

TESIS DOCTORAL

TRASPLANTE DE PULMÓN PROCEDENTE DE
DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA
CON UTILIZACIÓN SIMULTÁNEA DE PERFUSIÓN
REGIONAL NORMOTÉRMICA ABDOMINAL

AUTOR

VÍCTOR MANUEL MORA CUESTA

DIRECTORES

JOSÉ MANUEL CIFRIÁN MARTÍNEZ

EDUARDO MIÑAMBRES GARCÍA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

Santander 2022

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral supone para mí el alcance de un importante objetivo personal y profesional fijado hace mucho tiempo, y que no habría podido llevar a cabo sin la contribución de muchas personas, por lo que estaré eternamente agradecido a:

- Mi tutora (María Teresa García Unzueta) y directores (José M. Cifrián Martínez y Eduardo Miñambres García): me he sentido siempre comprendido y apoyado en todas las decisiones tomadas en este tiempo, han tenido siempre una total predisposición para ayudarme, y han sabido orientarme para sacar lo mejor de mí y del proyecto para que el resultado final sea un éxito.
- A mis compañeros de trabajo, ya que gracias a todos ellos a lo largo de muchos días y muchos años me he convertido en el profesional de la medicina, en especial en el trasplante pulmonar, que soy hoy.
- A todos los pacientes que he atendido en todos estos años y a todos los que atenderé, porque ellos son una gran parte del profesional y la persona en la que me he convertido y seré.
- A mi mujer, Amaya, a quien debería dedicarle otro texto tan largo o más que este para agradecer todo lo que hace por mí todos los días en lo profesional, pero, sobre todo, en lo personal. Gran parte del neumólogo y persona que soy hoy es gracias ella, porque me conoce y comprende mejor que nadie,

porque me apoya y me ayuda a alcanzar todos mis propósitos, retos y objetivos, aun con el coste personal que a veces conlleva.

- A mi familia, en concreto a mis padres (Pedro y Lucía) y mi hermano (Peke): no faltándome nunca nada en lo material, ellos me dieron las dos cosas más grandes que se le pueden regalar a alguien: 1) la **oportunidad**, que no todo el mundo tiene, de poder hacer lo que quería hacer y seguir mi camino hasta convertirme en el neumólogo que soy hoy, mientras me daban su apoyo y sustento; 2), los **valores**, que se aprenden sobre todo en casa, para poder ser quien soy, y actuar siempre con responsabilidad, profesionalidad, respeto, gratitud, honor, justicia, lealtad, disciplina y voluntad para superarme siempre a mí mismo y seguir siempre mejorando.
- A Lisa, mi gata, que me ha acompañado en todas las horas dedicadas a sacar adelante este proyecto (incluso ahora mientras escribo estas líneas está tumbada sobre mí), dándome lo que ella puede para que yo esté bien sacando adelante esta tesis, que es compañía y cariño.
- A todos los que alguna vez me dieron un disgusto, porque también contribuyeron a configurar quien soy hoy.
- A todos aquellos que alguna vez me enseñaron algo, tanto en lo profesional como en lo vital.
- A todos aquellos que alguna vez me dieron una oportunidad y confiaron en mí.

Gracias a todos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | | |
|------|---|-----|
| 1. | Introducción: | 10 |
| 1.1. | Historia del trasplante pulmonar y situación actual | 10 |
| 1.2. | Donación de órganos | 21 |
| 1.3. | Dispositivo ECMO y la donación en asistolia..... | 31 |
| 2. | Justificación | 43 |
| 3. | Hipótesis | 44 |
| 4. | Objetivos | 45 |
| 5. | Material y métodos | 46 |
| 5.1. | Tipo de estudio | 46 |
| 5.2. | Variables de estudio..... | 47 |
| 5.3. | Protocolo de inmunosupresión y profilaxis infecciosas | 57 |
| 5.4. | Técnica de extracción combinada de órganos abdominales con perfusión regional normotérmica y extracción rápida de pulmones..... | 61 |
| 5.5. | Análisis estadístico | 79 |
| 6. | Resultados | 81 |
| 6.1. | Población incluida en el estudio | 81 |
| 6.2. | Características de los donantes pulmonares | 84 |
| 6.3. | Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar.... | 87 |
| 6.4. | Características de los receptores de trasplante pulmonar en el momento del trasplante:..... | 91 |
| 6.5. | Desarrollo de disfunción primaria del injerto | 96 |
| 6.6. | Desarrollo de disfunción crónica del injerto | 100 |
| 6.7. | Supervivencia tras el trasplante | 107 |
| 7. | Discusión | 116 |
| 7.1. | Características de los donantes | 116 |
| 7.2. | Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante de órganos abdominales..... | 120 |

| | |
|---|-----|
| 7.3. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: datos generales..... | 123 |
| 7.4. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: disfunción primaria del injerto | 129 |
| 7.5. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: disfunción crónica del injerto | 133 |
| 7.6. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: supervivencia | 134 |
| 7.7. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: uso de sistema de perfusión <i>exvivo</i> | 135 |
| 7.8. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: perspectiva de futuro..... | 137 |
| 7.9. Limitaciones | 138 |
| 8. Conclusiones | 139 |
| 9. Bibliografía | 141 |
| 10. Anexo | 162 |
| 11. Producción científica | 166 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Milagros de los santos médicos Cosme y Damián..... | 12 |
| Figura 2. Número de trasplantes de pulmón según el registro ISHLT. | 16 |
| Figura 3. Trasplantes de pulmón realizados en España por año según el registro ONT. | 17 |
| Figura 4. Distribución de patologías respiratorias que condicionaron el trasplante pulmonar en España en 2021. | 18 |
| Figura 5. Distribución de patologías respiratorias que condicionaron el trasplante pulmonar en 2021 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. | 19 |
| Figura 6. Recorte de prensa regional (El Diario Montañés) sobre la realización del primer trasplante de pulmón en el HUMV. | 20 |
| Figura 7. Número de trasplantes de pulmón del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el inicio del programa hasta el 31/12/2021. ... | 21 |
| Figura 8. Donantes por millón de población en los años 2019 y 2020. | 23 |
| Figura 9. Número de donantes por millón de población a nivel nacional y por comunidades autónomas en España en 2021. | 24 |
| Figura 10. Número de donantes por millón de población en España desde 2001 diferenciando los donantes en muerte encefálica y los donantes en asistolia..... | 29 |
| Figura 11. Número de donantes pulmonares y donantes pulmonares eficaces en relación con el número de donantes eficaces globales en España en los últimos 10 años..... | 30 |
| Figura 12. Número de donantes pulmonares y donantes pulmonares eficaces en muerte encefálica en relación con el número de donantes eficaces globales en España en los últimos 10 años. | 30 |
| Figura 13. Número de donantes pulmonares y donantes pulmonares eficaces en asistolia en relación con el número de donantes eficaces globales en España en los últimos 10 años..... | 31 |
| Figura 14. Esquema básico de la utilización de un dispositivo ECMO en la donación en asistolia controlada. | 36 |
| Figura 15. Esquema básico de la utilización de un dispositivo ECMO en la donación en asistolia controlada. | 37 |
| Figura 16. Conexiones del ECMO ensambladas a la cánula arterial..... | 66 |
| Figura 17. Colocación del catéter de oclusión aórtica..... | 68 |
| Figura 18. Diagrama de flujo de selección de pacientes incluidos en el estudio..... | 83 |

| | |
|---|-----|
| Figura 19. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de disfunción crónica del injerto entre los receptores de donación en asistolia controlada y los receptores de donación en muerte encefálica | 101 |
| Figura 20. Riesgo acumulado de disfunción crónica del injerto entre los receptores de donación en asistolia controlada y los receptores de donación en muerte encefálica | 107 |
| Figura 21. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia tras el trasplante pulmonar según el tipo de donante..... | 108 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Características basales de los donantes | 85 |
| Tabla 2. Datos relacionados con la donación de los donantes pulmonares .. | 86 |
| Tabla 3. Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar: datos antropométricos y comorbilidades | 88 |
| Tabla 4. Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar: enfermedad respiratoria que condicionó el trasplante pulmonar | 89 |
| Tabla 5. Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar: otros datos relevantes | 90 |
| Tabla 6. Características de los receptores de trasplante pulmonar: datos generales del trasplante..... | 92 |
| Tabla 7. Características de los receptores de trasplante pulmonar: datos relacionados con la cirugía..... | 93 |
| Tabla 8. Características de los receptores de trasplante pulmonar: disfunción primaria del injerto | 94 |
| Tabla 9. Características de los receptores de trasplante pulmonar: datos relacionados con el postoperatorio inmediato y seguimiento posterior | 95 |
| Tabla 10. Variables de los donantes relacionadas con el desarrollo de disfunción primaria del injerto | 97 |
| Tabla 11. Variables basales de los receptores relacionadas con el desarrollo de disfunción primaria del injerto | 98 |
| Tabla 12. Variables de la cirugía de trasplante relacionadas con el desarrollo de disfunción primaria del injerto | 99 |
| Tabla 13. Prevalencia de disfunción crónica del injerto en el seguimiento del trasplante pulmonar | 100 |
| Tabla 14. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables del donante relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto . | 102 |
| Tabla 15. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables pretrasplante de los receptores relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | 103 |
| Tabla 16. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables del procedimiento de trasplante relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | 104 |
| Tabla 17. Análisis de regresión de Cox para el estudio de disfunción primaria del injerto como variable relacionada con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | 105 |
| Tabla 18. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables postrasplante relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | 106 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 19. Supervivencia tras el trasplante pulmonar según tipo de donante | 108 |
| Tabla 20. Causas de fallecimiento entre los receptores de trasplante pulmonar según el tipo de donación | 109 |
| Tabla 21. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables del donante relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar | 111 |
| Tabla 22. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables pretrasplante del receptor relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar | 112 |
| Tabla 23. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables de la cirugía relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar | 113 |
| Tabla 24. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables postrasplante del receptor relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar | 114 |

Abreviaturas:

- TP = Trasplante pulmonar
- pmp = Por millón de población
- ME = Muerte encefálica
- DA = Donación en asistolia
- DAC = Donación en asistolia controlada
- PRN-A = Perfusión regional normotérmica abdominal
- DPI = Disfunción primaria del injerto
- DCI = Disfunción crónica del injerto
- ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation
- ONT = Organización Nacional de Trasplante
- EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- EPID = Enfermedad pulmonar intersticial difusa
- HAP = Hipertensión Arterial Pulmonar
- LAS = Lung Allocation Score
- PaO₂ = Presión parcial arterial de oxígeno
- PaCO₂ = Presión parcial arterial de dióxido de carbono
- FiO₂ = Fracción inspirada de oxígeno
- H₂O = agua
- mmHg = milímetros de mercurio
- UCI = Unidad de Cuidados Intensivos
- VM = Ventilación mecánica
- ECMO = Circulación extracorpórea con oxigenación de membrana
- HTA = Hipertensión arterial
- IMC = Índice de masa corporal
- LE = Lista de espera
- IQ = Intervención quirúrgica
- IOT = Intubación orotraqueal
- HUMV = Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- OR = Odds Ratio
- HR = Hazard Ratio
- IC = Intervalo de confianza

1. Introducción:

El trasplante pulmonar (TP) es una opción de tratamiento bien establecida para paciente con patologías respiratorias, en fases avanzadas y generalmente de etiología no neoplásica [1].

1.1. Historia del trasplante pulmonar y situación actual:

Existen múltiples referencias históricas a los injertos y trasplantes de tejidos complejos. En la misma Biblia, según el Evangelio de Lucas (*Lucas 22:49-51*) se describe como Jesús cura y reinjerta la oreja de Malco, un criado del Sumo Sacerdote, que habría sido cortada por Simón Pedro durante el arresto en el Monte de los Olivos. Otras clásicas referencias cristianas son el reinjerto por parte de San Pedro de los pechos amputados de Santa Águeda, o la historia del reinjerto de un pie por San Antonio de Padua a un hombre llamado Leonardo; este hombre habría confesado a San Antonio que le había dado con violencia una patada a su propia madre, y San Antonio le habría respondido "*El pie que golpea a la madre o al padre, merecería ser amputado al instante*". El hombre, avergonzado, se amputó el pie con el que había golpeado a su madre, llegando la noticia a San Antonio, quien después de una oración consiguió reinjertar el pie amputado haciendo el signo de la cruz.

Aunque estos ejemplos son injertos propios de tejidos complejos, existen también referencias históricas de trasplantes de tejidos complejos, como uno de los milagros de San Cosme y San Damián, dos hermanos gemelos del siglo III después de Cristo; según la Leyenda dorada de Santiago de la Vorágine, el diácono Justiniano estaba al borde de la muerte como consecuencia de graves heridas en una de sus piernas. Uno de los milagros de San Cosme y San Damián consistió en la amputación de la pierna herida del diácono y el injerto de la pierna de hombre negro (posiblemente etíope según algunas versiones) que había fallecido ese mismo día (figura 1). Pero además otras culturas, como la hindú, contemplan también los xenotrasplantes, ya que Ganesha, uno de los dioses más importantes en esta cultura, tiene injertada la cabeza de un elefante tras haber sufrido accidentalmente la amputación de la suya.



Figura 1. Milagros de los santos médicos Cosme y Damián, de Fernando del Rincón. Copyright de la imagen ©Museo Nacional del Prado. Imagen descargada con autorización para ámbito académico, investigación, estudio privado o para la circulación interna dentro de una organización educativa reglada (como una escuela, instituto o universidad)

Mitos y leyendas aparte, y centrándonos en la realidad y la ciencia, fueron muchos los que contribuyeron años antes de que se pudiera realizar el primer TP en humanos: Alexis Carrel a inicios del siglo XX, trabajando en el instituto Rockefeller, describió las bases de las técnicas de las anastomosis vasculares, y llegó a trasplantar el pulmón de una cría de gato en el cuello de un gato adulto que falleció por sepsis a los 2 días [2]. Posteriormente Vladimir Demikhov consiguió completar con éxito en 1947 el trasplante de un pulmón en un perro, y en ese mismo año consiguió hacer un trasplante de lóbulo inferior de pulmón en otro perro que sobrevivió 10 días y falleció como consecuencia de una dehiscencia de la sutura bronquial, lo que le ayudó a identificar este problema y optimizar la técnica. Sin embargo, Demikhov pasaría a la historia por injertar cabezas de perro con sus troncos supra-aórticos en el cayado aórtico de otros perros creando sus “perros de 2 cabezas”.

Más de una década después, el cirujano James Hardy en su laboratorio de la Universidad de Mississippi llevó a cabo grandes avances en la realización de TP en animales, consiguiendo realizar con éxito extracciones de pulmones con posterior reinjerto, retrasplantes y trasplantes en decenas de animales, que le sirvieron como base para ser el primer hombre en llevar a cabo con éxito un TP en humanos [3]. El 11 de junio de 1963 el Dr. James Hardy realizó en el University of Mississippi Medical Center de Jackson el primer TP en un

ser humano. El paciente era John Russell, un varón de 58 años que se encontraba cumpliendo prisión con una condena de muerte por haber asesinado de un disparo a un niño de 14 años, y que ingresó en el hospital con una neumonía con mala evolución, y que padecía además de enfisema y de un carcinoma epidermoide en el pulmón izquierdo. Se llevó a cabo un trasplante unipulmonar izquierdo de un varón fallecido de un infarto de miocardio. A pesar de los escasos recursos de la época, la cirugía transcurrió sin problemas y resultó ser un éxito, y John Russell recibió tratamiento inmunosupresor con corticoides, azatioprina y radiación. Falleció 18 días después como consecuencia de un empeoramiento de una insuficiencia renal que ya padecía antes del trasplante, y la autopsia no reveló signos que sugirieran la presencia de algún tipo de rechazo [4]. Hardy pasaría también a la historia por trasplantar el corazón de un chimpancé a Boyd Rush, que latió solo durante una hora para después fallecer.

El segundo TP en humanos fue descrito solo unos días después del realizado por Hardy en el Hospital Presbiteriano de Pittsburgh por los cirujanos George Magovern y Adolph Yates, falleciendo el paciente solo una semana después [5]. En los siguientes años se describen hasta 21 trasplantes más realizados por otros 20 cirujanos alrededor del mundo, todos ellos sin demasiado éxito [6].

El primer TP considerado exitoso en un ser humano se llevó a cabo en 1971 en Bélgica por Fritz Derom en un paciente con silicosis que recibió un solo pulmón, y que, aunque pasó la mayor parte del tiempo en el hospital, sobrevivió 10,5 meses [7]. Una década después, el 9 de marzo de 1981 se llevó a cabo el primer trasplante corazón-pulmón por parte de Bruce Reitz, realizando con éxito un trasplante cardíaco y de un único pulmón a una mujer de 45 años con hipertensión pulmonar en la Universidad Johns Hopkins [8]. Cinco años después, los cirujanos Alexander Patterson y Joel Cooper llevaron a cabo el primer trasplante bipulmonar en bloque en Toronto en una mujer de 42 años con enfisema secundario a un déficit de alfa-1 antitripsina, y evidenciaron problemas de la dehiscencia de la sutura traqueal probablemente por problemas de vascularización a ese nivel [9]. Desde entonces, las suturas bronquiales se realizan lo más distalmente posible, tratando de preservar la mayor longitud del bronquio del receptor y conservar así su mayor vascularización, algo ya descrito por Henri Metras en 1950 [10].

En la actualidad y según datos del registro internacional ISHLT (de sus siglas en inglés *International Society for Heart and Lung Transplantation*), se han realizado un total de casi 70.000 trasplantes pulmonares en el mundo [11, 12] (figura 2).

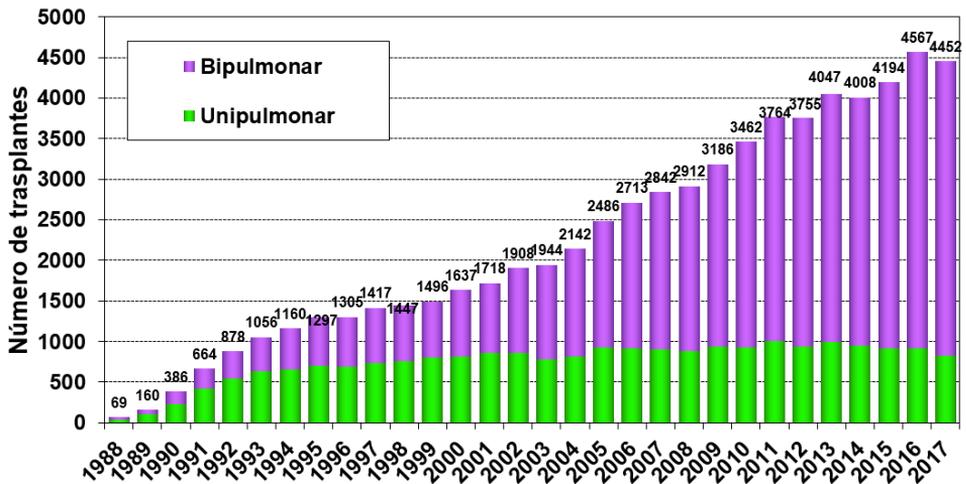


Figura 2. Número de trasplantes de pulmón según el registro ISHLT. Adaptada del registro internacional ISHLT [11].

España es el país líder mundial desde hace años en número de donantes y número de trasplantes por millón de población (pmp). En España, a fecha de 01/01/2021 se han registrado un total de 5937 trasplantes pulmonares, consiguiendo en 2019 su máximo histórico con 419 trasplantes pulmonares (8,9 pmp) (figura 3) [13], llevados a cabo en los 7 centros acreditados para su realización en adultos, como son:

- Hospital Universitario de A Coruña (A Coruña, Galicia).
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Cantabria).
- Hospital Universitario Vall d’Hebron (Barcelona, Cataluña).
- Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, Comunidad de Madrid).
- Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Comunidad de Madrid).

- Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Comunidad Valenciana).
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba, Andalucía).

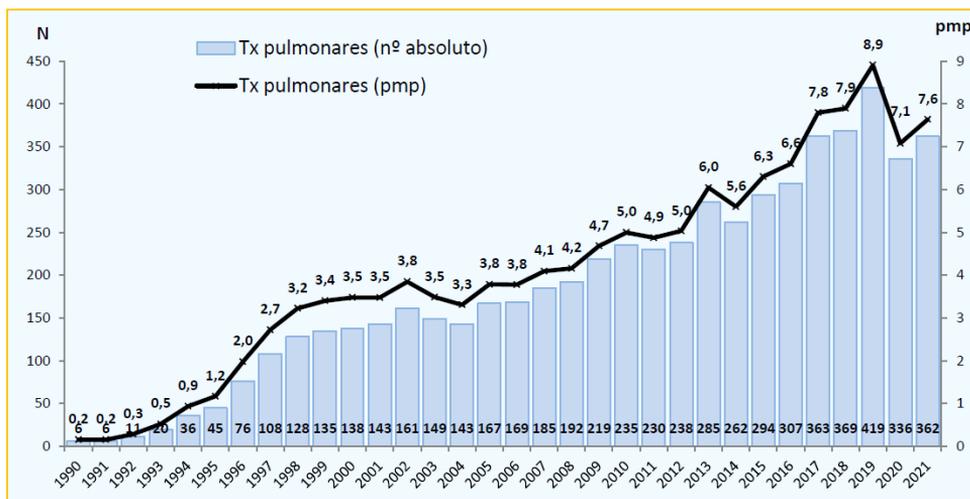


Figura 3. Trasplantes de pulmón realizados por año según el registro ONT. Imagen obtenida del informe de actividad de donación y trasplante pulmonar de España de 2021 de la ONT [13].

Según un informe internacional, España ocupó en 2020 el 6º lugar mundial en número de TP realizados pmp con 7,2 procedimientos, detrás de Austria (11,1 pmp), Canadá (8,6 pmp), Bélgica (8,0 pmp), Estados Unidos (7 pmp) y Eslovenia (7,6 pmp) [14]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los datos de Austria y Bélgica probablemente estén sobredimensionados, ya que son dos centros de referencia para el centro de Europa, pero en el denominador solo incluyen la población de su país y no la de toda el área de influencia que incluye otras naciones vecinas.

Durante muchos años, la principal indicación de TP tanto en España como en el mundo, fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, en los últimos años, tanto en España como a nivel internacional, la principal indicación de TP son las enfermedades intersticiales difusas (EPID). En España en 2021, las enfermedades intersticiales supusieron el 42% de las indicaciones de TP, seguidos del EPOC con un 35%, la fibrosis quística/bronquiectasias con un 9%, el grupo de otras patologías con un 6%, la hipertensión pulmonar con un 5% y por último los retrasplantes con un 3% [13] (figuras 4 y 5).

Trasplantes según patologías, España 2021

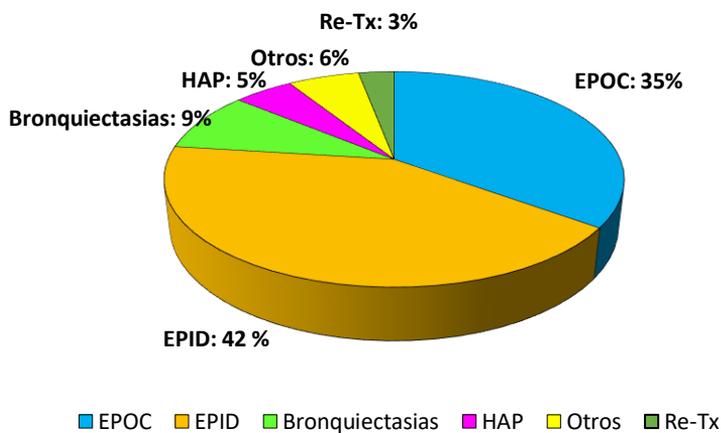


Figura 4. Distribución de patologías respiratorias que condicionaron el trasplante pulmonar en España en 2021. Imagen adaptada del informe de Actividad de Donación y Trasplante Pulmonar de España de la ONT [19].

Trasplantes según patologías en el HUMV en 2021

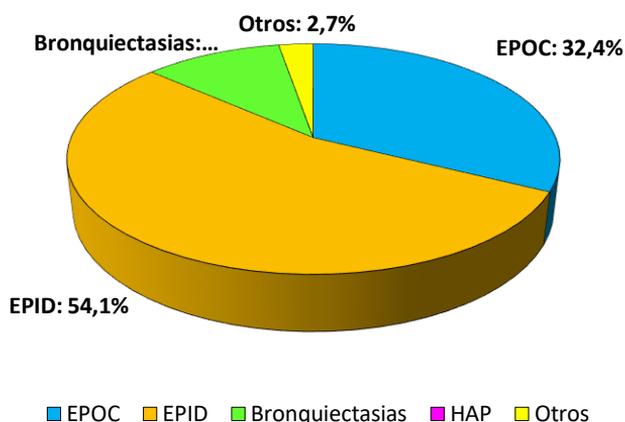


Figura 5. Distribución de patologías respiratorias que condicionaron el trasplante pulmonar en 2021 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Información obtenida del informe anual de indicadores de trasplante pulmonar de 2021 del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla [15].

La Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander comenzó su andadura en el año 1997 (figura 6), y a fecha de 01/01/2022 se han realizado 731 TP en este centro (figura 7). De la misma manera que ocurre en los registros nacional e internacional, la distribución de patologías trasplantadas es similar, y las EPID y la EPOC son las dos enfermedades que condicionan en esta unidad casi el 80% de los trasplantes realizados [15] (figura 5).

Valdecilla realiza el primer trasplante de pulmón del Norte de España

La intervención quirúrgica se realizó la noche del pasado Viernes Santo a un paciente cántabro de 42 años que ha evolucionado favorablemente

DONATA BUSTAMANTE ● DM

SANTANDER. El Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla» realizó la noche del pasado Viernes Santo el primer trasplante de pulmón a un paciente cántabro, de 42 años de edad, diagnosticado de una fibrosis pulmonar en fase terminal. Este hombre cuya identidad no se ha revelado por el momento, ha evolucionado favorablemente y hoy, casi con toda seguridad será trasladado de la unidad de cuidados intensivos a la planta de hospitalización normal.

La operación fue dada a conocer ayer a través de un lacónico comunicado de prensa en el que se constata el hecho y la identidad del equipo quirúrgico que protagonizó el trasplante, así como la evolución positiva del paciente. La primera intervención de este tipo que se realiza en Valdecilla estuvo dirigida por el doctor Javier Ortega Morales e integrada por los doctores Carbajo, Hernández, Mons y los anestestistas doctores Rabanal y Solares, mientras que el coordinador del Área Médica ha sido el doctor Zurbarán.

La alarma de trasplante saltó en el hospital sobre la una y media de la tarde y al filo de las once de la noche comenzaba el laborioso proceso de extraer el pulmón del donante, retirar el órgano enfermo del receptor y colocarlo el nuevo. Cuatro horas después finalizaba la intervención que, según fuentes del centro hospitalario, se calificó de «una



Hospital Valdecilla.

SE QUINTANA

cirugía limpia que no hizo necesario acudir a transfusiones de sangre».

Valdecilla es el único centro sanitario del norte de España en que se ha llevado a cabo un trasplante de esas características y el quinto hospital junto con La Fe de Valencia, Valle de Hebrón de Barcelona, Reina Sofía de Córdoba y Puerta de Hierro de Madrid en el que se realizan trasplantes

de pulmón. En esos centros de la red sanitaria del Insalud comenzaron hace año y medio.

El pasado mes de febrero la coordinadora nacional de Trasplantes, Blanca Miranda, anunciaba en Santander que Valdecilla iba a comenzar los trasplantes pulmonares. Miranda explicó que no puede transcurrir mucho tiempo tras la extracción del pulmón de un donante y por ello es preciso

un centro en el norte que se una a los otros cuatro de España que ya están funcionando.

Ello permitiría alcanzar la cifra de 150 trasplantes al año, cuando ahora se realizan 80. La posibilidad de convertirse en un centro de referencia ya había sido avanzada por el doctor G. Cotorruelo y había siete millones ya presupuestados para ese programa.

Un momento crucial

D. B. ● DM

SANTANDER. El primer trasplante de pulmón realizado en Valdecilla llega en un momento crucial. Precisamente cuando las comunidades de la llamada vía lenta, entre las que se encuentra Cantabria, tendrán que abordar la negociación de las transferencias en materia sanitaria, aunque la Administración Central no se plantea materializarlas en esta legislatura, sino en el horizonte del dos mil.

La clase médica ha venido manteniendo desde hace tiempo que los políticos deberían unirse como una pía para que Valdecilla siga manteniendo la calidad médica que le dio renombre desde el inicio de su historia y permita proseguir el desarrollo de técnicas para ciertas patologías y consiga mantenerse como un hospital de referencia de todo el norte. Hay que hacer constar que Cantabria es una de las regiones de España con mayor índice de donación de órganos y menor tasa de negativas familiares.

El consejero de Sanidad cántabro, Jaime del Barrio, dijo que la transferencia de Sanidad queda para la siguiente legislatura. No obstante reconoció que uno de sus objetivos será luchar en esa negociación para que Valdecilla mantenga su nivel actual, que está por encima de la media.

Figura 6. Recorte de prensa regional (El Diario Montañés) sobre la realización del primer trasplante de pulmón en el HUMV.

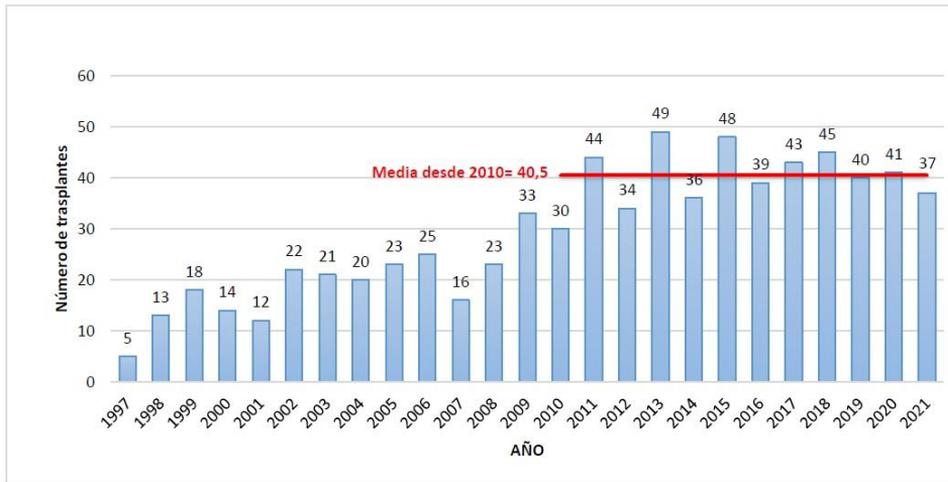


Figura 7. Número de trasplantes de pulmón del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el inicio del programa hasta el 31/12/2021. Información obtenida del informe anual de indicadores de trasplante pulmonar de 2021 del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla [15].

1.2. Donación de órganos:

Para poder realizar trasplantes de cualquier órgano, tan importante es la adecuación del receptor como la disponibilidad de donantes. Como ya se ha mencionado, España ha sido durante muchos años el país líder del mundo en número de donantes pmp. Para evitar la interferencia del SARS-CoV-2 causante de la COVID-19 que apareció a finales de 2019 y fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020, los datos que probablemente mejor reflejen la situación actual de donación y número de trasplantes sean los de 2019. Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), España tuvo en el año 2019 una tasa de 49

donantes pmp, muy por encima de otros países desarrollados como Estados Unidos de América (36,1 donantes pmp), Francia (29,4 donantes pmp), Australia (21,8 pmp), Inglaterra (24,7 donantes pmp) o Italia (25,3 donantes pmp) (figura 8). Incluso en 2020, el año más duro de la pandemia del SARS-CoV-2 España mantuvo el liderato mundial con 37,4 donantes pmp, es decir, muy por encima del resto de países en tiempos de no pandemia [16, 17]. Además, según datos de la ONT, Cantabria con el HUMV ha sido en los últimos años la comunidad autónoma con más donantes por millón de población de todo el país con 89,7 donantes pmp en 2019, 65,5 donantes pmp en 2020 y 72,4 donantes pmp en 2021 [17–19] (figura 9).

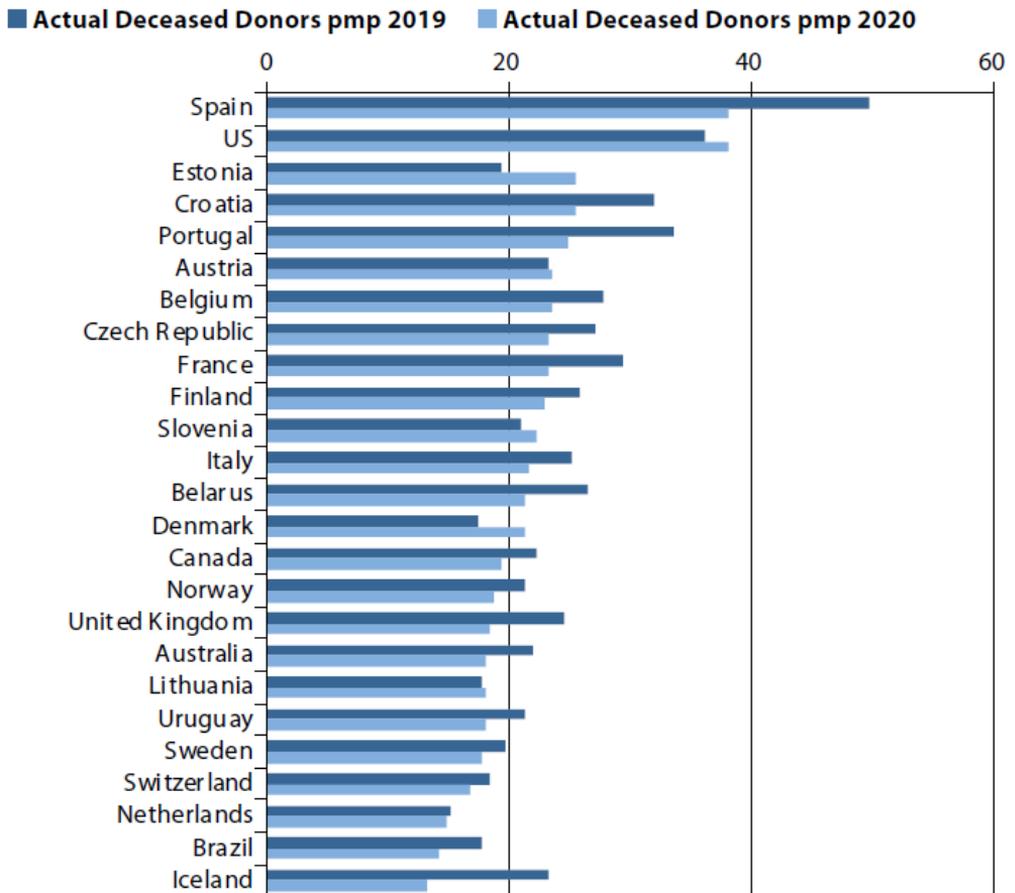


Figura 8. Donantes por millón de población en los años 2019 y 2020. Imagen obtenida del informe de donación internacional [14].

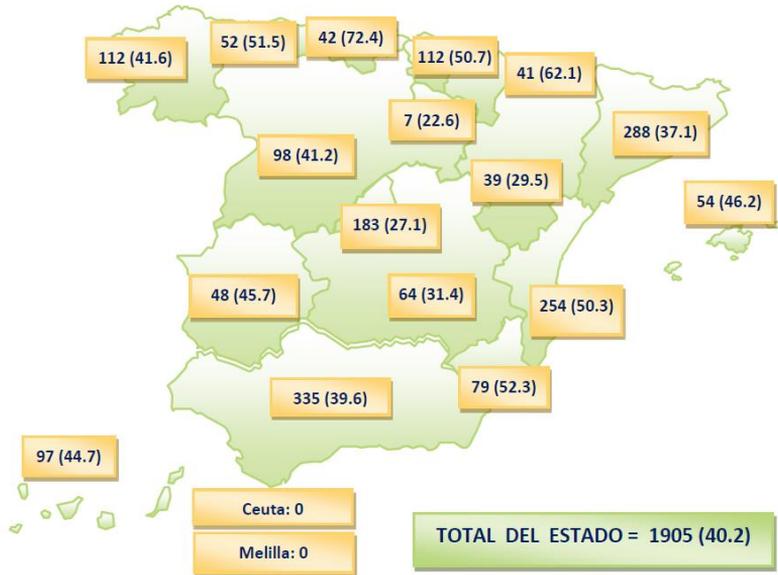


Figura 9. Número de donantes por millón de población a nivel nacional y por comunidades autónomas en España en 2021. Imagen obtenida del informe anual de donación y trasplante de la ONT 2021 [19].

El donante tradicional ha sido siempre el donante en muerte encefálica (ME), que sigue siendo hoy en día el principal tipo de donante de órganos. Sin embargo, existe un desbalance entre los pacientes con enfermedades respiratorias que potencialmente podrían beneficiarse de un TP y el escaso número de donantes existentes, lo que obliga a hacer una estricta selección de los receptores de TP, seleccionando aquellos que tienen más probabilidades de supervivencia tras el procedimiento [20]. Para tratar de compensar este déficit de donantes se han adoptado diferentes estrategias; por un lado, se han ido expandiendo criterios de donación,

aceptando cada vez con más frecuencia donantes pulmonares con cocientes $PaO_2/FiO_2 < 300$, donantes de riesgo consumidores de drogas por vía parenteral, donantes mayores, donantes con infección activa por virus de la hepatitis C, y recientemente incluso donantes que han pasado una infección por SARS-CoV-2 [21–30]. Por otro lado, se han implementado los sistemas de perfusión *ex vivo*, que han permitido recuperar pulmones que en otras circunstancias hubieran sido rechazados para la donación, y que han supuesto un cierto incremento en el número de TP realizados [31–35].

Sin embargo, la estrategia que ha supuesto un significativo aumento de la donación de órganos ha sido la donación en asistolia (DA), es decir, donación procedente de pacientes con parada cardíaca. Aunque a inicios de 1990 ya se llevaron a cabo algunos trasplantes de diferentes órganos con donantes en asistolia [36], la primera ocasión en la que se trató la donación con donantes a corazón parado fue en el año 1995 en la primera reunión internacional de trabajo celebrada en Maastricht (Holanda) [37, 38], estableciéndose 4 tipos de donantes:

- Tipo I: paciente fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido.
- Tipo II: paciente fallecido en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas.

- Tipo III: paciente fallecido tras la retirada de ventilación mecánica en situación de gran daño neurológico irreversible.
- Tipo IV: paciente fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de llevar a cabo la extracción.

Estos cuatro grupos fueron a su vez divididos en dos grandes subgrupos, siendo los donantes “no controlados” los correspondientes al tipo I y II, ya que se tratan de entornos no controlados a pesar de que la asistolia se produzca en el hospital como ocurre en tipo II, y los donantes “controlados” los correspondientes a los tipos III y IV, ya que la asistolia se produciría en un entorno médicamente controlado. Al poco tiempo, España elaboró su propio documento de consenso sobre la extracción de órganos de DA [39].

Posteriormente en el año 2011, España a través de la ONT hizo una adaptación de la clasificación de Maastricht, estableciendo de nuevo cuatro tipos de donantes:

- Donación en asistolia no controlada:
 - o Tipo I, fallecido fuera del hospital: incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital, que, por razones obvias, no son resucitadas.

- Tipo II, fallecido con resucitación infructuosa: incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se establecen a su vez dos subcategorías:
 - II.a. Extrahospitalaria: la parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardiocompresión y soporte ventilatorio.
 - II.b. Intrahospitalaria: la parada cardíaca ocurre en el ambiente intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.
- Donación en asistolia controlada:
 - Tipo III, a la espera del paro cardíaco: incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y los familiares o representantes del enfermo.
 - Tipo IV, paro cardíaco en muerte encefálica: incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de ser llevados a

quirófano. Es probable que primero se trate de reestablecer la actividad cardíaca, pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

En base a todo ello, la ONT elaboró en 2012 el Documento de Consenso Nacional de donación en asistolia [40]. Posteriormente se volvieron a actualizar los criterios de donación en la 6ª conferencia internacional de donación tras parada cardiocirculatoria en 2013 en París [41], contemplándose la posibilidad además de la donación en eutanasia (tipo V), que ha permitido ya la posibilidad de realización de TP [42]. España, tras la reciente aprobación de la ley de la eutanasia ha establecido su propio protocolo de donación de órganos tras la aplicación de la prestación de ayuda a morir [43].

Desde entonces han sido cientos los trasplantes de pulmón realizados en todo el mundo con DA. Aunque las pocas experiencias en realización de TP con DA tipo II han sido exitosas [44–46], el principal tipo de DA ha sido la tipo III, es decir, la DA controlada (DAC) (figura 10). La información disponible hasta la actualidad es que los TP realizados con DA tipo III tienen los mismos resultados que los donantes en ME [47–54]. Tan solo un metaanálisis encontró un ligero incremento de riesgo de complicaciones de la vía aérea en trasplantados procedentes de DA, aunque sin diferencias en el resto de las variables estudiadas con respecto a la ME [55].

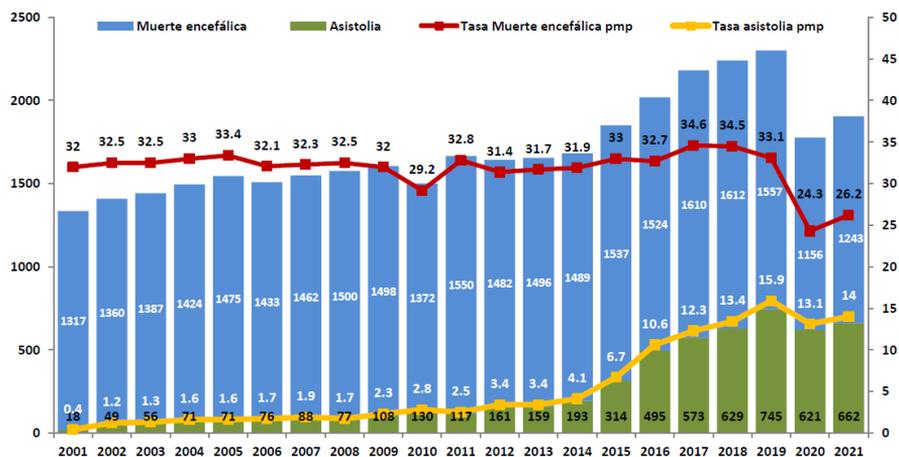


Figura 10. Número de donantes por millón de población en España desde 2001 diferenciando los donantes en muerte encefálica y los donantes en asistolia. Se puede apreciar el crecimiento de los donantes en asistolia en los últimos años. Imagen obtenida del informe de donación y trasplante de la ONT de 2021 [19].

Sin embargo y a pesar de todo ello, se mantiene este desbalance entre el número de pacientes con patologías respiratorias que se pudieran beneficiar de un TP y el número de donantes eficaces del que se dispone, y por desgracia, año tras año sigue habiendo fallecimientos de pacientes en lista de espera para TP. De hecho, la donación pulmonar es una de las más complicadas, y según datos de la ONT en la última década, poco más de un 20% de donantes pueden donar el pulmón, y en menos de un 20% de las ocasiones se acaban utilizado finalmente esos pulmones, sin que haya demasiadas diferencias entre la donación en ME y la DA (figuras 11, 12 y 13).

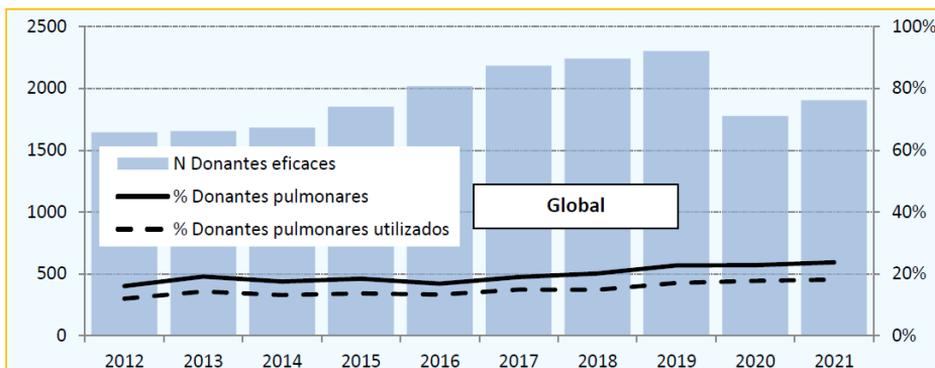


Figura 11. Número de donantes pulmonares y donantes pulmonares eficaces en relación con el número de donantes eficaces globales en España en los últimos 10 años. Imagen obtenida del informe de donación y trasplante de la ONT de 2021 [19].

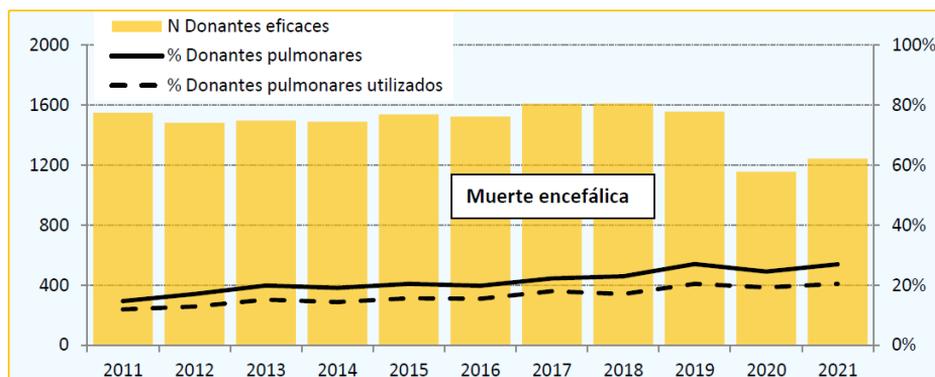


Figura 12. Número de donantes pulmonares y donantes pulmonares eficaces en muerte encefálica en relación con el número de donantes eficaces globales en España en los últimos 10 años. Imagen obtenida del informe de donación y trasplante de la ONT de 2021 [19].

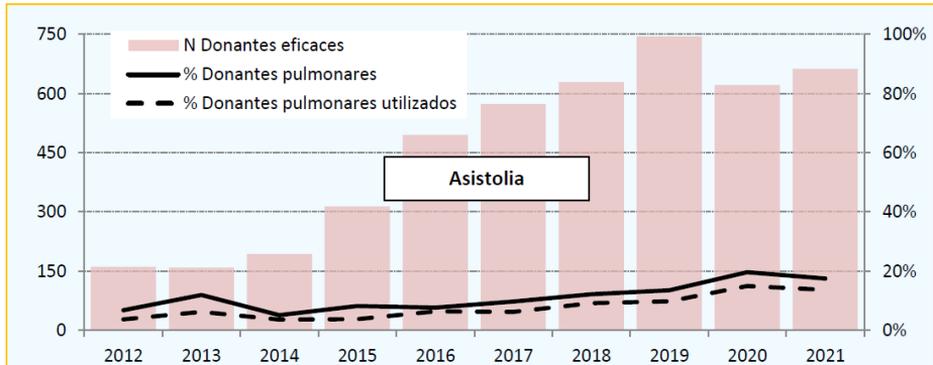


Figura 13. Número de donantes pulmonares y donantes pulmonares eficaces en asistolia en relación con el número de donantes eficaces globales en España en los últimos 10 años. Imagen obtenida del informe de donación y trasplante de la ONT de 2021 [19].

1.3. Dispositivo ECMO y la donación en asistolia:

Los dispositivos ECMO (de sus siglas en inglés *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*), son un tipo de soporte vital avanzado cardiorrespiratorio que tiene la posibilidad de oxigenar la sangre e infundirla en el cuerpo mediante una bomba de perfusión. Las primeras referencias que se tienen de dispositivos similares que precedieron al actual ECMO proceden de 1944, cuando Kolf y Berk consiguieron oxigenar la sangre de unos riñones artificiales haciéndola pasar a través de unas cámaras con celofán. Ya en 1953 se describe por primera vez como Gibbon utilizó un soporte artificial para oxigenar y perfundir sangre durante una cirugía cardíaca, y en 1965 se utilizó por Rashkind como soporte respiratorio en un recién nacido con un fracaso respiratorio [56–58]. Estos dispositivos han ido evolucionando con el paso de

los años hasta convertirse en los actuales y moderno equipos, que permiten incluso hacer traslados a distancia con dispositivos portátiles [59–62].

En resumen, existen dos tipos de dispositivos ECMO:

- Venovenoso, en el que la sangre desoxigenada se extrae de un territorio venoso y tras oxigenarse en el dispositivo se reinfunde de nuevo a una vena para que pase ya oxigenada por una circulación pulmonar que no es capaz de oxigenar la sangre de manera correcta. Se trata por tanto de un sistema que permite oxigenar, depurar CO₂ y facilitar la ventilación mecánica protectora, y que hoy en día se aplica fundamentalmente en situaciones de insuficiencia respiratoria refractaria, en los que la principal necesidad e intención es la de garantizar la correcta oxigenación tisular. Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias, sus principales indicaciones son [63]:
 - Síndrome de distrés respiratorio agudo de cualquier causa.
 - Obstrucción de la vía aérea, contusión pulmonar, fístula broncopleurales.
 - Como puente al TP, así como soporte durante la cirugía del trasplante o en casos de disfunción primaria del injerto grave.
 - Estatus asmático.
 - Hemorragia pulmonar o hemoptisis masiva.

- Hipercapnia (pH < 7,20) y/o PaCO₂ > 80 mmHg.
 - Imposibilidad para mantener presiones meseta < 30 cmH₂O.
 - Vasculitis pulmonar.
- ECMO Venoso-Arterial, en el que la sangre desoxigenada se extrae de territorio venoso y tras ser oxigenada en el dispositivo se reinfunde a un territorio arterial, saltándose así el paso por la circulación pulmonar, y permitiendo dar un soporte respiratorio y circulatorio cuando existe además fallo de la bomba cardiaca. Sus principales indicaciones serían:
- Shock cardiogénico secundario a infarto de miocardio que no responde al tratamiento.
 - Pacientes en lista de espera para trasplante cardiaco que sufran deterioro hemodinámico.
 - Miocarditis fulminante o aguda.
 - Descompensación clínica de un cuadro de insuficiencia cardiaca aguda o crónica reagudizada que no responden al tratamiento y sobre los que se plantea una actuación resolutive de su etiología.
 - Intoxicación aguda por fármacos cardiodepresores.
 - Pacientes con tormenta eléctrica que no responden a tratamiento antiarrítmico y/o ablación por radiofrecuencia.

- Tromboembolismo pulmonar con disfunción grave del ventrículo derecho y shock.
- Disfunción miocárdica asociada a la sepsis en casos muy determinados.
- Pacientes que tras cirugía cardiaca no pueden ser desconectados de la circulación extracorpórea a pesar de una adecuada corrección quirúrgica
- Shock cardiogénico postcardiotomía refractario en los que existe una posibilidad razonable de recuperación o bien de reintervención quirúrgica.
- Pacientes con fallo primario del injerto tras trasplante cardiaco.
- Como soporte circulatorio durante la realización de ciertos procedimientos en pacientes de alto riesgo (intervencionismo coronario percutáneo, colocación de endoprótesis aórtica vía percutánea)
- Parada cardiaca en casos muy concretos.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave que precisarían de ECMO Venovenoso pero que presentan una disfunción uni- o biventricular asociada.

Según la organización ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) se han reportado hasta la actualidad 182.435 casos de uso de ECMO en el mundo, que ha permitido salvar la vida de miles de personas.

Otra potencial utilidad de los dispositivos ECMO es la de servir de ayuda durante el proceso de extracción de órganos en la DA. Tradicionalmente, en el proceso de DA la extracción de los órganos se realiza mediante la extracción rápida *in situ*, que ha permitido la realización de trasplantes de diferentes órganos con éxito. Sin embargo, en los últimos años se ha ido incorporando la utilidad de los dispositivos ECMO al proceso de DA tras la parada cardíaca bajo la premisa de que la extracción de los órganos mientras son perfundidos con sangre oxigenada y en normotermia pudiera tener beneficios en la preservación del órgano (figura 14).

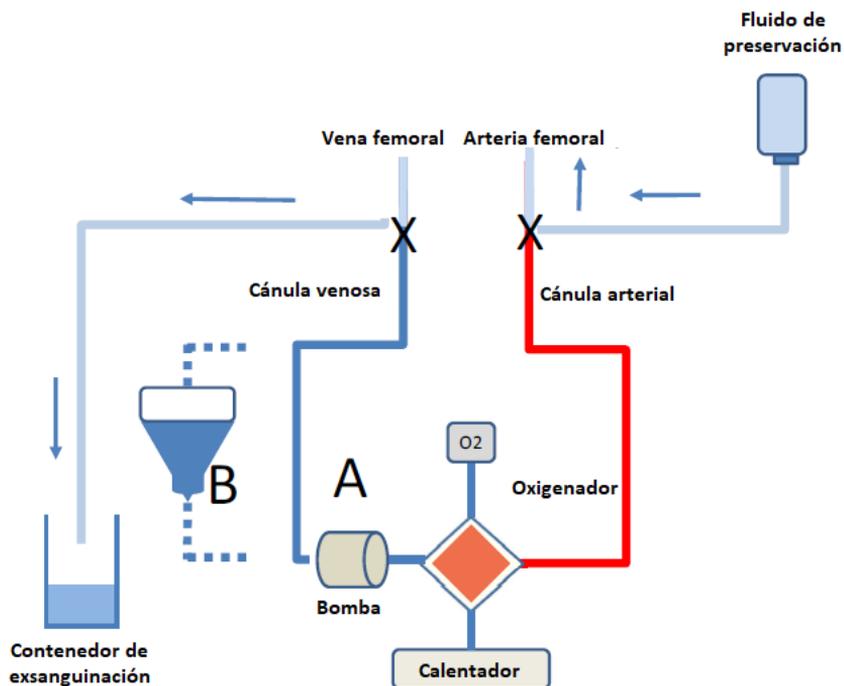


Figura 14. Esquema básico de la utilización de un dispositivo ECMO en la donación en asistolia controlada, contemplando la posibilidad de uso de reservorio (B) o sin reservorio (A). Imagen modificada de Rubio Muñoz JJ, Dominguez-Gil González B, Miñambres García E, del Río Gallegos F, Pérez-Villares JM. Role of normothermic perfusion with ECMO in donation after controlled cardiac death in Spain. Med Intensiva [71].

En este sentido, diferentes estudios han puesto de manifiesto que la realización de trasplantes de hígado y riñón procedentes de DA en los que durante el proceso de extracción se usó perfusión regional normotérmica abdominal (PRN-A) con ECMO tiene algunos beneficios cuando se compara con la realización de trasplantes de estos órganos con extracción rápida *in situ*.

Una de las principales preocupaciones en este tipo de DAC con PRN-A es el restablecimiento de la perfusión cerebral con sangre oxigenada tras haber declarado la defunción. Sin embargo, este inconveniente fue fácilmente resuelto colocando un balón de oclusión en la aorta torácica que es inflado antes del restablecimiento de la circulación con ECMO, evitando así la llegada de sangre oxigenada a los troncos supra aórticos (figura 15).

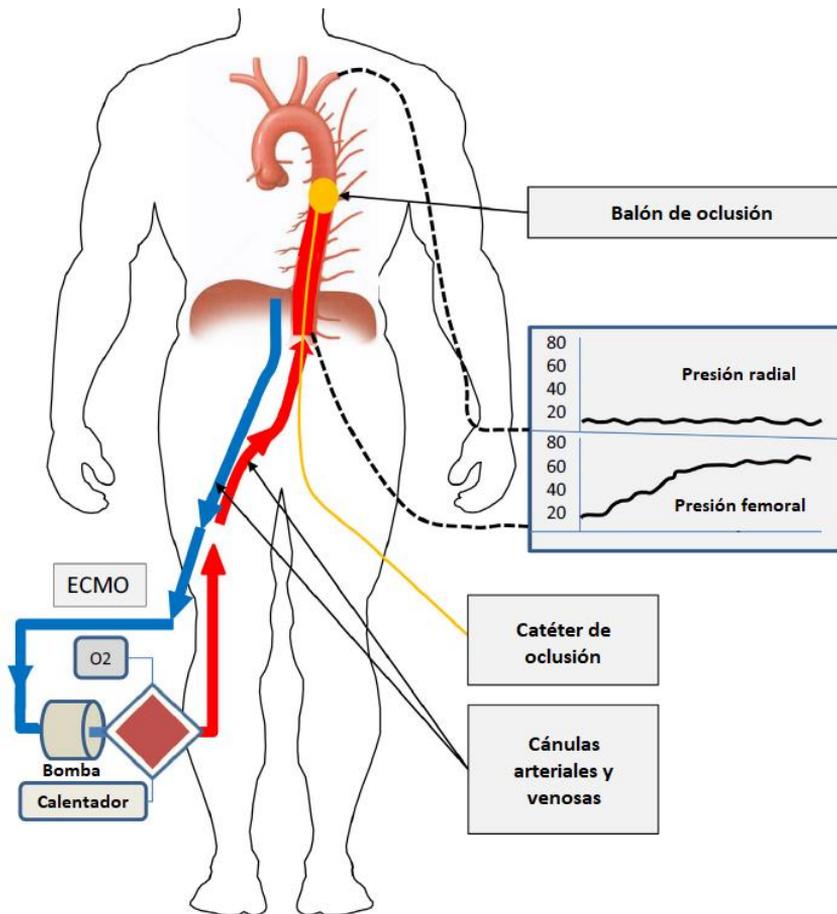


Figura 15. Esquema básico de la utilización de un dispositivo ECMO en la donación en asistolia controlada. Imagen modificada de *“Validation of a new proposal to avoid donor resuscitation in controlled donation after circulatory death with normothermic regional perfusion”* [64]

Miñambres y cols. demostraron en 2017 estos efectos del uso de la PRN-A sobre los receptores de diferentes órganos en el HUMV, siendo esta la primera experiencia española en ser reportada [65]. Se incluyeron 27 DAC entre septiembre de 2014 y septiembre de 2016 en quienes se había utilizado PRN-A con ECMO, y que permitieron la realización de 37 trasplantes renales, 11 trasplantes hepáticos, 6 trasplantes bipulmonares y 1 trasplante pancreático. En lo que respecta a los 37 receptores de trasplante de riñón procedentes de DAC con PRN-A, se compararon con 36 receptores de donantes de ME del mismo periodo y de las mismas características, no encontrando diferencias en los parámetros estudiados, con supervivencias similares. Los 11 receptores de trasplante hepático se compararon con otros 19 receptores procedentes de donantes en ME, y de la misma manera, los resultados de ambos grupos fueron similares.

A nivel hepático, una de las principales preocupaciones con los DAC con extracción rápida y antes del uso de la PRN-A era la aparición de complicaciones isquémicas de la vía biliar. En este sentido, una experiencia de investigadores del Reino Unido comparó los resultados de trasplantes hepáticos con DAC con extracción rápida frente a los extraídos con PRN-A, evidenciando en la PRN-A una significativa reducción de la disfunción precoz del órgano, de la pérdida del injerto a los 30 días y sobre todo una menor

incidencia de colangiopatía isquémica y menos incidencia de estenosis de las anastomosis [66].

Un estudio similar fue llevado a cabo con un diseño multicéntrico a nivel nacional en España, en el que se compararon 545 trasplantes hepáticos procedentes de DAC con PRN-A con 258 trasplantados procedentes de DAC con extracción rápida, y nuevamente los receptores con PRN-A tuvieron significativamente menos complicaciones isquémicas de la vía biliar, menos pérdidas del injerto y mejor supervivencia en general [67].

Otro estudio realizado también en España comparó 144 trasplantes hepáticos con DAC con PRN con 447 trasplantados hepáticos con donación en ME, no encontrando diferencias en la necesidad de transfusiones sanguíneas entre ambos grupos, ni en la pérdida del injerto ni en la supervivencia global, concluyendo que la DAC con PRN-A podría suponer un significativo incremento del pool de donantes, evitando así las complicaciones de la vía biliar, y con resultados similares a los de los trasplantes realizados con donantes en ME [68].

En lo que respecta al trasplante renal, se han llevado a cabo estudios con similares características. Un estudio también español realizado en múltiples hospitales con experiencia en trasplante renal incluyó 865

trasplantes de riñón con DAC con uso de PRN-A y los comparó con 1437 trasplantes renales con DAC con extracción rápida entre 2012 y 2018 [69]. Tras hacer un emparejamiento de pacientes para que las características de ambos grupos fueran similares, no se encontraron diferencias en términos de disfunción primaria y mortalidad al año. Sin embargo, la realización de trasplantes con extracción rápida se asoció a un mayor riesgo de pérdida de función del injerto de forma diferida y a una mayor pérdida del injerto al año del trasplante.

El proceso de DAC con PRN-A es compatible para la extracción de órganos abdominales y torácicos. Otra experiencia de Miñambres y cols. de dos centros españoles de trasplante evaluó la evolución de 16 trasplantados hepáticos y 21 receptores de TP procedentes de 19 DAC con PRN-A, que se compararon con los receptores de otros 34 donantes de ME (que dieron lugar a 29 trasplantes hepáticos y 41 trasplantes pulmonares) [70]. Siendo esta la experiencia más larga reportada hasta la fecha, no se evidenciaron diferencias en la supervivencia de los receptores de TP y hepático procedentes de DAC con PRN-A en quienes se pudo hacer extracción combinada de hígado y pulmones con respecto a los donantes estándar de ME [71]. Una variante de esta técnica de extracción combinada de pulmones con perfusión fría y órganos abdominales con perfusión normotérmica fue descrita por Perera en 2014 [72].

En base a todas estas experiencias se creó el consenso de PRN-A tras muerte circulatoria de la Sociedad Europea de Trasplante [73]. En el año 2021 se hizo una revisión sistemática y meta-análisis sobre el uso de la PRN-A en la DA [74]. Este meta-análisis concluía con la evidencia de los beneficios de la PRN-A con respecto a la extracción rápida en lo que respecta a las complicaciones del trasplante hepático, sugería ciertos beneficios sobre los receptores de trasplante renal y páncreas aunque con necesidad aún de más estudios, y ponía de manifiesto la falta de información existente en lo que se refiere al impacto de la PRN-A en los resultados de los órganos torácicos cuando se hace extracción combinada con extracción rápida torácica. Tal y como se muestra en las tablas 26 y 27 del material suplementario de este meta-análisis, además de los 21 receptores de TP citados previamente del estudio de Miñambres y cols. en los que se procedía a la extracción de pulmones con extracción rápida con PRN-A, solo 8 casos más de TP habían sido reportados en 4 publicaciones diferentes (1 caso por Butler y cols. en 2014, otro caso de Oniscu y cols. en 2014, 3 casos de Caralt en 2019 y otros 3 casos de Palleschi en 2019) [75–78]. Exceptuando el estudio de Miñambres, ninguno de ellos había aportado información sobre la estancia en UCI de los receptores de TP, solo 2 estudios dieron información de los días de ventilación mecánica tras el trasplante, solo uno aportó información sobre la disfunción primaria del injerto (DPI) y únicamente a las 0 horas (no aportaba información de la DPI a las 24, 48 y 72 horas como recomienda ISHLT), solo uno aportó información

sobre el rechazo agudo, ninguno evaluó la disfunción crónica del injerto (DCI), y solo uno informó sobre la supervivencia de los receptores de TP. Además, tan solo el estudio de Miñambres y cols. utilizó un grupo control comparando los resultados con donantes en ME, siendo el resto de los reportes puramente descriptivos.

2. Justificación

La justificación de la realización del presente estudio se basa en que:

- El TP es una opción de tratamiento para pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas que sigue creciendo año tras año desde sus inicios y que todavía no ha alcanzado su meseta.
- Los TP realizados con DAC tienen los mismos resultados que los trasplantes realizados con donantes en ME.
- A pesar de la expansión de criterios de donación y de la incorporación de la DAC, sigue existiendo un desbalance entre donantes útiles y número de candidatos a TP, que condiciona la necesidad de ser muy estrictos en la selección de pacientes receptores de trasplante, no pudiéndose beneficiar muchos otros pacientes de este tratamiento, y falleciendo otros en lista de espera.
- Los trasplantes de órganos abdominales (hígado y riñón) procedentes de DAC preservados con PRN-A tienen significativamente mejores resultados que los trasplantes procedentes de DAC con extracción súper rápida.
- Existe un importante déficit de información sobre cómo impacta en diferentes variables relevantes en la evolución del TP (disfunción primaria del injerto, estancia en UCI, rechazos agudos, disfunción crónica del injerto y supervivencia) la combinación de extracción rápida de pulmones con extracción abdominal con PRN-A en DAC.

3. Hipótesis

La hipótesis principal plantea que los receptores de TP procedentes de DAC, en quienes se ha usado además una PRN-A, tienen los mismos resultados en cuanto a estancia en unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria, rechazos agudos, disfunción crónica del injerto y supervivencia, que los receptores de TP procedentes de donación en ME.

En caso de poderse confirmar esta hipótesis, supondría un importante refuerzo para compatibilizar la donación de órganos abdominales y pulmones con diferentes técnicas, consiguiendo así mayor número de órganos válidos para la donación y un mayor número de receptores beneficiados de un trasplante.

4. Objetivos

4.1. Objetivo principal:

- Evaluar la supervivencia de los receptores de TP procedentes de DAC en quienes además se ha utilizado una PRN-A para extracción de órganos abdominales, comparado con la donación estándar de ME.

4.2. Objetivos secundarios:

- Evaluar en los receptores de TP procedentes de DAC en quienes además se ha utilizado una PRN-A para extracción de órganos abdominales, comparado con la donación estándar en ME, las siguientes variables de especial relevancia en:
 - Incidencia de disfunción primaria del injerto.
 - Estancia en cuidados intensivos tras el trasplante.
 - Estancia hospitalaria tras el trasplante.
 - Incidencia de rechazo agudo celular en el postoperatorio inmediato de trasplante.
 - Prevalencia de disfunción crónica del injerto a los 5 años tras el TP.

5. Material y métodos

5.1. Tipo de estudio:

Para estudiar el objetivo principal y objetivos secundarios de esta investigación se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron receptores de TP en el HUMV, desde el inicio del programa de donación en asistolia pulmonar del hospital, entre 01/01/2015 y el 31/12/2021, y se diferenciaron dos grupos: uno con receptores de TP procedentes de DAC en quienes la extracción pulmonar se había combinado con extracción de órganos abdominales con PRN-A, y otro grupo control de receptores de TP procedentes de donantes en ME. Se incluyeron además los pacientes en los que se utilizó PRN toraco-abdominal para extracción combinada de órganos abdominales, pulmones y corazón. Se excluyeron los TP realizados con DAC en quienes la extracción abdominal se hizo con extracción súper rápida. En el caso de los DAC en los que de un donante se realizaron dos trasplantes unipulmonares, solo se incluyeron los receptores de trasplante unipulmonar realizado en Valdecilla y no se incluyeron los receptores de trasplante unipulmonar realizados en otros hospitales.

5.2. Variables de estudio:

Con respecto a los donantes pulmonares se recogieron las siguientes variables:

- Si la donación fue en ME o en DAC. En el caso de haberse procedido a la DAC, se diferenció si la extracción abdominal se realizó con técnica rápida o con PRN-A.
- Sexo: hombre o mujer.
- Edad en el momento de la donación.
- Motivo por el que se procede a la donación:
 - Accidente cerebrovascular
 - Encefalopatía anóxica
 - Traumatismo craneoencefálico
 - Otros motivos
- Factores de riesgo cardiovascular:
 - Hipertensión arterial: presente o ausente
 - Diabetes mellitus: presente o ausente
- Antecedentes de tabaquismo:
 - Nunca fumador
 - Fumador activo
 - Exfumador
- Tiempo de ventilación mecánica (expresado en minutos).

- Tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos (expresado en minutos).
- Último valor registrado de PaO₂/FiO₂.
- Para los DAC:
 - Tiempo transcurrido desde la retirada del soporte vital hasta la parada cardíaca.
 - Tiempo total de isquemia caliente pulmonar, definido como tiempo transcurrido desde la retirada del soporte vital hasta la administración de la solución de preservación pulmonar (Perfadex®)
 - Tiempo funcional de isquemia caliente pulmonar, definido como tiempo transcurrido desde la caída de la presión arterial sistólica por debajo de 60 mmHg hasta la administración de la solución de preservación pulmonar (Perfadex®)

Con respecto a los receptores de TP se recogieron las siguientes variables:

- Fecha de nacimiento: para poder calcular la edad de los receptores de TP en el momento de inclusión en lista de espera y la edad en el momento de la realización del trasplante.
- Sexo: hombre o mujer.
- Fecha de inclusión en lista de espera: para poder calcular la edad de los receptores de TP en el momento de la inclusión en lista de espera

y para poder calcular el tiempo desde la inclusión en lista de espera y la realización del trasplante.

- Fecha de TP: para poder calcular la edad de los receptores en el momento del TP, el tiempo desde la inclusión en lista de espera hasta la realización del trasplante, el tiempo desde el TP hasta la aparición de disfunción crónica del injerto en caso de acontecer, y la supervivencia desde la realización del trasplante hasta el fallecimiento en caso de acontecer.
- Si el TP se realizó en situación electiva o en situación de preferencia nacional (alarma 0).
- Tipo TP realizado:
 - Unipulmonar
 - Bipulmonar
- Grupo sanguíneo del receptor:
 - 0 (cero)
 - A
 - B
 - AB
- Grupo de patología respiratoria que condicionó la realización del TP:
 - EPOC
 - EPID
 - Bronquiectasias (debidas a fibrosis quística u otra causa)

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- Otras patologías respiratorias no incluidas en los anteriores grupos
- Retrasplante pulmonar
- Subgrupo de patología respiratoria entre los grupos de patología respiratoria:
 - Enfisema
 - Déficit de alfa-1 antitripsina
 - Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
 - Neumonitis por hipersensibilidad (NH)
 - Fibrosis quística
 - Bronquiectasias de causa diferente a la fibrosis quística
 - EPID por enfermedad del tejido conectivo
 - EPID no FPI ni secundaria a enfermedad del tejido conectivo
 - Histiocitosis de celular de Langerhans
 - Linfangioleiomiomatosis (LAM)
 - Neumoconiosis
- Talla (expresada en centímetros [cms]).
- Peso (expresado en kilogramos [kgs]) en el momento de la inclusión en lista de espera.
- Índice de masa corporal (IMC) (expresado en kg/metro^2 de superficie corporal) en el momento de inclusión en lista de espera.

- Peso en el momento del trasplante pulmonar (expresado en kgs).
- IMC en el momento del trasplante pulmonar (expresado en kg/m² de superficie corporal).
- Factores de riesgo cardiovascular previos al trasplante:
 - Diabetes mellitus: presente o ausente
 - Hipertensión arterial (HTA): presente o ausente
 - Dislipemia: presente o ausente
- Antecedentes de tabaquismo previo al TP: nunca fumador o exfumador.
- Consumo acumulado de tabaco en caso de exfumadores, expresado en paquetes-año (número de paquetes de tabaco diarios multiplicado por el número de años que ha fumado).
- Hipertensión pulmonar: presente o ausente. Se definió la presencia de hipertensión pulmonar como una presión de arteria pulmonar media medida por cateterismo cardíaco derecho ≥ 25 mmHg [79].
- Presencia de anticuerpos anti-HLA antes del trasplante.
- Determinación de inmunoglobulina G (IgG) de *Citomegalovirus* (CMV) antes del trasplante.
- Tipo de emparejamiento CMV donante-receptor [80]:
 - Bajo riesgo: donante IgG negativo para CMV / receptor IgG negativo para CMV.

- Medio riesgo: receptor IgG positivo para CMV, independientemente de la IgG del donante.
 - Alto riesgo: donante IgG positivo para CMV / receptor IgG negativo para CMV.
- Puntuación del *Lung Allocation Score* (LAS) (rango entre 0 – 100) calculado con la fórmula de “Eurotransplant” (<https://www.eurotransplant.org/las-calculator/>)
 - Necesidad de preservación con dispositivo *exvivo* de los pulmones antes de la realización del trasplante.
 - Tiempo de isquemia fría para el primer y segundo pulmón (expresado en minutos), definidos como el tiempo transcurrido desde la administración de la solución de preservación (Perfadex®) hasta la reperfusión en el receptor.
 - Tiempo de cirugía (expresado en minutos).
 - Utilización de ECMO durante la realización del TP.
 - Necesidad de transfusiones sanguíneas durante la cirugía del trasplante.
 - Número de concentrados de hematíes utilizados durante la cirugía en caso de necesitar transfusiones.
 - Desarrollo de DPI a las 0, 24, 48 y 72 horas tras la realización del TP de acuerdo con los criterios de ISHLT [81]:

- Grado 0 (ausencia de disfunción primaria): no presencia de infiltrados pulmonares radiológicos.
 - Grado 1: infiltrados pulmonares no sugestivos de proceso infeccioso con cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$.
 - Grado 2: infiltrados pulmonares no sugestivos de proceso infeccioso con cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 200 - 300$.
 - Grado 3: infiltrados pulmonares no sugestivos de proceso infeccioso con cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$.
- Tiempo de intubación orotraqueal tras el trasplante (expresado en días).
 - Necesidad de traqueostomía tras el TP.
 - Fecha de alta de unidad de cuidados intensivos (UCI): para calcular el tiempo de estancia en UCI (expresada en días).
 - Fecha de alta tras el trasplante: para calcular la estancia hospitalaria (expresada en días).
 - Tipo de inmunosupresión utilizada:
 - Inducción con basiliximab: sí o no
 - Anticalcineurínico: tacrolimus o ciclosporina
 - Inhibidor de la síntesis de purinas: micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico o azatioprina
 - Uso de corticoides tras el trasplante: sí o no

- Incidencia de rechazo agudo celular antes del alta postrasplante, evaluado mediante la realización de biopsia pulmonar (transbronquial o quirúrgica). La definición y graduación del rechazo agudo celular se basó en el consenso de expertos de ISHLT actualizada en 2007, que cuantifica y gradúa según la intensidad y extensión del infiltrado inflamatorio perivascular (identificado con la letra “A”) e inflamación de la vía aérea (identificado con la letra “B”) [82]
 - Grado A:
 - A0, ausencia de rechazo: sin anomalías evidentes.
 - A1, rechazo agudo celular mínimo: discreto infiltrado inflamatorio perivascular mononuclear, que no suele rodear el total de la circunferencia del vaso. No hay afectación subendotelial ni intersticial.
 - A2, rechazo agudo celular leve: infiltrado inflamatorio mononuclear, aunque puede haber también eosinófilos, más prominente que el A1, que suele rodear el total de la circunferencia del vaso, generalmente con varias filas de células inflamatorias. Puede haber afectación subendotelial.
 - A3, rechazo agudo celular moderado: infiltrado perivascular denso, en el que puede haber linfocitos, eosinófilos y neutrófilos, con extensión al espacio intersticial.
 - A4, rechazo agudo celular grave: intenso infiltrado difuso perivascular, intersticial y en el espacio aéreo, en el que pueden estar presentes eosinófilos y neutrófilos, y que se puede acompañar de necrosis/daño alveolar difuso.

- Grado B:
 - B0, ausencia de afectación de la vía aérea: no evidente inflamación bronquiolar.
 - B1, bajo grado: ligero infiltrado linfocitario de la submucosa
 - B2, alto grado: marcado infiltrado linfocitario, pudiendo haber eosinófilos, en la submucosa bronquiolar. También puede haber afectación intraepitelial y necrosis/exudados.
 - Bx: no graduable por ausencia de bronquiolo suficiente.

- Desarrollo de anticuerpos anti-HLA *de novo* tras el TP.
- Desarrollo de anticuerpos anti-HLA donante-específicos tras el TP.
- Desarrollo de disfunción crónica del injerto (DCI) tras el TP. El diagnóstico, fenotipado y clasificación de la gravedad de DCI se realizó según criterios de consenso ISHLT de 2019 [83]. Se definió DCI cuando se evidencia en la espirometría una caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y/o capacidad vital forzada (CVF) ≥ 20% con respecto a los máximos postrasplante durante un periodo de > 3 meses.

Una vez se ha definido el diagnóstico de DCI, debe establecerse un fenotipo según las pruebas de función respiratoria y los hallazgos radiológicos de TC de tórax:

- Síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS de sus siglas en inglés “*Bronchiolitis Obliterans Syndrome*”):
 - Síndrome ventilatorio obstructivo ($FEV_1 / CVF < 0,7$)
 - Caída predominantemente del FEV_1
 - Sin opacidades en TC de tórax, con áreas de atrapamiento aéreo
- Síndrome restrictivo del injerto (RAS de sus siglas en inglés “*Restrictive Allograft Syndrome*”):
 - Síndrome ventilatorio no obstructivo ($FEV_1 / CVF > 0,7$)
 - Empeoramiento de la capacidad pulmonar total (capacidad pulmonar total con una caída de $> 10\%$ de las mejores postrasplante)
 - Opacidades parenquimatosas y/o engrosamientos pleurales
- Fenotipo mixto cuando se comparten características de BOS y RAS:
 - Síndrome ventilatorio obstructivo ($FEV_1 / CVF < 0,7$)
 - Empeoramiento de la capacidad pulmonar total (capacidad pulmonar total con una caída de $> 10\%$ de las mejores postrasplante)
 - Opacidades parenquimatosas y/o engrosamientos pleurales

- Fenotipo indefinido:
 - Síndrome ventilatorio obstructivo ($FEV_1 / CVF < 0,7$)
 - Con o sin empeoramiento de la capacidad pulmonar total (capacidad pulmonar total con una caída de > 10% de las mejores postrasplante)
 - Con o sin opacidades parenquimatosas y/o engrosamientos pleurales
- Fecha de inicio de DCI: para poder calcular el tiempo libre de DCI.
- Estado: vivo o fallecido en el momento de recogida de datos.
- Fecha del último seguimiento, para poder calcular el tiempo libre de fallecimiento:
 - Fecha de la última revisión médica del paciente
 - Fecha del fallecimiento en caso de haber acontecido
- Causa del fallecimiento en caso de haber acontecido.

5.3. Protocolo de inmunosupresión, tratamiento de los rechazos y profilaxis infecciosas:

El protocolo de inmunosupresión estándar del programa de TP del HUMV de Santander consiste en la combinación de un anticalcineurínico (de preferencia tacrolimus frente a ciclosporina), un inhibidor de la síntesis de purinas (de preferencia micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico frente a azatioprina) y corticoides. Además, desde el 01/04/2016 se realiza inducción con basiliximab en todos los TP de realizados, administrando una primera dosis de 20 mg al menos dos horas antes del desclampaje de la primera arteria

pulmonar y otros 20 mg 96 horas después de la primera dosis. Antes del 01/04/2016 se realizaba inducción con basiliximab solo en casos seleccionados, como pacientes mayores de 65 años, pacientes con insuficiencia renal conocida pretrasplante o pacientes en los que se previera una significativa inestabilidad hemodinámica tras el trasplante (como los pacientes con HAP). Desde el 01/01/2017 se utiliza además en todos los pacientes como inmunomodulador y antiinflamatorio azitromicina a dosis de 250 mg cada 48 horas (lunes, miércoles y viernes) iniciándose en la 3ª semana tras el TP. Previo al 01/01/2017 se iniciaba azitromicina en aquellos casos en los que se evidenciaba empeoramiento de la función pulmonar y se establecía el diagnóstico de DCI.

Para los pacientes con rechazo agudo celular $\geq A2$, independientemente de los síntomas, se administra tratamiento con metilprednisolona a dosis de 10-15 mg/kg/día durante 3 días (al ser posible repartido en 2 dosis diarias), con posterior pauta descendente de corticoides orales tan rápido como se estime oportuno según respuesta y comorbilidades. La decisión de administrar 10 o 15 mg/kg/día depende de factores relacionados con comorbilidades (diabetes, osteoporosis sintomática, infecciones, sarcopenia, etc...) y severidad del rechazo. Para los rechazos más graves y aquellos que aparecen en ausencia de comorbilidades, se opta por la dosis de 15/mg/kg/día de metilprednisolona. Para los pacientes diabéticos con necesidad de insulina,

infecciones crónicas o agudas, frágiles (sarcopenia, osteoporosis), con cáncer o cualquier otra comorbilidad relevante, con intención de minimizar los efectos secundarios de los corticoides, se opta por la dosis de 10 mg/kg/día de metilprednisolona.

En caso de probable o definitivo rechazo mediado por anticuerpos (criterios ISHLT) el tratamiento consiste en la realización de 6 sesiones de plasmaféresis con reposición con inmunoglobulinas y administración de rituximab a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

En cuanto a las profilaxis infecciosas, el programa de TP del HUMV utiliza de forma estándar:

- Profilaxis bacteriana: piperacilina-tazobactam 4 gr-0,5 gr cada 8 horas durante los primeros 4 días tras el trasplante de forma empírica y después según aislamientos microbiológicos y evolución clínica.
- Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol 400/80 mg cada 24 horas de por vida.
- Profilaxis para *Aspergillus*, con anfotericina B nebulizada 25 mg cada 48 horas durante las tres primeras semanas, pasando posteriormente a 25 mg nebulizado una vez a la semana hasta los 6 meses. A partir de los 6 meses dependiendo de la evolución clínica se suspende la anfotericina o se espacia a cada 2 semanas.

- Profilaxis para *Citomegalovirus* con ganciclovir endovenoso inicialmente a dosis de 5 mg/kg/24 horas, pasando posteriormente a valganciclovir 900 mg/día vía oral cuando el paciente comienza con la tolerancia oral. La duración de la profilaxis con valganciclovir depende del tipo de emparejamiento donante-receptor:
 - Emparejamientos de bajo riesgo: donante IgG negativo / receptor IgG negativo. En estos casos, se puede prescindir del valganciclovir y hacer profilaxis con aciclovir para otros virus herpes.
 - Emparejamientos de medio riesgo: receptor IgG positivo, independientemente de la serología del donante. En estos casos se administra valganciclovir durante los primeros 6 meses del trasplante.
 - Emparejamientos de alto riesgo: donante IgG positivo / receptor IgG negativo. En estos casos se administra valganciclovir durante 12 meses y además se administran inmunoglobulinas específicas anti-CMV con 150 UI/kg el día del trasplante y posteriormente 100 UI/kg los días 2, 7, 14, 21, 35, 56 y 77 postrasplante.

Aunque este se trata de un esquema estándar, puede haber múltiples variaciones en el plan de inmunosupresión y de profilaxis infecciosas según la evolución clínica en lo que respecta a aparición de efectos secundarios de los fármacos, rechazos agudos, disfunción crónica del injerto, aparición de neoplasias e infecciones por diversos microorganismos.

5.4. Técnica de extracción combinada de órganos abdominales con perfusión regional normotérmica y extracción rápida de pulmones.

Este protocolo sigue las pautas del Comité de Ética de Cantabria y cumple con la legislación española en el marco relativo a los procedimientos de donación. Todos los receptores de TP del HUMV firman en la inclusión en lista de espera consentimiento informado para la realización de trasplante con donante en asistolia.

La técnica de la DAC se describe en el artículo *“Lung Rapid Recovery Procurement Combined with Abdominal Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation after Circulatory Death”* [84]

La DAC se considera en el HUMV en pacientes con daño cerebral catastrófico, enfermedad cardíaca terminal o enfermedades neurodegenerativas en quienes se ha tomado la decisión de retirada del soporte vital. Los criterios de utilización y exclusión de los pulmones para la

donación son los mismos que para la ME. Los criterios de aceptación establecidos para el donante pulmonar son:

- No antecedentes de tabaquismo, o consumo de tabaco inferior a 20 paquetes-año.
- Ausencia de enfermedad pulmonar previa, incluida el asma.
- $PaO_2 > 300$ mmHg después de 5 minutos con FiO_2 de 100% y presión al final de la espiración (PEEP) de 5 cms H_2O .
- Radiografía de tórax sin alteraciones.
- Ausencia de secreciones purulentas en las broncoaspiraciones o en la broncoscopia.
- Durante la época de la pandemia del SARS-CoV-2 se han tomado además las medidas de protección establecidas por la ONT, que se resumen en:

- El cribado de infección por SARS-CoV-2 de donantes se realiza mediante PCR en muestra del tracto respiratorio. Se desaconsejan los test antigénicos o serológicos disponibles como alternativa al molecular.
- Idealmente, la muestra para el cribado de donantes fallecidos debe ser de tracto respiratorio inferior (obtenida mediante aspirado traqueal, bronquial o lavado broncoalveolar) y será el tipo de muestra requerido en caso de donación pulmonar o

intestinal o si el donante presenta signos de infección respiratoria.

- La muestra se tomará lo más próxima posible al momento de la extracción, idealmente en las 24 horas previas.

No contraindican para la donación pulmonar:

- Las lesiones pulmonares unilaterales como atelectasias, la contusión pulmonar, edema pulmonar neurogénico, neumotórax, lesiones o heridas penetrantes.
- La presencia de microorganismos en la tinción de Gram de las muestras respiratorias no contraindica de forma absoluta la donación del injerto, especialmente si se trata de microorganismos no resistentes.

Debido a la escasez de donantes pulmonares y debido al desplazamiento de la franja de edad de donantes hacia edades mayores, en la actualidad se recomienda efectuar una valoración individualizada y flexible de otro tipo de donantes pulmonares que no reúnan criterios ideales de donación, pudiendo considerar la aceptación del donante pulmonar cuando se estime que se trata de un órgano válido para su utilización. Para la valoración de donantes pulmonares marginales, se tiene en cuenta las siguientes variables:

- Edad de > 60 años: en la actualidad, la edad del donante parece que se trata de un factor con poco impacto en la evolución postrasplante, por lo que donantes mayores bien seleccionados sin antecedentes de tabaquismo y sin antecedentes de patología respiratoria pueden ser considerados como candidatos a donación pulmonar.
- Tabaquismo entre 20 y 30 paquetes-año. En estos casos, además de la radiografía de tórax, siempre que sea posible, podrá completarse el estudio con un TC de tórax para descartar lesiones pulmonares propias del tabaquismo como signos de bronquitis crónica y/o enfisema y/o nódulos pulmonares, pudiendo ser aceptados en ausencia de estos signos radiológicos.
- Ventilación mecánica de más de 72 horas.

5.4.1. Intervenciones *premortem* en el donante:

- a. Heparinización: se administra por vía intravenosa un bolo de 300-500 UI/kg de heparina al donante.
- b. Canulación, llevada a cabo por cirujano cardiovascular.
 - Se prepara una mesa de instrumentación estéril, con todos los equipos necesarios (kit ECMO y herramientas quirúrgicas), así como el sistema de electrocauterio y succión.
 - Se prepara un campo quirúrgico en la ingle seleccionada con solución desinfectante y paños estériles.

- Se hace una incisión longitudinal de 8-10 cm, con control de sangrado con electrocauterio y clips. Se separan los bordes de la herida con un retractor y se procede con la disección para exponer la arteria y vena femorales. Se abraza ambos vasos con asas vasculares para el control de hemorragias.
- Se selecciona los diámetros de cánula apropiados según al tamaño de los vasos y lo suficientemente grande como para proporcionar un flujo adecuado para la perfusión de órganos y para prevenir problemas de bajo flujo (generalmente 21 Frenchs).
- Se canula la vena femoral, introduciendo primero un alambre metálico como guía, seguido de dilatadores progresivos para finalmente introducir la cánula.
- Se procede de la misma manera con la arteria femoral, utilizando en este caso una cánula de doble luz.
- Se corta un trozo de 10 cm del catéter de entrada de ECMO y se inserta un conector recto con un cierre Luer con llave de 3 vías montada en un extremo de la pieza y se conecta el otro extremo de la pieza a la cánula arterial (figura 16).

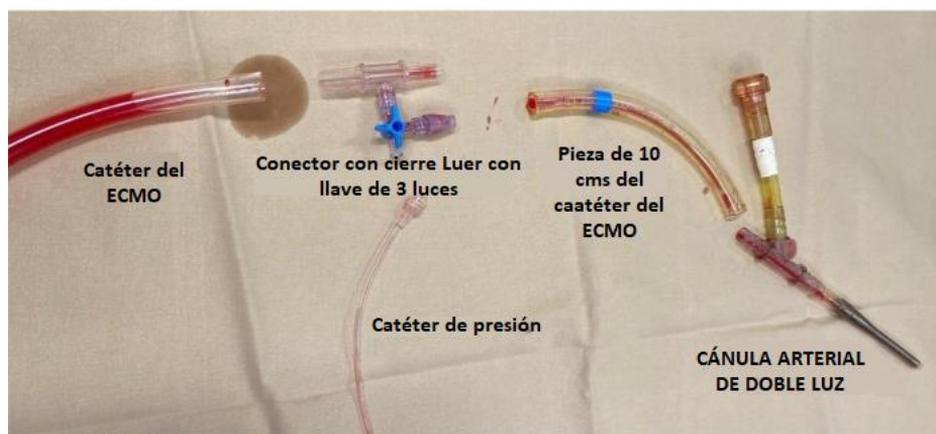


Figura 16. Conexiones ensambladas a la cánula arterial. La figura muestra los materiales utilizados para la conexión de la cánula arterial. Se corta un trozo de 10 cm del catéter del ECMO y se utiliza como puente entre la cánula arterial y un conector recto con cierre Luer con llave de paso de tres vías. (Imagen adaptada de Lung Rapid Recovery Procurement Combined with Abdominal Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation after Circulatory Death) [84].

- Se purgan los catéteres del ECMO. Se emplea una pera de riego con solución salina para rellenar los catéteres mientras se conecta con las cánulas. Se conecta el catéter del ECMO de salida con la cánula venosa, y el catéter del ECMO de entrada al conector con la llave de 3 luces previamente ensamblada a la cánula arterial. La llave de paso de 3 luces se puede usar para purgar el sistema.
- Se deben mantener los catéteres del ECMO sujetas. Se deben fijar ambas cánulas a la ingle con suturas de seda para evitar desplazamiento durante la transferencia del paciente.

- Se debe colocar un catéter para medición de la presión arterial en la cánula de la arteria femoral y en la arteria radial izquierda del donante.

c. Colocación del balón de oclusión aórtica:

- Se toma como referencia la distancia entre la apófisis xifoides del donante y el extremo distal de la cánula arterial y se determina la longitud del catéter a introducir para llegar a la aorta torácica descendente. Se establece una marca de referencia en el globo con una sutura de seda o un marcador.
- Se introduce una guía de alambre metálico a través de la luz libre de la cánula arterial femoral. Se continúa con el catéter de la misma manera, guiado por el alambre metálico, y se introduce hasta la marca de referencia.
- Se debe confirmar la posición correcta del globo de oclusión con radiografía de tórax portátil o fluoroscopia.
- Hasta 2019 se comprobaba el correcto funcionamiento del balón de oclusión llenándolo con una jeringa cónica de 50 cc con solución salina sólo durante 4-5 segundos, comprobando que la presión arterial de la cánula femoral desaparece mientras se mantiene la presión de la arteria radial izquierda

(figura 17). Cuando desaparezca el pulso femoral, se registra el volumen de llenado como el volumen mínimo que se utilizará para bloquear la aorta torácica durante PRN-A. Si se detecta flujo en la cánula femoral, se debe comprobar de nuevo que la posición o el llenado sean correctos. Dicho procedimiento dejó de realizarse desde 2019.



Figura 17. El catéter de oclusión aórtico está en la posición correcta verificado por radiografía de tórax (ver marcas radiopacas sobre el diafragma). (A) El pulso femoral en la cánula arterial desaparece cuando se llena el balón, mientras que el pulso radial se mantiene (pulso de onda y saturación de O₂). La desaparición completa del pulso femoral indica el volumen mínimo de llenado del balón. (B) Si el balón no está completamente lleno o está demasiado avanzado, se detectará presión tanto en la arteria femoral como en la radial. (Imagen adaptada de Lung Rapid Recovery Procurement Combined with Abdominal Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation after Circulatory Death) [84].

5.4.2. Intervenciones *premortem* en el donante:

- Se traslada el donante conectado al sistema ECMO a quirófano. Se prepara y cubre al donante de manera estéril.
- Se dejan preparadas las soluciones de preservación abdominal y pulmonar. El equipo quirúrgico estará lavado, esterilizado y listo en el quirófano adyacente.
- Se utiliza un cronómetro para registrar los tiempos de isquemia caliente. El tiempo de isquemia caliente funcional se define como el tiempo desde que la presión arterial sistólica cae por debajo de <60 mmHg hasta el uso de la PRN-A para los injertos abdominales y la administración de solución de preservación pulmonar a través de la arteria pulmonar para los pulmones (incluyendo el periodo de no contacto de 5 minutos tras la asistolia). Se consideran límites superiores de 30 minutos para hígado y páncreas y de 60 minutos para riñones y pulmones.
- Se permite que los familiares estén con el donante durante la retirada del soporte vital hasta la declaración de la muerte.
- Se inicia la retirada del soporte vital. La extubación es opcional según los deseos de la familia. Después de la declaración de muerte, los familiares salen del área quirúrgica.
- Tras un periodo sin contacto con el donante de 5 minutos tras la asistolia, se llena el globo de oclusión aórtico con el volumen mínimo

que asegura el bloqueo de la aorta torácica descendente y se inicia la PRN-A. Si por cualquier causa se objetiva presión en la arteria radial se debe detener la PRN-A y se debe verificar la posición correcta del balón y se debe llenar o clampar la aorta torácica después de otro período sin contacto de 5 minutos antes de restaurar la PRN-A. La PRN-A no se debe iniciar hasta que no se confirme la completa oclusión aórtica.

- Nota: en el caso de la DAC que incluya donación pulmonar, la retirada del soporte vital es llevada siempre a cabo en el quirófano, aunque la canulación previa puede ser llevada a cabo en UCI. En los casos en los que no se contempla la donación pulmonar la retirada del soporte vital se puede realizar en el quirófano o en la UCI según la preferencia de los familiares. Si se realiza en la UCI, después del período sin contacto de 5 minutos, se procede al llenado del balón y se verifica su función, se inicia la PRN-A y se transfiere al donante al quirófano donde el equipo quirúrgico está listo para comenzar la extracción.

5.4.3. Extracción de pulmones: es llevada a cabo por el cirujano torácico.

- Se realiza una esternotomía media: se procede a hacer una incisión cutánea vertical media desde la muesca supraesternal hasta la punta del xifoideas. Se extiende la incisión hasta la fascia pectoral y el periostio esternal con electrocauterio.
- Se divide el ligamento interclavicular y crea un plano mediante disección digital detrás del esternón, tanto a nivel de la escotadura supraesternal como del xifoideas. Se divide el esternón con una sierra eléctrica. Se coloca un separador esternal y se abre con cuidado, liberando el pericardio de la superficie posterior del esternón. Se debe controlar cualquier punto de sangrado con electrocauterio.
- Al mismo tiempo, el donante debe ser reintubado y ventilado con oxígeno al 100 % y una presión positiva al final de la espiración de 5 cm H₂O.
- Si no se realizó la broncoscopia durante la estancia del donante en la UCI como maniobra de manejo del paciente crítico, puede ser realizada en este momento por el segundo cirujano del equipo torácico. Para la broncoscopia, se introduce un broncoscopio flexible a través del tubo endotraqueal y se evalúa la anatomía, el aspecto de la mucosa y las secreciones.

- Se debe abrir ambas cavidades pleurales mediante incisiones longitudinales en la pleura mediastínica.
- Si hay dudas o problemas acerca de un bloqueo adecuado de los vasos supra-aórticos con el balón de oclusión aórtico, se retrae el pulmón izquierdo medialmente para exponer y pinzar la aorta torácica lo más bajo posible bajo visión directa.
- Se deben examinar los pulmones realizando una evaluación visual y palpatoria. Se deben evaluar la presencia de bullas, contusiones, atelectasias, neumonías y tumores ocultos.
- Se administra 1 litro de solución salina a 4 ° C en ambas cavidades pleurales.
- Se reduce la FiO₂ al 50%. Se abre el pericardio con una incisión en T invertida. Se retrae lateralmente los bordes del pericardio con suturas de seda fijadas a la piel con pinzas de mosquito para exponer las estructuras del corazón.
- Se coloca una sutura en bolsa de tabaco de polipropileno en la arteria pulmonar principal debajo de la bifurcación. Se realiza una arteriotomía con un bisturí con hoja nº 11 y se dilata con pinzas de mosquito curvas.
- Se canula la arteria pulmonar con una cánula recta en ángulo recto sujeta al final. Se conecta la cánula de la arteria pulmonar al catéter del sistema de irrigación, ensamblando un conector recto con un

cierre Luer y una llave de paso de tres vías. Se conecta el sistema de irrigación a la solución de preservación pulmonar.

- Se comienza a infundir 50-60 ml/kg de solución de preservación en frío de manera anterógrada. Se infunde 500 µg de prostaglandina diluida en 100 ml de solución salina al mismo tiempo a través de la llave de paso de tres vías.
- Se abre el apéndice auricular izquierdo o la aurícula izquierda directamente para permitir el drenaje libre. Si se encuentran áreas de atelectasia, se reclutan con breves pausas inspiratorias a una presión de 25-30 cm H₂O.
- Una vez finalizada la preservación, se retira la cánula de la arteria pulmonar. Se comunica al resto del equipo la intención de pinzar la vena cava e iniciar la escisión del corazón.
- Se administra 1-1,2 litros de solución salina al donante antes de pinzar las venas cavas para evitar una disminución en el flujo de la bomba de perfusión debido a la pérdida de retorno venoso de sangre del tórax.
- Se coloca una pinza en cruz en la vena cava inferior, asegurándose de que haya suficiente muñón para el hígado. Se liga y divide la vena cava inferior con hilos de seda nº 3.
- Se ata y divide la vena cava superior caudal a la ácigos con hilos de seda de nº 3. Se debe asegurar el muñón distal con una abrazadera.

- Se dejan las pinzas restantes en el campo quirúrgico, teniendo cuidado de no quitarlas por accidente, ya que de lo contrario la PRN-A se puede ver comprometida. Se debe extirpar el resto del corazón de manera estándar.
- Después de la escisión del corazón, se extraen los pulmones siguiendo el mismo procedimiento que con los donantes de muerte cerebral, como se describe a continuación:
 - Se dividen los ligamentos pulmonares inferiores, se abre el pericardio posterior y se expone el esófago. Se liberan las uniones mediastínicas posteriores del pulmón con una disección roma, asegurando una hemostasia cuidadosa.
 - Se diseccionan las arterias pulmonares lejos de la aorta. Se aísla la tráquea por encima de la carina.
 - Se inflan los pulmones al 50%-60% del volumen corriente antes de retirar el tubo endotraqueal y dividir la tráquea. Se retira cualquier accesorio restante y se extrae el bloque de pulmón del donante.
- Se revisa cuidadosamente la cavidad torácica para detectar cualquier punto de sangrado, especialmente la ligadura de la vena ácigos y la cauterización de los vasos o capilares del mediastino posterior, las

estructuras paratraqueales y los tejidos circundantes. La pérdida continua de sangre puede disminuir el flujo del ECMO.

- Se lleva el bloque de pulmón a la mesa de trabajo y se procede con la cirugía de banco. Se separan los pulmones izquierdo y derecho.
- Con un catéter de Foley con un balón inflado en la punta, se realiza secuencialmente, a través de cada vena pulmonar, un lavado retrógrado con 0,2-0,25 litros de solución de conservación en frío.
- Se guarda cada pulmón en una primera bolsa estéril que contenga solo solución de conservación en frío, rodeada por otras dos bolsas de plástico, y se guardan en un refrigerador portátil que contenga solución salina helada a 4°C.

5.4.4. Perfusión regional abdominal normotérmica.

- Se inicia la PRN-A después de llenar el balón de oclusión aórtica y verificar que funcione correctamente.
- Se establecen los siguientes puntos objetivo de monitorización:
 - Flujo de la bomba = 2-2,5 litros/minuto
 - Presión continua de 60-65 mmHg en la cánula de la arteria femoral
 - Temperatura = 37 °C
 - pH = 7,35-7,45
 - Hematocrito >25%

- Se deben obtener muestras de sangre de la cánula de la arteria femoral con una jeringa de 10 ml después de iniciar PRN-A y cada 30 minutos para análisis de bioquímica hepática y renal, niveles de lactato sérico, gasometría arterial en sangre y valores de hematocrito. Se mantiene la perfusión abdominal normotérmica durante al menos 90-120 minutos.
- Se desecha el hígado si los valores de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) son más de cuatro veces el límite superior normal durante la PRN-A.

5.4.5. Extracción hepática y renal: la extracción hepática es llevada a cabo por el cirujano general y la renal por el urólogo.

- Se realiza una laparotomía media: se procede con una incisión cutánea vertical media a lo largo de la línea alba, desde el xifoides (unión a la esternotomía anterior) hasta el pubis, curvando la incisión alrededor del ombligo. Se usa el electrocauterio para diseccionar la grasa subcutánea y las capas fasciales superficiales hasta la vaina del recto.
- Se disecciona a través de los componentes anterior y posterior de la vaina del recto y se abre el peritoneo para acceder a la cavidad peritoneal. Se amplía la incisión metiendo los dedos en el orificio creado, teniendo cuidado de no lesionar las estructuras subyacentes. Se colocan retractores para tener una exposición adecuada del abdomen.
- Se evalúa la calidad macroscópica de los órganos abdominales mediante la realización de evaluaciones visuales y palpatorias. Se puede tomar una biopsia de hígado si surge alguna preocupación, como con los donantes con ME.
- Si los valores químicos son correctos y la apariencia macroscópica es normal, se validan los órganos.

- Se detiene el dispositivo ECMO. Se infunde la solución de conservación para los órganos abdominales a través de la cánula arterial femoral y se utiliza la cánula venosa femoral para la exanguinación.
- Se adquieren los órganos abdominales aptos para trasplante de manera estándar como en el caso de la ME [85, 86].

5.5. Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 20.

Las variables cuantitativas continuas se expresan como media \pm desviación estándar en aquellas de distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico en aquellas de distribución no normal. Las variables categóricas se encuentran expresadas en frecuencias y porcentajes. Se usó la prueba de Smirnov-Kolmogorov para estudiar si las variables cuantitativas continuas tenían una distribución normal o no normal.

Para el estudio de la significación estadística entre una variable cuantitativa de distribución normal y otra cualitativa se utilizó la prueba T-Student, y para el estudio entre variables cuantitativas de distribución no normal con una variable cualitativa se empleó la prueba de la U de Mann Whitney. Para el estudio de asociación entre dos variables cualitativas se aplicó la prueba Chi^2 . Para el estudio del tiempo libre de disfunción crónica del injerto y la supervivencia se utilizó la prueba de Log-Rango y el método de Kaplan-Meier.

Para el estudio de las variables con influencia sobre el tiempo hasta la aparición de la disfunción crónica del injerto y el fallecimiento se utilizó un

análisis de regresión de Cox, y en su análisis multivariante se incluyeron las variables con una $p < 0,05$ del análisis univariante. Para el estudio de las variables que pudieran influir sobre el desarrollo de un evento clínico (desarrollo de enfermedad) se utilizó una regresión logística binaria, y en su análisis multivariante se incluyeron las variables con una $p < 0,05$ del análisis univariante.

Se consideró una relación estadísticamente significativa con un valor $p \leq 0,05$.

6. Resultados

6.1. Población incluida en el estudio:

Entre el 01/01/2015 y el 31/12/2021 se dispusieron en el HUMV un total 321 donantes pulmonares, de los cuales 243 fueron en ME (75,7%) y 78 fueron en DAC (24,3%).

De entre los 78 DAC, se excluyeron del estudio 14 donantes por haberse realizado la donación abdominal con técnica de extracción rápida. De los 64 donantes restantes, los injertos pulmonares de 4 donantes fueron descartados: 3 de ellos tras la evaluación macroscópica y 1 de ellos por presentar una lesión tumoral, por lo que finalmente quedaron 60 donantes pulmonares en asistolia controlada con extracción de órganos abdominales con PRN-A, con los que se realizaron 5 trasplantes unipulmonares y 55 trasplantes bipulmonares. De entre los 55 trasplantes bipulmonares realizados con DAC, uno de ellos se realizó con PRN toraco-abdominal al realizarse también donación cardíaca. De los 60 donantes de DAC no fueron incluidos los receptores de trasplante unipulmonar realizados en otros hospitales diferentes al HUMV.

De entre los 243 donantes en ME, se descartaron los injertos pulmonares de 38 donantes:

- 20 de ellos tras la evaluación macroscópica.
- 9 por cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ durante el proceso de extracción.
- 4 por evidenciar lesiones tumorales.
- 2 por contusiones pulmonares.
- 3 por otras causas.

De los 205 donantes en ME eficaces se incluyeron 209 trasplantes de pulmón: 54 unipulmonares y 155 bipulmonares. No se incluyeron los receptores de trasplante unipulmonar llevados a cabo en otros hospitales diferentes al HUMV procedentes de este grupo de donantes.

Por lo tanto y, en resumen, se incluyeron finalmente en el estudio los 209 trasplantados pulmonares realizados con donantes en ME y los 60 trasplantes pulmonares realizados con DAC en quienes se había hecho extracción de órganos abdominales con PRN-A. En la figura 18 se puede ver el diagrama de flujo.

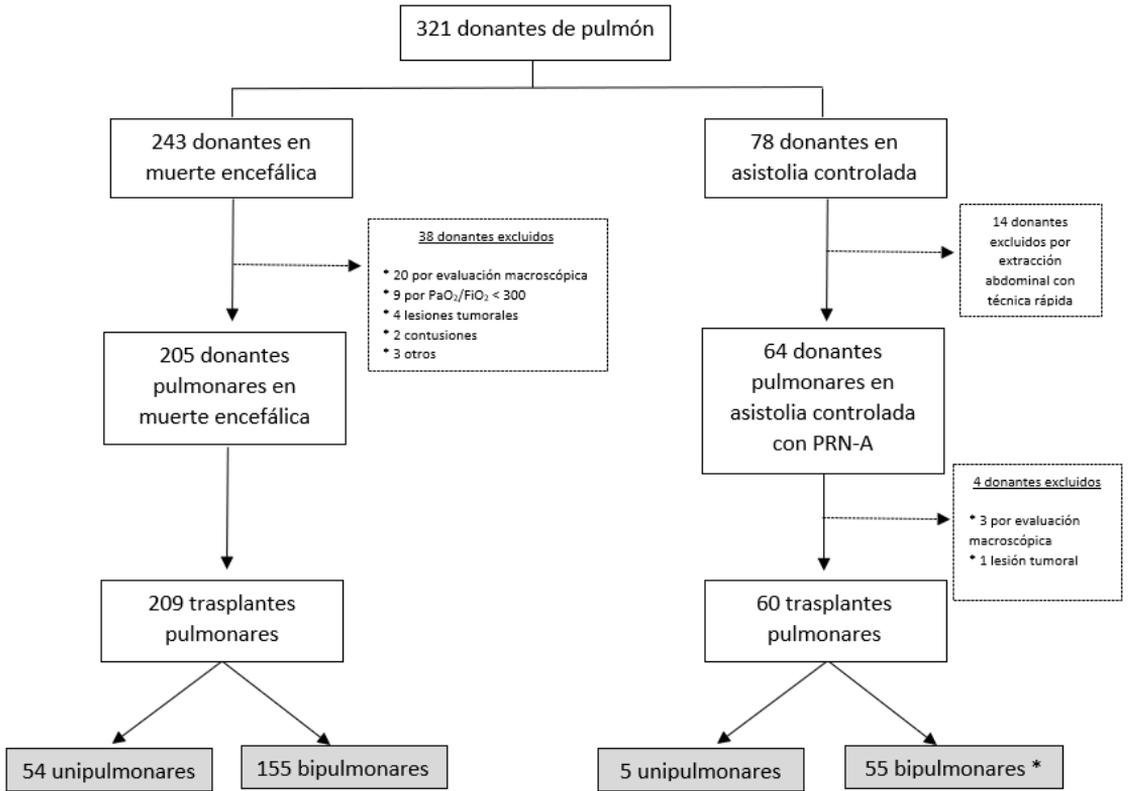


Figura 18. Diagrama de flujo de selección de pacientes incluidos en el estudio.

* Se incluye 1 receptor de trasplante bipulmonar cuya donación fue realizada con PNR toraco-abdominal.

6.2. Características de los donantes pulmonares:

En las tablas 1 y 2 se muestran las características de los 265 donantes pulmonares. Entre los donantes de ME y los de DAC con PRN-A se encontraron diferencias significativas en los motivos que propiciaron la donación (mayor proporción de accidentes cerebrovasculares y el grupo de “otros motivos” en los de ME respecto a lo DAC [69,8% y 10,5% vs 45,0% y 6,7% respectivamente] y mayor proporción de encefalopatía anóxica y traumatismos craneoencefálicos entre los DAC respecto a los de ME [31,7% y 16,7% vs 7,8% y 2,9% respectivamente]. Se encontró además una mayor proporción de donantes mayores de 70 años entre los DAC (10% vs 3%; $p = 0,022$) y un mayor tiempo de estancia en UCI (6,57 [4,47 – 13,38] vs 2,48 [1,80 – 3,83] días; $p < 0,001$) y un mayor tiempo de ventilación mecánica (6,65 [3,79 – 12,59] vs 1,76 [1,32 – 2,84]; $p < 0,001$) entre los DAC con respecto a los de ME. A pesar de un mayor tiempo de estancia en UCI y mayor tiempo de ventilación mecánica, los dos grupos tuvieron similares gasometrías en el momento de la donación ($432,02 \pm 86,92$ vs $424,64 \pm 79,53$; $p = 0,895$). En los DAC con PRN-A el tiempo funcional de isquemia caliente pulmonar fue de 34 (26 – 42) minutos.

Tabla 1. Características basales de los donantes

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|-----------------------------|---------------|----------------------|---------------|----------|
| N | 265 (100%) | 205 (77,4%) | 60 (22,6%) | - |
| Sexo | | | | |
| - Hombre | 131 (49,4%) | 30 (50,0%) | 101 (49,3%) | 0,921 |
| - Mujer | 134 (50,6%) | 30 (50,0%) | 104 (50,7%) | |
| Edad (años) | 53,32 ± 13,06 | 54,58 ± 13,73 | 52,94 ± 12,86 | 0,396 |
| Donante > 60 años | 92 (35,0%) | 23 (38,3%) | 69 (34,0%) | 0,535 |
| Donante > 70 años | 12 (4,6%) | 6 (10,0%) | 6 (3,0%) | 0,022 |
| HTA | 85 (32,1%) | 21 (35,0%) | 64 (31,2%) | 0,581 |
| Diabetes mellitus | 14 (5,3%) | 4 (6,7%) | 10 (4,9%) | 0,527 |
| Tabaquismo donante | | | | |
| - Nunca fumador | 183 (69,1%) | 44 (73,3%) | 139 (67,8%) | 0,705 |
| - Fumador activo | 53 (20,0%) | 10 (16,7%) | 43 (21,0%) | |
| - Exfumador | 29 (10,9%) | 6 (10,0%) | 23 (11,2%) | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; HTA = hipertensión arterial.

Tabla 2. Datos relacionados con la donación de los donantes pulmonares

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| N | 265 (100%) | 205 (77,4%) | 60 (22,6%) | - |
| Grupo de patología | | | | |
| - ACVA | 170 (64,2%) | 27 (45,0%) | 143 (69,8%) | < 0,001 |
| - Encef. Anóxica | 35 (13,2%) | 19 (31,7%) | 16 (7,8%) | |
| - TCE | 16 (6,0%) | 10 (16,7%) | 6 (2,9%) | |
| - Otros | 44 (16,6%) | 4 (6,7%) | 40 (19,5%) | |
| Estancia en UCI (días) | 3,20 (2,01 – 5,76) | 6,57 (4,47 – 13,38) | 2,48 (1,80 – 3,83) | < 0,001 |
| Tiempo VM donante (días) | 2,45 (1,49 – 4,99) | 6,65 (3,79 – 12,59) | 1,76 (1,32 – 2,84) | < 0,001 |
| PaO₂/FiO₂ | 424,28 ± 81,04 | 432,02 ± 86,92 | 424,64 ± 79,53 | 0,895 |
| Tiempo desde la retirada del soporte vital hasta parada cardiaca (minutos) | | 11,3 ± 5,9 | | |
| Tiempo total isquemia caliente pulmonar (minutos) | | 38 (31 – 46) | | |
| Tiempo funcional isquemia caliente pulmonar (minutos) | | 34 (26 – 42) | | |
| Donación renal | | 54 (90,0%) | | |
| Donación hepática | | 46 (76,7%) | | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; ACVA = accidente cerebrovascular; encef. = encefalopatía; TCE = traumatismo craneoencefálico; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; VM = ventilación mecánica; PaO₂ = presión parcial de oxígeno; FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno.

6.3. Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar:

En las tablas 3, 4 y 5 se describen las características de los receptores de TP, mostrándose los datos globales y separados por el tipo de donante que recibieron, no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas, es decir, que los receptores de TP procedentes de donantes en ME y los procedentes de DAC eran similares.

Tabla 3. Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar: datos antropométricos y comorbilidades

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| N | 269 (100%) | 60 (22,3%) | 209 (77,7%) | - |
| Sexo | | | | |
| - Hombre | 168 (62,5%) | 37 (61,7%) | 131 (62,7%) | 0,886 |
| - Mujer | 101 (37,5%) | 23 (38,3%) | 78 (37,3%) | |
| Edad en el momento de inclusión en LE (años) | 58,76 (50,30 – 62,13) | 59,06 (49,19 – 62,41) | 58,68 (51,50 – 62,04) | 0,856 |
| Talla (cms) | 165,99 ± 8,55 | 165,73 ± 9,07 | 166,07 ± 8,41 | 0,786 |
| Peso en inclusión en LE (kgs) | 68,57 ± 13,37 | 68,11 ± 14,12 | 68,57 ± 13,17 | 0,813 |
| IMC en inclusión en LE (kg/m²) | 24,74 ± 3,84 | 24,66 ± 4,03 | 24,76 ± 3,79 | 0,872 |
| HTA | 44 (16,35%) | 11 (18,3%) | 33 (15,8%) | 0,639 |
| Diabetes mellitus | 26 (9,7%) | 7 (11,7%) | 19 (9,1%) | 0,552 |
| Dislipemia | 82 (30,5%) | 22 (36,7%) | 60 (28,7%) | 0,238 |
| Tabaquismo | | | | |
| - Exfumador | 199 (74,0%) | 45 (75,0%) | 154 (73,7%) | 0,838 |
| - Nunca fumador | 70 (26,0%) | 15 (25,0%) | 55 (26,3%) | |
| Consumo acumulado (paq-año) | 33,5 (20 – 50) | 40 (28,5 – 56) | 30 (18,5 – 50) | 0,085 |
| Hipertensión pulmonar | 130 (52,2%) | 30 (50,8%) | 100 (52,6%) | 0,811 |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; LE = lista de espera; cms = centímetros; kgs = kilogramos; m² = metro cuadrado; HTA = hipertensión arterial; paq= paquetes.

Tabla 4. Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar: enfermedad respiratoria que condicionó el trasplante pulmonar

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|------------------------------|--------------|----------------------|-------------|----------|
| N | 269 (100%) | 60 (22,3%) | 209 (77,7%) | - |
| Grupo de patología | | | | |
| - EPOC | 84 (31,2%) | 21 (35,0%) | 63 (30,1%) | 0,713 |
| - EPID | 128 (47,6%) | 29 (48,3%) | 99 (47,4%) | |
| - Bronquiectasias | 30 (11,2%) | 7 (11,7%) | 23 (11,0%) | |
| - HAP | 11 (4,1%) | 2 (3,3%) | 9 (4,3%) | |
| - Otros | 14 (5,2%) | 1 (1,7%) | 13 (6,2%) | |
| - Retrasplante | 2 (0,7%) | 0 (0,0%) | 2 (1,0%) | |
| Subtipo de patología | | | | |
| - Enfisema | 72 (28,5%) | 19 (32,8%) | 53 (27,2%) | 0,864 |
| - DAAT | 12 (4,7%) | 2 (3,4%) | 10 (5,1%) | |
| - FPI | 71 (28,1%) | 16 (27,6%) | 55 (28,2%) | |
| - NH | 15 (5,9%) | 2 (3,4%) | 13 (6,7%) | |
| - Fibrosis quística | 22 (8,7%) | 5 (8,6%) | 17 (8,7%) | |
| - Otras bronquiectasias | 8 (3,2%) | 2 (3,4%) | 6 (3,1%) | |
| - Sarcoidosis | 2 (0,8%) | 1 (1,7%) | 1 (0,5%) | |
| - EPID enf. tejido conectivo | 16 (6,3%) | 3 (5,2%) | 13 (6,7%) | |
| - Otras EPID | 26 (10,3%) | 8 (13,8%) | 18 (9,2%) | |
| - Hist. células Langerhans | 5 (2,0%) | 0 (0%) | 5 (2,6%) | |
| - LAM | 3 (1,2%) | 0 (0%) | 3 (1,5%) | |
| - Neumoconiosis | 1 (0,4%) | 0 (0%) | 1 (0,5%) | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa; HAP = hipertensión arterial pulmonar; DAAT = déficit de alfa-1 antitripsina; FPI = fibrosis pulmonar idiopática; NH = neumonitis por hipersensibilidad; enf. = enfermedad; LAM = linfangioleiomiomatosis

Tabla 5. Características pretrasplante de los receptores de trasplante pulmonar: otros datos relevantes

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| N | 269 (100%) | 60 (22,3%) | 209 (77,7%) | - |
| Grupo sanguíneo | | | | |
| - O | 134 (49,8%) | 27 (45,0%) | 107 (51,2%) | 0,279 |
| - A | 111 (41,3%) | 30 (50,0%) | 81 (38,8%) | |
| - B | 18 (6,7%) | 3 (5,0%) | 15 (7,2%) | |
| - AB | 6 (2,2%) | 0 (0,0%) | 6 (2,9%) | |
| Ac. anti-HLA pretrasplante | 32 (11,9%) | 10 (16,7%) | 22 (10,5%) | 0,195 |
| IgG positivo para CMV | 216 (80,3%) | 52 (86,7%) | 164 (78,5%) | 0,159 |
| Tipo de emparejamiento CMV | | | | |
| - Bajo riesgo | 9 (3,3%) | 1 (1,7%) | 8 (3,8%) | 0,354 |
| - Medio riesgo | 216 (80,3%) | 52 (86,7%) | 164 (78,5%) | |
| - Alto riesgo | 44 (16,4%) | 7 (11,7%) | 37 (17,7%) | |
| Puntuación LAS en el momento de inclusión en LE | 33,31 (32,25– 35,48) | 33,18 (32,48 – 34,73) | 33,43 (32,11 – 35,64) | 0,774 |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; AC. = anticuerpos; HLA = antígeno leucocitario humano (complejo mayor de histocompatibilidad); CMV = Citomegalovirus; LAS = Lung Allocation Score; LE = lista de espera.

6.4. Características de los receptores de trasplante pulmonar en el momento del trasplante:

En las tablas 6 y 7 se describen las características de los receptores de TP, mostrándose los datos globales y separados por el tipo de donante que recibieron. Se evidenciaron diferencias significativas en el tiempo en lista de espera, siendo más corto para los trasplantados procedentes de DAC (70,45 [27,97 – 179,33] vs 131,93 [39,79 – 261,10] días; $p = 0,038$), una mayor proporción de trasplantes bipulmonares entre los receptores de DAC (91,7% vs 75,1%; $p = 0,004$), una mayor proporción de uso de inducción entre los receptores del grupo de DAC (96,7% vs 77,5%; $p = 0,001$), y una mayor estancia hospitalaria para los receptores de trasplante con donantes en ME (24,55 [21,41 – 31,49] vs 21,83 [18,66 – 29,35] días; $p = 0,009$). En la tabla 8 se describe la información relativa a la DPI, observando que los pacientes con TP procedentes de DAC tuvieron una significativa mayor proporción de DPI en general (36,7% vs 20,3%; $p = 0,009$), así como una mayor proporción de DPI grado 3 a las 24 horas (13,3% vs 5,3%; $p = 0,032$), a las 48 horas (11,7% vs 3,4%; $p = 0,011$) y a las 72 horas (10,0% vs 3,4%; $p = 0,036$). En la tabla 9 se puede apreciar como los receptores del grupo de DAC tuvieron significativamente mayor proporción de desarrollo de anticuerpos anti-HLA postrasplante (21,7% vs 10,0%; $p = 0,017$), aunque no mayor proporción de desarrollo de anticuerpos anti-HLA donante específicos (5,0% vs 4,3%; $p = 0,819$). Además,

los receptores de TP en ME tuvieron un mayor tiempo de seguimiento (18,17 [8,84 – 38,01] vs 35,37 [14,45 – 59,87] meses; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de las variables estudiadas.

Tabla 6. Características de los receptores de trasplante pulmonar: datos generales del trasplante

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|--|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
| N | 269 (100%) | 60 (22,3%) | 209 (77,7%) | - |
| Edad en el momento del trasplante pulmonar (años) | 59,22 (50,66 – 62,36) | 59,19 (50,22 – 62,59) | 59,22 (51,71 – 62,21) | 0,948 |
| Tiempo en LE (días) | 117,86 (35,29 – 256,19) | 70,45 (27,97 – 179,33) | 131,93 (39,79 – 261,10) | 0,038 |
| Peso en el trasplante (kgs) | 68,47 ± 13,27 | 68,28 ± 13,79 | 68,52 ± 13,14 | 0,906 |
| IMC en el trasplante (kg/m²) | 24,72 ± 3,82 | 24,66 ± 3,93 | 24,74 ± 3,80 | 0,889 |
| Trasplante en situación de preferencia nacional | 8 (3,0%) | 1 (1,7%) | 7 (3,3%) | 0,689 |
| Tipo de trasplante | | | | |
| - Unipulmonar | 57 (21,2%) | 5 (8,3%) | 52 (24,9%) | 0,004 |
| - Bipulmonar | 212 (78,8%) | 55 (91,7%) | 157 (75,1%) | |
| Tipo de emparejamiento CMV | | | | |
| - Bajo riesgo | 9 (3,3%) | 1 (1,7%) | 8 (3,8%) | 0,354 |
| - Medio riesgo | 216 (80,3%) | 52 (86,7%) | 164 (78,5%) | |
| - Alto riesgo | 44 (16,4%) | 7 (11,7%) | 37 (17,7%) | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; LE = lista de espera; IMC = índice de masa corporal; kgs = kilogramos; m²: metro cuadrado; CMV = Citomegalovirus

Tabla 7. Características de los receptores de trasplante pulmonar: datos relacionados con la cirugía

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|--|---------------------------|----------------------------|--------------------------|----------|
| N | 269 (100%) | 60 (22,3%) | 209 (77,7%) | - |
| Pulmones en <i>ex vivo</i> | 6 (2,2%) | 2 (3,3%) | 4 (1,9%) | 0,618 |
| Uso de ECMO durante la IQ | 35 (13,0%) | 30 (14,4%) | 5 (8,3%) | 0,222 |
| Tiempo de cirugía (minutos) | 296,5 (234,25 – 335) | 282,5 (240,75 – 322,25) | 300 (248,5 – 340) | 0,109 |
| Tiempos isquemia fría 1º pulmón (minutos) | 273,5 (227,5 – 310,75) | 275 (240 – 326) | 270 (225 – 310) | 0,343 |
| Tiempos isquemia fría 2º pulmón (minutos) | 380 (342,25 – 440) | 389 (355 – 446,5) | 380 (334,75 – 425) | 0,279 |
| Necesidad de transfusión durante la IQ | 174 (64,7%) | 41 (68,3%) | 133 (63,3%) | 0,502 |
| Número de concentrados transfundidos | 2 (1 – 5) | 1 (1 – 5) | 2 (1 – 5) | 0,577 |
| Desarrollo de ac. anti-HLA donante-específicos tras el trasplante | 12 (4,5%) | 13 (5,0%) | 9 (4,3%) | 0,819 |
| Tiempo seguimiento (meses) | 31,76 (13,23 – 54,85) | 18,17 (8,84 – 38,01) | 35,37 (14,45 – 59,87) | < 0,001 |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; ECMO = circulación extracorpórea con oxigenación de membrana; IQ = intervención quirúrgica.

Tabla 8. Características de los receptores de trasplante pulmonar: disfunción primaria del injerto

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|-----------------------------------|--------------|----------------------|-------------|----------|
| N | 269 (100%) | 60 (22,3%) | 209 (77,7%) | - |
| DPI | 64 (24,0%) | 22 (36,7%) | 42 (20,3%) | 0,009 |
| DPI a las 0 horas | | | | |
| - Grado 0 | 216 (81,2%) | 43 (71,7%) | 173 (84,0%) | 0,053 |
| - Grado 1 | 14 (5,3%) | 7 (11,7%) | 7 (3,4%) | |
| - Grado 2 | 9 (3,4%) | 2 (3,3%) | 7 (3,4%) | |
| - Grado 3 | 27 (10,2%) | 8 (13,3%) | 19 (9,2%) | |
| DPI a las 24 horas | | | | |
| - Grado 0 | 212 (80,3%) | 41 (68,3%) | 171 (83,8%) | 0,043 |
| - Grado 1 | 23 (8,7%) | 7 (11,7%) | 16 (7,8%) | |
| - Grado 2 | 11 (4,2%) | 4 (6,7%) | 7 (3,4%) | |
| - Grado 3 | 18 (6,8%) | 8 (13,3%) | 10 (4,9%) | |
| DPI a las 48 horas | | | | |
| - Grado 0 | 215 (82,4%) | 40 (67,8%) | 175 (86,6%) | 0,005 |
| - Grado 1 | 22 (8,4%) | 8 (13,6%) | 14 (6,9%) | |
| - Grado 2 | 11 (4,2%) | 4 (6,8%) | 7 (3,5%) | |
| - Grado 3 | 13 (5,0%) | 7 (11,9%) | 6 (3,0%) | |
| DPI a las 72 horas | | | | |
| - Grado 0 | 226 (86,6%) | 43 (72,9%) | 183 (90,6%) | 0,003 |
| - Grado 1 | 16 (6,1%) | 6 (10,2%) | 10 (5,0%) | |
| - Grado 2 | 7 (2,7%) | 4 (6,8%) | 3 (1,5%) | |
| - Grado 3 | 12 (4,6%) | 6 (10,2%) | 6 (3,0%) | |
| DPI grado 3 a las 0 horas | 28 (10,4%) | 8 (13,3%) | 20 (9,6%) | 0,471 |
| DPI grado 3 a las 24 horas | 19 (7,1%) | 8 (13,3%) | 11 (5,3%) | 0,032 |
| DPI grado 3 a las 48 horas | 14 (5,2%) | 7 (11,7%) | 7 (3,4%) | 0,011 |
| DPI grado 3 a las 72 horas | 13 (4,9%) | 6 (10,0%) | 7 (3,4%) | 0,036 |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; DPI = disfunción primaria del injerto

Tabla 9. Características de los receptores de trasplante pulmonar: datos relacionados con el postoperatorio inmediato y seguimiento posterior

| | Todos | DAC con PRN-A | ME | p |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| N | 269 (100%) | 60 (22,3%) | 209 (77,7%) | - |
| Necesidad de traqueostomía | 17 (6,4%) | 3 (5,1%) | 14 (6,8%) | 0,642 |
| Tiempo de IOT (días) | 1 (1 – 2) | 1 (1 – 2) | 1 (1 – 3) | 0,223 |
| Tiempo de estancia en UCI (días) | 3,58 (2,54 – 6,91) | 3,66 (2,54 – 6,51) | 3,58 (2,53 – 7,07) | 0,962 |
| Tiempo de estancia en planta (días) | 24,28 (20,67 – 31,01) | 21,83 (18,66 – 29,35) | 24,55 (21,41 – 31,49) | 0,009 |
| Inducción | 220 (81,8%) | 58 (96,7%) | 162 (77,5%) | 0,001 |
| Anticalcineurínico | | | | |
| - Tacrolimus | 251 (94,4%) | 58 (96,7%) | 193 (93,7%) | 0,379 |
| - Ciclosporina | 15 (5,6%) | 2 (3,3%) | 13 (6,3%) | |
| Antimetabolito | | | | |
| - MMF / AMF | 265 (99,6%) | 60 (100%) | 205 (99,5%) | 0,589 |
| - Azatioprina | 1 (0,4%) | 0 (0%) | 1 (0,5%) | |
| Corticoides | 269 (100%) | 60 (100%) | 209 (100%) | - |
| Rechazo agudo celular | 96 (37,8%) | 21 (36,2%) | 75 (38,3%) | 0,776 |
| Grado de rechazo A | | | | |
| - A0 | 158 (62,2%) | 37 (63,8%) | 121 (61,7%) | 0,793 |
| - A1 | 19 (7,5%) | 6 (10,3%) | 13 (6,6%) | |
| - A2 | 58 (22,8%) | 11 (19,0%) | 47 (24,0%) | |
| - A3 | 16 (6,3%) | 3 (5,2%) | 13 (6,6%) | |
| - A4 | 3 (1,2%) | 1 (1,7%) | 2 (1,0%) | |
| Grado de rechazo B | | | | |
| - B0 | 139 (57,4%) | 30 (55,6%) | 109 (58,0%) | 0,165 |
| - B1 | 33 (13,6%) | 4 (7,4%) | 29 (15,4%) | |
| - Bx | 70 (28,9%) | 20 (37,0%) | 50 (26,6%) | |
| Desarrollo de ac. anti-HLA tras el trasplante | 34 (12,6%) | 13 (21,7%) | 21 (10,0%) | 0,017 |
| Desarrollo de ac. anti-HLA donante-específicos tras el trasplante | 12 (4,5%) | 13 (5,0%) | 9 (4,3%) | 0,819 |
| Tiempo seguimiento (meses) | 31,76 (13,23 – 54,85) | 18,17 (8,84 – 38,01) | 35,37 (14,45 – 59,87) | < 0,001 |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; IOT = intubación orotraqueal; UCI = unidad de cuidados intensivos; MMF = micofenolato de mofetilo; AMF = ácido micofenólico; Ac. = anticuerpos; HLA = antígeno leucocitario humano (complejo mayor de histocompatibilidad)

6.5. Desarrollo de disfunción primaria del injerto:

En las tablas 10, 11 y 12 se presenta de forma fraccionada el análisis de regresión logística binaria (es decir, las 3 tablas corresponden a un mismo análisis de regresión separado en diferentes tablas) para el estudio de las variables relacionadas con el desarrollo de DPI. En el análisis univariante diferentes variables resultaron tener alguna relación estadísticamente significativa con el desarrollo de la DPI, como fueron el tipo de donación con DAC con PRN-A (OR = 2,274 [IC 95% 1,218 – 4,249]; $p = 0,010$), la hipertensión pulmonar como enfermedad que condicionó el trasplante (OR = 5,100 [IC 95% 1,382 – 18,822]; $p = 0,014$), el uso de ECMO durante la cirugía del trasplante (OR = 2,209 [IC 95% 1,035 – 4,715]; $p = 0,040$), el número de concentrados de hemáties transfundidos durante la cirugía (OR = 1,268 [IC 95% 1,073 – 1,498]; $p = 0,005$), y el tiempo de la cirugía (OR = 1,003 [IC 95% 1,000 – 1,007]; $p = 0,041$). Sin embargo, en el análisis multivariante solo el tiempo de la cirugía resultó ser un factor de riesgo independiente, aunque muy débil, para el desarrollo de DPI (OR = 1,009 [IC 95% 1,003 – 1,015]; $p = 0,002$).

Tabla 10. Variables de los donantes relacionadas con el desarrollo de disfunción primaria del injerto

| Regresión logística binaria para Disfunción Primaria del Injerto | | | | | | |
|--|-------------|---------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | OR | 95% IC | <i>p</i> | OR | 95% IC | <i>p</i> |
| Tipo donación | | | | | | |
| - ME | Ref. | - | - | - | - | - |
| - DAC con PRN-A | 2,274 | 1,218 – 4,249 | 0,010 | - | - | - |
| Sexo | | | | | | |
| - Mujer | Ref. | - | - | | | |
| - Hombre | 0,840 | 0,478 – 1,475 | 0,543 | | | |
| PaO₂/FiO₂ donante | 1,000 | 0,997 – 1,004 | 0,890 | | | |
| HTA donante | 0,718 | 0,384 – 1,344 | 0,300 | | | |
| Diabetes donante | 1,287 | 0,389 – 4,251 | 0,679 | | | |
| Tabaquismo donante | 0,943 | 0,517 – 1,718 | 0,847 | | | |
| Edad donante | 1,012 | 0,989 – 1,035 | 0,306 | | | |
| Tiempo VM donante | 1,006 | 0,952 – 1,062 | 0,842 | | | |
| Tiempo estancia UCI donante | 1,019 | 0,965 – 1,077 | 0,497 | | | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza; PaO₂ = presión parcial de oxígeno; FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno; HTA; hipertensión arterial; VM = ventilación mecánica; UCI = unidad de cuidados intensivos

Tabla 11. Variables basales de los receptores relacionadas con el desarrollo de disfunción primaria del injerto

| Regresión logística binaria para Disfunción Primaria del Injerto | | | | | | |
|--|-------------|----------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | OR | 95% IC | <i>p</i> | OR | 95% IC | <i>p</i> |
| Sexo | | | | | | |
| - Mujer | Ref. | - | - | | | |
| - Hombre | 0,753 | 0,425 – 1,336 | 0,333 | | | |
| Ac. anti-HLA pretrasplante | 0,704 | 0,276 – 1,795 | 0,463 | | | |
| Enfermedad de base | | | | | | |
| - EPOC | Ref. | - | - | - | - | - |
| - EPID | 1,492 | 0,761 – 2,927 | 0,244 | - | - | - |
| - Bronquiectasias | 1,619 | 0,608 – 4,312 | 0,335 | - | - | - |
| - HAP | 5,100 | 1,382 – 18,822 | 0,014 | - | - | - |
| - Otros | 0,327 | 0,040 – 2,685 | 0,298 | - | - | - |
| - Retrasplante | 0,000 | - | 0,999 | - | - | - |
| IMC en el trasplante | 1,041 | 0,965 – 1,124 | 0,296 | | | |
| Diabetes receptor | 0,734 | 0,265 – 2,034 | 0,553 | | | |
| HTA receptor | 0,449 | 0,181 – 1,118 | 0,085 | | | |
| Dislipemia receptor | 0,938 | 0,508 – 1,732 | 0,839 | | | |
| Tabaquismo pretrasplante | 0,754 | 0,403 – 1,408 | 0,375 | | | |
| Hipertensión pulmonar | 1,490 | 0,823 – 2,695 | 0,188 | | | |
| Puntuación LAS en LE | 1,045 | 0,984 – 1,109 | 0,150 | | | |

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza; HTA; hipertensión arterial; Ac. = anticuerpos; HLA = antígeno leucocitario humano (complejo mayor de histocompatibilidad); EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa; HAP = hipertensión arterial pulmonar; IMC = índice de masa corporal; Kg = kilogramo; m² = metro cuadrado; LAS = Lung Allocation Score; LE = lista de espera.

Tabla 12. Variables de la cirugía de trasplante relacionadas con el desarrollo de disfunción primaria del injerto

| Regresión logística binaria para Disfunción Primaria del Injerto | | | | | | |
|---|--------------------|---------------|----------|----------------------|---------------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | OR | 95% IC | p | OR | 95% IC | p |
| Edad en el momento del trasplante | 0,986 | 0,962 – 1,011 | 0,260 | | | |
| Trasplante en alarma 0 | 1,277 | 0,242 – 6,748 | 0,773 | | | |
| Trasplante bipulmonar | 1,627 | 0,769 – 3,442 | 0,203 | | | |
| ECMO durante IQ | 2,209 | 1,035 – 4,715 | 0,040 | - | - | - |
| Uso de <i>exvivo</i> | 0,629 | 0,072 – 5,481 | 0,674 | | | |
| Transfusiones en la IQ | 1,515 | 0,851 – 2,696 | 0,158 | | | |
| Número de CH en la IQ | 1,268 | 1,073 – 1,498 | 0,005 | - | - | - |
| Isquemia fría 1º pulmón | 1,000 | 0,998 – 1,003 | 0,650 | | | |
| Isquemia fría 2º pulmón | 1,000 | 0,998 – 1,002 | 0,782 | | | |
| Tiempo cirugía | 1,003 | 1,000 – 1,007 | 0,041 | 1,009 | 1,003 – 1,015 | 0,002 |
| Inducción | 2,124 | 0,903 – 4,996 | 0,084 | | | |

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza; ECMO = circulación extracorpórea con oxigenación de membrana; IQ = intervención quirúrgica; CH = concentrados de hematíes.

6.6. Desarrollo de disfunción crónica del injerto:

En la tabla 13 se presenta la prevalencia de DCI tras el TP, no evidenciándose diferencias significativas entre los receptores procedentes de DAC y los de ME. En la figura 19 se representa mediante gráfico de Kaplan-Meier la supervivencia libre de disfunción crónica del injerto según el tipo de donación.

Tabla 13. Prevalencia de disfunción crónica del injerto en el seguimiento del trasplante pulmonar

| Tipo donación | Tiempo tras el trasplante pulmonar | | | | | <i>p</i> |
|---------------|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 12 meses | 24 meses | 36 meses | 48 meses | 60 meses | |
| DAC con PRN-A | 3,9% | 3,9% | 3,9% | 9,5% | 9,5% | 0,212 |
| Donante en ME | 1,1% | 6,6% | 17,7% | 21,8% | 29,3% | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica.

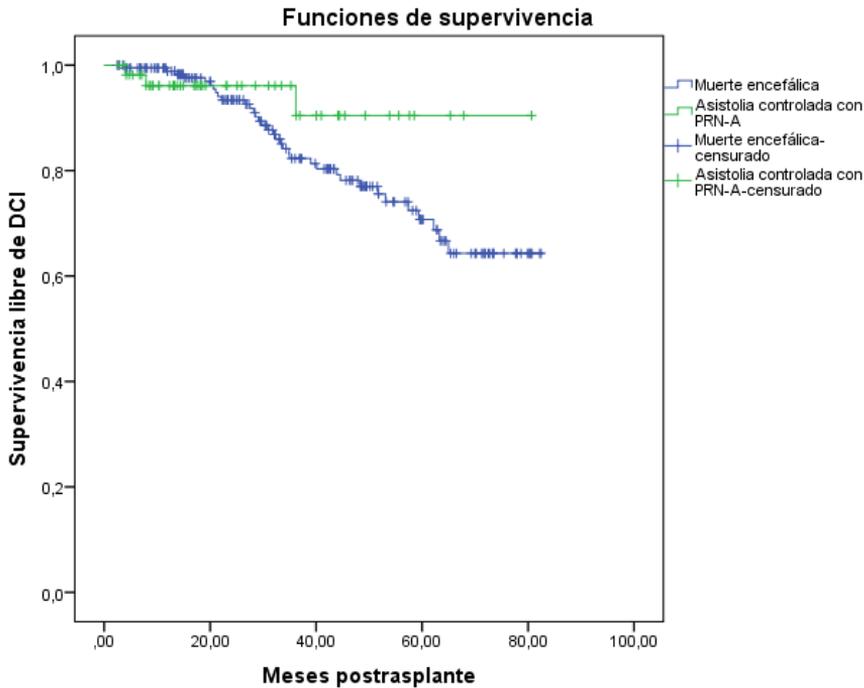


Figura 19. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de disfunción crónica del injerto entre los receptores de donación en asistolia controlada y los receptores de donación en muerte encefálica, no encontrándose diferencias significativas ($p = 0,212$).

En las tablas 14, 15, 16, 17 y 18 se muestra fraccionado el análisis de regresión de Cox para el estudio de variables relacionadas con el desarrollo de DCI (es decir, las 5 tablas corresponden a un mismo análisis de regresión separado en diferentes tablas). En el análisis univariante solo el trasplante bipulmonar demostró ser un factor protector para el desarrollo de DCI (HR = 0,475 [IC95% 0,248 – 0,910]; $p = 0,025$) y el desarrollo de anticuerpos anti-HLA postrasplante un factor de riesgo (HR = 2,910 [IC95% 1,410 – 6,005]; $p = 0,004$). Ambas variables se mantuvieron como factores independientes en el análisis multivariante (HR = 0,473 [IC95% 0,246 – 0,906]; $p = 0,026$ y HR = 2,925

[IC95% 1,417 – 6,037]; $p = 0,004$) respectivamente. En la figura 20 se representa la estimación de riesgo acumulado de desarrollo de DCI de ambos grupos.

Tabla 14. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables del donante relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto

| Regresión de Cox para el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | | | | | | |
|---|-------------|----------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| Tipo donación | | | | | | |
| - ME | Ref. | - | - | | | |
| - DAC con PRN-A | 0,479 | 0,147 – 1,562 | 0,222 | | | |
| Sexo | | | | | | |
| - Mujer | Ref. | - | - | | | |
| - Hombre | 0,702 | 0,365 – 1,349 | 0,288 | | | |
| PaO₂/FiO₂ donante | 1,001 | 0,997 – 1,005 | 0,694 | | | |
| HTA donante | 0,899 | 0,460 – 1,760 | 0,757 | | | |
| Diabetes donante | 0,490 | 0,0,67 – 3,580 | 0,482 | | | |
| Tabaquismo donante | 1,573 | 0,820 – 3,019 | 0,173 | | | |
| Edad donante | 1,013 | 0,987 – 1,039 | 0,334 | | | |
| Tiempo VM donante | 0,998 | 0,907 – 1,098 | 0,963 | | | |
| Tiempo estancia UCI donante | 1,005 | 0,917 – 1,101 | 0,922 | | | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; PaO₂ = presión parcial de oxígeno; FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno; HTA = hipertensión arterial; VM = ventilación mecánica; UCI = unidad de cuidados intensivos.

Tabla 15. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables pretrasplante de los receptores relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto

| Regresión de Cox para el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | | | | | | |
|---|-------------|----------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| Sexo | | | | | | |
| - Mujer | Ref. | - | - | | | |
| - Hombre | 0,867 | 0,452 – 1,665 | 0,668 | | | |
| Ac. anti-HLA pretrasplante | 0,898 | 0,318 – 2,540 | 0,840 | | | |
| Enfermedad de base | | | | | | |
| - EPOC | Ref. | - | - | | | |
| - EPID | 0,788 | 0,338 – 1,599 | 0,509 | | | |
| - Bronquiectasias | 0,574 | 0,165 – 2,002 | 0,384 | | | |
| - HAP | 0,804 | 0,183 – 3,544 | 0,774 | | | |
| - Otros | 0,258 | 0,034 – 1,963 | 0,191 | | | |
| - Retrasplante | 2,283 | 0,296 – 17,622 | 0,429 | | | |
| IMC en el trasplante | 0,993 | 0,915 – 1,079 | 0,874 | | | |
| Diabetes receptor | 0,501 | 0,154 – 1,635 | 0,252 | | | |
| HTA receptor | 0,343 | 0,105 – 1,117 | 0,076 | | | |
| Dislipemia receptor | 1,165 | 0,547 – 2,481 | 0,693 | | | |
| Tabaquismo pretrasplante | 1,277 | 0,620 – 2,631 | 0,508 | | | |
| Hipertensión pulmonar | 1,283 | 0,628 – 2,621 | 0,494 | | | |
| Puntuación LAS en LE | 1,002 | 0,912 – 1,101 | 0,970 | | | |

HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; Ac. = anticuerpos; HLA = antígeno leucocitario humano (complejo mayor de histocompatibilidad); EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa; HAP = hipertensión arterial pulmonar; IMC = índice de masa corporal; kg = kilogramo; m² = metro cuadrado; HTA = hipertensión arterial; LAS = Lung Allocation Score; LE = lista de espera

Tabla 16. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables del procedimiento de trasplante relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto

| Regresión de Cox para el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | | | | | | |
|---|-------------|------------------|----------|---------------|---------------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| Edad en el momento del trasplante | 1,025 | 0,990 – 1,060 | 0,160 | | | |
| Trasplante en alarma 0 | 1,052 | 0,155 – 7,675 | 0,960 | | | |
| Trasplante bipulmonar | 0,475 | 0,248 – 0,910 | 0,025 | 0,473 | 0,246 – 0,906 | 0,024 |
| ECMO durante IQ | 0,996 | 0,388 – 2,553 | 0,993 | | | |
| Uso de <i>ex vivo</i> | 0,048 | 0,000 – 19084,67 | 0,645 | | | |
| Transfusiones en la IQ | 0,924 | 0,447 – 1,790 | 0,816 | | | |
| Número de CH en la IQ | 1,084 | 0,873 – 1,347 | 0,464 | | | |
| Isquemia fría 1º pulmón | 0,997 | 0,993 – 1,000 | 0,086 | | | |
| Isquemia fría 2º pulmón | 1,000 | 0,996 – 1,003 | 0,918 | | | |
| Tiempo cirugía | 0,999 | 0,995 – 1,003 | 0,649 | | | |

HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; ECMO = circulación extracorpórea con oxigenación de membrana; IQ = intervención quirúrgica; CH = concentrados de hemáties

Tabla 17. Análisis de regresión de Cox para el estudio de disfunción primaria del injerto como variable relacionada con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto

| Regresión de Cox para el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | | | | | | |
|---|-------------|----------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| DPI a las 0 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | | | |
| - Grado 1 | 1,014 | 0,243 – 4,234 | 0,985 | | | |
| - Grado 2 | 0,000 | - | 0,976 | | | |
| - Grado 3 | 1,105 | 0,338 – 3,613 | 0,869 | | | |
| DPI a las 24 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | | | |
| - Grado 1 | 1,120 | 0,343 – 3,656 | 0,851 | | | |
| - Grado 2 | 1,385 | 0,329 – 5,826 | 0,657 | | | |
| - Grado 3 | 0,000 | - | 0,972 | | | |
| DPI a las 48 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | | | |
| - Grado 1 | 1,201 | 0,288 – 5,019 | 0,801 | | | |
| - Grado 2 | 0,690 | 0,094 – 5,0057 | 0,715 | | | |
| - Grado 3 | 0,808 | 0,110 – 5,941 | 0,834 | | | |
| DPI a las 72 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | | | |
| - Grado 1 | 0,673 | 0,092 – 4,919 | 0,696 | | | |
| - Grado 2 | 0,000 | - | 0,980 | | | |
| - Grado 3 | 0,777 | 0,106 – 5,689 | 0,804 | | | |

HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; DPI = disfunción primaria del injerto.

Tabla 18. Análisis de regresión de Cox para el estudio de variables postrasplante relacionadas con el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto

| Regresión de Cox para el desarrollo de Disfunción Crónica del Injerto | | | | | | |
|---|-------------|---------------|----------|---------------|---------------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| Tiempo de IOT | 1,050 | 0,961 – 1,148 | 0,281 | | | |
| Estancia en UCI | 1,000 | 0,982 – 1,019 | 0,962 | | | |
| Estancia hospitalaria | 1,011 | 0,996 – 1,027 | 0,159 | | | |
| Traqueostomía | 0,931 | 0,224 – 3,870 | 0,921 | | | |
| Rechazo agudo | 1,405 | 0,728 – 2,710 | 0,310 | | | |
| Inducción | 0,715 | 0,360 – 1,421 | 0,338 | | | |
| Ac. anti-HLA postrasplante | 2,910 | 1,410 – 6,005 | 0,004 | 2,925 | 1,417 – 6,037 | 0,004 |
| Ac. anti-HLA postrasplante donante específicos | 1,818 | 0,559 – 5,918 | 0,321 | | | |

HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; IOT = intubación orotraqueal; UCI = unidad de cuidados intensivos; Ac. = anticuerpos; HLA = antígeno leucocitario humano (complejo mayor de histocompatibilidad)

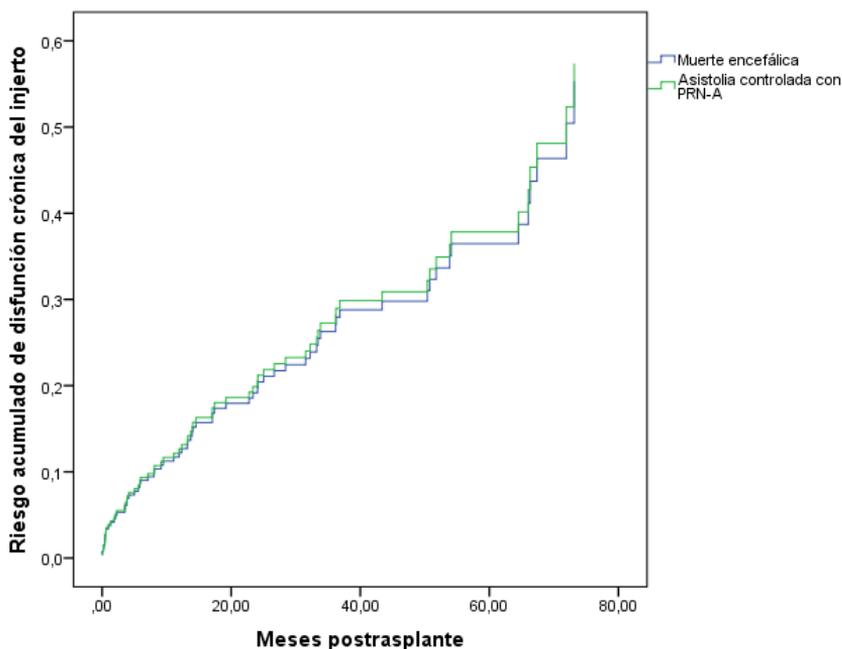


Figura 20. Riesgo acumulado de disfunción crónica del injerto entre los receptores de donación en asistolia controlada y los receptores de donación en muerte encefálica

6.7. Supervivencia tras el trasplante:

En la tabla 19 se muestran los datos de supervivencia de los receptores de TP según el tipo de donante que recibieron, no evidenciándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,909$). En la figura 21 se representa mediante gráfico de Kaplan-Meier la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar según el tipo de donación (ME vs DAC). En la tabla 20 se representan las causas de fallecimiento según el tipo de donante que recibieron, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,503$)

Tabla 19. Supervivencia tras el trasplante pulmonar según tipo de donante

| Tiempo postrasplante | Tiempo tras el trasplante pulmonar | | | | | <i>p</i> |
|----------------------|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 12 meses | 24 meses | 36 meses | 48 meses | 60 meses | |
| DAC con PRN-A | 91,0% | 81,0% | 72,9% | 68,7% | 68,7% | 0,909 |
| Donante en ME | 87,7% | 81,4% | 76,6% | 75,0% | 69,7% | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica

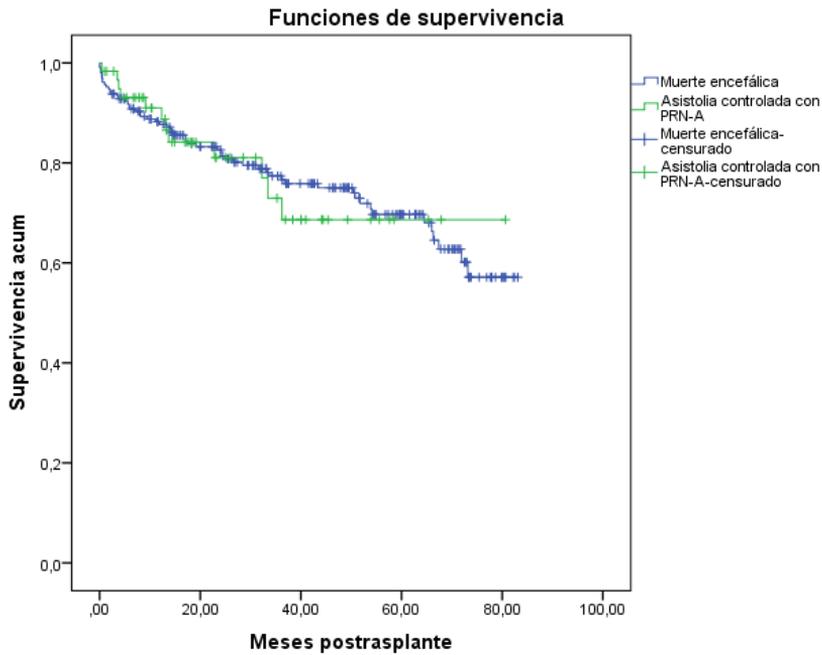


Figura 21. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia tras el trasplante pulmonar según el tipo de donante que recibieron, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,909$).

Tabla 20. Causas de fallecimiento entre los receptores de trasplante pulmonar según el tipo de donación

| | DAC con PRN-A | Donante en ME | p |
|--|----------------------|----------------------|----------|
| Total | 12 | 56 | - |
| DPI | 0 (0%) | 3 (5,4%) | 0,503 |
| Shock hemorrágico | 0 (0%) | 2 (3,6%) | |
| Complicaciones neurológicas | 0 (0%) | 6 (10,7%) | |
| Shock séptico | 1 (8,3%) | 6 (10,7%) | |
| Complicaciones abdominales | 1 (8,3%) | 1 (1,8%) | |
| Rechazo mediado por anticuerpos | 0 (0%) | 2 (3,6%) | |
| COVID-19 | 3 (25,0%) | 5 (8,9%) | |
| Infecciones no COVID-19 | 3 (25,0%) | 10 (17,9%) | |
| Neoplasia | 3 (25,0%) | 7 (12,5%) | |
| DCI | 0 (0%) | 6 (10,7%) | |
| Otros | 1 (8,3%) | 8 (14,3%) | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; DPI = disfunción primaria del injerto; COVID-19 = enfermedad por SARS-CoV-2; DCI = disfunción crónica del injerto.

En las tablas 21, 22, 23 y 24 se presenta el análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables relacionadas con la supervivencia de los receptores de TP (es decir, las 4 tablas corresponden a un mismo análisis de regresión separado en diferentes tablas). En el análisis univariante, demostraron ser variables relacionadas con la supervivencia la edad del donante (HR = 1,027 [IC95% 1,006 – 1,049]; $p = 0,013$), la puntuación de LAS en el momento de inclusión en lista de espera (HR = 1,052 [IC95% 1,016 – 1,089]; $p = 0,005$), la edad del receptor en el momento del trasplante (HR = 1,033 [IC95% 1,004 – 1,062]; $p = 0,023$), el trasplante bipulmonar (HR = 0,041 [IC95% 0,247 – 0,650]; $p < 0,001$), el número de concentrados de hematíes transfundidos durante la cirugía (HR = 1,175 [IC95% 1,039 – 1,329]; $p = 0,010$)

y la necesidad de traqueostomía tras el trasplante (HR = 2,222 [IC95% 1,058 – 4,664]; $p = 0,035$). Además, también resultó ser un factor de riesgo la aparición de disfunción primaria de injerto grado 3 a las 0 horas (HR = 2,419 [IC95% 1,253 – 4,668]; $p = 0,008$), a las 24 horas (HR = 3,324 [IC95% 1,557 – 7,099]; $p = 0,002$), a las 48 horas (HR = 3,130 [IC95% 1,324 – 7,404]; $p = 0,009$) y las 72 horas (HR = 3,195 [IC95% 1,359 – 7,509]; $p = 0,008$). Sin embargo, ninguna variable se mantuvo estadísticamente significativa en el análisis multivariante.

Tabla 21. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables del donante relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar

| Regresión de Cox para supervivencia | | | | | | |
|--|-------------|---------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| Tipo donación | | | | | | |
| - ME | Ref. | - | - | | | |
| - DAC con PRN-A | 1,037 | 0,552 – 1,949 | 0,909 | | | |
| Sexo | | | | | | |
| - Mujer | Ref. | - | - | | | |
| - Hombre | 1,132 | 0,700 – 1,832 | 0,613 | | | |
| PaO₂/FiO₂ donante | 0,999 | 0,995 – 1,002 | 0,331 | | | |
| HTA donante | 0,859 | 0,513 – 1,439 | 0,564 | | | |
| Diabetes donante | 1,236 | 0,449 – 3,405 | 0,682 | | | |
| Tabaquismo donante | 1,408 | 0,862 – 2,300 | 0,172 | | | |
| Edad donante | 1,027 | 1,006 – 1,049 | 0,013 | - | - | - |
| Tiempo VM donante | 0,988 | 0,930 – 1,050 | 0,699 | | | |
| Tiempo estancia UCI donante | 1,003 | 0,947 – 1,062 | 0,920 | | | |

DAC = donación en asistolia controlada; PRN-A = perfusión regional normotérmica abdominal; ME = muerte encefálica; HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; PaO₂ = presión parcial de oxígeno; FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno; HTA = hipertensión arterial; VM = ventilación mecánica; UCI = unidad de cuidados intensivos

Tabla 22. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables pretrasplante del receptor relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar

| Regresión de Cox para supervivencia | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|---------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| Sexo | | | | | | |
| - Mujer | Ref. | - | - | | | |
| - Hombre | 1,158 | 0,701 – 1,915 | 0,567 | | | |
| Ac. anti-HLA pretrasplante | 0,505 | 0,325 – 1,740 | 0,505 | | | |
| Enfermedad de base | | | | | | |
| - EPOC | Ref. | - | - | | | |
| - EPID | 1,272 | 0,738 – 2,195 | 0,387 | | | |
| - Bronquiectasias | 0,729 | 0,273 – 1,946 | 0,528 | | | |
| - HAP | 0,986 | 0,293 – 3,321 | 0,982 | | | |
| - Otros | 0,701 | 0,208 – 2,361 | 0,566 | | | |
| - Retrasplante | 0,000 | - | 0,968 | | | |
| IMC en el trasplante | 1,004 | 0,952 – 1,070 | 0,896 | | | |
| Diabetes receptor | 0,608 | 0,244 – 1,515 | 0,285 | | | |
| HTA receptor | 0,709 | 0,352 – 1,431 | 0,338 | | | |
| Dislipemia receptor | 1,324 | 0,732 – 2,395 | 0,353 | | | |
| Tabaquismo pretrasplante | 1,461 | 0,823 – 2,596 | 0,196 | | | |
| Hipertensión pulmonar | 0,986 | 0,601 – 1,616 | 0,954 | | | |
| Tipo emparejamiento CMV | | | | | | |
| - Bajo riesgo | Ref. | - | - | | | |
| - Medio riesgo | 1,201 | 0,293 – 4,926 | 0,799 | | | |
| - Alto riesgo | 1,111 | 0,243 – 5,073 | 0,892 | | | |
| Puntuación LAS en LE | 1,052 | 1,016 – 1,089 | 0,005 | - | - | - |

HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; Ac. = anticuerpos; HLA = antígeno leucocitario humano (complejo mayor de histocompatibilidad); EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID = enfermedad pulmonar intersticial difusa; HAP = hipertensión arterial pulmonar; IMC = índice de masa corporal; kg = kilogramo; m² = metro cuadrado; HTA = hipertensión arterial; CMV = Citomegalovirus; LAS = Lung Allocation Score; LE = lista de espera.

Tabla 23. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables de la cirugía relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar

| Regresión de Cox para supervivencia | | | | | | |
|--|-------------|---------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| Edad en el momento del trasplante | 1,033 | 1,004 – 1,062 | 0,023 | - | - | - |
| Trasplante en alarma 0 | 2,661 | 0,967 – 7,322 | 0,058 | | | |
| Trasplante bipulmonar | 0,401 | 0,247 – 0,650 | < 0,001 | - | - | - |
| ECMO durante IQ | 1,668 | 0,911 – 3,056 | 0,098 | | | |
| Uso de <i>ex vivo</i> | 1,779 | 0,433 – 7,314 | 0,424 | | | |
| Transfusiones en la IQ | 0,955 | 0,582 – 1,565 | 0,854 | | | |
| Número de CH en la IQ | 1,175 | 1,039 – 1,329 | 0,010 | - | - | - |
| Isquemia fría 1º pulmón | 1,000 | 0,998 – 1,002 | 0,948 | | | |
| Isquemia fría 2º pulmón | 1,001 | 1,000 – 1,003 | 0,097 | | | |
| Tiempo cirugía | 0,008 | 0,995 – 1,001 | 0,112 | | | |

HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; ECMO = circulación extracorpórea con oxigenación de membrana; IQ = intervención quirúrgica; CH = concentrados de hemáties.

Tabla 24. Análisis de regresión de Cox para el estudio de las variables postrasplante del receptor relacionadas con la supervivencia de los receptores de trasplante pulmonar

| Regresión de Cox para supervivencia | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|---------------|----------|---------------|--------|----------|
| | Univariante | | | Multivariante | | |
| | HR | 95% IC | <i>p</i> | HR | 95% IC | <i>p</i> |
| DPI a las 0 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | - | - | - |
| - Grado 1 | 0,662 | 0,161 – 2,723 | 0,568 | - | - | - |
| - Grado 2 | 0,601 | 0,083 – 4,363 | 0,615 | - | - | - |
| - Grado 3 | 2,419 | 1,253 – 4,668 | 0,008 | - | - | - |
| DPI a las 24 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | - | - | - |
| - Grado 1 | 1,634 | 0,738 – 3,614 | 0,226 | - | - | - |
| - Grado 2 | 0,466 | 0,064 – 3,393 | 0,451 | - | - | - |
| - Grado 3 | 3,324 | 1,557 – 7,099 | 0,002 | - | - | - |
| DPI a las 48 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | - | - | - |
| - Grado 1 | 2,666 | 1,252 – 5,679 | 0,011 | - | - | - |
| - Grado 2 | 1,066 | 0,258 – 4,411 | 0,930 | - | - | - |
| - Grado 3 | 3,130 | 1,324 – 7,404 | 0,009 | - | - | - |
| DPI a las 72 horas | | | | | | |
| - Grado 0 | Ref. | - | - | - | - | - |
| - Grado 1 | 2,021 | 0,804 – 5,082 | 0,135 | - | - | - |
| - Grado 2 | 0,031 | 0,492 – 8,393 | 0,328 | - | - | - |
| - Grado 3 | 3,195 | 1,359 – 7,509 | 0,008 | - | - | - |
| Tiempo de IOT | 1,051 | 0,995 – 1,111 | 0,077 | | | |
| Estancia en UCI | 1,003 | 0,005 – 1,011 | 0,491 | | | |
| Estancia hospitalaria | 1,010 | 0,995 – 1,024 | 0,197 | | | |
| Traqueostomía | 2,222 | 1,058 – 4,664 | 0,035 | - | - | - |

| | | | | | | |
|---|-------|----------------|-------|--|--|--|
| Rechazo agudo | 1,062 | 0,622 – 1,1814 | 0,826 | | | |
| Inducción | 0,708 | 0,412 – 1,218 | 0,212 | | | |
| Ac. anti-HLA postrasplante | 1,372 | 0,734 – 2,562 | 0,321 | | | |
| Ac. anti-HLA postrasplante donante específicos | 1,245 | 0,453 – 3,423 | 0,671 | | | |
| DCI | 1,672 | 0,898 – 3,112 | 0,105 | | | |

HR = Hazard Ratio; IC = intervalo de confianza; DPI = disfunción primaria del injerto; IOT = intubación orotraqueal; UCI = unidad de cuidados intensivos; Ac. = anticuerpos; HLA = antígeno leucocitario humano (complejo mayor de histocompatibilidad); DCI = disfunción crónica del injerto;

7. Discusión

7.1. Características de los donantes

Desde el inicio de los programas de asistolia, este tipo de donación ha ido creciendo con el paso del tiempo sin todavía alcanzar meseta, y en los últimos años ha supuesto hasta un 30% de los donantes españoles según la ONT. Uno de los aspectos relevantes en la evolución de cualquier trasplante es la calidad de los donantes. Debido al desbalance entre número de donantes y los potenciales receptores de trasplante en los últimos años se han ido expandiendo los criterios de aceptación del donante pulmonar, en especial en lo que respecta a la edad. Sin duda, la edad de los donantes es una de las variables más características de nuestra serie, superando en mucho a las series nacionales e internacionales. Así, la media de edad de nuestros DAC fue de $54,58 \pm 13,73$ años, y por lo tanto, significativamente mayor que la edad de los donantes globales del registro internacional del ISHLT cuya mediana de edad para los DAC pulmonares fue de 40 (24 – 52) años [54].

El incremento de la edad de los donantes pulmonares es una constante en todos los programas, aunque la diferencia en nuestro caso es muy destacable. Según los datos del registro internacional de ISHLT, la edad de los donantes ha ido progresivamente en aumento a lo largo de las últimas décadas. Así, la mediana de edad de los donantes en el periodo 01/01/1992 – 31/12/2000 fue de 30 (15 – 54) años, subiendo en el periodo 01/01/2001 – 31/12/2009 a 37

(16 – 60) años, y siendo en el último periodo registrado 01/01/2010 – 30/06/2018 de 40 (17 – 65) años [87].

Esta elevada media de edad de nuestros donantes pulmonares de DAC demuestra que no hemos realizado ninguna selección positiva o sesgo de selección, de forma que nuestros resultados y cifras de edad son la realidad de nuestra clínica diaria y pueden ser trasladados y reproducidos en otros centros. Asimismo, debe destacarse que se han incluido todos los casos de donación pulmonar de DAC desde el inicio de nuestro programa, con lo cual no se han excluido los casos realizados durante la curva de aprendizaje. De hecho, hasta un 48,3% de los DAC tuvieron una edad mayor de 60 años, e incluso la proporción de pacientes mayores de 70 años fue significativamente mayor que los donantes en ME.

Por otro lado, según los datos del registro internacional ISHLT, en el último periodo de 01/01/2010 – 30/06/2018 solo un 12,1% de los donantes tuvieron antecedente de tabaquismo, mientras que en nuestro grupo de DAC el 26,7% eran fumadores en el momento de la donación o habían sido fumadores en el pasado, siendo esta cifra similar al 27,2% de los donantes pulmonares eficaces usados con antecedentes de tabaquismos en España según el informe anual de donación y trasplante pulmonar de la ONT [19].

En lo que respecta a los factores de riesgo cardiovascular de los donantes, según ISHLT, en el último periodo de 01/01/2010 – 30/06/2018 hasta un 7,2%

de los donantes tenían diagnóstico de diabetes y un 24,0% de HTA sistémica. Aunque nuestro grupo de DAC tenía valores similares de diabetes (6,7%), tuvieron una mayor frecuencia de HTA sistémica con un 35%.

En lo referente al tiempo de estancia en UCI, según datos de la ONT, en el año 2021 la mediana de estancia en UCI de todos los donantes pulmonares fue de 48 (36 – 60) horas, mientras que para los DAC, según este mismo registro, fue de 6 (4 – 13) días. Por otro lado, la mediana de tiempo de intubación de los donantes pulmonares en España fue de 46 (37 – 73) horas, mientras que para los donantes pulmonares de DAC según ONT en 2021 fue de 7 (4 – 13) días. En este sentido, nuestros resultados ponen de manifiesto datos similares a los de la ONT, con un tiempo de estancia en UCI de 6,57 días y 6,65 días de ventilación mecánica para los DAC.

Estas cifras de estancia en UCI de casi 1 semana antes de proceder a la adecuación/limitación del esfuerzo terapéutico (LET) ponen de manifiesto que en todos los casos se aseguró la futilidad del tratamiento, y que en modo alguno se realizaron limitaciones de terapia de soporte vital de forma precoz sin disponer de evidencia suficiente de un pronóstico pésimo para el paciente. En nuestra serie se incluyeron varios casos de donantes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que ingresaban en UCI para LET y posterior donación de órganos, teniendo una estancia en UCI y de ventilación mecánica de menos de

24 horas. Sin estos pacientes, la estancia media probablemente se incrementaría de forma muy notable.

Por lo tanto, cabe destacar que, cuando se comparan las características de nuestros DAC con respecto a lo descrito en la bibliografía, se trata de donantes con mayor edad, mayor frecuencia de HTA y tabaquismo, y estancias cercanas a la semana de ingreso en UCI y necesidad de ventilación mecánica, a pesar de lo cual en el momento de la donación tienen gasometrías superiores a los 400 de PaO₂/FiO₂ y que conducen a resultados similares a los donantes estándar de ME. Nuestro programa se beneficia de una elevada tasa de donación de órganos en nuestra comunidad autónoma (superior a 70 donantes pmp de forma habitual) y en las comunidades vecinas, que en modo alguno es habitual. Asimismo, nuestros DAC pulmonares se han beneficiado del exquisito cuidado y tratamiento administrado por los equipos de Medicina Intensiva y Coordinación de Trasplante con experiencia en la donación, tal y como se demostró en publicaciones previas con donantes en ME [88]. Una correcta y personalizada selección de estos donantes por los equipos de trasplante ha permitido la realización de TP con pulmones con criterios extendidos y exitosos resultados similares a los obtenidos del estándar en ME.

7.2. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante de órganos abdominales

La DAC ha supuesto también un importante beneficio para los programas de trasplante hepático y renal, consiguiendo un mayor número de donantes eficaces. Sin embargo, diferentes estudios han puesto de manifiesto que la realización de trasplantes de hígado y riñón procedentes de DAC en los que durante el proceso de extracción se usó PRN-A tiene algunos beneficios cuando se compara con la realización de trasplantes de estos órganos con extracción súper rápida.

La primera experiencia española en este sentido fue reportada por Miñambres y cols. en el año 2017 con pacientes trasplantados en el HUMV [65]. Se incluyeron 27 DAC entre septiembre de 2014 y septiembre de 2016 en quienes se había utilizado PRN-A, y que permitieron la realización de 37 trasplantes renales, 11 trasplantes hepáticos, 6 trasplantes bipulmonares y 1 trasplante pancreático. En lo que respecta a los 37 receptores de trasplante de riñón procedentes de DAC con PRN-A, se compararon con 36 receptores de donantes de ME del mismo periodo y de las mismas características, no hallando diferencias en los parámetros estudiados, con supervivencias similares. Los 11 receptores de trasplante hepático se compararon con otros 19 receptores procedentes de donantes en ME y, de la misma manera, los resultados de ambos grupos fueron similares.

A nivel hepático, una de las principales preocupaciones con los DAC con extracción rápida era la aparición de complicaciones isquémicas de la vía biliar. En esta línea, investigadores del Reino Unido compararon los resultados de 43 trasplantes hepáticos realizados con DAC con PRN-A con un grupo control de 187 trasplantados hepáticos de 2 hospitales en cuyos donantes de DAC no se había usado PRN-A. El uso de la PRN-A demostró una significativa reducción de la disfunción precoz del órgano (12% en PRN-A vs 32% en no-PRN-A; $p = 0,0076$), de la pérdida del injerto a los 30 días (2% en PRN-A vs 12% en no-PRN-A; $p = 0,0559$), incidencia de colangiopatía isquémica (0% en el grupo de PRN-A vs 27% en el grupo de no-PRN-A; $p < 0,0001$), y menor incidencia de las estenosis de las anastomosis (7% en PRN-A vs 27% en no-PRN-A; $p = 0,0041$) [66].

Un estudio similar fue llevado a cabo con un diseño multicéntrico en España, en el que se compararon 545 trasplantes hepáticos procedentes de DAC con PRN-A con 258 trasplantados procedentes de DAC con extracción rápida, y nuevamente los receptores con PRN-A tuvieron significativamente menos complicaciones isquémicas de la vía biliar, menos pérdidas del injerto y mejor supervivencia en general [67].

En lo que respecta al trasplante renal, un estudio multicéntrico también español incluyó 865 trasplantes de riñón con DAC con uso de PRN-A y los comparó con 1437 trasplantes renales con DAC con extracción rápida entre

2012 y 2018 [69]. No se encontraron diferencias en términos de disfunción primaria ($p = 0,261$) y mortalidad al año ($p = 0,111$). Sin embargo, la realización de trasplantes con extracción rápida se asoció a un mayor riesgo de pérdida de función del injerto de forma diferida (OR = 1,97; 95% IC 1,43 – 2,72; $p < 0,001$) y a una mayor pérdida del injerto al año del trasplante (OR = 1,77; 95% IC 1,01 – 3,17; $p = 0,034$).

En este sentido, un reciente metaanálisis concluyó que la DAC con PRN-A aportaba significativos beneficios sobre la evolución de los injertos hepáticos y, aunque aparentemente también para los injertos renales, se precisan todavía de más estudios [74].

Aunque el objetivo del presente estudio es la evaluación de los injertos pulmonares con esta técnica de donación, la bibliografía disponible pone de manifiesto que el uso de PRN-A en la DAC tiene importantes beneficios sobre los receptores de trasplante renal y, sobre todo, de los receptores hepáticos. Una de las críticas realizadas a la PRN-A es que no ha demostrado en un ensayo randomizado su superioridad respecto a la extracción súper rápida en trasplantes de órganos abdominales de DAC. Sin embargo, dada la evidencia actual, es impensable la realización de este estudio porque los equipos que actualmente utilizan PRN-A no se plantean variar a la técnica súper rápida [89].

Por lo tanto, ante la evidencia mostrada de que la evolución de los injertos pulmonares es similar al estándar de donación en ME, los equipos de TP deberán adaptarse a esta necesidad de mayor uso de PRN-A en la obtención de órganos abdominales debido a sus mejores resultados.

7.3. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: datos generales

Este se trata del estudio que hasta la fecha ha evaluado mayor número de receptores de TP procedentes de DAC en quienes se ha realizado una extracción combinada de pulmones y extracción de órganos abdominales con PRN-A, y pone de manifiesto que los resultados de los eventos más relevantes del receptor de TP, como son la DCI y la supervivencia, son similares a los de los TP procedentes de donantes en ME.

La extracción combinada de órganos abdominales y torácicos es posible en DAC usando PRN-A. Sin embargo, este procedimiento incrementa su complejidad en el manejo del donante. Este método de donación puede teóricamente generar daños sobre los injertos por tener diferentes temperaturas. Los órganos abdominales pueden sufrir daños debido a la caída de flujo en el ECMO con el clampaje de la vena cava o debido a sangrados

durante la cirugía. Por todo ello, el procedimiento debe ser llevado a cabo por un equipo con experiencia en la donación de órganos.

Aunque la extracción pulmonar con técnica rápida y extracción abdominal con PRN-A fue descrita por primera vez en 2014 [72, 77], pocos estudios han descrito los resultados de los TP con este tipo de donación. La mayor experiencia hasta la fecha publicada procedía de nuestro propio equipo de trasplante, reportando la evolución de 21 receptores de TP procedentes de DAC con extracción abdominal con PRN-A, comparando los resultados con 41 controles cuyo donante era de ME, demostrando que la supervivencia a los 6 meses era similar y que los receptores de trasplante hepático tenían también una buena evolución [70]. Hasta la publicación de un reciente metaanálisis [74], tan solo 8 casos más de TP habían sido reportados en 4 publicaciones diferentes (1 caso por Butler y cols. en 2014, otro de Oniscu y cols. en 2014, 3 de Caralt en 2019 y otros 3 de Palleschi en 2019) [75–78]. Sin embargo, ninguno de esos estudios había evaluado correctamente la DPI según los criterios de ISHLT, la incidencia de rechazos agudos, la incidencia de DCI, ni la supervivencia de forma adecuada, como sí se ha realizado en este trabajo. Recientemente Tanaka y cols. reportaron su experiencia con 14 TP con extracción rápida abdominal y torácica con respecto a 14 TP con extracción abdominal con PRN-A con similares resultados [90].

En lo que respecta a la presente investigación, es importante destacar que el periodo de estudio incluye todo el programa de donación en asistolia de nuestro centro y, por lo tanto, incluye toda la curva de aprendizaje en este tipo de donación. Generalmente, la implementación de cualquier técnica nueva requiere de un proceso de aprendizaje que puede tener un impacto sobre los resultados clínicos obtenidos. Sin embargo, los resultados del presente estudio ponen de manifiesto evoluciones similares a las obtenidas de la donación estándar en ME, y, por consiguiente, sin impacto clínico relevante. La amplia experiencia de los equipos de Medicina Intensiva y Coordinación de Trasplante, así como la experiencia adquirida por los equipos de extracción de Cirugía Torácica en otro tipo de donaciones, pueden haber tenido un impacto beneficioso en la implementación de esta nueva técnica que permite la preservación de los órganos abdominales con mejores resultados postrasplante, y tal y como demuestran nuestros datos, no perjudicando a los receptores pulmonares si la técnica de extracción simultánea se realiza con equipos competentes y experimentados.

Otro dato relevante y a tener muy en cuenta es la amplia tasa de utilización de órganos con esta técnica de donación. En la experiencia previa publicada en 2019 en nuestro centro [70], de un total de 19 DAC se llegaron a realizar 16 trasplantes hepáticos y 21 trasplantes pulmonares (5 unipulmonares y 16 bipulmonares). En el presente estudio, de los 64 DAC con PRN-A se acabaron utilizando 60 donantes pulmonares, y los 4 donantes

excluidos fueron por evaluación macroscópica y la presencia de una lesión tumoral, que son motivos frecuentes de rechazo del injerto en el momento de la extracción. Los 60 donantes pulmonares acabaron condicionando la realización de 55 trasplantes bipulmonares y 5 trasplantes unipulmonares en nuestro centro, cediéndose otros 5 injertos unipulmonares a otros centros de TP que no fueron incluidos en el presente estudio. Además, de los 60 DAC del presente estudio se realizaron 46 trasplantes hepáticos y se realizó extracción renal en 54 casos (90%).

Según nuestros resultados, no se encontraron diferencias significativas entre las características de los receptores de TP antes del trasplante entre los que recibieron los pulmones de un DAC o de un donante en ME, por lo que ambos grupos eran comparables. En lo que respecta a los resultados tras el trasplante, se pudo evidenciar una significativa diferencia en la proporción de receptores de trasplante bipulmonar, siendo más alta entre los de DAC. Esto probablemente sea debido a cambios en los protocolos de uso interno de la Unidad de Trasplante Pulmonar del HUMV. Aunque siempre se han hecho más trasplantes bipulmonares que unipulmonares en el programa, durante los primeros años era excepcional la realización de trasplantes bipulmonares en receptores mayores de 60 años. En el último periodo, la edad de los receptores de TP en el HUMV ha ido progresivamente en aumento, lo mismo que ocurre en el registro nacional de la ONT, por lo que la proporción de receptores de más de 60 años ha crecido. Sin embargo, diferentes estudios ponen de

manifiesto como los receptores de trasplante unipulmonar tienen mayor riesgo de fibrilación auricular, peor calidad de vida, peor probabilidad de supervivencia cuando aparece bronquiolitis obliterante, mayor riesgo de cáncer en el pulmón nativo, mayor riesgo de progresión de la fibrosis en los trasplantados por EPID, mayor riesgo de rechazo agudo, mayor riesgo de aspergilomas en el pulmón nativo y peor supervivencia que los receptores de trasplante bipulmonar [91–107]. Por todo ello, la evolución del equipo de TP del HUMV ha ido hacia una mayor tendencia en la realización de trasplante bipulmonar en todos los casos, independientemente de la edad u otros factores, realizando por primera vez un 100% de trasplantes bipulmonares en los años 2020 y 2021. Aunque el periodo de selección de los pacientes incluidos en el estudio abarca desde 2015 hasta 2021, los donantes DAC son más recientes en el tiempo que los del grupo de ME como se evidencia en un menor tiempo de seguimiento. Probablemente este hecho de que los donantes de DAC son más recientes coincide con la tendencia del equipo de trasplante del HUMV a una mayor realización de trasplantes bipulmonares, y de ahí la discrepancia entre ambos grupos.

Un hallazgo similar se encuentra en la mayor proporción de receptores de trasplante pulmonar con inducción con basiliximab en el grupo de receptores de DAC. Hasta el 01/04/2016 en el HUMV se hacía inducción con basiliximab solo en casos seleccionados, como los receptores de más de 65 años, los pacientes con insuficiencia renal pretrasplante y en aquellos casos en los que

se preveía una cierta inestabilidad hemodinámica tras la cirugía, como ocurre con frecuencia en los trasplantes por HAP. Diferentes estudios han puesto de manifiesto como la realización de TP con inducción, bien con basiliximab o alemtuzumab, mejora los resultados de supervivencia y DCI [108–114], por lo que desde el 01/04/2016 todos los TP del HUMV se han realizado con inducción con basiliximab. Puesto que los receptores del grupo de DAC son más recientes que los de ME, esta mayor proporción estadísticamente significativa en el uso de inducción podría explicarse por este cambio en el protocolo de inmunosupresión realizado en la fecha indicada.

La prevalencia de anticuerpos anti-HLA fue similar en ambos grupos antes del trasplante. Sin embargo, la incidencia de anticuerpos anti-HLA *de novo* postrasplante fue mayor en los receptores de DAC, aunque no hubo diferencias en la incidencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante, que son los que tienen un riesgo incrementado de producir un rechazo mediado por anticuerpos. De nuevo, un potencial “efecto era de trasplante” debido a un cambio de protocolo en el seguimiento de los pacientes trasplantados de pulmón en el HUMV podría explicar este hecho. Antes del trasplante, todos los receptores deben de tener al menos dos muestras de anticuerpos anti-HLA disponibles, y probablemente por ello no hay diferencias en la prevalencia pretrasplante. Sin embargo, el seguimiento postrasplante de los anticuerpos anti-HLA ha cambiado durante el periodo del estudio: antes del 01/01/2018 se hacía solo seguimiento de los anticuerpos anti-HLA

postrasplante en los casos de sospecha de rechazo mediado por anticuerpos, mientras que, desde esa fecha, y según protocolo, se hace una búsqueda activa de anticuerpos anti-HLA con determinaciones seriadas a los 21 días, 3º, 6º, 9º, 12º y 18º mes, y posteriormente de forma anual. Esta búsqueda más activa en la última época del programa de TP del HUMV y siendo los pacientes de DAC más recientes podría explicar esta mayor frecuencia de anticuerpos anti-HLA.

7.4. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: DPI

Se evidenció un significativo aumento de la proporción de pacientes con DPI en el grupo de pacientes con DAC, sobre todo a expensas de la disfunción grado 3 a las 24, 48 y 72 horas. Sin embargo, esta DPI no parece tener impacto en las variables relacionadas directamente con el postoperatorio inmediato, ya que no hubo diferencias en el tiempo de intubación orotraqueal, ni en el tiempo de estancia en UCI, y, de hecho, los DAC tuvieron significativamente menor estancia hospitalaria total que los receptores con donantes en ME. Pero además y más importante, esta mayor frecuencia de DPI entre los receptores de DAC no tuvo impacto en las variables relevantes a largo plazo como son la DCI y la supervivencia, que fueron similares en ambos grupos. Aunque en el análisis univariante de regresión logística binaria la DAC con

PRN-A resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de DPI con una OR de 2,274, no resultó ser un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante, en el que solo el tiempo de la cirugía quedó como factor de riesgo muy débil con una OR de 1,009.

De cualquier modo, nuestra cifra de DPI de 36,7% en el grupo de DAC es similar a la descrita por otros grupos como el de Avtaar *et al.* en Reino Unido con un 36%, o los datos reportados por Daoud *et al.* de un 37% [115, 116]. Por lo tanto, la significativa diferencia entre DAC y ME en nuestros resultados probablemente se deba más a una baja incidencia de DPI en el grupo de ME (20,3%), inferior a lo esperado respecto a la bibliografía, que a un incremento de riesgo de DPI en el grupo de DAC, que tuvo valores similares o mejores a lo descrito en la bibliografía. De hecho, en lo relativo específicamente al TP con DAC con PRN-A, solo el estudio de Tanaka y *cols.* ha reportado cifras de DPI grado 3 de un 43%, es decir, cifras aún mayores que las evidenciadas en nuestro estudio.

Creemos que las diferencias en la DPI entre los grupos de ME y DAC se producen por la reducida tasa de DPI en el grupo de ME que atribuimos al excelente y exquisito cuidado de nuestros donantes. En realidad, la tasa de DPI grado 3 a las 72 horas (10%) es muy reducida y similar a la descrita por las series internacionales, a pesar de las no ideales características de nuestros

donantes DAC. Tanaka y cols. [90] presentaron en su grupo DAC con PRN-A una tasa de DPI grado 3 a las 72 horas del 25%, muy superior a la nuestra.

Algunos autores han hipotetizado que el tiempo de isquemia caliente desde la retirada del soporte vital hasta la infusión de la solución de preservación pudiera incrementar este riesgo de DPI [117, 118]. Sin embargo, no existe en la actualidad una definición del tiempo aceptado de isquemia caliente para los pulmones. En la práctica clínica, la mayoría de los centros consideran un tiempo funcional de isquemia caliente mayor de 60 minutos para contraindicar la donación pulmonar, pero el límite superior sigue siendo controvertido. Según los datos de trasplante pulmonar procedentes de DAC de ISHLT, el tiempo de isquemia caliente de hasta 60 minutos no tuvo un impacto negativo en la evolución de los receptores de TP. De cualquier modo, el tiempo funcional de isquemia caliente de nuestros receptores fue de 34 minutos de mediana, con un rango intercuartílico de 26-42 minutos, es decir, que el 75% de los pulmones tuvieron menos de 42 minutos de isquemia caliente funcional. Es posible que con un mayor número de trasplantes realizados fuera posible valorar si los trasplantados con tiempos de isquemia caliente funcional muy reducidos tuvieron una menor tasa de DPI o DPI grado 3. Actualmente, no tenemos casuística suficiente en esta tesis para realizar estudios por subgrupos.

En esta línea, un reciente estudio experimental trató de estudiar el impacto del tiempo de isquemia caliente en el perfil biomolecular de 8 donantes pulmonares cuyos injertos fueron conservados en sistema de perfusión *ex vivo* procedentes de DAC y se compararon con 7 donantes pulmonares con criterios extendidos procedentes de ME que también habían sido testados mediante sistema de perfusión *ex vivo* [119]. No se evidenciaron diferencias en la función de los injertos pulmonares durante la perfusión *ex vivo*, aunque se evidenció un incremento de microtrombos y células inflamatorias en los injertos de DAC. El perfil biomolecular demostró una marcada activación endotelial en ambos grupos y la función inicial del injerto en los receptores fue también similar.

Además, puede existir un potencial sesgo en esta variable, ya que desde el 01/01/2017 se ha recogido la DPI de forma prospectiva y registrado en la historia clínica de todos los receptores de TP del HUMV, mientras que antes de esa fecha esta variable era recogida de forma retrospectiva. La recogida de este dato de forma retrospectiva puede tener sus dificultades e infraestimar su incidencia si la descripción radiológica y los cocientes $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no están bien reflejados en la historia clínica. Como ya se ha mencionado, los receptores de DAC son más recientes en el tiempo y es posible que una mayor incidencia de DPI pueda corresponder a que pertenecen a la época en la que la DPI se ha registrado paciente por paciente de forma prospectiva y minuciosa.

Como se ha mencionado, esta DPI no tuvo impacto en los resultados del postoperatorio inmediato ni en los resultados a largo plazo, y ningún paciente en el grupo de DAC fallece por esta causa.

7.5. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: DCI

Uno de los eventos más importantes en la evolución del TP es la aparición de DCI, que es la principal causa de fallecimiento de los receptores de TP a partir del primer año. Tal y como se muestra en los resultados, no hubo diferencias significativas en la prevalencia de DCI. De hecho, a pesar de no alcanzar la significación estadística, parece existir una clara tendencia de menor riesgo de DCI en los receptores de DAC a los 60 meses (5 años) con tan solo un 9,5% respecto al 29,3% de los pacientes del grupo de ME. Debido a que el análisis de Kaplan-Meier para el estudio de DCI puede verse afectado por la pérdida de seguimientos de pacientes fallecidos, se hizo un estudio de regresión de Cox, en el que solo el trasplante bipulmonar permaneció como factor protector independiente de la aparición de DCI, y el desarrollo de anticuerpos anti-HLA postrasplante como factor de riesgo, siendo este desarrollo de aloinmunidad tras el trasplante un conocido factor de riesgo conocido para la aparición de DCI [120–123]. Sin embargo, llama la atención que los anticuerpos anti-HLA donante específicos no fueran un factor de riesgo

independiente para el desarrollo de DCI, aunque una baja prevalencia de estos anticuerpos pudiera explicar este hecho por falta de potencia estadística.

De cualquier modo, la prevalencia de DCI a los 5 años es significativamente más baja que la descrita en la bibliografía, ya que según datos de ISHLT, afecta en forma de bronquiolitis obliterante al 53% de los receptores de TP, es decir, 5 veces más que la prevalencia de DCI a los 5 años de los pacientes de DAC de nuestro estudio [124]. Por tanto, estos datos refuerzan nuestro mensaje de que los dispositivos ECMO aplicados a los DAC y su hipotética transferencia de calor de abdomen a pulmón no deterioran ni perjudican a los injertos pulmonares a largo plazo.

7.6. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: supervivencia

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los receptores de DAC y ME en lo que respecta a la supervivencia, ni en las causas de fallecimiento. Aunque algunas variables resultaron ser significativas en el estudio univariante, ninguna de ellas permaneció significativa en el estudio multivariante, por lo que ninguna explicaría de forma independiente el riesgo de fallecimiento tras el TP. De cualquier modo, nuestros resultados evidencian mejores resultados de supervivencia global que los descritos en la

literatura: según ISHLT, la supervivencia de los receptores de TP es de 85% al año y 59% a los 5 años [124, 125]. Los resultados de nuestros DAC fueron claramente superiores, con una supervivencia de 91% al año y 68,7% a los 5 años.

7.7. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: uso de sistema de perfusión *ex vivo*

Los sistemas de perfusión pulmonar *ex vivo* han permitido a lo largo de la última década realizar cientos de TP con injertos que en otras circunstancias hubieran sido rechazados para la donación. Estos dispositivos, cada vez más sofisticados y que permiten incluso el transporte de órganos, permiten realizar una preservación, optimización y reevaluación de algunos injertos pulmonares que por sus características son considerados válidos para la donación, pero que por diferentes motivos no han alcanzado los criterios estándar de aceptabilidad, siendo en la mayoría de las ocasiones el criterio gasométrico de $PaO_2/FiO_2 > 300$ el factor limitante, generalmente por edema [126]. Diferentes estudios han puesto de manifiesto como los TP realizados con órganos acondicionados y evaluados en estos dispositivos tienen resultados similares a los TP con órganos que no han precisado de perfusión *ex vivo* [127]. Desde su adquisición en el año 2017 en el HUMV y puesta en marcha en 2018, se han realizado un total de 7 TP con *ex vivo* de los 163 realizados entre 01/01/2018 y

31/12/2021, es decir, un 4,3%, que supone un bajo porcentaje de todos los TP realizados, probablemente debido a la altísima tasa de donación en la zona norte de España, que lidera la tasa mundial de donación de órganos.

La perfusión pulmonar *ex vivo* se aplica por protocolo a todos los DAC en algunos centros de TP, y han demostrado resultados similares al resto, incluso en donantes con criterios extendidos [128–130]. Sin embargo, un informe de ISHLT reportó que solo un 12% de los DAC habían sido evaluados mediante sistema de perfusión *ex vivo*, teniendo los DAC en general resultados similares a los donantes de ME, por lo que en DAC no parece que sea preciso un uso rutinario de estos dispositivos de perfusión [131]. Sin embargo, sí que se recomienda de forma sistemática su uso en caso de estar disponible para los donantes en asistolia no controlado (tipo II) en quienes la validación de los injertos pulmonares puede ser complicada [132].

Como ya se ha mencionado, solo 7 trasplantes de los realizados en el HUMV desde 2018 se han realizado con *ex vivo*, es decir, un 4,3%. Dentro de nuestro grupo de DAC, solo un 3,3% se realizaron con *ex vivo*. La baja tasa de utilización de *ex vivo* en el grupo de DAC y los buenos resultados en diferentes variables en este grupo de donantes ponen de manifiesto que para la asistolia controlada no es preciso el uso rutinario de este sistema de preservación y debe ser reservado solo para los casos seleccionados en los que el injerto genere dudas.

7.8. Donación en asistolia controlada con PRN-A y trasplante pulmonar: perspectiva de futuro

En el campo de la DAC, la principal perspectiva de futuro se está haciendo ya realidad mediante el uso de PRN toraco-abdominal para hacer factible la donación cardíaca, y que de esta manera un mayor número de receptores de trasplante de órganos sólido puedan beneficiarse [133]. Este procedimiento es mucho más complejo aún, implica a un mayor número de profesionales sanitarios y dificulta la validez de los injertos pulmonares por el potencial daño que el flujo retrógrado del dispositivo ECMO pueda generar. En estos casos, el dispositivo de perfusión *exvivo* puede jugar un papel fundamental para permitir a los equipos de trasplante realizar una correcta validación de los injertos pulmonares con el menor riesgo posible. De cualquier modo, existen ya diferentes experiencias publicadas sobre la viabilidad de este complejo procedimiento [134]. De hecho, entre los receptores de trasplante bipulmonar incluidos en este estudio procedentes de DAC, uno de ellos procedía de un donante en quien se utilizó la PRN toraco-abdominal, y que además de donación de órganos abdominales permitió llevar a cabo donación cardíaca y pulmonar con éxito, siendo esta la primera experiencia en España [135].

Por lo tanto, en los próximos años esta posibilidad de extracción combinada de órganos abdominales junto con extracción cardíaca y pulmonar en DAC con PRN toraco-abdominal obligará a los equipos de TP a superar un

nuevo reto por las dificultades técnicas que el procedimiento entraña, aunque los escasos resultados actuales demuestran que esta técnica es factible y segura para los receptores de TP.

7.9. Limitaciones

Aunque los resultados del presente estudio son prometedores, deben ser tomados con cautela debido a algunas limitaciones: por un lado, se trata de un estudio retrospectivo y por ende no randomizado, con un seguimiento limitado de los pacientes del grupo de DAC con PRN-A y que se llevó a cabo en un único centro, por lo que se precisan más estudios en diferentes hospitales y en otros países para ratificar estos resultados, idealmente con estudios prospectivos y randomizados. Además, en lo que respecta a la valoración de la DPI, no se dispone de muestras sanguíneas para el estudio de marcadores biomoleculares que pudieran identificar el predominio de perfil inflamatorio en un grupo con respecto a otro. Por último, es posible que se haya producido un efecto “era de trasplante”: aunque el periodo de selección de pacientes es relativamente corto, la diferencia de tiempo de seguimiento entre los dos grupos estudiados y los cambios de protocolos realizados en este periodo de tiempo pueden haber influido en algunos resultados.

8. Conclusiones

En resumen, se trata del estudio más grande realizado hasta la fecha de pacientes con TP con DAC en quienes se ha realizado simultáneamente una donación de órganos abdominales con extracción con PRN-A, evidenciando que:

1. La supervivencia de los receptores de TP con DAC no tiene diferencias significativas con la de los receptores de donantes estándar en ME.
2. La incidencia de DPI de los receptores de TP con DAC es mayor que la de los receptores con donantes estándar en ME, aunque con cifras similares o mejores con respecto a lo descrito en la bibliografía.
3. El tiempo de estancia en UCI de los receptores de TP con DAC es similar a la de los receptores con donantes estándar en ME.
4. La estancia hospitalaria de los receptores de TP con DAC es significativamente menor que la de los receptores con donante estándar en ME.
5. No existen diferencias en la incidencia de rechazo agudo en el postoperatorio inmediato entre los receptores de TP con DAC con respecto a los receptores con donante estándar en ME.
6. No existen diferencias significativas en la DCI entre los receptores de TP con DAC con respecto a los receptores con donante estándar en ME.

7. La evidencia de resultados similares en la evolución de los receptores de TP con DAC con respecto a la de aquellos con donante estándar en ME pueden permitir una ampliación del pool de donantes pulmonares y abdominales, pudiendo así beneficiar a un mayor número de receptores de TP y de órganos abdominales, con beneficios ya descritos para los receptores de trasplante renal y hepático, y sin impacto negativo para los receptores de TP.

9. Bibliografía

- [1] Gadre S, Turowski J, Budev M. Overview of Lung Transplantation, Heart-Lung Transplantation, Liver-Lung Transplantation, and Combined Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Lung Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 623–640.
- [2] Panchabhai TS, Chaddha U, McCurry KR, et al. Historical perspectives of lung transplantation: Connecting the dots. *J Thorac Dis* 2018; 10: 4516–4531.
- [3] Hardy JD, Eraslan S, Dalton MLJ, et al. Re-implantation and homotransplantation of the lung: laboratory studies and clinical potential. *Ann Surg* 1963; 157: 707–718.
- [4] Hardy JD, Webb WR, Dalton MLJ, et al. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 186: 1065–1074.
- [5] Magovern GJ, Yates AJ. Human homotransplantation of left lung: report of a case. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 120: 710–728.
- [6] Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970; 9: 489–515.
- [7] Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 835–846.
- [8] Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation:

- successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557–564.
- [9] Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 626–633.
- [10] Metras D. Henri Metras: a pioneer in lung transplantation. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant* 1992; 11: 1213–1216.
- [11] Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant* 2019; 38: 1056–1066.
- [12] Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant* 2021; 40: 1060–1072.
- [13] Informe de actividad de donación y trasplante pulmonar de España de la ONT, 2021.
- [14] Brix-zuleger M, Green D, Puoti F, et al. Newaletter transplant. International figures on donation and transplantation. Editor : Beatriz

- Domínguez-Gil: 2021; 26: 112.
- [15] Informe indicadores Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, año 2021.
- [16] Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante España 2019
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%C3%91A%202019.pdf>. *Mem Act donación y Traspl 2019*; 34–45.
- [17] Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante España 2020. *Mem Act donación y Traspl 2020*; 62.
- [18] Trasplantes ONT. Actividad De Donación Y Trasplante Pulmonar España 2019.
- [19] ONT. Actividad de donación y trasplante España 2021. *Mem Act donación y Traspl 2021*,
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE CARDIACO ESPAÑA 2021.pdf> (2022).
- [20] Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2021; 40: 1349–1379.
- [21] Whitford H, Kure CE, Henriksen A, et al. A donor PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg does not determine graft function or survival after lung

- transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2020; 39: 53–61.
- [22] Watson J, Mulvihill MS, Cox ML, et al. Early experience with the use of hepatitis C antibody-positive, nucleic acid testing-negative donors in lung transplantation. *Clin Transplant* 2019; 33: 0–2.
- [23] MacGowan GA, Dark JH, Corris PA, et al. Effects of drug abuse, smoking and alcohol on donor hearts and lungs. *Transpl Int* 2019; 32: 1019–1027.
- [24] Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, et al. Heart and Lung Transplants from HCV-Infected Donors to Uninfected Recipients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1606–1617.
- [25] Ceulemans LJ, Van Slambrouck J, De Leyn P, et al. Successful double-lung transplantation from a donor previously infected with SARS-CoV-2. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 315–318.
- [26] Hall DJ, Jeng EI, Gregg JA, et al. The Impact of Donor and Recipient Age: Older Lung Transplant Recipients Do Not Require Younger Lungs. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: 868–876.
- [27] Eichenberger EM, Coniglio AC, Milano C, et al. Transplanting Thoracic COVID-19 Positive Donors: An Institutional Protocol and Report of the First 14 Cases. *J Hear Lung Transplant*. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1016/j.healun.2022.06.018.
- [28] Whited WM, Ising MS, Trivedi JR, et al. Use of drug intoxicated donors for lung transplant: Impact on survival outcomes. *Clin Transplant*

- 2018; 32: 0–2.
- [29] Hecker M, Hecker A, Kramm T, et al. Use of very old donors for lung transplantation: A dual-centre retrospective analysis. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2017; 52: 1049–1054.
- [30] Aslam S, Grossi P, Schlendorf KH, et al. Utilization of hepatitis C virus–infected organ donors in cardiothoracic transplantation: An ISHLT expert consensus statement. *J Hear Lung Transplant* 2020; 39: 418–432.
- [31] Wang A, Ali A, Keshavjee S, et al. Ex vivo lung perfusion for donor lung assessment and repair: A review of translational interspecies models. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2020; 319: L932–L940.
- [32] Chan PG, Kumar A, Subramaniam K, et al. Ex Vivo Lung Perfusion: A Review of Research and Clinical Practices. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 24: 34–44.
- [33] Wallinder A, Riise GC, Ricksten SE, et al. Transplantation after ex vivo lung perfusion: A midterm follow-up. *J Hear Lung Transplant* 2016; 35: 1303–1310.
- [34] Ghaidan H, Fakhro M, Andreasson J, et al. Ten year follow-up of lung transplantations using initially rejected donor lungs after reconditioning using ex vivo lung perfusion. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14: 1–8.
- [35] Abdalla LG, Oliveira-Braga KA de, Fernandes LM, et al. Evaluation and

- reconditioning of donor organs for transplantation through ex vivo lung perfusion. *Einstein (Sao Paulo)* 2019; 17: eAO4288.
- [36] D’Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, et al. Controlled non-heart-beating donors: a potential source of extrarenal organs. *Transplant Proc* 1995; 27: 707–709.
- [37] Kootstra G. Statement on non-heart-beating donor programs. *Transplant Proc* 1995; 27: 2965.
- [38] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2893–2894.
- [39] Documento de consenso español sobre extracción de órganos de donantes en asistolia. *Nefrología* 1996; 16: 48–53.
- [40] Abradelo de Usera M, Alba Muela M, Aldabó Pallá T, et al. Donación en asistolia en España: Situación actual y recomendaciones. *Organ Nac Traspl* 2012; 10–20.
- [41] Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2016; 29: 749–759.
- [42] Ceulemans LJ, Vanluyten C, Monbaliu D, et al. Lung transplant outcome following donation after euthanasia. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant* 2022; 41: 745–754.
- [43] González BD, Royo-villanova M. Protocolo nacional de donación de órganos tras la aplicación de la prestación de ayuda para morir.

- [44] Suberviola B, Mons R, Ballesteros MA, et al. Excellent long-term outcome with lungs obtained from uncontrolled donation after circulatory death. *Am J Transplant* 2019; 19: 1195–1201.
- [45] Valenza F, Citerio G, Palleschi A, et al. Successful Transplantation of Lungs from an Uncontrolled Donor after Circulatory Death Preserved in Situ by Alveolar Recruitment Maneuvers and Assessed by Ex Vivo Lung Perfusion. *Am J Transplant* 2016; 16: 1312–1318.
- [46] Coll E, Miñambres E, Sánchez-Fructuoso A, et al. Uncontrolled Donation After Circulatory Death: A Unique Opportunity. *Transplantation* 2020; 104: 1542–1552.
- [47] Lomero M, Gardiner D, Coll E, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int* 2020; 33: 76–88.
- [48] Mooney JJ, Hedlin H, Mohabir PK, et al. Lung Quality and Utilization in Controlled Donation after Circulatory Determination of Death Within the United States. *Am J Transplant* 2016; 16: 1207–1215.
- [49] Campo-Cañaveral de la Cruz JL, Crowley Carrasco S, Tanaka S, et al. Lung transplantation from uncontrolled and controlled donation after circulatory death: similar outcomes to brain death donors. *Transpl Int* 2021; 34: 2609–2619.
- [50] van Suylen V, Luijk B, Hoek RAS, et al. A Multicenter Study on Long-Term Outcomes After Lung Transplantation Comparing Donation

- After Circulatory Death and Donation After Brain Death. *Am J Transplant* 2017; 17: 2679–2686.
- [51] Zhou J, Chen B, Liao H, et al. The Comparable Efficacy of Lung Donation after Circulatory Death and Brain Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2019; 103: 2624–2633.
- [52] Egan TM, Haithcock BE, Lobo J, et al. Donation after circulatory death donors in lung transplantation. *J Thorac Dis* 2021; 13: 6536–6549.
- [53] De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: Long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1306–1315.
- [54] Van Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B, et al. Donation after circulatory death in lung transplantation—five-year follow-up from ISHLT Registry. *J Hear Lung Transplant* 2019; 38: 1235–1245.
- [55] Palleschi A, Rosso L, Musso V, et al. Lung transplantation from donation after controlled cardiocirculatory death. Systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2020; 34: 100513.
- [56] Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, et al. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1959–1965.
- [57] Gibbon JHJ. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171–85; passim.
- [58] Rashkind WJ, Freeman A, Klein D, et al. Evaluation of a disposable plastic, low volume, pumpless oxygenator as a lung substitute. *J*

- Pediatr* 1965; 66: 94–102.
- [59] Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 2015; 7: E166–E176.
- [60] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*; 6. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420.
- [61] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–1975.
- [62] Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: A review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2019; 322: 557–568.
- [63] Fernández-Mondéjar E, Fuset-Cabanes MP, Grau-Carmona T, et al. Empleo de ECMO en UCI. Recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva* 2019; 43: 108–120.
- [64] Perez-Villares JM, Rubio JJ, Del Río F, et al. Validation of a new proposal to avoid donor resuscitation in controlled donation after circulatory death with normothermic regional perfusion. *Resuscitation* 2017; 117: 46–49.
- [65] Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, et al. Improving the

Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *Am J Transplant* 2017; 17: 2165–2172.

[66] Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant* 2019; 19: 1745–1758.

[67] Hessheimer AJ, de la Rosa G, Gastaca M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant* 2022; 22: 1169–1181.

[68] Viguera L, Blasi A, Reverter E, et al. Liver transplant with controlled donors after circulatory death with normothermic regional perfusion and brain dead donors: A multicenter cohort study of transfusion, one-year graft survival and mortality. *Int J Surg*; 96. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1016/j.ijso.2021.106169.

[69] Padilla M, Coll E, Fernández-Pérez C, et al. Improved short-term outcomes of kidney transplants in controlled donation after the circulatory determination of death with the use of normothermic regional perfusion. *Am J Transplant* 2021; 21: 3618–3628.

[70] Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA, et al. Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using

normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant* 2020; 20: 231–240.

- [71] Rubio Muñoz JJ, Dominguez-Gil González B, Miñambres García E, et al. Role of normothermic perfusion with ECMO in donation after controlled cardiac death in Spain. *Med Intensiva (English Ed)* 2022; 46: 31–41.
- [72] Perera MTPR, Clutton-Brock T, Muiesan P. One donor, two types of preservation: first description of a donation after circulatory death donor with normothermic abdominal perfusion and simultaneous cold perfusion of lungs. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2014; 20: 1012–1015.
- [73] Jochmans I, Hessheimer AJ, Neyrinck AP, et al. Consensus statement on normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: Report from the European Society for Organ Transplantation's Transplant Learning Journey. *Transpl Int* 2021; 34: 2019–2030.
- [74] De Beule J, Vandendriessche K, Pengel LHM, et al. A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int* 2021; 34: 2046–2060.
- [75] Caralt M, Bello I, Sandiumenge A, et al. 'Non-Touch' Vena Cava Technique as an Improvement in Combined Lung and Liver Procurement in Controlled Donation After Circulatory Death.

- Transplant Proc* 2019; 51: 9–11.
- [76] Butler AJ, Randle L V, Watson CJ. Normothermic regional perfusion for donation after circulatory death without prior heparinization. *Transplantation* 2014; 97: 1272–1278.
- [77] Oniscu GC, Siddique A, Dark J. Dual temperature multi-organ recovery from a Maastricht category III donor after circulatory death. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2014; 14: 2181–2186.
- [78] Palleschi A, Tosi D, Rosso L, et al. Successful preservation and transplant of warm ischaemic lungs from controlled donors after circulatory death by prolonged in situ ventilation during normothermic regional perfusion of abdominal organs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 29: 699–705.
- [79] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
- [80] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation*. 2018. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- [81] Snell GI, Yusen RD, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading—A

- 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2017; 36: 1097–1103.
- [82] Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Hear Lung Transplant* 2005; 24: 1710–1720.
- [83] Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Hear Lung Transplant* 2019; 38: 483–492.
- [84] Gozalo SN, Angeles MDL, Sanz B, et al. Lung Rapid Recovery Procurement Combined with Abdominal Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation after Circulatory Death. 2022; 1–16.
- [85] Baranski AG. *Surgical Technique of the Abdominal Organ Procurement*. 2009.
- [86] He B, Han X, Fink MA. Procurement of Abdominal Organs in Multi-Organ Donation in Deceased Donor. In: Tsoulfas G (ed) *Organ Donation and Transplantation*. Rijeka: IntechOpen. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.5772/intechopen.77308.
- [87] Chambers DC, Zuckermann A, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for

- Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report — 2020; focus on deceased donor characteristics. *J Hear Lung Transplant* 2020; 39: 1016–1027.
- [88] Miñambres E, Coll E, Duerto J, et al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant* 2014; 33: 178–184.
- [89] Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2020; 33: 902–916.
- [90] Tanaka S, Luis Campo-Cañaveral de la Cruz J, Crowley Carrasco S, et al. Effect on the donor lungs of using abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. Epub ahead of print November 2020. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa398.
- [91] Gilmore DM, Grogan EL, Feurer ID, et al. Long-Term Physical HRQOL Decreases After Single Lung as Compared With Double Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 1633–1639.
- [92] Lee G, Wu H, Kalman JM, et al. Atrial fibrillation following lung transplantation: Double but not single lung transplant is associated with long-term freedom from paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2774–2782.

- [93] King CS, Khandhar S, Burton N, et al. Native Lung Complications in Single-lung Transplant Recipients and the Role of Pneumonectomy. *J Hear Lung Transplant* 2009; 28: 851–856.
- [94] Speziali G, McDougall JC, Midthun DE, et al. Native lung complications after single lung transplantation for emphysema. *Transpl Int* 1997; 10: 113–115.
- [95] Mineura K, Chen-Yoshikawa TF, Tanaka S, et al. Native lung complications after living-donor lobar lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2021; 40: 343–350.
- [96] Grewal AS, Padera RF, Boukedes S, et al. Prevalence and outcome of lung cancer in lung transplant recipients. *Respir Med* 2015; 109: 427–433.
- [97] Elicker BM, Golden JA, Ordovas KG, et al. Progression of native lung fibrosis in lung transplant recipients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2010; 104: 426–433.
- [98] Olland ABM, Falcoz PE, Santelmo N, et al. Primary lung cancer in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 362–371.
- [99] Todd JL, Neely ML, Kopetskie H, et al. Risk Factors for Acute Rejection in the First Year after Lung Transplant. A Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 576–585.
- [100] Marron RM, Vega Sanchez ME, Clauss H, et al. Acute Hypoxemic Respiratory Failure and Native Lung Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Exacerbation in Single-lung Transplant Patients with Cytomegalovirus Disease: A Case Series. *Transplant Proc* 2019; 51: 3391–3394.

- [101] McAdams HP, Erasmus JJ, Palmer SM. Complications (excluding hyperinflation) involving the native lung after single-lung transplantation: Incidence, radiologic features, and clinical importance. *Radiology* 2001; 218: 233–241.
- [102] Venuta F, Boehler A, Rendina EA, et al. Complications in the native lung after single lung transplantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1999; 16: 54–58.
- [103] Fakhro M, Broberg E, Algotsson L, et al. Double lung, unlike single lung transplantation might provide a protective effect on mortality and bronchiolitis obliterans syndrome. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12: 1–8.
- [104] Gershman E, Zer A, Pertzov B, et al. Characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis with single lung transplant versus non-transplanted patients: A retrospective observational study. *BMJ Open Respir Res*; 7. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000566.
- [105] Black MC, Trivedi J, Schumer EM, et al. Double lung transplants have significantly improved survival compared with single lung transplants in high lung allocation score patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1737–1741.

- [106] Chatron E, Dégot T, Salvaterra E, et al. Lung cancer after lung transplantation: An analysis of 25 years of experience in a single institution. *Clin Transplant*; 33. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1111/ctr.13446.
- [107] Belli E V., Landolfo K, Keller C, et al. Lung cancer following lung transplant: Single institution 10 year experience. *Lung Cancer* 2013; 81: 451–454.
- [108] Kim HE, Paik HC, Jeong SJ, et al. Basiliximab Induction with Delayed Calcineurin Inhibitors for High-Risk Lung Transplant Candidates. *Yonsei Med J* 2021; 62: 164–171.
- [109] Shyu S, Dew MA, Pilewski JM, et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2011; 30: 743–754.
- [110] Kirkby S, Whitson BA, Wehr AM, et al. Survival benefit of induction immunosuppression in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 104–110.
- [111] Whited LK, Latran MJ, Hashmi ZA, et al. Evaluation of alemtuzumab versus basiliximab induction: A retrospective cohort study in lung transplant recipients. *Transplantation* 2015; 99: 2190–2195.
- [112] Furuya Y, Jayarajan SN, Taghavi S, et al. The Impact of Alemtuzumab and Basiliximab Induction on Patient Survival and Time to Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Double Lung Transplantation

- Recipients. *Am J Transplant* 2016; 16: 2334–2341.
- [113] Duffy JS, Tumin D, Pope-Harman A, et al. Induction Therapy for Lung Transplantation in COPD: Analysis of the UNOS Registry. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2016; 13: 647–652.
- [114] Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: An analysis of United Network for organ sharing registry data. *Transplantation* 2010; 90: 1511–1515.
- [115] Daoud D, Alberty LC, Wei Q, et al. Incidence of primary graft dysfunction is higher according to the new ISHLT 2016 guidelines and correlates with clinical and molecular risk factors. *J Thorac Dis* 2021; 13: 3426–3442.
- [116] Avtaar Singh SS, Banner NR, Rushton S, et al. ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study. *Transplantation* 2019; 103: 336–343.
- [117] Qaqish R, Watanabe Y, Hoetzenecker K, et al. Impact of donor time to cardiac arrest in lung donation after circulatory death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 1546-1555.e1.
- [118] Zhou J, Chen B, Liao H, et al. The Comparable Efficacy of Lung Donation After Circulatory Death and Brain Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2019; 103: 2624–2633.
- [119] Gori F, Fumagalli J, Lonati C, et al. Lung Biomolecular Profile and

- Function of Grafts from Donors after Cardiocirculatory Death with Prolonged Donor Warm Ischemia Time. *J Clin Med* 2022; 11: 1–16.
- [120] Bery AI, Hachem RR. Antibody-mediated rejection after lung transplantation. *Ann Transl Med* 2020; 8: 411–411.
- [121] Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2016; 35: 397–406.
- [122] Hachem RR. Acute Rejection and Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 667–675.
- [123] Saini D, Weber J, Ramachandran S, et al. Alloimmunity-induced autoimmunity as a potential mechanism in the pathogenesis of chronic rejection of human lung allografts. *J Hear Lung Transplant* 2011; 30: 624–631.
- [124] Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *J Hear Lung Transplant* 2021; 40: 1060–1072.
- [125] Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, et al. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant* 2020; 25: 268–273.
- [126] Watanabe T, Cypel M, Keshavjee S. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac*

Dis 2021; 13: 6602–6617.

- [127] Divithotawela C, Cypel M, Martinu T, et al. Long-term Outcomes of Lung Transplant with Ex Vivo Lung Perfusion. *JAMA Surg* 2019; 154: 1143–1150.
- [128] Machuca TN, Mercier O, Collaud S, et al. Lung transplantation with donation after circulatory determination of death donors and the impact of ex vivo lung perfusion. *Am J Transplant* 2015; 15: 993–1002.
- [129] Loor G, Warnecke G, Villavicencio MA, et al. Portable normothermic ex-vivo lung perfusion, ventilation, and functional assessment with the Organ Care System on donor lung use for transplantation from extended-criteria donors (EXPAND): a single-arm, pivotal trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 975–984.
- [130] Luc JGY, Jackson K, Weinkauff JG, et al. Feasibility of Lung Transplantation From Donation After Circulatory Death Donors Following Portable Ex Vivo Lung Perfusion: A Pilot Study. *Transplant Proc* 2017; 49: 1885–1892.
- [131] Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation after Circulatory Death Registry Report. *J Hear Lung Transplant* 2015; 34: 1278–1282.
- [132] Ceulemans LJ, Inci I, Van Raemdonck D. Lung donation after circulatory death. *Curr Opin Organ Transplant* 2019; 24: 288–296.
- [133] Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS. Heart transplantation following

donation after circulatory death: Expanding the donor pool. *J Hear Lung Transplant* 2021; 40: 882–889.

[134] Hoffman JRH, McMaster WG, Rali AS, et al. Early US experience with cardiac donation after circulatory death (DCD) using normothermic regional perfusion. *J Hear Lung Transplant* 2021; 40: 1408–1418.

[135] Miñambres E, Royo-Villanova M, Pérez-Redondo M, et al. Spanish experience with heart transplants from controlled donation after the circulatory determination of death using thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and cold storage. *Am J Transplant* 2021; 21: 1597–1602.

10. Anexo

El Lung Allocation Score (LAS), es una herramienta utilizada por muchos programas de TP para organizar y priorizar a los pacientes candidatos a trasplante en lista de espera. Esta herramienta utiliza múltiples parámetros relacionados con el candidato a TP, en el que se contemplan edad, talla, peso, diagnóstico de la enfermedad respiratoria que condiciona la necesidad del trasplante, el nivel de dependencia, la presencia de diabetes y la necesidad de tratamiento, la necesidad de diferentes tipos de ventilación mecánica, la necesidad de oxigenoterapia y su cuantía, la capacidad vital forzada, las presiones pulmonares sistólica, diastólica y capilar, el índice cardíaco, la presión parcial de CO₂ en gasometría en el momento del cálculo, el valor de PaCO₂ más alto y más bajos alcanzados previamente, la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos, la creatinina, la bilirrubina y la necesidad de soporte cardiorrespiratorio.

Con todas estas variables y una serie de complejas fórmulas, se obtiene una puntuación final de valor numérico con rango de 0 – 100 con 4 decimales, en donde los valores más cercanos a 0 significarían mejor estado de salud y menor probabilidad de fallecimiento, y los valores más cercanos a 100 traducirían un peor estado de salud y mayor probabilidad de fallecimiento.

El origen de esta herramienta radica en un mayor riesgo de fallecimiento en lista de espera de algunas patologías como las enfermedades intersticiales.

Antes de la instauración del LAS, en algunos centros de TP se priorizaba arbitrariamente a los pacientes con patología intersticial como si hubieran sido incluidos 3 meses antes en lista de espera, con la intención de reducir la mortalidad en lista de estos pacientes. Desde la creación del LAS, los centros que utilizan este score, ordenan dentro de cada grupo sanguíneo a los pacientes según su puntuación, dando prioridad a aquellos con puntuaciones más elevadas, además de seguir teniendo en cuenta otros aspectos como la presencia de anticuerpos anti-HLA y aspectos relacionados con la combinación de edad, talla y sexo entre donante y receptor.

Existen en la actualidad dos calculadoras para la obtención de la puntuación del LAS:

- Eurotransplant, más empleada por los equipos europeos de trasplante pulmonar, que incluye las variables de edad, talla, peso, diagnóstico de la enfermedad respiratoria que condiciona la necesidad del trasplante, el nivel de dependencia, la presencia de diabetes y la necesidad de tratamiento, la necesidad de diferentes tipos de ventilación mecánica, la necesidad de oxigenoterapia y su cuantía, la capacidad vital forzada, las presiones pulmonares sistólica, diastólica y capilar, la presión parcial de CO₂ en gasometría en el momento del cálculo, el valor de PaCO₂ más alto y más bajos alcanzados

previamente, la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos, la creatinina y la necesidad de soporte cardiorrespiratorio.

- OPTN (Organ Procurement & Transplantation Network), más empleada por los equipos norteamericanos, y que tiene prácticamente las mismas variables, pero con algunas pequeñas variaciones: con respecto a Eurotransplant no usa la capacidad vital forzada ni la presión capilar pulmonar ni la necesidad de soporte cardiorrespiratorio, e incluye el índice cardíaco y la cifra de bilirrubina.

Debido a las diferentes variables incluidas en el cálculo, en ocasiones un mismo paciente puede obtener diferentes puntuaciones con estos dos métodos, que por lo general no suelen ser diferencias significativas.

Desde la implementación del LAS en diferentes programas de TP se ha objetivado una menor mortalidad en lista de espera y una mejor supervivencia postrasplante. Además de por su utilidad clínica, es un valor frecuentemente utilizado en diferentes estudios de investigación clínica para informar de la gravedad de los pacientes que son incluidos en lista de espera para TP.

Bibliografía del anexo:

- Yu WS, Suh JW, Song SH, Paik HC, Kim SY, Park MS, et al. The lung allocation score could evaluate allocation systems in countries that do not use the score. PLoS One. 2019;14(4):1–11.
- Hayanga JA, Lira A, Vlahu T, Yang J, Aboagye JK, Hayanga HK, et al. Lung Transplantation in Patients with High Lung Allocation Scores in the US: Evidence for the Need to Evaluate Score Specific Outcomes. J Transplant. 2015;2015:1–6.
- Gottlieb J, Smits J, Schramm R, Langer F, Buhl R, Witt C, et al. Lung transplantation in Germany since the introduction of the Lung Allocation Score-a retrospective analysis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(11):179–85.
- Gottlieb J. Lung allocation. J Thorac Dis. 2017;9(8):2670–4.
- Palleschi A, Benazzi E, Rossi CF, Torelli R, Passamonti SM, Pellegrini C, et al. Lung Allocation Score System: First Italian Experience. Transplant Proc [Internet]. 2019;51(1):190–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.214>

11. Producción científica

ORIGINAL ARTICLE

Lung transplantation from controlled donation after circulatory death using simultaneous abdominal normothermic regional perfusion: A single center experience

Victor Mora¹  | Maria Angeles Ballesteros²  | Sara Naranjo³ | Laura Sánchez³ | Borja Suberviola² | David Iturbe¹ | Bonifacio Cimadevilla⁴ | Sandra Tello¹ | Carlos Alvarez³ | Eduardo Miñambres^{2,5} 

¹Service of Neumology, Lung Transplantation Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

²Transplant Coordination Unit & Service of Intensive Care, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

³Service of Thoracic Surgery, Lung Transplantation Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

⁴Service of Anesthesia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

⁵School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain

Correspondence

Eduardo Miñambres, Transplant Coordination Unit & Service of Intensive Care, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avenida Marqués de Valdecilla s/n, E-39008 Santander, Spain.
Email: eminambres@yahoo.es

Despite the benefits of abdominal normothermic regional perfusion (A-NRP) for abdominal grafts in controlled donation after circulatory death (cDCD), there is limited information on the effect of A-NRP on the quality of the cDCD lungs. We aimed to study the effect of A-NRP in lungs obtained from cDCD and its impact on recipients' outcomes. This is a study comparing outcomes of lung transplants (LT) from cDCD donors (September 2014 to December 2021) obtained using A-NRP as the abdominal preservation method. As controls, all lung recipients transplanted from donors after brain death (DBD) were considered. The primary outcomes were lung recipient 3-month, 1-year, and 5-year survival. A total of 269 LT were performed (60 cDCD and 209 DBD). There was no difference in survival at 3 months (98.3% cDCD vs. 93.7% DBD), 1 year (90.9% vs. 87.2%), and 5 years (68.7% vs. 69%). LT from the cDCD group had a higher rate of primary graft dysfunction grade 3 at 72 h (10% vs. 3.4%; $p < .001$). This is the largest experience ever reported with the use of A-NRP combined with lung retrieval in cDCD donors. This combined method is safe for lung grafts presenting short-term survival outcomes equivalent to those transplanted through DBD.

KEYWORDS

clinical research/practice, donors and donation, deceased, donors and donation, donation after circulatory death (DCD), health services and outcomes research, lung (allograft) function/dysfunction, lung transplantation/pulmonology, organ procurement and allocation

1 | INTRODUCTION

Lung transplantation (LT) is an established therapy for end-stage lung disease in selected patients. However, the shortage of organ donors has led investigators to search for new ways to increase the donor pool, such as the use of extended-criteria

donors, donation after circulatory death (DCD), or ex situ lung perfusion.¹

Lung transplantation using controlled DCD (cDCD) grafts has been widely accepted worldwide, and outcomes are equivalent to those obtained with donation after brain death (DBD) donors. Over the past decade, reports from several centers and multi-institutional

Abbreviations: A-NRP, abdominal normothermic regional perfusion; cDCD, controlled donation after circulatory death; CIT, cold ischemic time; CLAD, chronic lung allograft dysfunction; DBD, donation after brain death; ECMO, extracorporeal membranous oxygenation; FWIT, functional warm ischemic time; ICU, intensive care unit; ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation; PGD, primary lung graft dysfunction; RR, rapid recovery; WLST, withdrawal of life sustaining therapy.

© 2022 The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

studies have confirmed that outcomes in cDCD LT are the same as those obtained in DBD donors.²⁻⁴

However, the use of cDCD lungs remains poor for several reasons, including less experience with cDCD procurement and inadequate lung management in the intensive care unit (ICU).^{5,6} Conventional cDCD procurement utilizes the technique of rapid recovery (RR) in which the lung and abdominal grafts are retrieved simultaneously. This type of retrieval is not harmful for the lungs, because the organs are retrieved from both cavities independently. However, the period of warm ischemia after circulatory arrest in these donors causes abdominal organ injury, resulting in retrieval rates that are 30%-50% lower than those in DBDs,^{7,8} and has led to a reluctance to use livers, kidneys and pancreas from these donors.

The use of abdominal normothermic regional perfusion (A-NRP) with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) to facilitate recovery of abdominal organs in cDCD has increased in the past 5 years. This technique can potentially improve post-transplant outcomes by reversing ischemia-damaged tissue, limiting the cold ischemia period and allows clinicians to validate organs prior to recovery.^{1,9} A-NRP reduces post-transplant biliary complications in cDCD livers,^{10,11} and international multicenter studies have shown that liver and kidneys obtained with A-NRP versus the RR technique improves graft survival.^{10,12,13} A-NRP is now routinely used in cDCDs in France, Italy, Spain, and the UK, and is being piloted in Belgium, the Netherlands, Norway, and Switzerland.^{10,12-15}

The simultaneous retrieval of lung and abdominal grafts using A-NRP increases the complexity of the procurement procedure, and can injure the grafts due to the difference in abdominal and lung temperature or to inadequate perfusion pressure in the pump due to bleeding into the chest after the heart-lung block is removed or after vena cava clamping. Some professionals are still reluctant to combine the cooling and RR technique in the lungs with A-NRP for abdominal grafts.

Despite the benefits of A-NRP for abdominal organs, there is limited information on its impact on the quality of cDCD lungs. A recent meta-analysis pointed out that only 5 primary studies have been published reporting 24 lung transplants using the RR technique for the lungs and A-NRP for the abdominal grafts.¹¹

The combined RR technique for the lungs and abdominal cavity is still considered the ideal approach, as it simplifies the surgical procedures. However, the rapid spread of the use of A-NRP in cDCD worldwide calls for new studies to evaluate the impact of this technique on cDCD lung donors.

In this study—the largest of its kind to date—we report our experience with the use of A-NRP in cDCD donation combined with concomitant lung recovery in our center, and its impact on lung recipient outcomes.

2 | METHODS

This is a single-center, retrospective, observational cohort study of all lung transplants obtained from cDCD donors using A-NRP for abdominal preservation and the RR technique for lung recovery from the start of our program (September 2014) to December 2021. In 1

cDCD donor, heart and lungs were simultaneously recovered using thoracoabdominal NRP (TA-NRP). As controls, we evaluated all lung transplants obtained from DBD donors over the same period.

2.1 | Procedure

cDCD is considered in patients in whom the treating team has made the decision to withdraw life sustaining therapy. Our criteria for accepting lungs from DCD donors were the same as in DBDs. Organ donors were considered suitable for lung donation if they had none of the following contraindications: radiological evidence of pulmonary consolidation, pre-existing structural lung changes such as emphysema or large bullae, evidence of copious purulent secretions or aspiration demonstrated by bronchoscopy or sustained partial pressure of oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mmHg with a PEEP value of 5 cm H_2O . Our algorithm did not include the standard use of CT imaging.

The donor procedure has been described elsewhere.¹⁶ The ECMO team consists of a perfusionist and a donor coordinator who leads the entire procedure.

Functional warm ischemic time (FWIT) for lungs is defined as the time from systolic blood pressure <60 mmHg in the cDCD donor to the administration of Perfadex[®] solution through the pulmonary artery.

In accordance with Spanish regulations, specific informed consent was obtained from the legal representatives of the potential donor for pre-mortem interventions, consisting of the administration of heparin (500–600 units/kg) and open or percutaneous cannulation of the femoral artery and vein prior to withdrawal of life sustaining therapy (WLST). An aortic occlusion balloon was placed in the contralateral groin to prevent brain perfusion during A-NRP.

In order to ensure that the thoracic aorta is completely occluded by the balloon after death has been confirmed, 2 arterial lines (1 from the femoral artery cannula and the other from the left radial artery) are monitored in the potential cDCD donor, as described elsewhere.^{15,17}

Once death is declared (after 5 min of non-touch) the thoracic aortic balloon is filled, A-NRP is initiated, and the thoracic surgeon rapidly performs sternotomy. At the same time, the donor is reintubated and ventilated with 50% oxygen and positive end-expiratory pressure of 5 cm H_2O . The pulmonary artery is cannulated for cold flush perfusion with Perfadex[®] (50 ml/kg). One liter of 4°C saline is delivered to both hemithoraxes for topical cooling. Finally, the superior vena cava is ligated to separate the thoracic and abdominal compartments. Once the lungs have been preserved with Perfadex[®] solution, lung retrieval is initiated using the same technique as in DBD donors. Thus, the heart-lung block is removed while ensuring hemostasis. The azygos vein is ligated, and the thoracic cavity is checked to detect and occlude any other sources of bleeding. In order to avoid low blood flow in the pump due to the absence of venous return from the thorax and cranium, the cDCD donor receives 1–1.5 L of serum saline immediately before vena cava ligation.

After lung retrieval, the pump flow is maintained at 2–2.4 L/min in order to assess the abdominal grafts. Target parameters are

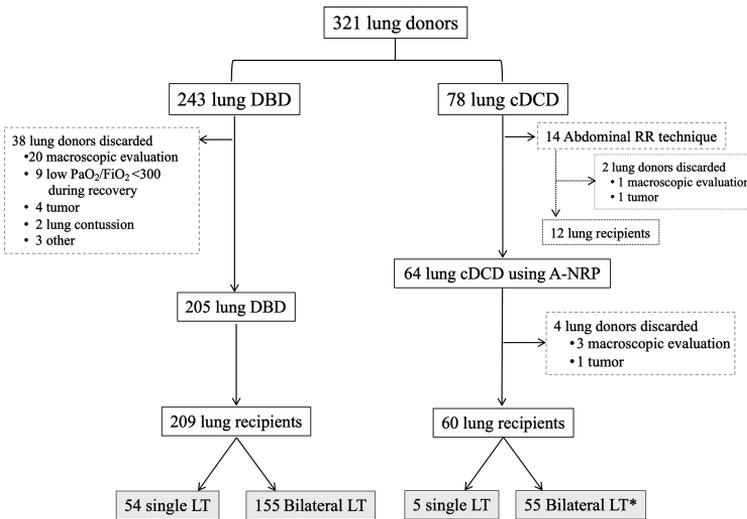


FIGURE 1 Study profile. DBD, donors after brain death; cDCD, controlled donation after circulatory death; LT, lung transplantation; PaO₂/FiO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen. *One procedure performed with thoracoabdominal normothermic regional perfusion is included

continuous pressure of 60–65 mmHg in the femoral artery cannula, body temperature 37°C, pH 7.35–7.45, and hematocrit >25%. Blood units were transfused if needed. The duration of A-NRP is between 90 and 120 min.^{15,16}

In the only case where TA-NRP was performed to recover the heart and lungs, once death is declared, a sternotomy is rapidly performed and the pericardium opened. The three aortic arch vessels are then clamped to exclude the cerebral circulation immediately before TA-NRP is started. Simultaneously, the donor is intubated and mechanical ventilation started using a FiO₂ of 50%, a PEEP of 5 cm H₂O and a tidal volume of 6–8 ml/Kg. Based on continuous transoesophageal echocardiography (TEE) and mean arterial pressure, infusion of noradrenaline, dobutamine, or isoprenaline are also started to support heart automaticity and contractility. Once the heart spontaneously reverts to sinus rhythm and the heart function is assessed, the TA-NRP is weaned off. The heart function is then continuously assessed by TEE, the Swan-Ganz catheter and direct visual inspection. In order to avoid any theoretical brain flow through collateral circulation, a cannula is inserted in the distal arch vessels to drain them under negative pressure as recently proposed.¹⁸

The implantation technique is the same as for lungs obtained from DBDs. Two anterior thoracotomies are performed. Bronchial, atrial, and arterial anastomoses are performed with standard continuous suture.

According to our protocol, all patients provide at least 2 anti-HLA samples before transplantation. In patients with anti-HLA antibodies pre-transplantation, a virtual crossmatch is performed, avoiding donors with these antibodies. After transplantation, anti-HLA antibodies development is monitored in samples obtained after transplantation at Weeks 3 and 6, and Months 3, 6, 9, 12, 18, and 24 and once a year thereafter. The prevalence of anti-HLA antibodies prior to transplantation and the development of donor-specific antibodies (DSA) were recorded.

2.2 | Postoperative procedure

Information on organs recovered and transplanted from cDCD donors during the study period was collected. All transplant recipients had a follow-up of at least 1 month. Primary lung graft dysfunction (PGD) was analyzed in all recipients. Recipients' outcome was recorded at 3 months, 1 year, and 5 years after the transplantation procedures.

The immunosuppression protocol used in our institution is based on the combination of an anticalcineurinic (tacrolimus as first choice), antimetabolite (mycophenolate mofetil or mycophenolic acid as first choice) and corticosteroids. Since January 2016, induction with basiliximab has been used in all LT procedures. Prior to this, induction was only used in high-risk recipients.

Primary lung graft dysfunction (PGD) was defined according to the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).¹⁹

Cold ischemia time (CIT) in lung recipients was defined as the time from Perfadex[®] administration to organ perfusion.

Chronic lung allograft dysfunction (CLAD) was defined by functional criteria and the phenotype was established according to the ISHLT consensus.²⁰

Acute rejection was defined according to the ISHLT working formula.²¹

2.3 | Statistical analysis

A descriptive analysis of the sample was performed. The results are presented as absolute numbers and percentages for categorical variables, and as measures of central tendency and dispersion for continuous variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test for normal distribution of data. Comparisons between cDCD and DBD donors and recipients were performed with the Student's

t-test or the Mann–Whitney U test for continuous variables, according to data distribution. The χ^2 test was used to compare categorical variables.

Patient survival data were analyzed using the Kaplan–Meier method.

3 | RESULTS

A total of 60 cDCD donors were included in the experimental group, and 205 DBD donors were included as controls (Figure 1).

No differences were observed between groups in terms of donor age, smoking history or other comorbidities. The percentage of donors aged >70 years was higher in the cDCD group ($p = .022$). Duration of mechanical ventilation (MV) in the cDCD group was more than 3 times longer than in the DBD group ($p = .001$). Patient demographics and technical characteristics are shown in Table 1.

Functional warm ischemia time for the lungs was 34 min (IQR: 26–42).

3.1 | Lung transplantation

A total of 60 lung recipients were transplanted from 60 cDCD donors (55 bilateral lung transplants [BLT] and 5 unilateral lung transplants [ULT]).

A total of 209 lung transplants were performed with 205 DBD donors (155 BLT and 54 ULT). The main characteristics of lung recipients are shown in Table 2. No differences were observed in age, gender, time on waiting list, recipient comorbidities, need for ex vivo lung perfusion (EVLP) or cold ischemia (see Table 2).

No differences were observed in intensive care unit (ICU) stay, hospital stay, recipient survival or acute rejection. The cDCD group showed a higher rate of PGD (Table 3). No differences in freedom from CLAD were observed between both groups (Figure 2).

The prevalence of pretransplantation anti-HLA antibodies was identical in both groups (16.7% in cDCDs vs. 10.5% in DBDs; $p = .256$), as was post-transplantation DSA (5% in cDCDs vs. 4.3% in DBDs; $p = .819$).

Median follow-up was 18.2 months (IQR: 8.8–38) in the cDCD group and 35.4 months (IQR: 15–60) in the DBD group.

Three-month, 1-year and 5-year survival was 98.3%, 90.9% and 68.7% in the cDCD group and 93.7%, 87.2% and 69% in the DBD group, respectively ($p = .909$), see Figure 3.

A total of 12 cDCD recipients died. The reasons were infection (six cases), cancer (three cases) and three recipients who were discharged at home with good prognosis died from SARS-CoV-2 infection within 1 year of LT.

A total of 56 DBD recipients died. The main reasons were infection (15 cases), cancer (7 cases), chronic rejection (6 cases),

TABLE 1 Donor characteristics and technical data

| | DBD N: 205 | cDCD N: 60 | <i>p</i> |
|---|----------------------|----------------------|----------|
| Gender (male) | 101 (49.3%) | 30 (50%) | 0.256 |
| Age (years) | 54.3 (IQR 45.8–63.1) | 55.5 (IQR 48.6–63.5) | 0.305 |
| Donor age ≥ 60 years | 69 (34%) | 23 (38.3%) | 0.535 |
| Donor age ≥ 70 years | 6 (3%) | 6 (10%) | 0.022 |
| Smoking history | 66 (32.2%) | 16 (26.7%) | 0.415 |
| Hypertension | 64 (31.2%) | 21 (35%) | 0.581 |
| Diabetes mellitus | 10 (4.9%) | 4 (6.7%) | 0.527 |
| Cause of brain injury | | | 0.001 |
| Brain haemorrhage | 143 (69.8%) | 27 (45%) | |
| Anoxic brain injury | 16 (7.8%) | 19 (31.7%) | |
| Traumatic brain injury | 40 (19.5%) | 4 (6.7%) | |
| Others | 6 (2.9%) | 10 (16.7%) | |
| Days of MV | 1.8 (IQR 1.3–2.8) | 6.6 (IQR 3.8–12.6) | 0.001 |
| WLST-CA | | 11.3 (SD 5.9) | |
| CA-cold perfusion | | 25 (IQR 21–36) | |
| Total WIT for lungs | – | 38 (31–46) | |
| Functional WIT for lungs | – | 34 (IQR 26–42) | |
| Last PaO ₂ /FiO ₂ | 424.6 (SD 79.5) | 423 (SD 87) | 0.895 |

Note: Data are provided as number (percentage) or median (interquartile range).

Abbreviations: CA, cardiac arrest; cDCD, controlled donation after circulatory death; DBD, donors after brain death; MV, mechanical ventilation; PaO₂/FiO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen; QR, interquartile range; WIT, warm ischemic time; WLST, withdrawal of life sustaining therapy.

| | DBD N: 209 | cDCD N: 60 | p |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| Gender (male) | 131 (62.7%) | 37 (61.7%) | 0.886 |
| Age (years) | 59.2 (IQR 51.7–62.2) | 59.2 (50.2–62.6) | 0.948 |
| Time in waiting list (days) | 131.9 (IQR 39.8–261.1) | 70.4 (28–179.3) | 0.038 |
| Urgent transplant | 7 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0.689 |
| Bilateral lung transplantation | 155 (74.2%) | 55 (91.7%) | 0.016 |
| Indication | | | |
| COPD | 63 (30.1%) | 21 (35%) | 0.713 |
| Interstitial lung disease | 99 (47.4%) | 29 (48.3%) | |
| Bronchiectasis | 23 (11%) | 7 (11.7%) | |
| Pulmonary hypertension | 9 (4.3%) | 2 (3.3%) | |
| Others | 13 (6.2%) | 1 (1.7%) | |
| Retransplantation | 2 (1%) | 0 | |
| DM | 19 (9.1%) | 7 (11.7%) | 0.552 |
| Smoking history | 154 (73.7%) | 45 (75%) | 0.838 |
| HTA receptor | 33 (15.8%) | 11 (18.3%) | 0.639 |
| Pulmonary hypertension | 100 (52.6%) | 30 (50.8%) | 0.811 |
| BMI | 24.8 (DE 3.8) | 24.7 (DE 4) | 0.872 |
| LAS* | 33.4 (IQR 32.1–35.6) | 33.2 (IQR 32.4–34.7) | 0.310 |
| CMV mismatch (D+/R-) | 37 (17.7%) | 7 (11.7%) | 0.354 |
| Intraoperatoy use of ECMO | 30 (14.4%) | 5 (8.3%) | 0.222 |
| Use of EVLP | 4 (1.9%) | 2 (3.3%) | 0.618 |
| Blood transfusion during surgery | 76 (34.4%) | 19 (31.7%) | 0.502 |
| Surgery time (min) | 300 (IQR 248.5–340) | 282.5 (IQR 240.8–322.3) | 0.203 |
| Cold ischemia 1° lung (min) | 270 (IQR 225–310) | 275 (IQR 240–326) | 0.343 |
| Cold ischemia 2° lung (min) | 380 (IQR 334–425) | 389 (IQR 355–446) | 0.279 |

Abbreviations: BMI, body mass index; BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; cDCD, controlled donation after circulatory death; CMV, cytomegalovirus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DBD, donors after brain death; DM, diabetes mellitus; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; h, hours; HTA, arterial hypertension; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; LAS, Lung Allocation Score; min, minute; PaO₂/FiO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen.

*LAS at waiting list inclusion.

SARS-CoV-2 infection (5 cases), severe PGD (3 cases), and other causes (20 cases).

We also analyzed the 12 LTs obtained from cDCD for which abdominal preservation was performed with RR technique (RR group) and found no significant differences compared to our A-NRP group. The only difference between donors was the percentage of local donors, that was significantly higher in RR group (75%) compared with our study group (30%), $p = .003$.

The rate of PGD grade 2 and 3 in the RR group was 16.7% (two cases) at 0 h, 16.7% (two cases) at 24 h, 8.3% (one case) at 48 h, and 8.3% (one case) at 72 h, revealing no significant differences with our study group ($p = .559$, $p = .581$, $p = .581$, and $p = .481$, respectively).

One year and 5-year survival for LT in the RR group was 100%, and 81.7% (when compared with our study group, $p = .421$).

TABLE 2 Lung recipients and transplant-related characteristics

4 | DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the largest study published to date describing the simultaneous recovery of lungs and abdominal grafts using A-NRP in cDCD donors. Our results are quite similar to those reported in most international studies and confirm that cDCD lungs achieve the same recipient outcomes as DBD lungs.²⁻⁴

However, several clinical studies in Spain, the UK, France and the US have described A-NRP as the ideal method of preserving all abdominal grafts in cDCD donors by restoring abdominal blood flow once death has been declared.^{10,12,13,22,23,24} In fact, international multicenter studies have shown that A-NRP improved survival of liver and kidney grafts compared with the RR technique.^{10,11,13} A recent meta-analysis showed improved outcomes for liver and kidneys in A-NRP versus abdominal RR in cDCD donors.¹¹

TABLE 3 Post-transplant complications and outcomes

| | DBD N: 209 | cDCD N: 60 | P |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| PGD grade at 0 h | | | |
| 0 | 175 (83.7%) | 43 (71.7%) | 0.053 |
| 1 | 7 (3.3%) | 7 (11.7%) | |
| 2 | 7 (3.3%) | 2 (3.3%) | |
| 3 | 20 (9.6%) | 8 (13.3%) | |
| PGD grade at 24 h ^a | | | |
| 0 | 172 (82.7%) | 41 (68.3%) | 0.043 |
| 1 | 16 (7.7%) | 7 (11.7%) | |
| 2 | 9 (4.3%) | 4 (6.7%) | |
| 3 | 11 (5.3%) | 8 (13.3%) | |
| PGD grade at 48 h ^a | | | |
| 0 | 179 (86.5%) | 41 (68.3%) | 0.009 |
| 1 | 14 (6.8%) | 8 (13.3%) | |
| 2 | 7 (3.4%) | 4 (6.7%) | |
| 3 | 7 (3.4%) | 7 (11.7%) | |
| PGD grade at 72 h ^a | | | |
| 0 | 187 (90.6%) | 44 (73.3%) | 0.005 |
| 1 | 10 (4.8%) | 6 (10%) | |
| 2 | 3 (1.4%) | 4 (6.7%) | |
| 3 | 7 (3.4%) | 6 (10%) | |
| PGD grade 3 at 0 h | 20 (9.6%) | 8 (13.3%) | 0.471 |
| PGD grade 3 at 24 h ^a | 11 (5.3%) | 8 (13.3%) | 0.032 |
| PGD grade 3 at 48 h ^a | 7 (3.4%) | 7 (11.7%) | 0.011 |
| PGD grade 3 at 72 h ^a | 7 (3.4%) | 6 (10%) | 0.036 |
| Time of MV (days) | 2.5 (SD 3.6) | 3.4 (SD 4.8) | 0.253 |
| Need of tracheostomy | 14 (6.7%) | 3 (5%) | 0.634 |
| Induction | 162 (77.5%) | 58 (96.7%) | 0.001 |
| Acute cellular rejection 3rd week | 75/201 (39.5%) | 20/59 (33.3%) | 0.632 |
| Acute cellular rejection (grade) | | | |
| A1 | 13/75 (17.3%) | 6/20 (30%) | 0.570 |
| A2 | 47/75 (62.7%) | 10/20 (50%) | |
| A3 | 13/75 (17.3%) | 3/20 (15%) | |
| A4 | 2/75 (2.7%) | 1/20 (5%) | |
| ICU stay (days) | 3.6 (IQR 2.5–7) | 3.7 (IQR 2.5–6.5) | 0.962 |
| Hospital stay (days) | 24.6 (IQR 21.5–31.5) | 21.8 (IQR 18.7–29.4) | 0.009 |
| Follow up (months) | 35.4 (IQR 14.5–59.9) | 18.2 (IQR 8.8–38) | 0.001 |

Abbreviations: cDCD, controlled donation after circulatory death; DBD, donors after brain death; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; PGD, primary lung graft dysfunction.

^aData are available for 208 patients from BDB.

^bData are available for 207 patients from BDB.

Multiorgan recovery in cDCD donors must be modified to permit the use of A-NRP, as this approach increases the complexity of donor management and represents a potential conflict with the current approach to cDCD lung procurement. This method can result in

damage to grafts due to the difference in temperature between the abdominal cavity (low temperature) and the lungs (normothermia). It can also damage abdominal grafts due to low flow in the pump during A-NRP after vena cava clamping or due to intraoperative bleeding.¹⁶ This combined organ procurement technique must be managed by an experienced donor coordinator and carried out by an experienced surgical team.

Although the use of A-NRP in cDCD donors combined with RR of lungs was first published in 2014,^{25,26} few studies have described this combined recovery method. We recently published our preliminary experience with 21 lung recipients who received cDCD donor lungs with simultaneous A-NRP. After 6 months of follow up, recipient survival was comparable to 41 controls who received DBD donor lungs. We also demonstrated that this combined technique is safe in liver grafts.¹⁶

Tanaka et al. recently compared 14 LTs obtained with the RR technique in both cavities versus 14 LTs obtained with simultaneous A-NRP, and reported no significant differences in lung recipient outcomes.²⁷

Although donor age is one of the most important determinants of recipient outcomes, we did not select our patients on the basis of age. Our median cDCD donor age was 55 years, much older than most studies on transplantation of cDCD lungs.^{2,3,4,28} In fact, the high percentage of elderly donors (>70 years) in our cDCD group, higher than in the DBD group, shows that this combined method is also safe in marginal lung grafts.

It is interesting to observe that despite the longer duration of MV in cDCD donors (compared to DBDs), which increases the possibility of lung damage or lung infection, PaO₂/FiO₂ values were identical in both groups before lung retrieval. Both our DBD and cDCD donors received protocolized overall treatment involving careful bedside management.²⁹

Lung recipient outcomes were identical in the cDCD and DBD groups, and no differences were observed in days on MV, ICU stay, hospital stay, and early and long-term survival. However, a higher rate of PGD was observed in cDCD group, although this had no impact on short or long-term survival.

Several authors have observed that because of the use of warm ischemia, recipients transplanted from cDCD donors can present a higher rate of PGD grade 2 or 3 on admission to the ICU compared to those transplanted from DBDs.^{4,30} We believe that the older age of our cDCD donors plus post-WLST ischemic damage could explain this finding in our cDCD group. Tanaka et al., observed PGD grade 3 at 72 h in 21% in lung recipients whose median cDCD donor age was 59 years.²⁷ However, we would like to emphasize that PGD rate in our cDCD group is similar to most of previous publications of lungs obtained from cDCD with the traditional RR technique.^{4,28,31}

Prolonged warm ischemia may increase the risk of PGD in the postoperative period. The absence of an international accepted definition of warm ischemia in lungs makes it difficult to compare groups. However, in current practice, most centers consider FWIT >60 min to be a contraindication for lungs, but the strict upper limit of FWIT remains controversial. In fact, according to the ISHLT DCD

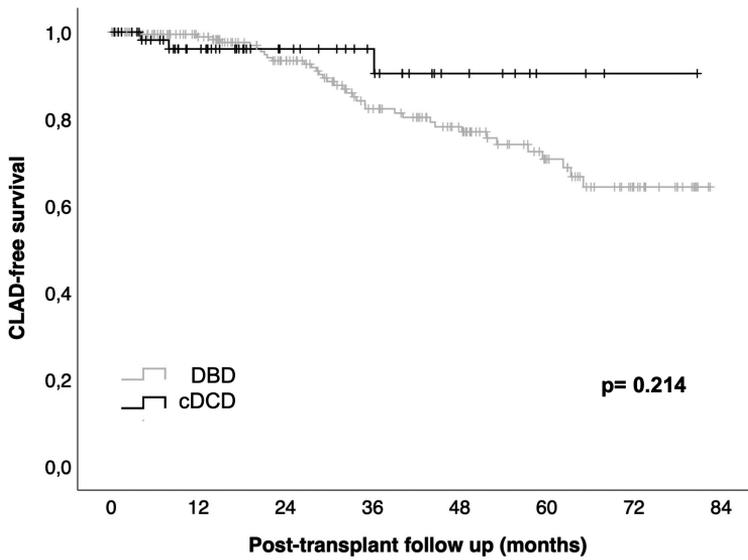


FIGURE 2 Freedom from chronic lung allograft dysfunction (CLAD). cDCD, controlled donation after circulatory death; DBD, donation after brain death

| Number at risk | Time (months) | | | | | | |
|----------------|---------------|-----|-----|----|----|----|----|
| | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |
| DBD | 209 | 166 | 128 | 88 | 67 | 37 | 17 |
| cDCD | 60 | 40 | 24 | 17 | 8 | 3 | 1 |

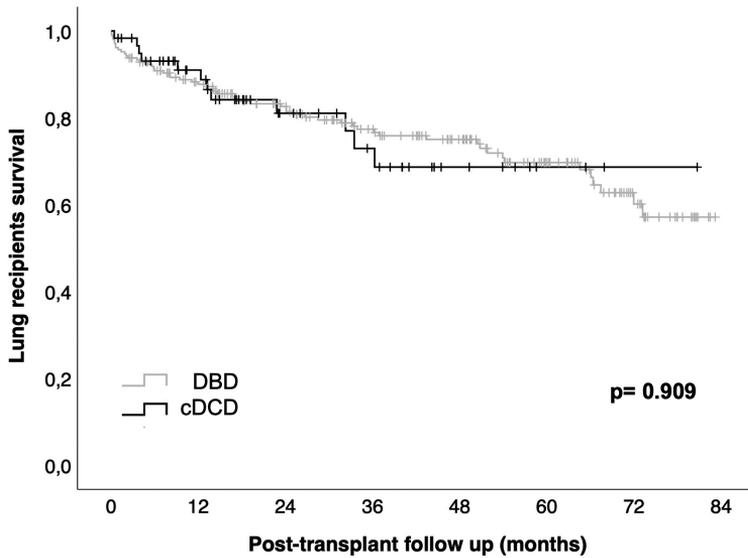


FIGURE 3 Overall survival. cDCD, controlled donation after circulatory death; DBD, donation after brain death

| Number at risk | Time (months) | | | | | | |
|----------------|---------------|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |
| DBD | 209 | 164 | 135 | 103 | 82 | 50 | 22 |
| cDCD | 60 | 40 | 23 | 16 | 7 | 2 | 0 |

registry, warm ischemia time of up to 60 min had no negative impact on recipient early survival.³²

Acute cellular rejection remains a significant risk factor for CLAD and can affect long-term survival after LT. The rate of acute rejection was identical in both groups and similar to most previous studies.³⁰ Pre-transplant prevalence of anti-HLA antibodies and the prevalence of DSA's during follow-up were identical in both groups. Throughout the follow-up in our study, no differences occurred in freedom from CLAD rate between both groups as observed in previous,³³ and no conclusions can be reached regarding CLAD due to the limited follow-up in the cDCD group. However, larger LT series and a longer follow-up period are needed to confirm this initial observation.

The use of EVLP was exceptional in both groups. We always use EVLP in uncontrolled DCD donors^{34,35} but it is only used in cDCD and DBD donors with an unexpectedly low PaO₂ during evaluation, or lung edema, or when we are uncertain about lung quality at retrieval. We do think that in the setting of cDCD the use of EVLP should be restricted to exceptional or marginal donors.

LT using cDCD donors has been widely accepted worldwide and has shown excellent recipient outcomes. Unfortunately, the use of cDCD lungs still remains low in most countries.^{1,3,36} The use of A-NRP increases the complexity of donor management and could conflict with the current approach to cDCD lung procurement. Spain, which has spear-headed the use of A-NRP in DCD donation, obtained 13.1 DCD donors per million population in 2020, but lungs were recovered and transplanted from only 15% of all cDCD donors.³⁷ The use of A-NRP could increase abdominal organ utilization and our results might allay fears for the lungs with this combined recovery method and encourage other teams to accept lungs.

There is growing interest in using A-NRP, and we believe that its use in combined simultaneous recovery of lungs and abdominal grafts will increase in the near future.

In our center, 43.9% of LTs were performed with cDCD donors in 2020 (18 of 41) and cDCD lung donation has greatly reduced the time spent on the waiting list (median of 67 days in 2020, 94 days in 2019, 129 days in 2018, and 206 days in 2017), as published in the Spanish National Registry.³⁷ Two years ago, we implemented a policy of performing all double-lung transplants, so for this reason, the percentage is higher in the cDCD group.

The use of TA-NRP for heart and lung retrieval in cDCD donors has been proposed in both Europe and the United States.^{15,38,39} We recently published our initial experience in heart transplantation from cDCD donors using TA-NRP plus heart cold storage.⁴⁰ However, we were unable to reach conclusions as only 1 procedure in this study was performed using TA-NRP. It will be a challenge to evaluate the benefit for the lungs obtained from cDCD using A-NRP versus TA-NRP which decreases cold ischemia time and allows in situ evaluation but that might increase lung edema because of the use of the ECMO device.

Our study has several limitations: it is a retrospective study with a limited follow-up in the cDCD group and it was performed in a single center. Our findings need to be confirmed in other centers.

In summary, this is the largest study to date on the use of A-NRP combined with lung retrieval in cDCD donors. This combined method, which offers many advantages for abdominal grafts and seems to be safe in lung grafts, achieves outcomes equivalent to those reported with DBD grafts.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Beatriz Dominguez-Gil and Elisabeth Coll for their contributions to the current manuscript.

DISCLOSURE

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Victor Mora  <https://orcid.org/0000-0002-8161-0462>

Maria Angeles Ballesteros  <https://orcid.org/0000-0002-4032-9973>

Eduardo Miñambres  <https://orcid.org/0000-0002-0466-044X>

REFERENCES

1. Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23:120-129.
2. Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, et al. Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative. *Am J Transplant*. 2012;12:2406-2413.
3. Van Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. Donation after circulatory death in lung transplantation-five-year follow-up from ISHLT Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:1235-1245.
4. Villavicencio MA, Axtell AL, Spencer PJ, et al. Lung transplantation from donation after circulatory death: United States and single-center experience. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:1619-1627.
5. Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico-Fernández M, et al. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:773-780.
6. Mooney JJ, Hedlin H, Mohabir PK, et al. Lung quality and utilization in controlled donation after circulatory determination of death within the United States. *Am J Transplant*. 2016;16:1207-1215.
7. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, et al. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. Council of Europe (CD-P-TO). Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int*. 2011;24:676-686.
8. Croome KP, Lee DD, Keaveny AP, Taner CB. Improving national results in liver transplantation using grafts from donation after cardiac death donors. *Transplantation*. 2016;100:2640-2647.
9. Rubio Muñoz JJ, Domínguez-Gil González B, Miñambres García E, Del Río GF, Pérez-Villares JM. Role of normothermic perfusion with ECMO in donation after controlled cardiac death in Spain. *Med Intensiva*. 2022;46:31-41.

10. Hessesheimer AJ, de la Rosa G, Gastaca M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled DCD liver transplantation: outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant*. 2021. doi:10.1111/ajt.16899
11. De Beule J, Vandendriessche K, Pengel LHM, et al. A systematic review and meta-analysis of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int*. 2021;34:2046-2060.
12. Padilla M, Coll E, Fernández-Pérez C, et al. Improved short-term outcomes of kidney transplants in controlled donation after the circulatory determination of death with the use of normothermic regional perfusion. *Am J Transplant*. 2021;21:3618-3628.
13. Watson CJ, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*. 2019;19:1745-1758.
14. Lomero M, Gardiner D, Coll E, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int*. 2020;33:76-88.
15. Domínguez-Gil B, Ascher N, Capron AM, et al. Expanding controlled donation after the circulatory determination of death: statement from an international collaborative. *Intensive Care Med*. 2021;47:265-281.
16. Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA, et al. Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant*. 2020;20:231-240.
17. Perez-Villares JM, Rubio JJ, Del Río F, Miñambres E. Validation of a new proposal to avoid donor resuscitation in controlled donation after circulatory death with normothermic regional perfusion. *Resuscitation*. 2017;117:46-49.
18. Manara A, Shemie SD, Large S, et al. Maintaining the permanence principle for death during in situ normothermic regional perfusion for donation after circulatory death organ recovery: a United Kingdom and Canadian proposal. *Am J Transplant*. 2020;20:2017-2025.
19. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1454-1459.
20. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:493-503.
21. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:1229-1242.
22. Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, et al. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extra-corporeal support. *Transplantation*. 2014;98:328-334.
23. Miñambres E, Suberviola B, Domínguez-Gil B, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant*. 2017;17:2165-2172.
24. Savier E, Lim C, Rayar M, et al. Favorable outcomes of liver transplantation from controlled circulatory death donors using normothermic regional perfusion compared to brain death donors. *Transplantation*. 2020;104:1943-1951.
25. Oniscu GC, Siddique A, Dark J, et al. Dual temperature multi-organ recovery from a Maastricht category III donor after circulatory death. *Am J Transplant*. 2014;14:2181-2186.
26. Perera MT, Clutton-Brock T, Muiesan P. One donor, two types of preservation: first description of a donation after circulatory death donor with normothermic abdominal perfusion and simultaneous cold perfusion of lungs. *Liver Transpl*. 2014;20:1012-1015.
27. Tanaka S, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Crowley Carrasco S, et al. Effect on the donor lungs of using abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;59(2):359-366.
28. Qaqish R, Watanabe Y, Hoetzenecker K, et al. Impact of donor time to cardiac arrest in lung donation after circulatory death. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(4):1546-1555.
29. Miñambres E, Coll E, Duerto J, et al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:178-184.
30. Zhou J, Chen B, Liao HU, et al. The comparable efficacy of lung donation after circulatory death and brain death: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2019;103:2624-2633.
31. Barbero C, Messer S, Ali A, et al. Lung donation after circulatory determined death: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55:309-315.
32. Levvey B, Keshavjee S, Cypel M, et al. Influence of lung donor aegonal and warm ischemic times on early mortality: analyses from the ISHLT DCD Lung Transplant Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:26-34.
33. van Suylen V, Luijk B, Hoek RAS, et al. Multicenter study on long-term outcomes after lung transplantation comparing donation after circulatory death and donation after brain death. *Am J Transplant*. 2017;17:2679-2686.
34. Miñambres E, Suberviola B, Guerra C, et al. Experience of a Maastricht type II non heart beating donor program in a small city: preliminary results. *Med Intensiva*. 2015;39:433-441.
35. Suberviola B, Mons R, Ballesteros MA, et al. Excellent long-term outcome with lungs obtained from uncontrolled donation after circulatory death. *Am J Transplant*. 2019;19:1195-1201.
36. Ceulemans LJ, Inci I, Van Raemdonck D. Lung donation after circulatory death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:288-296.
37. Actividad donación y trasplante pulmonar España 2020. Accessed January 15, 2022. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20PULMONAR%20ESPA%C3%91A.pdf>
38. Messer S, Cernic S, Page A, et al. A 5-years single-center early experience of heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1463-1475.
39. Hoffman JRH, McMaster WG, Rali AS, et al. Early US experience with cardiac donation after circulatory death (DCD) using normothermic regional perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40:1408-1418.
40. Miñambres E, Royo-Villanova M, Pérez-Redondo M, et al. Spanish experience with heart transplants from controlled donation after the circulatory determination of death using thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and cold storage. *Am J Transplant*. 2021;21:1597-1602.

How to cite this article: Mora V, Ballesteros MA, Naranjo S, et al. Lung transplantation from controlled donation after circulatory death using simultaneous abdominal normothermic regional perfusion: A single center experience. *Am J Transplant*. 2022;22:1852-1860. doi:10.1111/ajt.17057

Certificado Póster

A favor de:

Víctor Manuel Mora Cuesta, María Ángeles Ballesteros Sanz, Laura Sánchez Moreno, Sara Naranjo Gozalo, David Iturbe Fernández, Borja Suberviola Cañas, Sandra Tello Mena, Bonifacio Cimadevilla Calvo, Loreto Berjón De La Vega, Carlos Álvarez De Arriba, Daniela Andia Torrico, Roberto Mons Lera, José Manuel Cifrián Martínez, Eduardo Miñambres García

por la presentación como PÓSTER del trabajo:

**TRASPLANTE PULMONAR CON DONANTES EN ASISTOLIA
CONTROLADA CON PERFUSIÓN NORMOTÉRMICA ABDOMINAL
SIMULTÁNEA**

presentado en el 55° Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), celebrado en Pamplona del 2 al 4 de junio de 2022

Y para que conste donde convenga se expide el presente certificado.



Dra. Pilar Cebollero
Presidenta del 55° Congreso Nacional
SEPAR 2022 Pamplona

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Por la presente certificamos que:

*Victor Mora, Maria Angeles Ballesteros, Sara Naranjo, Loreto Berjón,
Borja Suberviola, David Iturbe, Bonifacio Cimadevilla, Sandra Tello,
Daniela Andia, Eduardo Miñambres Garcia*

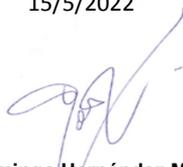
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE

Han presentado la Comunicación Oral titulada:

**IMPACTO DE LA PERFUSIÓN REGIONAL ABDOMINAL
NORMOTÉRMICA EN LOS INJERTOS PULMONARES OBTENIDOS
SIMULTANEAMENTE DE DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA**

en el **7º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TRASPLANTE**, celebrado en Málaga, los días 13-15 de mayo
de 2022

15/5/2022



Dr. Domingo Hernández Marrero
Presidente de la SET2022



