 280 donantes, demostró que solo el 54,7% eran válidos para trasplante. El presente trabajo pretende reexaminar el problema, analizando la evolución de las tasas de validez pulmonar con los años, identificando qué factores son susceptibles de mejorar para incrementar el número de donantes pulmonares, y determinando si el empleo de donantes subóptimos influye en los resultados del TxP a corto y largo plazo.

**Métodos:** se revisaron todos los donantes ofertados a nuestra unidad desde octubre 1993 hasta diciembre 2007. La evaluación del donante pulmonar se dividió en tres fases: fase 1 (análisis de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, radiografía de tórax y hallazgos fibrobroncoscópicos); fase 2 (inspección y palpación pulmonar en campo operatorio); fase 3 (evaluación pulmonar después de la extracción donante). Se analizaron variables del donante y del receptor y se compararon entre dos periodos: donantes A (entre 1993 y 2001) y donantes B (entre 2002 y 2007). Se realizó un análisis adicional en un subgrupo de donantes con criterios de "subóptimo" para determinar si hubo diferencias con donantes "óptimos" en términos de supervivencia del paciente y del injerto pulmonar.

**Resultados:** se analizaron 476 donantes potenciales (278 hombres y 198 mujeres; 29±13 años). Las causas de muerte fueron traumatismo craneoencefálico en 255, accidente cerebrovascular en 202, y otras causas en 19 casos. 273 donantes fueron válidos para TxP (57%) (162 bipulmonares, 94 unipulmonares y 17 unipulmonares de donantes compartidos con otro hospital). Las tasas de validez fueron 68%, 58% y 57% en las fases 1, 2, y 3 respectivamente, y fueron mayores en donantes B que en donantes A (global: 64% vs 54%; fase 2: 91% vs 79%; fase 3: 99% vs 91%, respectivamente), sin cambios en la fase 1. Los hallazgos anormales de la fibrobroncoscopia contraindicaron el TxP en 79 casos (16%). Los donantes B fueron de mayor edad (p<0,001), con ventilación mecánica más prolongada (p=0,07) y con tiempos de isquemia más cortos (p<0,001) que los donantes A. En los receptores, la disfunción primaria del injerto (10% vs 7%) y la mortalidad a los 30 días (11% vs 6%) no difirió entre donantes A y donantes B.

**Conclusiones:** a pesar de la alta tasa de donación multiorgánica en nuestro medio, la tasa de validez pulmonar continúa siendo baja (57%), debido principalmente al incumplimiento de criterios en las fases tempranas de la evaluación del donante, por lo que se deben mejorar los cuidados del donante potencial para incrementar el número de trasplantes. El empleo de donantes subóptimos no parece influir negativamente en los resultados del trasplante pulmonar.

**Palabras clave:** trasplante pulmonar, donantes, evaluación de donantes, extracción pulmonar, donantes subóptimos.

### Sequential and chronological analysis of the activity of pulmonary donation and transplants in Andalusia between 1993 and 2007

#### Abstract

**Objective:** The shortage of donors is a major problem limiting lung transplant programmes (LTx). Our early experience analysing 280 donors demonstrated that only 54.7% were suitable for LTx. In the present series, we reassess the issue by examining the changes in validity rates and in the causes of lung donor refusal, to determine which factors could be improved to expand the donor pool available for transplantation. An additional analysis of suboptimal donors was done and compared with optimal donors in terms of short and long-term transplant outcomes.

**Methods:** Lung donors offered to our Lung Transplantation Unit from Oct. 1993 to Dec. 2007 were reviewed. The donor lung evaluation was divided into 3 stages: Stage 1 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, chest X-ray, bronchoscopic findings), Stage 2 (donor lung inspection and palpation), and Stage 3 (assessment of grafts after harvesting). Variables from donors and recipients were analyzed and compared between 1993-2001 (group A) and 2002-2007 (group B). An additional subgroup of extended donors was analyzed to assess the recipient outcomes.

**Results:** Four hundred and seventy six lung donors were assessed (278 men and 198 women; mean age 29±13 years). Causes of death were trauma in 255, cerebrovascular in 202 and others in 19. 273 donors were suitable for LTx (57%) (162 double LTx, 111 single LTx). Acceptability rates were 68%, 58%, and 57% at stages 1, 2, and 3 respectively, and were significantly higher in group B than in group A (overall: 64% vs 54%; Stage 2: 91% vs 79%), with no changes in Stages 1 and 3. Abnormal bronchoscopy precluded LTx in 79 cases (16%). Group B donors were older (p<0.001), ventilated longer (p=0.07) and with shorter ischemic times (p<0.001) than group A. In the recipients, primary graft dysfunction (PGD) (17% vs 15%) and 30-day mortality (11% vs 6%) did not differ between both groups. No differences were observed between extended and ideal donors in terms of recipient 30-day mortality (extended 6% vs ideal 9%; p=0,315), and development of PGD (extended 21% vs ideal 15%; p=0,342).

**Conclusions:** Despite the high rate of organ donation in our country, the acceptability rate remains low (57%), mainly due to failure to meet the criteria for acceptance at the early stages of donor lung assessment. Improvements in multiorgan donor care must be made to expand the lung donor pool. The use of extended donors does not seem to have a negative impact on recipient outcomes.

**Key words:** lung transplantation, donors, donor assessment, lung procurement, extended donors.

Recibido: 16 de abril de 2010. Aceptado: 3 de junio de 2010.

Dr. Antonio Álvarez Kindelán.  
antonioalvarez@torax.org

## INTRODUCCIÓN

La escasez de donantes es uno de los principales problemas que limitan el desarrollo de los programas de trasplante de órganos sólidos. Esta escasez es aún mayor en el trasplante pulmonar (TxP), debido a su alta susceptibilidad al deterioro de la función pulmonar tras la muerte encefálica, llevando a un progresivo incremento de las diferencias entre el número de donantes válidos disponibles y el número de pacientes en lista de espera para trasplante.

Sobre la base de los datos publicados por la Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), en Estados Unidos, de 34.081 donantes en 2008, únicamente se recuperaron 2.599 pulmones de 1.388 donantes multiorgánicos<sup>1</sup>. En la zona Eurotransplant, que registra la actividad de donación y trasplante en algunos países centroeuropeos, de los 2003 donantes multiorgánicos del año 2008, solo 508 (25%) fueron válidos para TxP<sup>2</sup>. En España, los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) revelan que, a pesar del progresivo incremento de la tasa de donación (34,2 donantes por millón de población en el año 2008), el número de pulmones válidos para trasplante fue bajo (de 1.577 donantes cadáver, 84% fueron donantes multiorgánicos reales, de los cuales solo el 21,3% fueron útiles para donación pulmonar)<sup>3</sup>.

Por un lado, se han propuesto diversos métodos para incrementar el número de trasplantes pulmonares, como el trasplante de donantes que no cumplen los criterios de donante óptimo<sup>4</sup>, trasplante de donantes vivos<sup>5</sup> y trasplantes de donantes en asistolia<sup>6</sup>. Por otro lado, los esfuerzos se han dirigido hacia la mejora del manejo del potencial donante, para minimizar los efectos deletéreos de la muerte cerebral sobre la función pulmonar.

Tanto las causas de la muerte cerebral (el propio traumatismo), como sus consecuencias (broncoaspiración, edema pulmonar), llevan al deterioro de la función pulmonar. Los factores que no son inherentes a las propias características del donante (edad, tabaquismo), sino aquellos adquiridos como resultado del traumatismo (contusión, inestabilidad hemodinámica, edema neurogénico), o aquellos secundarios al manejo médico en las unidades de cuidados intensivos (trasfusiones sanguíneas, sobrecarga de volumen, ventilación mecánica, neumonías por aspiración, atelectasias), son susceptibles de prevenirse o modificarse con el fin de recuperar el mayor número de donantes inicialmente considerados no válidos para TxP.

La experiencia inicial de nuestra unidad de trasplante pulmonar, analizando 280 donantes, demostró que únicamente el 54,7% fueron válidos para trasplante, principalmente debido al incumplimiento de criterios de aceptación en las primeras fases de la evaluación del donante<sup>7</sup>. En el presente trabajo, reevaluamos la tasa de donación pulmonar actual y las causas de invalidez en tres fases bien diferenciadas de la evaluación del donante, con el fin de determinar qué factores son modificables para incrementar la reserva de donantes. Así mismo, se realiza un análisis de los resultados del TxP empleando donantes que no cumplen criterios óptimos para trasplante.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. Población

De 476 donantes ofertados a nuestra unidad de trasplante pulmonar entre octubre de 1993 hasta diciembre de 2007, 440 donantes completaron la evaluación pulmonar y se incluyeron en el estudio.

Se revisaron 273 receptores de TxP en el periodo de estudio: 156 trasplantes bipulmonares, 94 trasplantes unipulmonares, 3 trasplantes de lóbulos pulmonares, 3 trasplantes combinados hepático-bipulmonar, y 17 trasplantes unipulmonares de donantes compartidos con otros centros de trasplante.

### 2. Diseño de estudio

Siguiendo la misma metodología previamente descrita<sup>7</sup>, la evaluación del donante pulmonar se dividió en 3 fases:

- Fase 1: evaluación de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, radiografía de tórax y hallazgos de la fibrobroncoscopia realizada al donante.
- Fase 2: inspección y palpación pulmonar en el campo operatorio.
- Fase 3: evaluación pulmonar tras su extracción en el donante inspeccionando y palpando sus caras posteriores.

Nuestra experiencia inicial, entre los años 1993 y 2001, en la evaluación de donantes pulmonares se publicó previamente empleando el mismo diseño de estudio<sup>7</sup>. Este grupo inicial (donantes A), se compara en el presente estudio con una cohorte prospectiva de donantes evaluados entre 2002 y 2007 (donantes B).

No se realizaron cambios significativos en la técnica de extracción pulmonar salvo en la introducción de Perfadex® (Vitrolife, Göteborg, Suecia), en vez de Eurocollins®, como solución de preservación pulmonar desde el año 2002 en adelante.

### 3. Evaluación y manejo del donante pulmonar

Todos los donantes potenciales ofertados a nuestra unidad en el periodo de estudio se sometieron a evaluación preliminar, recogiendo los datos proporcionados por la Coordinación Nacional de Trasplantes (edad, sexo, talla, peso, dimensiones torácicas, causa de muerte, grupo AB0, hallazgos radiológicos, cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, estudios serológicos y comorbilidades). Tras comprobar la viabilidad inicial del potencial donante y la existencia de un receptor compatible en lista de espera, el equipo quirúrgico que lleva a cabo la extracción pulmonar se desplaza al hospital generador del órgano para evaluación in situ del donante y extraer los órganos. En 8 donantes, la evaluación y extracción pulmonar en el donante se llevó a cabo por otros equipos de trasplante, enviando los pulmones extraídos para su implante en nuestro hospital.

En la mayoría de los donantes se realizó una fibrobroncoscopia con toma de muestras de broncoaspirado y lavado broncoalveolar. En algunas ocasiones, este procedimiento no se realizó por diversas razones: inestabilidad del donante sin tiempo suficiente para realización de la fibrobroncoscopia previa a la extracción multiorgánica, o donantes evaluados por equipos de trasplante que no realizan fibrobroncoscopia rutinaria al donante.

### 4. Criterios de selección de donantes

En términos generales, los donantes cumplían los criterios universalmente admitidos para TxP<sup>8</sup>: edad menor de 55 años, cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 300 mm Hg, radiografía de tórax normal, hábito tabáquico menor de 20 paquetes-año, ausencia de secreciones purulentas o signos de aspiración en la fibrobroncoscopia, y ausencia de anomalías parenquimatosas macroscópicas durante la extracción.

Sin embargo, en casos seleccionados, se admitieron donantes mayores de 55 años, con anomalías radiológicas leves y unilaterales, con consumo tabáquico acumulado mayor de 20 paquetes-año, con secreciones mucopurulentas obtenidas por broncoscopia, o con algún grado de contusión pulmonar. En ningún caso, se aceptaron donantes con cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300 mm Hg.

### 5. Extracción y preservación pulmonar

Los pulmones donantes se extrajeron siguiendo la técnica habitual previamente descrita<sup>9</sup>. La perfusión de la solución de preservación se realizó anterógradamente en el campo operatorio y retrógradamente tras la extracción pulmonar, para optimizar el lavado

del lecho vascular pulmonar y preservar la circulación bronquial<sup>10</sup>. La solución de preservación empleada fue Eurocollins® modificado hasta el año 2001 y solución baja en potasio (Perfadex®; Vitrolife, Göteborg, Suecia) posteriormente.

### 6. Técnica quirúrgica y manejo post-trasplante

En los receptores, se realizó TxP unilateral o bilateral según estuviese indicado, a través de toracotomía lateral o bilateral transesternal (Clam-Shell) respectivamente. La técnica de implante siguió la secuencia habitual: anastomosis bronquial, anastomosis de arteria pulmonar y anastomosis de parche de aurícula izquierda con las venas pulmonares de cada injerto.

En los casos de inestabilidad hemodinámica durante el implante, o incapacidad del receptor de mantener un adecuado intercambio gaseoso con ventilación unipulmonar, fue necesaria la institución de *by-pass* cardiopulmonar para completar el implante.

Al finalizar el trasplante, a todos los receptores se les realizó una fibrobroncoscopia en quirófano para evaluar la viabilidad de las anastomosis bronquiales y aspirar secreciones.

La estrategia inmunosupresora se basó en una triple terapia con ciclosporina o tacrolimus, azatioprina o micofenolato, y corticoides. La administración de metilprednisolona se inició en quirófano, inmediatamente antes de la reperusión pulmonar (10 mg/kg 1 al día). Tras completar el trasplante, se comenzó la administración de ciclosporina (Sandimmun®; Novartis, Basilea, Suiza) a dosis suficientes para alcanzar niveles plasmáticos de 350-400 ng/ml, y la metilprednisolona se disminuyó progresivamente hasta el cuarto día postoperatorio en el que se sustituyó por deflazacort (Dezacor®; Hoechst Marion Roussel, Barcelona, España) (1,5 mg/kg al día). La azatioprina (Imurel®; Medeva Pharma, Madrid, España) (2 mg/kg al día) se inició a las 48-72 horas posttrasplante, tras la obtención de resultados de los cultivos del donante y receptor. En algunos pacientes, la azatioprina se sustituyó por micofenolato mofetil (Cellcept®; Roche Lab., Inc. Nutley, NJ, USA) (2-3 g al día). En los pacientes con episodios recurrentes de rechazo agudo, con toxicidad por ciclosporina, o en aquellos que desarrollaron síndrome de bronquiolitis obliterante, se sustituyó la ciclosporina por tacrolimus (Prograf®; Fujisawa, Killorglin, Kerry, Irlanda) a dosis suficientes para alcanzar niveles plasmáticos de 10-20 ng/ml. No se empleó terapia citolítica en ningún paciente.

El tratamiento antibiótico se basó en cultivos de broncoaspirado del donante y del receptor. Se reali-

zaron fibrobronoscopias al receptor 24-48 horas post-trasplante, en el momento de la extubación y del alta hospitalaria, y siempre que hubo sospecha clínica de infección o rechazo.

### 7. Definiciones

Se definieron como “subóptimos” aquellos donantes con al menos dos de los siguientes criterios: edad mayor de 55 años, anormalidades leves en la radiografía de tórax, evidencia de secreciones mucopurulentas en la vía aérea y tabaquismo de más de 20 paquetes-año.

La disfunción primaria del injerto (PGD) se definió de acuerdo a criterios publicados previamente<sup>11</sup>.

### 8. Recogida de datos

Las variables recogidas del donante fueron: edad, sexo, causa de la muerte, hábito tabáquico, hallazgos de la radiografía de tórax y de la fibrobronoscopia, cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el momento de la oferta y en el momento de la extracción, cultivos de broncoaspirado del donante, hallazgos operatorios y tasas de validez.

Las variables recogidas del receptor fueron: edad, sexo, indicación y tipo de TxP, necesidad de *by-pass*, tiempos de isquemia, función del injerto posttrasplante y mortalidad en los primeros 30 días.

### 9. Análisis estadístico

Se analizaron y compararon las variables descritas entre los donantes A y los donantes B. Para determinar diferencias entre variables categóricas se empleó el test de  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher. Para la comparación de medias entre dos variables cuantitativas se empleó la prueba t de student (para distribuciones normales) o el test de Mann-Whitney (para distribuciones no normales). Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables cualitativas como proporciones con intervalos de confianza al 95% (95% CI). Se consideraron significativas las diferencias con p menor de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (SPSS 11.0 para Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS

### 1. Población donante

Se registraron un total de 476 donantes, 278 hombres y 198 mujeres, con edad media de 28,8  $\pm$  13,4 años (10-62 años). Las causas de muerte fueron traumatismo craneoencefálico en 255, accidente cerebrovascular en 202 y otras causas en 19 donantes.

Las características de los donantes y los hallazgos generales de la evaluación de los mismos se muestran en la tabla 1.

### 2. Análisis de validez donante por fases (figura 1)

De los 476 donantes ofertados, 13 fueron rechazados de inicio por tiempos de isquemia previsiblemente prolongados, falta de receptor adecuado, realización en ese momento de un TxP, o falta de camas en UCI. 23 donantes potenciales no completaron la evaluación en su totalidad por parada cardiaca del donante o inestabilidad hemodinámica que impidió completar la extracción pulmonar. En 7 casos, la evaluación del donante y extracción pulmonar no se realizó por problemas clínicos en el receptor, con tiempo insuficiente para re-ofertar el donante a otro equipo de trasplante.

La tasa de validez en la fase 1 fue 68% (95% CI, 64-72%). Un total de 115 donantes se consideraron inválidos debido a bajo cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (47; 11%), radiografía de tórax anormal (52; 12%) o hallazgos anormales en la fibrobronoscopia (79; 16%).

De los 325 donantes que se evaluaron en la fase 2, 47 se consideraron inválidos (tasa de validez pulmonar en fase 2: 58%; 95% CI, 54-62%), debido a hallazgos

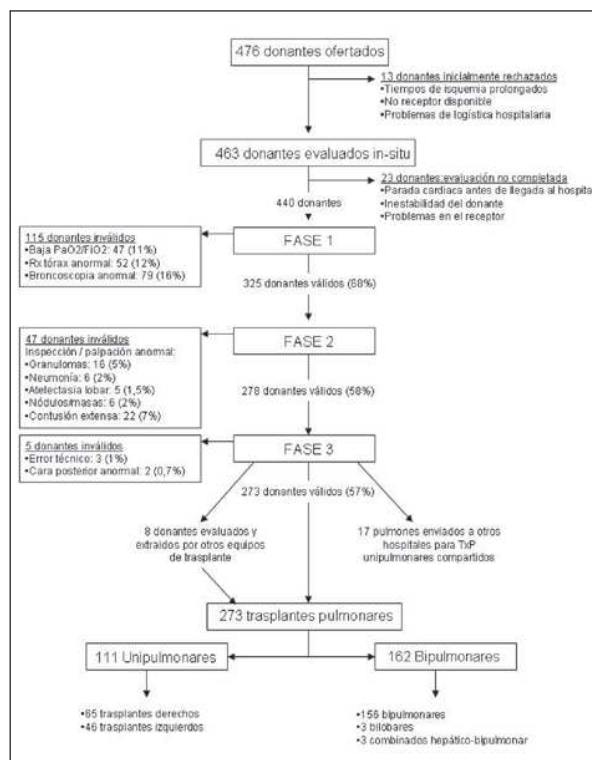


Figura 1. Esquema general de la serie de estudio: tasas de validez en las fases 1, 2, y 3, causas de invalidez de donantes en cada fase, y trasplantes pulmonares realizados.

Tabla 1. Características generales de los donantes del estudio (n = 476).

Variables	n (%)
<b>Rx de tórax (n = 476)</b>	
Normal	393 (82)
Edema pulmonar	6 (1)
Derrame pleural / neumotórax	20 (4)
Atelectasia extensa	12 (3)
Infiltrados pulmonares / contusión	40 (9)
No disponible	5 (1)
<b>Hábito tabáquico (n = 476)</b>	
< 20 paquetes-año	93 (19)
> 20 paquetes-año	19 (4)
No	288 (60)
Desconocido	76 (17)
<b>Fibrobroncoscopia (n = 476)</b>	
Normal	259 (54)
Secreciones mucopurulentas	50 (11)
Broncoaspiración	64 (13)
Sangrado	11 (2,5)
Cuerpos extraños	2 (0,5)
No realizada	90 (19)
<b>Cultivos de broncoaspirado (n = 476)</b>	
Negativo	149 (31)
Positivo	130 (27)
No disponible	197 (42)
<b>Inspección / palpación pulmonar (n = 325)</b>	
Normal	271 (83)
Anormal	54 (17)
<b>Tiempo de intubación (h) (n = 476)</b>	41,4±43,3
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (oferta) (mm Hg) (n = 476)</b>	455±86
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (extracción) (mm Hg) (n = 440)</b>	363±32
<b>Tiempo de isquemia (1º injerto) (n = 273)</b>	324±57
<b>Tiempo de isquemia (2º injerto) (n = 162)</b>	468±70

patológicos durante la exploración quirúrgica de los pulmones (más frecuentemente contusión extensa o lesiones granulomatosas).

Un total de 278 donantes se evaluaron en fase 3 (tras las extracción pulmonar en el cadáver). De ellos, 3 donantes no fueron válidos por errores técnicos durante la extracción. Dos donantes presentaron contusión extensa de las caras posteriores pulmonares y también se consideraron inválidos para TxP (tasa de validez pulmonar en fase 3: 57%; 95% CI, 53-61%).

De los 273 donantes finalmente válidos, 17 pulmones se enviaron a otro hospital para implante por otro equipo de trasplante (donantes compartidos). En 8 donantes, los pulmones se evaluaron y extrajeron por otros equipos de trasplante, y los injertos se remitieron a nuestro hospital para el TxP.

Finalmente, se realizaron un total de 273 TxP: 111 unilaterales y 162 bilaterales, incluyendo 3 trasplantes bilobares y 3 trasplantes combinados hepático y bi-pulmonar.

Tabla 2. Comparación entre donantes A y donantes B en función de sus características, resultados de su evaluación, y tasas de validez pulmonar.

Variables	Donantes A (n = 267)	Donantes B (n = 196)	P
<b>Características del donante</b>			
Edad (años)	27±13	33±13	0,001
Tiempo de intubación (h)	38±32	45±55	0,074
Tiempo de isquemia 1º injerto (h)	341±52	300±54	0,000
Tiempo de isquemia 2º injerto (h)	487±67	440±64	0,000
Donantes compartidos (n) (%)	4 (1,5)	21 (10,7)	0,000
<b>Evaluación del donante</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (oferta) (mm Hg)	475±56	440±82	0,734
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (extracción) (mm Hg)	340±102	379±112	0,130
<b>Rx de tórax<sup>1</sup></b>			
Normal	241 (88)	152 (77)	
Edema	1 (0,3)	5 (2,5)	
Derrame pleural/neumotórax	13 (5)	7 (3,5)	
Atelectasia extensa	5 (2)	7 (3,5)	
Infiltrados / contusión	15 (5)	25 (13)	0,003
<b>Fibrobroncoscopia<sup>2</sup></b>			
Normal	116 (54)	143 (83)	0,001
Secreciones mucopurulentas	39 (18)	10 (6)	
Broncoaspiración	36 (17)	28 (16)	
Sangrado	10 (5)	1 (0,6)	
Cuerpos extraños	2 (1)	0	
<b>Inspección / palpación pulmonar<sup>3</sup></b>			
Normal	143 (77)	128 (91)	
Anormal	42 (23)	12 (9)	0,002
Granulomas	16 (9)	0	
Neumonía	6 (3)	0	
Atelectasia	3 (1,6)	2 (1,4)	
Nódulos/masas	1 (0,5)	5 (3,5)	
Contusión	17 (9)	5 (3,5)	0,031
<b>Tasas de validez</b>			
Global	146(54)	127 (64)	0,013
Fase 1 (% de la global)	185 (75)	140 (71)	0,175
Fase 2 (% de la fase 1)	150 (79)	128 (91)	0,002
Fase 3 (% de la fase 2)	146 (97)	127 (99)	0,132

1: número de casos: donantes A = 275, donantes B = 196.

2: número de casos: donantes A = 213, donantes B = 173.

3: número de casos: donantes A = 185, donantes B = 140.

### 3. Comparación entre donantes A y donantes B

Los donantes B presentaron mayor edad y estaban sometidos a periodos más prolongados de ventilación mecánica que los donantes A. El cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> del donante, tanto en el momento de la oferta como en el momento de la extracción, no ha mejorado con el transcurso del tiempo. Por el contrario, la evaluación radiológica del donante demostró una mayor incidencia de infiltrados pulmonares o contusión pulmonar en donantes B que en donantes A. El examen fibrobronoscópico fue considerado normal en el 83% de los donantes B y solo en el 54% de los donantes A. Sin embargo, la incidencia de donantes con evidencia de aspiración no difirió entre ambos grupos (tabla 2).

Las tasas globales de validez pulmonar fueron 54% (95% CI, 48-60%) en donantes A y 64% (95% CI, 57-71%) en donantes B (p=0,013), con una mejora significativa en la tasa de validez en fase 2. Sin embargo, las tasas de validez pulmonar en las fases 1 y 3 no difirieron entre ambos grupos de donantes.

### 4. Variaciones del perfil del donante en el periodo de estudio

Las causas de muerte de los donantes ha cambiado con el tiempo, constituyendo los accidentes cerebrovasculares la causa más frecuente sobre el traumatismo craneoencefálico. En el año 2007, únicamente el 28%

de los donantes falleció por traumatismo frente al 72% que falleció por accidente vascular cerebral (figura 2).

Se han identificado cambios significativos en las características de la evaluación del donante con el paso del tiempo. En la pasada década, el porcentaje de donantes con infiltrados leves-moderados o contusión pulmonar en la radiografía de tórax se ha incrementado significativamente (figura 3A). Así mismo, antes del año 2001, se consideraron anormales los hallazgos broncoscópicos, con evidencia de secreciones mucopurulentas o aspiración en más del 40% de los donantes (figura 3B). Igualmente, en los primeros años, la evaluación quirúrgica del donante identificó hallazgos considerados como patológicos en el 30% de los casos (contusión extensa, atelectasias lobares, granulomas tuberculosos) (figura 3C).

Tanto la tasa global de validez del donante pulmonar, como la tasa de validez en fase 2, han mejorado significativamente con el paso del tiempo. Por el contrario, la tasa de aceptación pulmonar en la fase inicial de la evaluación pulmonar (fase 1), ha permanecido invariable en el periodo de estudio (figura 4).

El trasplante unipulmonar empleando un donante para dos receptores (donantes compartidos), se ha consolidado como una práctica habitual desde el año 2001, alcanzando el 30% de todos los donantes ofrecidos a nuestra unidad en el año 2007.

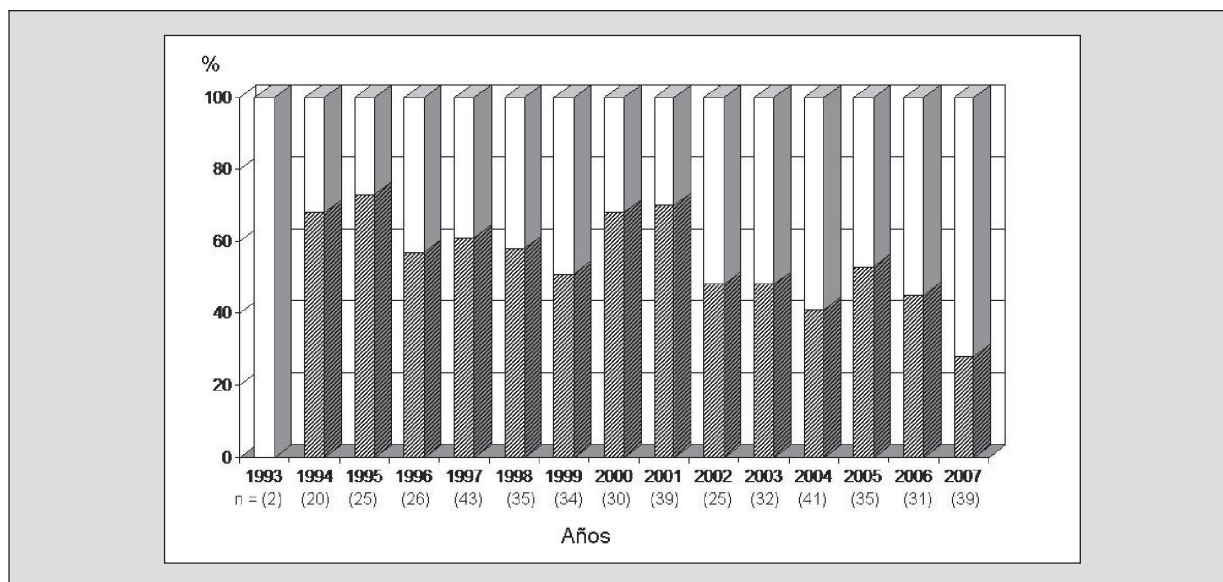


Figura 2. Proporción de donantes fallecidos de causa traumática (barras ralladas) versus no traumática (barras blancas) a lo largo del periodo de estudio (1993-2007) (p=0,001). Otras causas de muerte en 19 donantes no se muestran en la figura. (Número de donantes en cada año entre paréntesis).

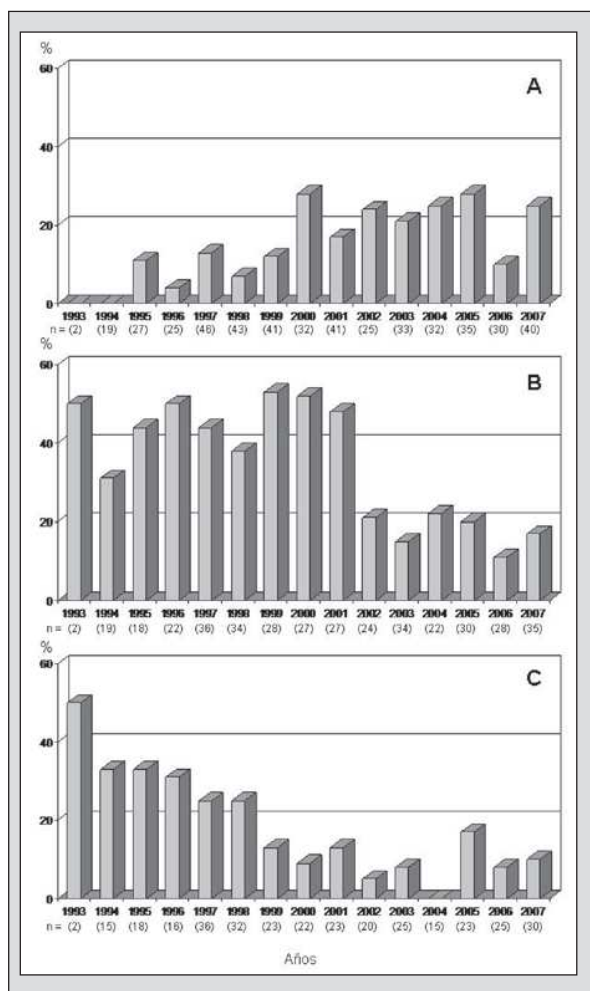


Figura 3. Proporción de donantes con Rx de tórax anormal (A) ( $p=0,001$ ), fibrobroncoscopia anormal (B) ( $p<0,001$ ), y con hallazgos patológicos en la exploración quirúrgica (C) ( $p=0,000$ ), durante el periodo de estudio (1993-2007). La Rx de tórax no estuvo disponible en 5 donantes. La fibrobroncoscopia no se realizó en 90 donantes. (Número de donantes en cada año entre paréntesis).

### 5. Resultados en los receptores

Se trasplantaron un total de 273 pacientes, 176 hombres (65%) y 97 mujeres (35%), con edad media de  $38 \pm 17$  años (rango: 5-67 años). Las indicaciones de TxP fueron: enfisema en 69 casos, déficit de alfa 1-antitripsina en 5, fibrosis quística en 81, fibrosis pulmonar en 80, bronquiectasias en 11, síndrome de bronquiolitis obliterante en 11 (11 retrasplantes), hipertensión pulmonar en 4 y otras indicaciones en 12 receptores. El 12% de los casos (33 pacientes), se encontraban bajo ventilación mecánica en el momento del TxP y el 14% de los casos (38 pacientes) requirieron bypass cardiopulmonar para completar el trasplante.

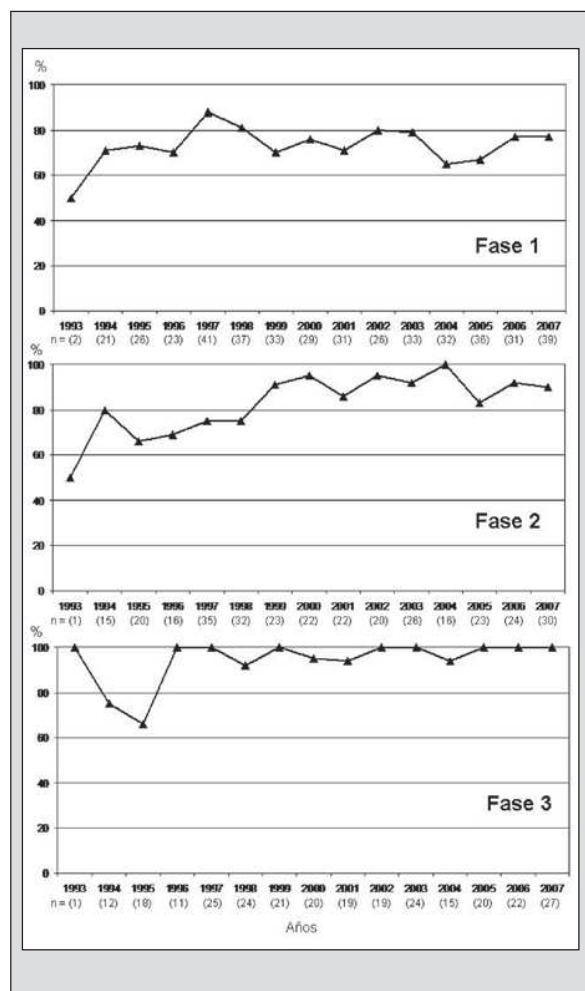


Figura 4. Proporción de donantes (expresado como porcentaje de los donantes evaluados en cada fase) válidos para trasplante en cada fase de la evaluación pulmonar, a lo largo del periodo de estudio (1993-2007). Fase 1 ( $p=0,371$ ), Fase 2 ( $p<0,001$ ), y Fase 3 ( $p=0,013$ ). (Número de donantes evaluados en cada año entre paréntesis).

La tasa de mortalidad a los 30 días en los trasplantados fue del 8% (95% CI, 5-11%) (23 pacientes). La principal causa de muerte fue el fallo cardiaco en 9 casos, sepsis en 6, PGD en 5, y complicaciones quirúrgicas en 3 pacientes. Un total de 44 receptores desarrollaron PGD (16%).

La mortalidad a los 30 días fue del 11% (95% CI, 6-17%) para los receptores de donantes A (16 de 146 pacientes) y 6% (95% CI, 2-10%) para los receptores de donantes B (7 de 127 pacientes) ( $p=0,066$ ). El 17% de los receptores de donantes A desarrollaron PGD (95% CI, 14-20%) (25 de 146 pacientes), y el



15% de los receptores de donantes B (95% CI, 12-18%) (19 de 127 pacientes) ( $p=0,362$ ).

Al realizar un análisis adicional de 48 donantes que cumplían criterios de "subóptimos" y compararlos con 225 donantes "óptimos", no se apreciaron diferencias significativas en términos de mortalidad a los 30 días ni en el desarrollo de PGD. Fallecieron 3 receptores del grupo de donantes subóptimos (6%; 95% CI, 4-8%) frente 20 pacientes que fallecieron en el grupo de donantes óptimos (9%; 95% CI, 6-12%) ( $p=0,315$ ). Finalmente, 10 receptores del grupo de donantes subóptimos (21%; 95% CI, 17-25%) desarrollaron PGD, frente a 34 pacientes de grupo de donantes óptimos (15%; 95% CI, 12-18%) ( $p=0,342$ ).

## DISCUSIÓN

La limitación que supone la escasez de donantes pulmonares válidos para el desarrollo de los programas de TxP ha llevado a un progresivo incremento de la diferencia entre el número de pacientes en espera de un trasplante y el número de pulmones disponibles para estos pacientes. Por este motivo, es fundamental la investigación de métodos que incrementen las tasas de trasplante. Por una parte, el empleo de donantes que no cumplen en su totalidad los criterios de aceptación de donantes (donantes subóptimos), ha demostrado ser una opción viable para incrementar el número de trasplantes, sin observar efectos adversos significativos cuando se compara con el empleo de donantes óptimos<sup>4,12-14</sup>. Por otra parte, se considera de importancia capital el correcto manejo y cuidados del donante potencial, con una actitud agresiva para optimizar la función pulmonar en una situación de muerte encefálica<sup>15-17</sup>.

El presente estudio se diseñó para identificar en qué momento de la evaluación pulmonar, el donante era considerado inválido para trasplante. De esta manera, se pueden identificar los puntos débiles en el manejo del donante potencial y los factores del donante susceptibles de ser modificados con el fin de recuperar donantes inicialmente considerados no aptos para TxP. Los cambios en la fase 1 pueden reflejar, no solo modificaciones en las características de los donantes, sino también cambios en el manejo del donante (factores modificables). La fase 2 representa el periodo de evaluación de factores no modificables, tales como los hallazgos patológicos en el momento de la extracción. La fase 3 evalúa tanto datos patológicos no modificables como datos modificables (técnica quirúrgica).

Las tasas de validez pulmonar mejoraron con el tiempo en la fase 2, pero permanecieron invariables en la fase 1. En esta fase temprana, cuando las causas de invalidez del donante están más directamente relacionadas con el cuidado del potencial donante de órganos, las tasas de validez no se incrementaron con el tiempo, sugiriendo este hecho que no se han mejorado significativamente los cuidados del donante en nuestro medio a lo largo del periodo estudio. Este hecho se demuestra también por el empeoramiento del índice de oxigenación entre el momento de la oferta del donante y el momento de la extracción pulmonar, a pesar de las maniobras de reclutamiento pulmonar realizadas por el equipo extractor a la llegada al hospital donante.

Por el contrario, las tasas de validez en la fase 2 mejoraron significativamente con el tiempo. No obstante, es difícil determinar si existe cierto grado de sesgo en la interpretación de lo que se considera realmente patológico. En nuestra experiencia inicial, algunos pulmones fueron considerados inválidos por la presencia de lesiones granulomatosas que, en el momento actual, no son un factor que contraindique el implante de dichos pulmones, una vez resecaadas las lesiones descritas.

En nuestra serie, la tasa global de validez pulmonar fue del 57%, con una mejora significativa de las tasas de validez en los donantes de los últimos años (67% de validez en el año 2007). Sin embargo, teniendo en cuenta que en el año 2007, únicamente el 21,3% de los donantes multiorgánicos en España tuvieron pulmones válidos para trasplante<sup>3</sup>, nuestra tasa de validez del 67% refleja que solo el 14% de todos los donantes multiorgánicos de nuestro entorno tuvieron pulmones válidos para TxP. Estas tasas son sustancialmente inferiores a las de otros países: 17% y 47% de donantes pulmonares válidos en USA y Australia respectivamente en el año 2005<sup>16</sup>, o el 26% y 33% en Bélgica y Austria respectivamente, dentro de la zona Eurotransplant, en el año 2008<sup>18</sup>.

Sin embargo, cabe destacar que la mejora de las tasas de validez pulmonar en los últimos años se debe al incremento de la tasa de validez en fase 2, permaneciendo invariables las tasas de validez en fase 1. Este hecho sugiere que el manejo del donante potencial en las unidades de cuidados intensivos debe mejorarse en lo que se refiere a los cuidados de los pulmones. De hecho, el 11% de los donantes potenciales fueron inválidos por pobre índice de oxigenación, el 12% por hallazgos radiológicos anormales, y el 16% por hallazgos patológicos en la fibrobroncoscopia. Es, por tanto, de vital importancia que todas las intervenciones

dirigidas a mejorar la función pulmonar (prevención del edema, aspiraciones selectivas, maniobras de reclutamiento, etc.) se inicien en el momento de la declaración de muerte cerebral y no en el momento de la oferta de órganos.

En el grupo de donantes entre 2002 y 2007 (donantes B), la incidencia de hallazgos anormales en la fibrobroncoscopia fue menor que en los donantes previos al 2002 (donantes A). Esto puede ser reflejo, no solo de la mejora de los cuidados del donante, sino también de la relajación de los criterios al considerar la evaluación del donante como patológica, así como de la menor proporción de donantes por muerte traumática. La subjetividad del observador al diferenciar entre aspiración y secreciones mucopurulentas durante una fibrobroncoscopia puede haber cambiado con el tiempo y la experiencia del equipo extractor.

Los índices de oxigenación no se han modificado sustancialmente a lo largo del periodo de estudio. Esto se explica por el hecho de que no aceptamos donantes con cocientes PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> por debajo de 300 mm Hg. Aunque algunos investigadores han publicado buenos resultados empleando donantes con cocientes PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 250 y 300 mm Hg<sup>12</sup>, son publicaciones de pocos casos y no existe evidencia que apoye el empleo de donantes con cocientes PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> por debajo de 300 mm Hg. Aunque es cierto que este punto de corte se tomó arbitrariamente sobre la base de la experiencia inicial del grupo de Stanford<sup>19</sup>, también es cierto que somos suficientemente optimistas al considerar como óptimo un donante pulmonar con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 300 mm Hg cuando el pulmón ideal sobrepasa los 600 mm Hg. De hecho, la experiencia reciente ha demostrado que el empleo de donantes con índices de oxigenación bajos se asocia con peores resultados, en términos de mortalidad a los 30 días y desarrollo de síndrome de bronquiolitis obliterante<sup>20</sup>. Por tanto, una buena oxigenación justo antes de la extracción pulmonar es criterio obligado en la mayoría de los centros de trasplante<sup>8</sup>.

La coordinación de la actividad del trasplante es otro aspecto de relevancia. En nuestra experiencia inicial, en algunos donantes inicialmente válidos no se completó la extracción pulmonar por inestabilidad del donante, que obligó al clampaje precoz de aorta e instauración de parada cardiaca sin haber completado la evaluación pulmonar. Por otro lado, en los primeros años, un número significativo de pulmones no se implantaron (no se ofertaron) en otros centros cuando únicamente se implantó uno de los pulmones del

donante en nuestro hospital. Teniendo en cuenta la escasez de pulmones para trasplante, esta práctica no es aceptable, y actualmente, hasta el 30% de los donantes pulmonares válidos se emplean para dos TxP unilaterales en dos receptores diferentes<sup>21</sup>.

No hubo diferencias en los resultados del TxP entre los donantes tempranos y tardíos, en términos de mortalidad a los 30 días y desarrollo de PGD. Esto puede explicarse por el hecho de que los criterios de aceptación de donantes no se han modificado sustancialmente a lo largo del periodo de estudio, y que el empleo de donantes subóptimos se indicó en pacientes muy seleccionados.

Este trabajo no se ha centrado en el estudio de donantes subóptimos. No obstante, un análisis adicional de donantes que no cumplían las condiciones ideales del donante pulmonar demostró que, en pacientes seleccionados, el empleo de donantes subóptimos es otro recurso para incrementar el número de trasplantes sin consecuencias adversas significativas sobre la supervivencia del paciente o la función del injerto. Otros estudios previos han obtenido resultados similares<sup>12,13,22,23</sup>.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el trabajo es retrospectivo con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios. Algunos datos no disponibles como la información de cultivos de broncoaspirado o el hábito tabáquico real del donante y la subjetividad del observador al interpretar los hallazgos de la exploración del donante pueden haber sesgado en cierto grado los resultados del presente estudio, pero no, en nuestra opinión, al extremo de invalidar sus principales conclusiones.

En resumen, el presente estudio sugiere que, a pesar de la alta tasa de donación por millón de población en España, la tasa de validez pulmonar de los donantes ofertados para TxP continúa siendo baja, principalmente por incumplimiento de los criterios de aceptación en las fases tempranas de la evaluación pulmonar. En casos seleccionados, el empleo de donantes subóptimos no parece tener efectos adversos sobre la función del injerto ni sobre la supervivencia del paciente.

Sobre la base de estos resultados, deberían iniciarse algunas estrategias dirigidas a incrementar el número de donantes pulmonares válidos en nuestro medio, tales como la facilitación de la comunicación directa entre el equipo de trasplante y el equipo médico de las UCI, con el fin de iniciar precozmente las maniobras dirigidas a la preservación de la función pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.unos.org/data/about/viewDataReports.asp> (accedido: 11 de Abril, 2009).
2. [http://www.eurotransplant.org/?id=peryear\\_public](http://www.eurotransplant.org/?id=peryear_public) (accedido: 11 de Abril, 2009).
3. <http://www.ont.es> (accedido: 11 de Abril, 2009).
4. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwé H, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 28-38.
5. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, Barbers RG, Schenkel FA, Horn MV, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:114-22.
6. Fernández E, Calatayud J, Jarabo JR, Hernando F, Rodríguez O, Gómez AM, et al. Profitability of our lung retrieval program from non heart beating donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:287-91.
7. Álvarez Kindelán A, Algar Algar FJ, Lama Martínez R, Santos Luna F, Cerezo Madueño F, Baamonde Laborda C, et al. Actividad de donación y trasplante pulmonar en Andalucía 1993-2001. *Neumosur* 2003; 15: 243-249.
8. 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.
9. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993;56: 1409-13.
10. Álvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo F, Santos F, et al. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1088-90.
11. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on primary graft dysfunction, Part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1454-59.
12. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1075-80.
13. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Seebacher G, Lang G, Taghavi S, et al. Extended donor criteria for lung transplantation – a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 757-61.
14. Botha P, Fisher AJ, Dark JH. Marginal donor lungs: a diminishing margin of safety? *Transplantation* 2006; 82: 1273-9.
15. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 710-6.
16. Snell GI, Griffiths A, Levvey BJ, Oto T. Availability of lungs for transplantation: exploring the real potential of the donor pool. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 662-7.
17. De Perrot M, Weder W, Patterson GA, Keshavjee S. Strategies to increase limited donor resources. *Eur Respir J* 2004; 23: 477-82.
18. [www.eurotransplant.nl/files/annual\\_report/ar\\_2008.pdf](http://www.eurotransplant.nl/files/annual_report/ar_2008.pdf) (accedido: 26 de Julio, 2009).
19. Harjula A, Baldwin JC, Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, et al. Proper donor selection for heart-lung transplantation. The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 874-80.
20. Luckraz H, White P, Sharples LD, Hopkins P, Wallwork J. Short- and long-term outcomes of using pulmonary allograft donors with low PO<sub>2</sub>. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 470-3.
21. Smits JMA, Melman S, Mertens BJA, Laufer G, Persijn GG, Van Raemdonck D. The Eurotransplant study on twin lung transplants (ESOTWIN): 90 paired single-lung transplants from the same donor. *Transplantation* 2003; 76: 1604-8.
22. Lardinois D, Banysch M, Korom S, Hillinger S, Rousson V, Boehler A, et al. Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 762-7.
23. Kawut SM, Reventovich A, Wilt JS, Anzeck R, Lederer DJ, O'Shea MK, et al. Outcomes of extended donor lung recipients after lung transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 310-6.