

## Estudio comparativo de dos soluciones de preservación en la función inicial del trasplante bipulmonar en humanos\*

E. MIÑAMBRES<sup>a</sup>, A. GONZÁLEZ-CASTRO<sup>a</sup>, J.M. RABANAL<sup>b</sup>, B. SUBERVIOLA<sup>a</sup>, F.J. ORTEGA<sup>c</sup>, F. ZURBANO<sup>d</sup>, G. DÍAZ-REGAÑÓN<sup>a</sup> Y J. LLORCA<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

<sup>b</sup>Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

<sup>d</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

<sup>e</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cantabria. Santander. España.

**Objetivo.** Comparar la influencia de dos líquidos de preservación, Euro-Collins (EC) y Perfadex (P), en la función del injerto pulmonar en la fase inicial del trasplante pulmonar en humanos.

**Diseño.** Estudio retrospectivo.

**Ámbito.** Unidad de trasplante pulmonar de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital universitario.

**Pacientes.** Un total de 79 pacientes fueron sometidos a un trasplante bipulmonar. Los injertos pulmonares fueron preservados con EC en 23 casos y con P en 56 casos.

**Variables de interés.** Se valoró la función pulmonar al ingreso en la UCI mediante el cociente de presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ). También se valoró la mortalidad a los 30 días, la disfunción del injerto, así como la estancia en la UCI y el tiempo de ventilación mecánica.

**Resultados.** El cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  fue significativamente mejor en el grupo P que en el EC tanto al ingreso ( $258 \pm 116$  frente a  $176 \pm 105$ ,  $p < 0,01$ ) como a las 12 horas ( $313 \pm 109$  frente a  $248 \pm 116$ ,  $p < 0,05$ ) del ingreso en UCI. La incidencia

de disfunción del injerto fue menor en el grupo P que en el EC ( $p < 0,045$ ). No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad a los 30 días, estancia en la UCI y el tiempo de ventilación mecánica entre ambos grupos.

**Conclusión.** La preservación del injerto pulmonar con P como líquido de preservación, comparado con EC, se asocia con una mejor función del injerto en las fases iniciales del trasplante bipulmonar y con un descenso en la incidencia de la disfunción del injerto.

**PALABRAS CLAVE:** trasplante pulmonar, soluciones de preservación, función pulmonar, pronóstico.

### COMPARATIVE STUDY OF TWO PRESERVATION SOLUTIONS IN THE INITIAL FUNCTION AFTER BILATERAL HUMAN LUNG TRANSPLANTATION

**Objective.** Compare the influence of two preservation liquids, Euro-Collins (EC) and Perfadex (P) in the pulmonary graft function in the initial phase of lung transplant in humans.

**Design.** Retrospective study.

**Scope.** Lung transplant unit of the ICU of a university hospital.

**Patients.** A total of 79 patients were subjected to a transplant of both lungs. The pulmonary grafts were preserved with EC in 23 cases and with P in 56 cases.

**Variables of interest.** Pulmonary function was assessed on admission in the intensive care unit (ICU) with the  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio. Mortality, graft dysfunction stay in ICU and time of mechanical ventilation were also assessed at 30 days.

Este trabajo fue presentado como comunicación en el 12.º Congreso de la Sociedad Europea de Trasplante de Órganos. Geneva, Switzerland, 15-19 de octubre de 2005.

Correspondencia: Dr. E. Miñambres García.  
Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. Valdecilla, s/n.  
39008 Santander. España.  
Correo electrónico: eminambres@yahoo.es

Manuscrito aceptado el 29-VIII-2006.

**Results.** The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio was significantly greater in the P group than in the EC both on admission (p < 0.006) and at 12 hours (p = 0.032) in the ICU. Graft dysfunction incidence was less in group P than in EC (p < 0.045). There were no differences in regards to mortality at 30 days, stay in ICU and time of mechanical ventilation between both groups.

**Conclusion.** Preservation of the pulmonary graft with P as preservation liquid compared with EC is associated with better graft function in the initial phases of transplant of both lungs and with a decrease in the incidence of graft dysfunction.

**KEY WORDS:** lung transplant, preservation solutions, pulmonary function, prognosis.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar (TP) es un tratamiento eficaz para los estadios finales de diversas patologías pulmonares<sup>1</sup>. De acuerdo con el registro Internacional, la supervivencia a los 5 años de los pacientes sometidos a un TP se sitúa en torno al 50%. Este porcentaje se ha mantenido prácticamente invariable durante los últimos años. Sin embargo, un 15% de los pacientes fallecen durante las primeras semanas postrasplante<sup>2</sup>. La principal causa de la muerte en este período se debe a un fallo del injerto pulmonar. Esta denominación ha recibido varios nombres, como edema de reimplantación, edema de reperfusión, fallo primario del injerto, disfunción del injerto, etc. El diagnóstico de esta entidad se basa en la aparición de edema pulmonar no cardiogénico, alteraciones en el intercambio gaseoso, y en ocasiones se asocia a un fallo hemodinámico<sup>3</sup>. Actualmente se cree que el mecanismo responsable de este fallo en el injerto pulmonar se debe a una lesión de isquemia-reperfusión. Por esta razón, la preservación del injerto pulmonar es un punto determinante en la función inicial después del trasplante.

Las estrategias para la preservación del injerto pulmonar donado han sido objeto de multitud de estudios en los últimos 10 años, comparando principalmente los efectos entre diferentes soluciones de preservación. Existen distintas soluciones de preservación, las intracelulares como el Euro-Collins (EC) o la solución de la Universidad de Wisconsin. Otra alternativa son las soluciones extracelulares como la solución Celsior o el Perfadex (P). Tradicionalmente, el uso de EC ha sido el método de preservación para el injerto pulmonar más comúnmente utilizado en los últimos años<sup>4</sup>. Sin embargo, diversos trabajos experimentales<sup>5</sup> y algunos clínicos<sup>6-9</sup> parecen sugerir que el uso de soluciones con bajo contenido en potasio puede mejorar el funcionamiento del injerto pulmonar una vez trasplantado. El P es una solución glucosada con un escaso contenido en potasio, que fue

**TABLA 1. Composición de las soluciones de preservación**

Composición	Euro-Collins	Perfadex
Sodio	10	138
Potasio	115	6
Cloro	15	142
Magnesio	0	0,8
Calcio	0	0,3
Glucosa	3,5	0,9
Dextrano 40	0	50
Bicarbonato	10	1
Fosfato	57,5	0,8
Sulfato	0	0,8

Todas las unidades están expresadas en mmol/l excepto dextrano 40 y glucosa en g/l.

desarrollada específicamente para la preservación del injerto pulmonar<sup>10</sup> (tabla 1). Desde que comenzó el programa de TP en nuestro centro (marzo 1997) se ha venido utilizando el EC como la solución de preservación. Sin embargo, desde finales de 2001 se cambió a P<sup>11</sup>.

El objetivo primario de este estudio fue comparar la influencia de estas dos soluciones de preservación en la función del injerto pulmonar en la fase inicial postrasplante. Para ello se valoró el cociente de presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y a las 12 horas del ingreso. Los objetivos secundarios del presente estudio fueron conocer si el uso de alguna de las soluciones se asociaba con una mejor supervivencia en la fase inicial del trasplante (supervivencia a los 30 días). Igualmente, valorar si el uso de alguna de las soluciones se asociaba con una menor tasa de lesión de isquemia-reperfusión, una menor necesidad de ventilación mecánica y una menor estancia en la UCI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre marzo de 1997 y diciembre de 2005, 144 pacientes fueron sometidos a un TP en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los pacientes a los que se les practicó un trasplante unipulmonar fueron excluidos del presente estudio. Para evitar la curva de aprendizaje no se incluyeron los primeros dos años de realización de trasplantes (desde marzo de 1997 a 31 de diciembre de 1998). Desde el inicio del programa de trasplante de pulmón hasta agosto de 2001, en nuestro hospital siempre se utilizó la solución de mantenimiento EC; a partir de esta fecha se cambió en todos los casos a P, excepto en un paciente en el que se utilizó la solución Celsior (no fue incluido en el estudio). Finalmente, se incluyeron 79 pacientes en el estudio. En 23 de ellos se utilizó EC como líquido de preservación (grupo EC) y en 56 se utilizó P (grupo P). No se excluyó ningún paciente, siendo incluidos todos aquellos pacientes en los que se utilizó EC o P como método de preservación.

El manejo de los pacientes tras el TP fue realizado en base al protocolo realizado por el equipo de trasplante de nuestro hospital. No hubo diferencias

**TABLA 2. Principales variables entre ambos grupos**

Variables	Grupo P (n = 56)	Grupo EC (n = 23)	p
Edad*	50,1 ± 11	48,6 ± 11,5	0,584
Sexo (V/M)	36/20	17/6	0,408
Causa de trasplante			0,348
Enfisema	36 (64,2%)	12 (52,1%)	
FPI	8 (14,2%)	1 (4,4%)	
HPP	1 (1,7%)	1 (4,4%)	
FQ	2 (3,4%)	2 (8,7%)	
Otros	9 (16%)	7 (30,4%)	
Donante			
Edad*	41,9 ± 12,4	39,4 ± 12,7	0,421
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	460 ± 94	445 ± 72	0,447
Isquemia (2P)	338 ± 62	337 ± 66	0,949
Uso de CEC	6/56 (10,7%)	7/23 (30,4%)	0,032

P: Perfadex; EC: Euro-Collins; V: varón; M: mujer; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HPP: hipertensión pulmonar primaria; FQ: fibrosis quística; Isquemia (2P): tiempo de isquemia del segundo pulmón en minutos; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: cociente de presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; CEC: circulación extracorpórea.

\*Media ± desviación típica.

entre ambos grupos en cuanto al manejo antibiótico, inmunosupresor o ventilatorio.

Se diagnosticó la disfunción del injerto cuando ninguna de las mediciones de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (tanto al ingreso como a las 12 horas) superó los 150 mmHg. El límite de 150 mmHg ha sido utilizado por otros autores para diagnosticar la disfunción del injerto pulmonar<sup>9</sup>. Aunque este estudio no fue un ensayo randomizado, ambos grupos presentaron similares características en cuanto a sexo, edad e indicación de trasplante. La única excepción fue el uso de cirugía extracorpórea (mayor en el grupo EC) (tabla 2). En todos los casos el TP se realizó de forma secuencial.

### Selección de donantes

La confirmación de la muerte encefálica se basó en los criterios clínicos y legales aceptados en España. Los criterios de donación de pulmón son los que autoriza nuestro programa de trasplante, los cuales incluyen que tras los permisos pertinentes exista compatibilidad ABO, ausencia de infección activa, ausencia de patología oncológica extracerebral, ausencia de infección pulmonar, ausencia de patología pulmonar previa en el donante, ausencia de signos radiológicos anómalos y una PaO<sub>2</sub> > 300 mmHg con una fracción inspirada de oxígeno del 100% y una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5.

### Análisis estadístico

El estudio de las variables continuas se realizó mediante la t de Student; previamente, se comprobó la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Debido a la normalidad, los resultados de estas variables se presentan como media ± desviación típica. El análisis de proporciones se comparó mediante la Chi cuadrado (o la prueba de Fisher cuando fue necesario). La asociación entre la mortalidad a 30 días y el uso de solución de preservación fue analizada

mediante el odds ratio (OR), controlando los sesgos de confusión mediante regresión logística.

## RESULTADOS

Tanto las características de los donantes, receptores, así como el tipo de intervención realizada se pueden observar en la tabla 2. La función pulmonar basada en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso en la UCI fue mejor en el grupo tratado con P que en el grupo tratado con EC tanto al ingreso en la UCI (258 ± 116 frente a 176 ± 105; p = 0,006) como a las 12 horas (313 ± 109 frente a 248 ± 116; p = 0,032). Asimismo, se objetivó una menor tasa de disfunción del injerto en el grupo P (5/56; 8,9%) que en el grupo EC (6/23; 26,1%) (p = 0,045). No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a la estancia en la UCI (P: 11,5 ± 18,4 días frente a EC: 7,2 ± 9,6 días; p = 0,265).

La necesidad de ventilación mecánica fue similar en ambos grupos (P: 100 ± 207 horas frente a EC: 107 ± 233 horas; p = 0,960). Igualmente, no se objetivaron diferencias en la mortalidad a 30 días entre ambos grupos (P: 8/56, 14,3% frente a EC: 5/23, 21,7%; p = 0,480).

Se analizó mediante regresión logística el uso de P frente a la mortalidad a 30 días, no encontrándose asociación (OR = 0,64, intervalo de confianza [IC] 95% 0,18-2,22; p = 0,482). Este resultado no varió tras ajustarse por sexo y edad. Debido a que hubo diferencias significativas en el uso de circulación extracorpórea entre ambos grupos, también se ajustó la mortalidad a 30 días por el uso de circulación extracorpórea, no encontrándose asociación (OR = 1,08, IC 95% 0,21-5,64; p = 0,556).

## DISCUSIÓN

La disfunción precoz del injerto pulmonar continúa siendo un gran problema en el postoperatorio inmediato en los pacientes sometidos a un TP. La causa de esta disfunción se supone que es multifactorial, y en ella intervienen factores del donante, el mantenimiento del injerto pulmonar, la implantación

y la reperfusión postisquémica. A pesar de las mejoras en la preservación del pulmón donado, en la técnica quirúrgica y en los cuidados postoperatorios, la lesión isquemia-reperfusión es una complicación frecuente y que, aproximadamente, produce un fallo del injerto en el 15-20% de los pacientes<sup>2</sup>.

El fallo del injerto mediante la lesión de isquemia-reperfusión es extremadamente complejo y no es del todo conocido. Se sabe que la disminución de esta lesión reduce la alteración del injerto pulmonar<sup>12</sup>. La lesión isquemia-reperfusión suele producirse en menos de 72 horas tras el TP y se caracteriza por un daño alveolar inespecífico, edema pulmonar e hipoxia<sup>12</sup>. La repercusión clínica puede variar desde una moderada hipoxemia con escasos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax, hasta un cuadro similar al síndrome de distrés respiratorio del adulto, requiriendo ventilación con presión positiva, terapia farmacológica y en ocasiones oxigenación mediante una membrana extracorpórea<sup>13</sup>.

En los últimos años el líquido de preservación más utilizado ha sido el EC<sup>4</sup>. Sin embargo, existe una mayor evidencia, fundamentalmente a nivel experimental, sobre los beneficios que pueden aportar los líquidos de preservación con bajo contenido en potasio, como el P<sup>14</sup>. Las razones de esta aparente superioridad de las soluciones de preservación extracelulares no han sido totalmente aclaradas. Sin embargo, existen numerosos estudios experimentales y clínicos que corroboran la superioridad del P<sup>14-16</sup>, por lo que en la actualidad el uso de este tipo de líquido de preservación es prácticamente unánime en la mayor parte de los equipos trasplantadores de pulmón.

Diversos estudios experimentales sugieren que el EC puede producir una lesión de isquemia reperfusión por un efecto tóxico directo en el endotelio de los vasos pulmonares<sup>15</sup>. Además, su elevada concentración de potasio puede producir una vasoconstricción pulmonar importante, seguida de edema pulmonar<sup>16</sup>. En un estudio experimental con injertos vasculares de pulmón Kimblad et al compararon soluciones de preservación con alto contenido en potasio (solución de Wisconsin y EC) frente a P. El uso de P se relacionó con un mejor resultado en base a la capacidad de vasoconstricción y relajación del endotelio vascular<sup>17</sup>.

Nuestro estudio reflejó claramente que los pacientes en los que se usó P presentaban una mayor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tanto al ingreso en la UCI como a las 12 horas. Asimismo, en nuestra serie se observó que la aparición de disfunción del injerto presentó una menor incidencia en el grupo en que se utilizó P que en el grupo tratado con EC. Estos resultados son concordantes con los estudios clínicos realizados por otros autores que compararon EC y P<sup>6-9</sup>. En la mayoría de los trabajos realizados se observó una mejora de la oxigenación en el grupo tratado con P al ingreso en la UCI que en el tratado con EC, aunque hay autores que no observaron estas diferencias<sup>18,19</sup>. Al igual que en nuestro estudio, la mayoría de los grupos presentaron una menor tasa de mortalidad a

los 30 días en el grupo P frente al grupo EC, aunque en ninguno esta diferencia alcanzó significación estadística, posiblemente por el escaso número de pacientes tratados en cada estudio. También en estudios clínicos con trasplante combinado de corazón y pulmón el uso de P ha obtenido mejores resultados que el de EC en las fases iniciales del trasplante<sup>20</sup>.

Existen ciertas diferencias entre nuestra serie y la de otros autores. En la mayor parte de las series publicadas se incluyeron pacientes sometidos tanto a un trasplante unipulmonar como a uno bipulmonar. En nuestra opinión, este hecho puede producir un factor de confusión dado que la inclusión de pacientes con un trasplante unipulmonar puede alterar la función pulmonar<sup>7</sup>. Por esta razón, en el presente trabajo se excluyeron a todos los pacientes sometidos a un TP unilateral.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, es un estudio retrospectivo. El uso de las dos soluciones fue secuencial, por lo que los mejores resultados observados en el grupo P podrían atribuirse a un sesgo en la curva de aprendizaje. Por esta razón se excluyeron a todos los pacientes trasplantados en 1997 y 1998. Igualmente, al equipo inicial de TP se ha incorporado en los últimos 5 años nuevo personal (intensivistas, neumólogos, cirujanos torácicos y anestesiólogos). Todos ellos sin experiencia previa como *staff* en el TP, por lo que su incorporación puede mitigar en parte el sesgo de la curva de aprendizaje de los primeros trasplantes. La realización de un estudio prospectivo y randomizado aportaría una mayor evidencia a estos hallazgos.

En resumen, a pesar de las limitaciones del presente estudio, la preservación del injerto pulmonar con P comparado con el uso de EC parece demostrar una mejora en la función pulmonar en la fase inicial del TP, en base al índice de oxigenación y a la tasa de disfunción del injerto, de los pacientes sometidos a un trasplante bipulmonar. Estas observaciones son compatibles con otros estudios experimentales y clínicos.

## AGRADECIMIENTOS

Al Equipo de Coordinación de Trasplantes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Dr. Julio González Cotorruelo, Dña. Carmen García López y Dña. María Eugenia Bustillo Alvarado).

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anglés R. ¿Existen realmente novedades en el trasplante pulmonar y del paciente ventilado mecánicamente? *Med Intensiva*. 2002;26:356-7.
2. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report: 2004. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:804-15.

3. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1312-6.
4. Hopkinson DN, Bhabra MS, Hooper TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survey of current clinical practice. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:525-31.
5. Wittwer T, Albes JM, Fehrenbach A, Pech T, Franke UF, Richter J, et al. Experimental lung preservation with Perfadex: effect of the NO-donor nitroglycerin on postischemic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1208-16.
6. Müller C, Fürst H, Reichenspurner H, Briegel J, Groh J, Reichart B, et al. Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury. *Transplantation*. 1999;68:1139-43.
7. Fischer S, Matte-Martyn A, de Perrot M, Waddell TK, Sekine Y, Hutcheon M, et al. Low potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;120:594-6.
8. Struber M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Kunsebeck A, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:190-4.
9. Gámez P, Córdoba M, Millán I, Madrigal L, Alfageme F, Álvarez R, et al. Improvements in lung preservation: 3 years' experience with a low-potassium dextran solution. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:16-9.
10. De Perrot M, Liu M, Waddell T, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:490-511.
11. Rabanal JM, Ibáñez R, Mons R, González AM, Ortega J, Zurbano F. Influence of preservation solution on early lung function (Euro-Collins vs Perfadex). *Transplant Proc*. 2003;35:1938-9.
12. Haverich A. Experience with lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1999;76:305-12.
13. King RC, Binns OA, Rodríguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotniz WD, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1681-5.
14. Ingenmansson R, Massa G, Pandita RK, Sjöberg T, Steen S. Perfadex is superior to Euro-Collins solution regarding 24 hours preservation of vascular function. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1210-4.
15. Kimblad PO, Sjöberg T, Massa G, Solem JO, Steen S. High potassium contents in organ preservation solutions cause strong pulmonary vasoconstriction. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:523-8.
16. Kimblad PO, Massa G, Sjöberg T, Steen S. Endothelial-dependent relaxation in pulmonary arteries after lung preservation and transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:1329-33.
17. Kimblad PO, Sjöberg T, Steen S. Pulmonary vascular resistance related to endothelial function after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:416-20.
18. Aziz TM, Pillay TM, Corris PA, Forty J, Hilton CJ, Hasan A, et al. Perfadex for clinical lung procurement: is it an advance? *Ann Thorac Surg*. 2003;75:990-5.
19. Nath DS, Walter AR, Johnson AC, Radosevich DM, Prekker ME, Herrington CS, et al. Does Perfadex affect outcomes in clinical lung transplantation? *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2243-8.
20. Reichart B, Gulbins H, Meiser BM, Kur F, Briegel J, Reichenspurner H. Improved results after heart-lung transplantation: a 17-year experience. *Transplantation*. 2003;75:127-32.