

FUTURO DE LA PRESERVACIÓN Y RECUPERACIÓN “EX VIVO” DE PULMONES DONANTES EN EL TRASPLANTE PULMONAR

FUTURE OF THE “EX VIVO” PRESERVATION AND RECOVERY OF DONOR LUNGS IN LUNG TRANSPLANTATION

Andrés Varela de Ugarte

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Preservación ex vivo;
Donantes;
Trasplante pulmón.

Keywords:

Ex-vivo Preservation;
Donors;
Pulmon Transplant.

Resumen

La preservación pulmonar ex vivo, es una estrategia que permite la evaluación y la potencial recuperación de órganos que en circunstancias normales no serían valorados o serían descartados para un Trasplante Pulmonar. Se trata básicamente de un sistema de circuito extracorpóreo, oxigenador de membrana y Respirador, que se conecta directamente a los pulmones donantes tras su extracción, y a los que se les infunde una solución de preservación con mezcla de sangre y aditivos, para recuperarlos y tratarlos. Representa una apuesta de futuro, que dará paso al tratamiento con diferentes agentes terapéuticos, para aumentar y mejorar el número de donantes pulmonares, indispensables para la larga lista de receptores en espera de Trasplante de Pulmón.

Abstract

Pulmonary preservation ex vivo is a strategy that allows the evaluation and potential recovery of organs that under normal circumstances would not be assessed or discarded for a Lung Transplant. It is basically an extracorporeal circuit system, membrane oxygenator and Respirator, which is connected directly to the donor lungs after their extraction, and to which they are infused with a preservation solution with a mixture of blood and additives, to recover and treat them. It represents a bet for the future, which will lead to treatment with different therapeutic agents, to increase and improve the number of lung donors, essential for the long list of recipients awaiting Lung Transplantation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar es desde 1983 (1, 2, 3, 4), que se realizó el primer trasplante con éxito, el tratamiento más empleado en las enfermedades pulmonares terminales. Sin embargo, a pesar de los años y de los avances en el seguimiento de estos pacientes, el número de receptores potenciales aumenta significativamente en las listas de espera, mientras que la tasa de donantes y de aprovechamiento pulmonar sigue invariable.

A pesar de las estrategias implementadas por diferentes grupos (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) como son, el manejo del donante multiorgánico, el uso de donantes extendidos, la donación en asistolia o el uso del donante vivo, la discrepancia sigue presente y la mortalidad en lista de espera se mantiene en US 30%, UK 20% y España 5% para 2017.

Hoy en día, España se encuentra a la cabeza en cuanto a número de donantes por millón de población (pmp), con una tasa de 46,9 donantes pmp superior a la media europea de 21,5 e incluso a la de Estados Unidos que se sitúa en 30,8 pmp. El éxito español en materia de donación y trasplante se ha atribuido a un modelo organizativo basado en el desarrollo de una red nacional de coordinadores sanitarios altamente

motivados y encargados del proceso de la donación a nivel hospitalario.

Desde la creación de la ONT en 1989, el número de donantes por millón de población ha ido aumentando paulatinamente, pasando de una tasa de 14,3 donantes pmp en el año 1989 a 46,9 donantes pmp en el año 2017.

A pesar de estos buenos resultados, el problema de escasez de órganos para trasplante no está resuelto. (12, 13, 14, 15) Cuando en el año 2006 se objetivó un discreto descenso en la actividad de donación con respecto al año 2005, la ONT hizo un análisis pormenorizado de la situación que puso en evidencia que no existía una razón única que lo justificase. Mientras que en unos casos respondía a una disminución en la detección de donantes potenciales, en otros se justificaba por un incremento en las negativas a la donación o por problemas de índole estructural y logística. Para el año 2017, de un total de 5261 donaciones, solo el 20% fueron materializadas para oferta pulmonar y de ellas 363 fueron finalmente materializadas en trasplantes efectivos.

Estos datos se repiten a lo largo de los años, de aquí surge una auténtica preocupación por parte de los grupos trasplantadores, quienes se lanzan en busca de iniciativas para conseguir más órganos. Entre

Autor para la correspondencia

Andrés Varela de Ugarte
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

ellas, en los últimos años se cuenta con la implementación de estrategias de protección pulmonar del donante en UCI, la ampliación de los criterios del donante pulmonar, llamado estándar ahora, por donante de pulmón marginal, así como la implementación de estrategias de donación en asistolia (DCD) tanto controlada como no controlada. Pero, aun así, la escasez de órganos continúa siendo un lastre que nos obliga a mantener la búsqueda de más alternativas. De aquí nace el interés por la estrategia de preservación pulmonar ex vivo, una estrategia que en los últimos años ha ido ganando una gran acogida entre países con trasplante pulmonar y que permite la evaluación y la potencial recuperación de órganos que en circunstancias normales no serían valorados o serían descartados a pie de cama, como sucedió con el 62% de los donantes pulmonares en España en 2016.

La preservación de órganos EX VIVO inicia su largo camino a partir de los trabajos realizados por Carrel y Lindberg (16) en los años treinta con sus modelos de animales rudimentarios utilizando la glándula tiroidea, seguido de Hardesty (17) en los 80s sin buenos resultados.

Fue el Dr. Steen (18, 19) en Suecia el que en los años 90s inicia la carrera más importante, al describir una metodología reproducible, así como una solución hiperosmolar a base de albúmina humana que después llevaría un nombre que permite la perfusión pulmonar continuada en normotermia. Es este investigador quien publica el primer pulmón recuperado con técnica exvivo en el año 2000, con donante cardiaco no controlado con aceptables resultados, seguida por un donante de muerte cerebral en el 2007. (20) No fue hasta el 2009 que Ingemson (21) et al publican su experiencia con el sistema de Steen y los primeros 9 casos evaluados con 6 trasplantes efectuados con 2 DCD y 4 DBDs (Donantes en muerte cerebral) con sobrevida a 3 meses del 100% y mortalidad del 33% a 1 año. Durante este mismo periodo, el grupo de Toronto (22) publica su primera experiencia con ex vivo realizando variaciones al Protocolo de Lund con intención de prolongar el tiempo de preservación, realizando los siguientes cambios: un medio acelular, aurícula cerrada, ventilación pulmonar protectora y un flujo meta del 40%. Con estos cambios logran una preservación de hasta 12 horas con resultados experimentales muy prometedores. No fue hasta el año 2011 que se publica el primer trial realizado por Toronto (23), Ex Vivo Lung Perfusion (EVLP) con donantes límites, HELP trial. Siguiendo una serie de criterios auto instaurados, realizan entre 2008 y 2010 un total de 23 valoraciones Exvivo, además de 116 trasplantes convencionales. Se demuestran grupos demográficos similares con un aprovechamiento de órganos con EVLP del 87%. Los resultados demostraron una tasa de disfunción primaria del injerto (DPG) inferior en el grupo EVLP, mientras que el tiempo de UCI, ventilación mecánica y estancia hospitalaria no fue diferente entre grupos. La mortalidad a 3 meses fue del 10% en el grupo ex vivo y del 5% en el control, mientras que a un año fue del 83 vs 80% respectivamente. El siguiente trial con protocolo Toronto (24), cuya intención era conseguir aprobación por la FDA, fue el NOVEL Lung, estudio multicentrico, no randomizado, que compara dos grupos: uno de donantes marginales con EVLP y otro de donantes estándar. Un total de 76 valoraciones, 42 trasplantes tras valoraciones comparado con 42 convencionales, resultando que en

términos de DPG, estancia en UCI, ventilación, estancia hospitalaria y sobrevida a 1 año fueron similares.

El estudio británico con el Protocolo Lund presentado por Ficher et al (25), el DEVELOP UK, un estudio multicéntrico no randomizado, publica sus resultados de la evaluación intermedia en 2016 comparando marginales al Ex Vivo con estándar. De la valoración inicial de 53 donantes, solo 18 fueron trasplantados con una evidencia de mayor incidencia de DPG y requerimientos de ECMO en el grupo EVLP, aunque la supervivencia inicial a un año no fue diferente. Este análisis preliminar evidencia una serie de fallos de diseño (incluidas variaciones muy significativas en el protocolo Lund) que, tras ser corregidos, los resultados han mejorado (pendiente de publicar). No obstante, el estudio fue cerrado precozmente por falta de fondos.

Por otro lado, una empresa independiente que lanza su propio protocolo y sistema de preservación, organ care system (OCS), publica su resultado preliminar en Lancet 2012 (26). Con un total de 12 pacientes incluidos, no reportan DPG y tiempo de UCI y ventilación mecánica sin diferencias respecto a la preservación en frío. Con estos resultados inician el INSPIRE trial comparando donantes estándar de preservación en frío con preservación en OCS y seguido el EXPAND con donantes marginales. Ambos están pendientes de publicación.

Como resultado de la experiencia y de la colaboración de diferentes grupos de investigación (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33), al día de hoy existen tres protocolos con experiencia probada, con base en los trials, experiencias clínicas y protocolos existentes. Con algunas variaciones según el grupo, algunos centros han publicado sus experiencias que pasaremos a describir brevemente a continuación.

PROTOCOLO LUND.

Wierup 2006 (34, 35, 36): Grupo de Lund. Describen 6 valoraciones con el sistema inicial de donantes límites, 3 hombres y 3 mujeres con descripción pormenorizada del protocolo y sobrevida a 30 días del 100%

Ingermansson 2009 (21): Grupo de Lund, el primer trabajo completo de este grupo con un total de 9 valoraciones que logran un implante de 6 órganos (2 de DCD y 4 de DBD). Con protocolo estándar, con tiempos de isquemia preEVLP (CIT1) entre 5 y 7 horas además de tiempos de preservación tópica de hasta 6 horas. Perfusión Exvivo de media 120 min y con resultados de sobrevida a 3 meses del 100% - Reportan 2 muertes posteriores a 95 días y 9 meses por patologías no relacionadas.

Wallinder 2012 (. Grupo Gothemburg. Realizan una valoración de 6 pacientes con protocolo estándar, con CIT1 de 220 min media y EVLP de 150 min, no reportan CIT2 y los resultados con sobrevida a 30 días del 100%.

Reportan un aumento del 40% de trasplantes sin aumentar el número de donantes.

Henriksen 2014: Grupo Danés. Realizan 8 valoraciones con 7 implantes usando el protocolo estándar. Sin diferencias significativas en demografía de donantes y receptores, reportan un CIT1 medio de 4 horas, un EX Vivo 2.25h y CIT2 5 a 6 horas.

No encuentran diferencias en días de UCI y ventilación mecánica entre grupos, con una sobrevida a 30 días del 100% y solo una muerte a 105 días no relacionada.

Fildes 2015: Grupo del Reino Unido, Manchester. Con protocolo estándar utilizan criterios de inclusión del DEVELOP y un total de 9 valoraciones y Trasplantes Pulmonares (TxP), documentan un tiempo de UCI ligeramente superior no estadísticamente significativo. La sobrevida a 3, 6 y 12 meses es similar a los pacientes no EVLP. Al mismo tiempo, demuestran una reducción de la carga bacteriana endobronquial así como una disminución de reactantes inflamatorios en el efluente en los diferentes momentos.

PROTOCOLO TORONTO

Cypel 2009/ 2012 (37, 38, 23) Grupo de Toronto. Evaluación seriada de 20 TxP iniciales y 58 en el segundo grupo, evaluados EVLP según criterios del HELP trial, comparándolo con los TxP preservación fría en ese periodo de tiempo. Sin diferencias significativas demográficas entre donantes y receptores. Reportan una DPG grado 2-3 del 2% en EVLP contra un 8.5% con una sobrevida a 1 año del 87 vs 86% respectivamente. No se identifican diferencias entre tiempo de UCI, hospitalización o ventilación mecánica.

Aigner 2012 (39). Grupo de Viena. Valoración de 13 donantes con 9 TxP con valoración EVLP con mismos criterios que el HELP trial y mínima variación en el protocolo; reduciendo tiempo de 4 a 2h en la valoración, reclutamiento 10 min en lugar de 30 min de pre evaluación, 15 min de fio 1 en lugar de 5 min. Resultados similares a Cypel.

Zych 2012 (40) Grupo Inglés de Harefield. Realizan una evaluación de 13 pacientes con un total de 6 TxP, protocolo estándar. Reportan un tiempo de UCI y VM prolongado pero sin diferencias en SV a 30 días. Este grupo presenta la tasa más baja de aprovechamiento de órganos tras EVLP.

ISHLT 2013 (41). Suma de datos de los colaboradores de París, Toronto y Viena con protocolo estándar. 125 TxP evaluados con Ex Vivo, con una DPG >2 a 72h de 5% y una sobrevida a 1 año del 12%. Aprovechamiento global del 82.5% de los órganos evaluados.

Sage 2014 (42). Grupo Francés (París). Utilizan donantes marginales según su clasificación con un total de 53 ofertas, 32 valoraciones Ex Vivo y 31 TxP. Sin diferencias demográficas entre grupos. Reportan CIT1, EVLP y CIT2 de 4 horas de media con resultados en términos de DPG >2, tiempo de UCI, ventilación y estancia hospitalaria que no difiere de donantes estándar preservados en frío. Cabe señalar que utilizan criterios

de selección de donantes marginales muy protectores, pero con este gesto han logrado aumentar la donación pulmonar en 30% sin llegar a necesitar Ex Vivo tras la valoración in situ y en un 25% adicional con el Ex Vivo, todo esto con reducción muy significativa del tiempo en lista de espera.

Tikkanen 2015 (43). Grupo Toronto. Este autor realiza un análisis y seguimiento de los pacientes LTX en Toronto entre 2008 y 2012, presenta el primer análisis de largo plazo de estos pacientes considerando sobrevida a >1 año, FEV1, test de la marcha y calidad de vida así como incidencia de Cronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD). 403 TxP con 63 valorador por EVLP no diferencias demográficas entre grupos salvo que el grupo EVLP tiene más Unilaterales. Como resultado de sobrevida. Aunque no hay diferencias entre los grupos en incidencia del CLAD. Si parece que los pacientes libres y de EVLP presentan mayor sobrevida, en especial si son de DBD. Los resultados entre los demás factores no difieren entre grupos.

Slama 2017. Grupo de Viena. Primer trabajo prospectivo randomizado que pretende demostrar los beneficios potenciales del EVLP sobre órganos válidos, usando protocolo estándar con variación en corrección de glucosa y pH (con HCO3), reclutan con PEEP en lugar de volumen. De los 80 valorados, 39 fueron a Ex vivo y 35 fueron a LTX con CIT1 y EVLP media de 4 horas y CIT2 de 3 horas. No hay diferencias demográficas significativas entre grupos. La incidencia de PGD >2, tiempo de VM y estancia UCI hospitalaria no presentan diferencias. Cabe destacar que en esta cohorte todos los TxP se hace con ECMO VA central.

Yeung 2017. Grupo Toronto. Único trabajo retrospectivo que valora la donación y la valoración EX Vivo con tiempo de isquemia mayor a 12 horas. En el periodo de 2006 al 2016, un total de 914 TxP de los cuales 173 EVLPs y solo 92 de > 12 horas. Tras el análisis estadístico no se identificaron diferencias entre la incidencia de DPG, tiempo de ventilación mecánica y estancia UCI u hospitalaria, si bien existe una ligera diferencia en la sobrevida global a 1 año, esta no se visualiza en las gráficas de Kaplan y tras el análisis multivariable esta se atribuye a los receptores mayores de 65 años.

Por otro lado la experiencia publicada a la fecha con el grupo de donantes de origen cardiaco (DCD), es algo más limitada. El crecimiento de estos donantes ha demostrado ser exponencial, especialmente los tipo III que solo en España se han multiplicado por 7 en los últimos 3 años, mientras que en Australia, Reino Unido y Países Bajos se ha convertido en una fuente de casi igual magnitud que los DBD. Este importante crecimiento sumado a la necesidad de donantes ha renovado el interés en las iniciativas que implican el EVLP en la valoración, reacondicionamiento de estos pacientes si bien a la fecha la mayoría son experiencias reportadas con casos aislados o series pequeñas. A continuación, mencionamos algunas de las publicaciones más significativas en este grupo de donantes.

Steen 2001. Grupo Lund. Realiza la primera experiencia publicada con recuperación utilizo Exvivo como sistema de evaluación.

Donante varón de 70 años muerte por asistolia tras evento isquémico, 65 min para preservación tópica y 3 horas para extracción. Tras 120 min de valoración se realiza implante unipulmonar en mujer de 54 años con EPOC sin DPG y sobrevida a 90 días.

Moradiellos 2011 Grupo Madrid Puerta de Hierro. Valoración de 8 donantes de DCD no contralada usando protocolo de Toronto, se recuperan e implantan cuatro bloques sin incidencia de DPG > 2 y ni mortalidad a 30 días.

Cypel 2011 (23). Grupo Toronto dentro del marco del HELP trial presenta la experiencia de 9 paciente en DCD incluidos, sin más criterio que el ser DCD, para valoración exvivo con resultados comparables con DBD.

Machuca 2014 (44, 45). Grupo de Toronto con un total de 62 DCD valorado y 55 TxP de los cuales 26 pasaron por EVLP comparando los resultados con 673 TxP en este mismo periodo de tiempo. NO existen diferencias demográficas en los grupos ni tampoco en el tiempo de VM o estancia en UCI. Sin embargo cuando comparan intra grupo encuentra que los pacientes con DCD + EVLP presentan menos tiempo de VM, estancia en UCI y estancia hospitalaria. Aunque la sobrevida global no cambio en el seguimiento.

CONCLUSIONES

El sistema de preservación, evaluación y recuperación EX VIVO, representa una opción actual, para aumentar el número de pulmones donantes.

El futuro es muy prometedor, pues los diferentes tratamientos posibles que en la actualidad se están investigando, pueden superar las expectativas actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homo-transplantations in man. *JAMA* 1963;186:1065-1074.
- 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.
- Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary brosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140-1145.
- Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, et al. Double- lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:303-307.
- Punch JD, Hayes DH, LaPorte FB, et al. Organ donation and utilization in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1327-1338.
- Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:28-38.
- Ware LB, Wang Y, Fang X, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet* 2002;360:619-620.
- Van Raemdonck DE, Rega FR, Neyrinck AP, et al. Non- heart-beating donors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:309-321.
- Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, et al. Marginal donor lungs: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:421-7; discussion 427-428.
- Kaneda H, Waddell TK, de Perrot M, et al. Pre-implantation multiple cytokine mRNA expression analysis of donor lung grafts predicts survival after lung transplantation in humans. *Am J Transplant* 2006;6:544-551.
- Yeung JC, Krueger T, Yasufuku K, et al. Outcomes after transplantation of lungs preserved for more than 12 h: a retrospective study. *Lancet Respir Med* 2017;5:119-124.
- Valapour M, Skeans MA, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant* 2017;17 Suppl 1:357-424.
- Colvin M, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant* 2017;17:286-356.
- Popov AF, Sabashnikov A, Patil NP, et al. Ex vivo lung perfusion - state of the art in lung donor pool expansion. *Med Sci Monit Basic Res* 2015;21:9-14.
- Inci I, Schuurmans MM, Boehler A, et al. Zurich University Hospital lung transplantation programme: update 2012. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13836.
- Carrel A, Lindbergh C. The culture of whole organs. *Science* 1935;81:621-623.
- Hardesty RL, Grif th BP. Autoperfusion of the heart and lungs for preservation during distant procurement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:11-18.
- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-829.
- Steen S, Ingemansson R, Budrikis A, et al. Successful transplantation of lungs topically cooled in the non- heartbeating donor for 6 hours. *Ann Thorac Surg* 1997;63:345-351.
- Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2191-2194.
- Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1): 255-260.
- Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques- non-heart-beating donor lung retrieval and Ex Vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin* 2009;19:261-274.
- Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic Ex Vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364:1431-1440.
- Sanchez PG, Davis RD, D'Ovidio F, et al. Normothermic Ex Vivo. lung perfusion as an assessment of marginal donor lungs - the NOVEL lung trial. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:S16-17.
- Fisher A, Andreasson A, Chryso A, et al. An observational study of Donor Ex Vivo Lung Perfusion in UK lung transplantation: DEVELOP-UK. *Health Technol Assess* 2016;20:1-276.

26. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet* 2012;380:1851-1858.
27. Charles EJ, Huerter ME, Wagner CE, et al. Donation After Circulatory Death Lungs Transplantable Up to Six Hours After Ex Vivo Lung Perfusion. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1845-1853.
28. Cypel M, Keshavjee S. Strategies for safe donor expansion: donor management, donations after cardiac death, ex-vivo lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:513-517.
29. Egan TM, Haithcock JA, Nicotra WA, et al. Ex vivo evaluation of human lungs for transplant suitability. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1205-1213.
30. Makdisi G, Wozniak T. How to Establish a Successful Ex-Vivo Lung Perfusion Program. *Ann Transl Med* 2017;5:S12.
31. Fisher AJ, Dark JH, Corris PA. Improving donor lung evaluation: a new approach to increase organ supply for lung transplantation. *Thorax* 1998;53:818-820.
32. Sanchez PG, Davis RD, D'Ovidio F, et al. The NOVEL Lung Trial One-Year Outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:S71-72.
33. Pêgo-Fernandes PM, de Medeiros IL, Mariani AW, et al. Ex Vivo lung perfusion: early report of Brazilian experience. *Transplant Proc* 2010;42:440-443.
34. Wierup P, Bolys R, Steen S. Gas exchange function one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver after failed resuscitation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:133-138.
35. Wierup P, Andersen C, Janciauskas D, et al. Bronchial healing, lung parenchymal histology, and blood gases one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:270-276.
36. Wierup P, Haraldsson A, Nilsson F, et al. Ex Vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2006;81:460-466.
37. Cypel M, Rubacha M, Yeung J, et al. Normothermic Ex Vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2262-2269.
38. Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the rst 50 Ex Vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1200-1206.
39. Aigner C, Slama A, Hötzenecker K, et al. Clinical Ex Vivo lung perfusion--pushing the limits. *Am J Transplant* 2012;12:1839-1847.
40. Zych B, Popov AF, Stavri G, et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after Ex Vivo lung evaluation and reconditioning. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:274-281.
41. Cypel M, Aigner C, Sage E, et al. Three center experience with clinical normothermic Ex Vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:S16.
42. Mitilian D, Sage E, Puyo P, et al. Techniques and results of lobar lung transplantations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:365-9; discussion 369-370.
43. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1278-1282.
44. 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.
45. Machuca TN, Cypel M. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac Dis* 2014;6:1054-1062.

Si desea citar nuestro artículo:

Varela-de Ugarte A. Futuro de la preservación y recuperación "ex vivo" de pulmones donantes en el trasplante pulmonar. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):40-44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev06>
