

## ***DONACIÓN EN MUERTE ENCEFÁLICA***

***Impacto de un protocolo de donante torácico sobre la donación  
cardíaca y sobre la supervivencia del trasplante***

**Dr. Alex Gutiérrez Gómez**

**RESIDENTE CUIDADOS INTENSIVOS**

**GUAYAQUIL - ECUADOR**

### **Tutores:**

Nuria Lavid

Eduardo Miñambres

María Ángeles Ballesteros

*Coordinación de Trasplantes de Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla"  
Santander*

## **ÍNDICE**

- 1. INTRODUCCIÓN**
  - 1.1 HISTORIA DE TX CARDIACO**
  - 1.2 ACTIVIDAD DEL TX CARDIACO EN ESPAÑA.**
  - 1.3 DONANTE CARDIACO**
    - 1.3.1 DONANTE OPTIMO**
    - 1.3.2 CONTRAINDICACIONES DE LA DONACION CARDIACA**
    - 1.3.3 EVALUACIÓN DEL DONANTE CARDIACO**
      - 1.3.4.1. Valoración general**
      - 1.3.4.2. Exploración física**
- 2. JUSTIFICACIÓN.**
- 3. HIPÓTESIS. OBJETIVOS**
- 4. MATERIAL Y MÉTODOS.**
  - 4.1 DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO VALDECILLA**
    - 4.1.1 MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA**
    - 4.1.2 ESTRATEGIA DE VENTILACIÓN MECÁNICA**
    - 4.1.3 TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL**
  - 4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**
- 5 RESULTADOS.**
  - 5.1 DONACIÓN CARDIACA.**
  - 5.2 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE CARDIACO**
  - 5.2 CARACTERISTICAS DEL RECEPTOR. SUPERVIVENCIA.**
- 6 DISCUSIÓN. CONCLUSIONES**
- 7 BIBLIOGRAFÍA**

## 1. INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco (TxC) en la actualidad se ha convertido en la mejor opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia cardiaca en fase terminal y que son refractarios al tratamiento convencional<sup>1</sup>. El TxC es un procedimiento ha demostrado aumentar con notoriedad el índice de supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo se ha producido un estancamiento en el número de donantes eficaces, de tal manera que el número de pacientes en lista de espera para un trasplante cardiaco aumenta progresivamente. Solo el 20% de los donantes en muerte encefálica son donantes cardiacos, por lo que la detección y tratamiento del donante se ha convertido en un área de estudio.

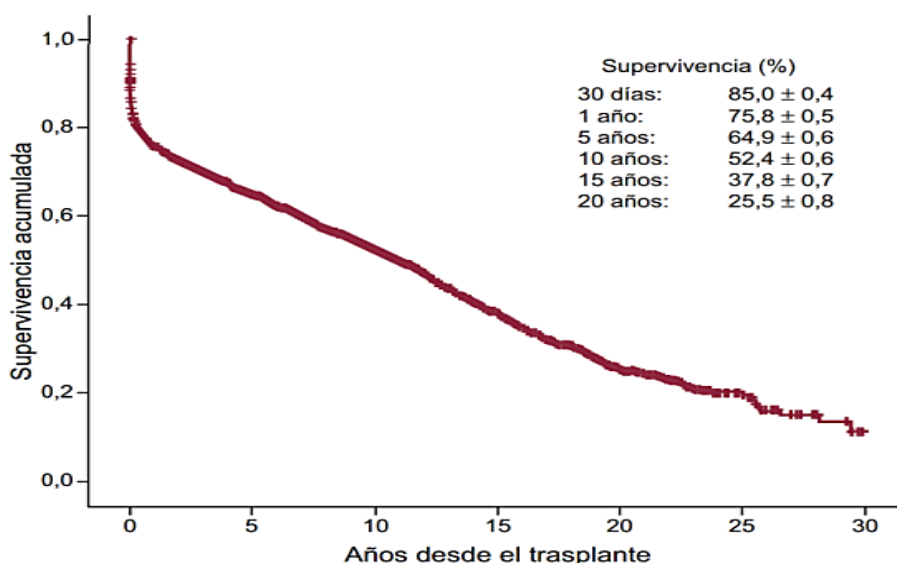
Pero además se han propuesto otras estrategias que permitan incrementar el pool de injertos para trasplante. Así han surgido la ampliación de criterios de aceptación, para el aprovechamiento de los donantes catalogados como subóptimos. En este contexto, se desarrolló el **“Protocolo Valdecilla de Mantenimiento del Donante Pulmonar”** que establece una estrategia de tratamiento del donante pulmonar en muerte encefálica, con el fin de incrementar el numero de injertos pulmonares disponibles para el trasplante.

### 1.1 HISTORIA DE TX CARDIACO

El primer trasplante cardiaco (TxC), fue realizado en 1967 por el Dr. Christian Barnard, una de las noticias más importantes del siglo XXI en la actividad científica. Sus inicios fueron muy difíciles, debido a discusiones por la técnica empleada, los resultados, el seguimiento y los índices de mortalidad. La supervivencia de los 82 primeros pacientes publicados por el grupo Stanford fue de 48% a los 12 meses y el 25% a los 36 meses<sup>5</sup>, causa principal del escepticismo de esta nueva y novedosa técnica.

No fue hasta la aparición de la ciclosporina como inmunosupresor que el TxC tuvo un repunte significativo en la reducción en la incidencia del rechazo agudo, aumentando el porcentaje de sobrevida y de calidad de los pacientes, El último registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) aporta la experiencia con 103.299 pacientes con TxC y excelente supervivencia,

que actualmente es del 85% al año, el 72% a los 5 años y el 55% a los 10 años.<sup>6</sup> (figura. 1)

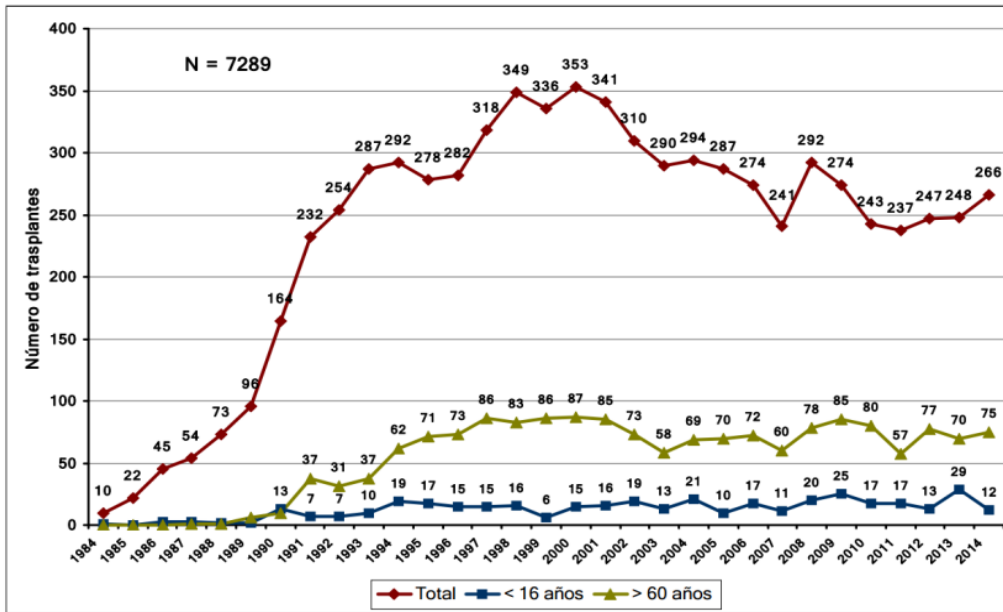


**Figura 1.** Muestra el porcentaje de supervivencia de trasplantes cardíacos realizados a nivel nacional. Fuente. Sociedad Española de Cardiología.<sup>7</sup>

En el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona se realizó el primer TxC en España durante la noche del 8 al 9 de mayo de 1984, equipo dirigido por el Dr. Josep María Caralps. Desde aquel día y hasta hoy, se han realizado en España 7.024 TxC, y hay 19 centros activos de TxC de adultos y pediátricos.<sup>7,8</sup>

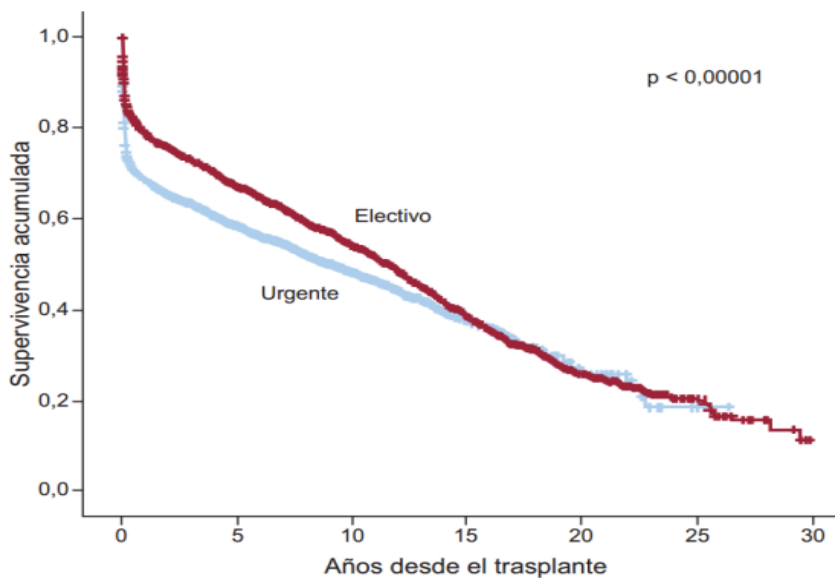
## 1.2 ACTIVIDAD DEL TX CARDIACO EN ESPAÑA.

Durante el año 2014 según informan las estadísticas de la Sociedad Española de Cardiología en el informe anual de la sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, a nivel nacional se realizaron 266 trasplantes de corazón, contemplando una reducción cerca del 24.7% en comparación con el año 2000 donde su número era de 353, (Figura.2). La reducción en el número de TxC coincide con el perfeccionamiento de los programas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, y el uso de mecanismos de asistencia mecánica previo al TxC.



**Figura 2.** Muestra el número anual de trasplantes cardiacos por año (1984-2014) total y por grupos de edad. Fuente. Sociedad Española de Cardiología.<sup>7</sup>

Las causas principales de ser incluido en lista de espera es la lesión coronaria o miocardiopatía dilatada que evolucionan insuficiencia cardiaca avanzada (IC), término que se aplica a los pacientes con alteración circulatoria clínicamente significativa que requieren cuidados especiales, y para ellos hay que considerar la indicación de: TxC, terapia inotrópica intravenosa continua o intermitente, asistencia ventricular mecánica (AVM) o terapia paliativa.<sup>8</sup>



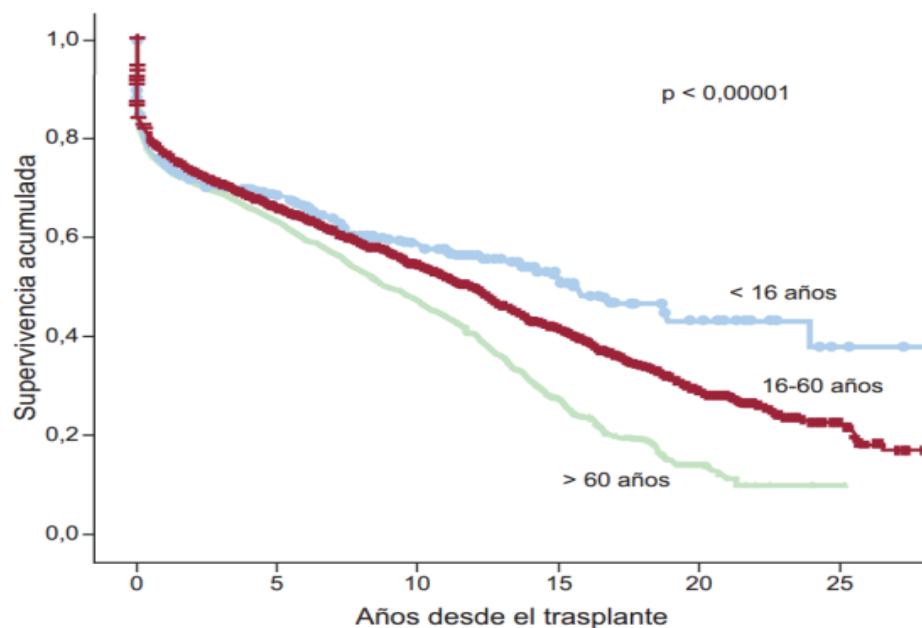
**Figura 3.** Comparación de curvas de supervivencia entre trasplantes electivos y urgentes. Fuente. Sociedad Española de Cardiología.<sup>7</sup>

La prevalencia de la IC está entre el 2 y el 3%, y llega a ser de un 10-20% de la población de 70-80 años<sup>8</sup>, de estos 5% de los pacientes con IC están en clase funcional IIIB o IV de la New York Heart Association (NYHA), lo que explica la elevada tasa de ingreso y reingresos hospitalarios por descompensaciones que denotan un incremento directo de la mortalidad al año, esta cifra sigue en ascenso a pesar de los grandes avances terapéuticos sobre todo con los fármacos que modulan la actividad renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático.

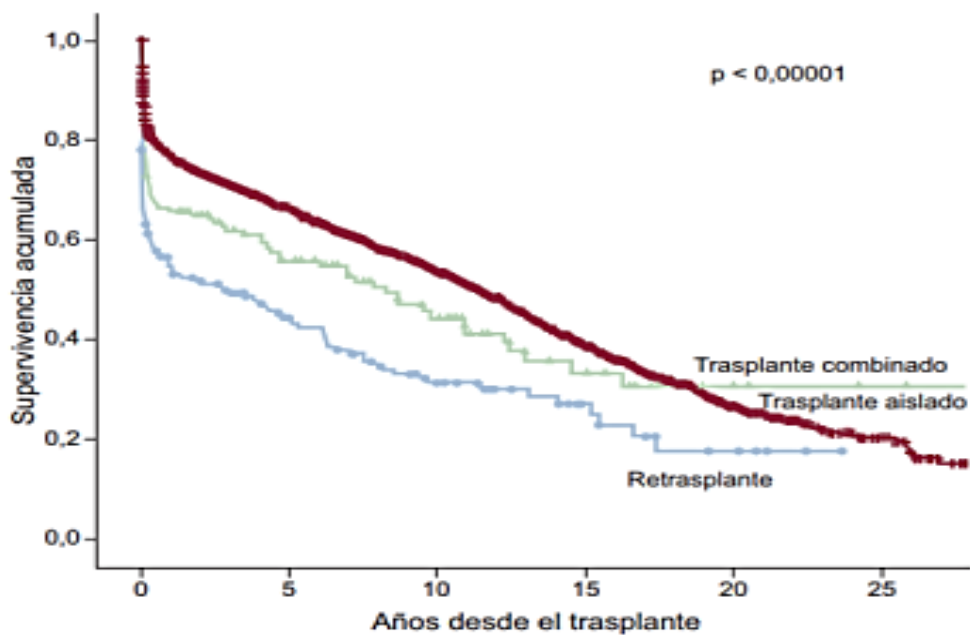
En los últimos 5 años entre 33.7% y el 48.8% de los trasplantes cardiacos que se realizan en España son urgencia 0 (pacientes en soporte con Asistencia Ventricular Mecánica tipo ECMO), (Figura. 3). Se observan diferencias muy significativas ( $p < 0,00001$ ) para la supervivencia entre los trasplantes realizados de manera electiva y los urgentes, en el primero su tasa de éxito es elevada, al mes del 85%, al año de 75.8%, a los cinco años de 64.9%, mejorando su calidad de vida y en cumplimiento de un riguroso seguimiento médico y cambio en el estilo de vida que permitirá prolongar este beneficio.

El Rechazo Agudo Celular (RAC), es un problema constante en el TxC. El RAC está presente del 23 al 25 % de los pacientes de nuestro estudio, es una situación clínica frecuente. El rechazo tiende a ser más frecuente en mujeres jóvenes con anticuerpos anti-HLA, lo que ha obligado a la diversificación y perfeccionamiento de los protocolos de inmunosupresión y mayor monitorización durante el primer año del trasplante. Durante el seguimiento se han estudiado gran variedad de métodos sobre todo no invasivos (técnicas moleculares, genómicas, imagenológicas), para la detección temprana, en el caso particular del rechazo de tipo humoral, la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos de donante y no anti-HLA, indica el diagnostico. Las terapias se basan en reducir la cantidad de anticuerpos antiHLA específicos de donante (plasmaféresis, inmunoadsorción, inmuglobulina i.v.), fármacos como rituximab y nuevas moléculas como bortezomib y eculizumab.<sup>9</sup>

A finales del 2014, la supervivencia actuarial en el conjunto de la serie a 1, 5, 10, 15 y 20 años supone una mortalidad promedio de 2-3%/año, con una mediana de supervivencia de 10,9 años. Los pacientes con menos de 16 años tuvieron una mejor supervivencia que la de los pacientes con edad entre 16 y 60 años y la de estos con respecto a los pacientes mayores de 60 años (Figura.4). Existen diferencias significativas entre el TxC combinado en el cual se objetiva mejores resultados en la supervivencia a largo plazo, versus el aislado y al retrasplante con tasas mucho menores (Figura.5). Después de la primera década (1984-1993) se evidencia una significativa mejora en la supervivencia a medio y largo plazo, mediada fundamentalmente por la menor mortalidad en etapas postrasplante precoces. En la siguiente década (2004-2013) se observa una tendencia no significativa ( $p=0,064$ ) a la mejora de la supervivencia a partir del tercer-cuarto año postrasplante respecto a la década inmediatamente anterior (1994-2003).<sup>7</sup>



**Figura 4.** Comparación entre curvas de supervivencia según edad del receptor en el momento del trasplante (< 16, 16-60 y > 60 años). Fuente. Sociedad Española de Cardiología.<sup>7</sup>



**Figura 5.** Comparación entre curvas de supervivencia de trasplante cardíaco solo, trasplante combinado con trasplante renal, hepático o pulmonar y retrasplante cardíaco. Fuente. Sociedad Española de Cardiología.<sup>7</sup>

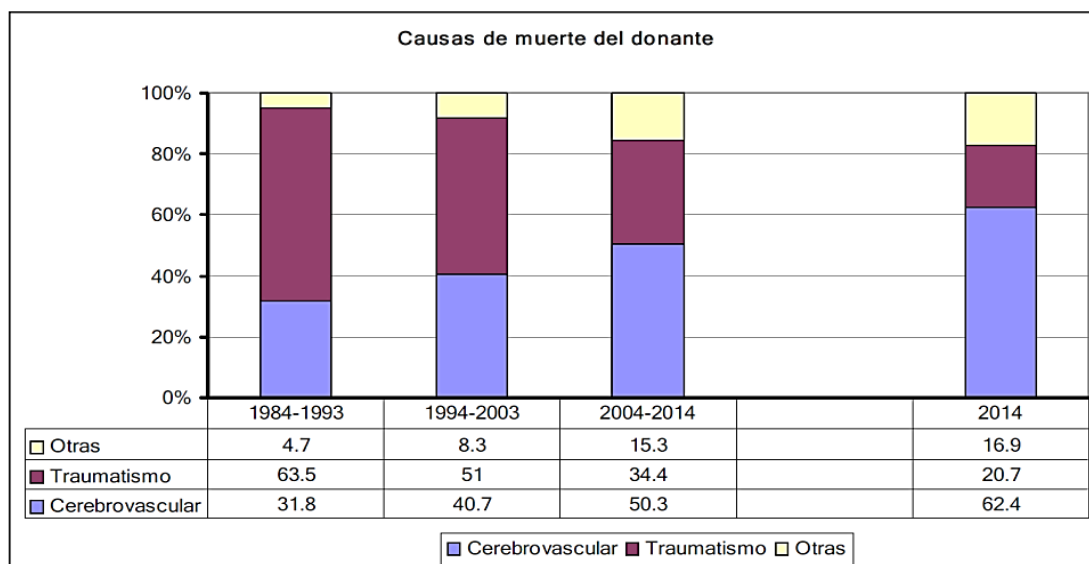
El Registro Nacional Español de TxC, confirma un perfil clínico de los receptores complejo, elevada proporción de trasplantes urgentes, un alto porcentaje de donantes subóptimos y tiempos de isquemia relativamente largos. A pesar a este entorno en general desfavorable, se han mantenido los resultados en mortalidad con una tendencia a la mejora en el seguimiento a medio plazo.

#### 1.4 DONANTE CARDIACO

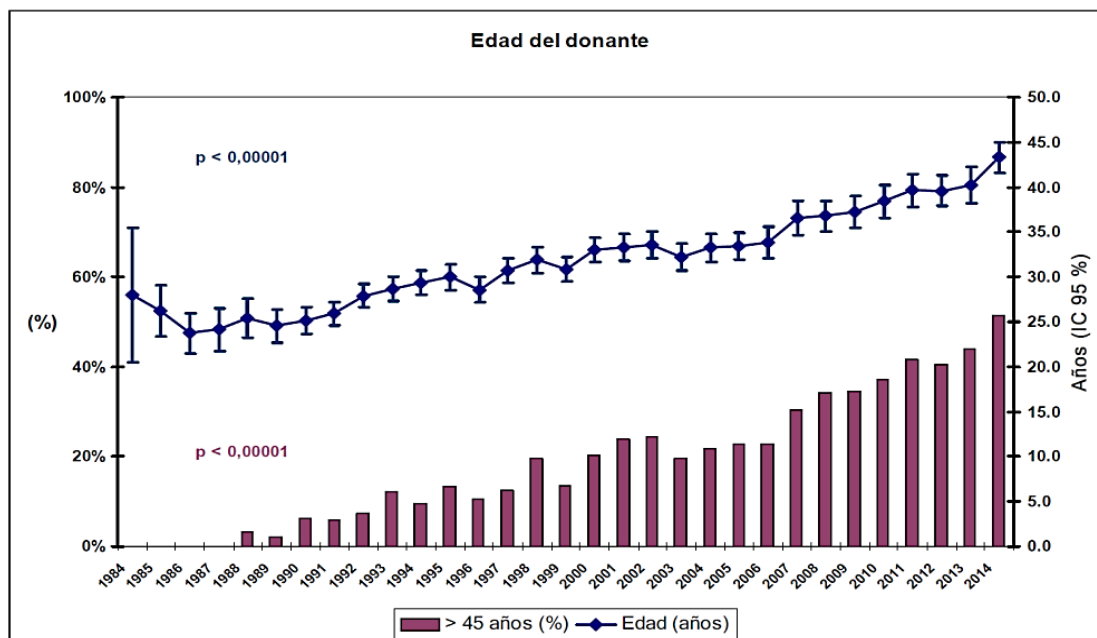
El donante es la pieza fundamental porque sin donante no hay trasplante. Destacamos que en España durante el 2015, sólo el 21,5% de los donantes en muerte encefálica fueron donantes cardiacos. Optimizar esta área de detección y tratamiento del donante es clave para incrementar ese porcentaje. Por otro lado la supervivencia del injerto está relacionada directamente con las características del donante como la edad, sexo, antecedentes, condiciones del deceso, probabilidad de infección crónica, antecedentes de enfermedad degenerativa, tiempo de isquemia, drogas o situación hemodinámica durante el mantenimiento. Estas variables han sido objeto de estudio y posible mejora con el fin de disponer de donantes en mejores condiciones. Las características de deceso y la edad del donante son las variables que más se han modificado en



los últimos años. El accidente de tráfico era la primera causa de fallecimiento de los donantes cardiacos hace una década, mientras que actualmente los eventos cerebrovasculares son la primera causa de exitus que precede a la donación. Esta realidad influye directamente sobre la edad de los donantes cardiacos. Actualmente la edad media de los donantes es de 44 años, y un 54% de los donantes son considerados subóptimos (Figuras 6 y 7).



**Figura 6.** Porcentaje de las causas de muerte de los donantes a través de los años a nivel nacional. Fuente. Sociedad Española de Cardiología.<sup>7</sup>



**Figura 7.** Edad de los donantes a través de los años a nivel nacional. Fuente. Sociedad Española de Cardiología.<sup>7</sup>

La incorporación de nuevos sistemas y técnicas de preservación pueden reducir significativamente la lesión por isquemia-reperfusion y, por lo tanto, mejorar la viabilidad del corazón potencialmente implantable. Las correctas preservación y perfusión del injerto cardiaco son clave para reducir uno de los problemas más graves en la fase postoperatoria como es el fallo primario del injerto cardiaco. Esta situación clínica se ha convertido en la primera causa de muerte precoz tras el TxC, el 40% de todas las muertes dentro del primer mes, según el Registro español de Trasplante Cardiaco.<sup>7</sup>

#### **1.4.1 DONANTE OPTIMO**

En la práctica habitual no existe donantes considerados ideales salvo casos particulares, el cambio en el perfil de la edad en la actualidad hace que esto donantes óptimos sean cada vez más escasos. Se considera “donante ideal”, aquel que cumple los requisitos establecidos a continuación y que aseguran en alta probabilidad el éxito del injerto.

- ❖ < 40 años.
- ❖ Tiempo de isquemia del injerto < 4 h.
- ❖ Masa corporal 20-25% superior o inferior.
- ❖ Ausencia de parada cardíaca previa.
- ❖ Sin antecedentes de diabetes mellitus
- ❖ Sin enfermedad cardíaca.
- ❖ Ecocardiograma normal.
- ❖ Estabilidad hemodinámica.
- ❖ Sin infección activa (No VIH ni hepatitis B).
- ❖ Sin enfermedad neoplásica.
- ❖ Si receptor con anticuerpos antilinfocitarios, prueba cruzada compatible.
- ❖ Función ventricular aceptable con dopamina < 10 µg/kg/min.
- ❖ Desproporción peso < 20%.

#### **1.4.2 CONTRAINDICACIONES DE LA DONACION CARDIACA**

##### **Absolutas**

- ❖ HIV
- ❖ Sepsis no controlada

- ❖ Disfunción multiorganica
- ❖ Neoplasias malignas
- ❖ Enfermedades inducidas por priones
- ❖ Endocrinopatías (hormonas derivadas de la pituitaria)
- ❖ Cardiopatía (estructural o funcional)

### **Relativas**

- ❖ Factores de riesgo de enfermedad coronaria (HTA, tabaquismo).
- ❖ Parada cardíaca previa prolongada (mayor a 20 min).
- ❖ Dopamina > 10 µg/kg/min (?).
- ❖ Peso donante/receptor < o > al 80 y 120%, respectivamente.
- ❖ Isquemia fría prevista > 4-5 h.

## **1.4.3 Evaluación del donante cardíaco**

### **1.3.4.1. Valoración general<sup>1</sup>**

En primer lugar, es importante conocer la historia clínica del donante:

#### ***Antecedentes personales, familiares y clínicos.***

- ❖ Edad, hipertensión arterial, dislipidemias o diabetes mellitus)
- ❖ Serología viral.
- ❖ Grupo sanguíneo
- ❖ Causa de la muerte encefálica
- ❖ Presencia de hábitos tóxicos.
- ❖ Descartar la presencia de factores de riesgo cardiovascular.
- ❖ Variables hemodinámicas, metabólicas y requerimientos de drogas vasoactivas.
- ❖ Existencia de parada cardiorrespiratoria previa, duración de esta y necesidad de maniobras de reanimación cardiopulmonar.
- ❖ Presencia o ausencia de trauma torácico.

### **1.3.4.2. Exploración física**

- ❖ Presión venosa central.
- ❖ Presión de arteria pulmonar.
- ❖ Gasto cardíaco por termodilución.

- ❖ Electrocardiograma: HVI, ondas de necrosis o arritmias.
- ❖ Radiografía de tórax: cardiomegalia, calcificaciones vasculares, trauma torácico, edema pulmonar.
- ❖ Analítica: Biomarcadores miocárdicos (un valor anormal no contraindica la donación), cpk, cpkmb, péptido natriurético saturación central mixta, lactato, estatus acido base.
- ❖ Ecocardiografía: es la más importante (contractibilidad global y segmentaria), lesiones valvulares y estructurales. La hipertrofia ventricular izquierda leve (menor de 13 mm) no contraindica el trasplante (máxime si la isquemia fría es menor de 160 min y no hay criterios de hipertrofia en el ECG). Los corazones de donantes con hipertrofia mayor de 14mm (evaluados en ausencia de hipovolemia) tienen un desfavorable pronóstico vital y una mayor incidencia de procesos isquémicos y vasculopatía del injerto.<sup>10</sup>

El donante en muerte encefálica puede presentar alteraciones en la contractibilidad del miocardio, por tal situación la ecocardiografía es una prueba de suma importancia que contribuye a la validación del injerto. Hay que considerar que los corazones jóvenes frecuentemente recuperan su función ventricular posterior a una noxa, por lo cual una sola valoración ecocardiográfica no debe poner obstáculos para la donación. Se recomienda efectuar el estudio ecocardiográfico transcurridas al menos una hora tras el diagnóstico muerte encefálica para evitar el efecto de la tormenta de catecolaminas que puede acontecer después del enclavamiento cerebral. Además se aconseja que el ecocardiograma al potencial donante cardiaco se efectúe por personal con experiencia y preferiblemente bajo las siguientes circunstancias:

- ❖ Situación metabólica corregida
- ❖ Sin adrenalina ni dobutamina para evitar un mayor sesgo en la valoración de la función sistólica.
- ❖ Dosis de Noradrenalina (evitando otras drogas inotrópicas en la medida de lo posible) suficiente para mantener PAM entre 70-90 mmHg

Valorada la función ventricular por ecocardiografía, podemos encontrarnos con las siguientes situaciones:

- ❖ La fracción de eyección (FE) es mayor del 50%, sin dilatación o hipertrofia. Este injerto sería válido para trasplante.
- ❖ La FE entre el 40–50%, sin dilatación o alteración bioquímica. Es recomendable repetir el ecocardiograma 2 a 4 horas después (en condiciones de estabilidad), si su valor es mayor del 50% en corazón es válido.
- ❖ La FE es menor al 40%, joven y sin anomalía estructural documentada. Podría ser considerado como donante excepcional, siempre que su hemodinámica y patrón metabólico se encuentre estable y corregido respectivamente. Requiere valoraciones ecocardiográficas subsecuentes. Se debe tener en cuenta que los tiempos de isquemia en este caso particular de donantes, deben ser excesivamente cortos.

La ecocardiografía estrés (dobutamina o adrenalina), es un complementario muy útil en casos donde exista duda de la viabilidad del miocardio, dudas las cual no se resuelven con la ecocardiografía convencional, en el contexto de un donante con estabilidad hemodinámica.

## **8 JUSTIFICACIÓN.**

Tan sólo el 20% de los donantes en muerte encefálica son donantes cardiacos, lo que condiciona que en algunos países, el 50% de los candidatos en lista de espera nunca recibirá un órgano y, en España, entre un 6 – 15% de los receptores en la lista de espera se mueren o son excluidos a causa de un empeoramiento de su situación clínica<sup>2</sup>. Esta escasez de donantes ha llevado a optimizar cuidados, ampliar criterios de aceptación del donante o buscar estrategias que disminuyan tiempo de isquemia. Consideramos que la implementación de una estrategia de tratamiento de donante torácico repercutirá en un mejor cuidado del injerto cardíaco y en una mayor disponibilidad de dichos injertos para trasplante.

## **3 HIPÓTESIS. OBJETIVOS**

Consideramos que el protocolo de tratamiento del donante torácico focalizado en optimizar donación pulmonar y que ha sido desarrollado en el Hospital

Universitario Marqués de Valdecilla, también repercutirá positivamente en la donación cardiaca. Esta estrategia de tratamiento ha mostrado su impacto en el incremento de la donación pulmonar. <sup>11,15</sup>

Los objetivos que nos planteamos son:

- ❖ Valorar el impacto de ese protocolo en la tasa de donación cardiaca
- ❖ Analizar las series de pacientes sometidos a un trasplante cardiaco en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, cuyos donantes fueron locales. El análisis se dividiría en dos periodos de tiempo. El primero, correspondería a tres años previos a la introducción del protocolo de manejo agresivo del potencial donante pulmonar. El segundo periodo, abarcaría los dos años siguientes a la aplicación de dicho protocolo, analizándose las mismas variables que en el periodo anterior (variables dependientes del donante, del receptor, y del acto quirúrgico).
- ❖ Determinar en qué medida la aplicación de estas intervenciones de manejo agresivo, influyeron sobre la supervivencia a corto plazo del tx cardiaco.

#### **4 MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con los donantes cardiacos obtenidos en la UCI del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre los años 2006 y 2008 [cohorte histórica o retrospectiva (grupo control)]. La cohorte prospectiva (grupo estudio), la formaron los donantes obtenidos entre los años 2011-13. El punto de inflexión entre ambas cohortes estuvo determinado por la introducción de un nuevo protocolo agresivo de manejo del donante multiorgánico, focalizado en la donación pulmonar y compuesto por nuevas intervenciones que se aplican de manera conjunta.

Además se estudiaron los pacientes que recibieron un trasplante cardiaco en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, cuyo injerto procedía de los donantes previamente comentados. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos, de manera análoga a la distribución llevada a cabo con los grupos de donantes estudiados. De esta forma, los trasplantados cardiacos que recibieron su injerto entre los años 2006 y 2008 integraron el grupo control mientras que,

el grupo estudio, estuvo formado por los pacientes cuyo trasplante cardiaco fue llevado a cabo entre los años 2011 a 2013.

#### **4.1 DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO VALDECILLA**

El protocolo Valdecilla de tratamiento del donante torácico se basa fundamentalmente en las recomendaciones propuestas por la ONT sobre el manejo del donante de pulmón, pero con variaciones propias de nuestro centro. Se caracteriza por la aplicación simultánea de medidas de control control hemodinámico, manejo ventilatorio y terapia hormonal. Las características de este protocolo se detallan a continuación:

- ❖ El test de apnea se realizó con el respirador en modo CPAP (presión positiva continua).
- ❖ Ventilación mecanica (Peep 8 – 10 cm H<sub>2</sub>O, Vt 6-8 ml/kg).
- ❖ Maniobras de reclutamiento una vez por hora y luego de cada desconexión.
- ❖ Monitorización hemodinámica continua (Picco con objetivos de EVLW <10 ml/kg (uso de diurético de ser necesario), PVC < 8 mm hg).
- ❖ Metilprednisolona 15 mg/kg después de la confirmación de muerte encefálica.
- ❖ Reclutamiento alveolar (presión plateau límite de 35 mmhg), PEEP de 18/20 cm H<sub>2</sub>O, durante 1 minuto, disminuir 2 cm H<sub>2</sub>O cada minuto; luego aumentar 50% del Vt por 10 respiraciones.
- ❖ En donantes de pulmón con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mm hg decúbito semi-lateral más maniobras de reclutamiento.
- ❖ En donantes de pulmón con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mm hg broncoscopia diagnostica.
- ❖ Antibioticoterapia ante sospecha de infección.
- ❖ Elevación de la cabecera 30 a 40 grados.
- ❖ Terapia hormona tiroidea.
- ❖ Seguimiento por un staff de unidad critica con experiencia (entrenamiento específico en donación de órganos cardiorácica).

#### 4.1.1 MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

Los objetivos del manejo del estado hemodinámico del donante son lograr normovolemia , mantener la presión arterial, y optimizar el gasto cardíaco a fin de lograr gradientes de presión de perfusión y el flujo sanguíneo, que promueven la función del órgano mediante el uso de la menor cantidad de apoyo de drogas vasoactivas.<sup>11</sup>

La situación más común presentada es la hipotensión arterial bien por la hipovolemia secundaria a diabetes insípida o a la vasoplejia secundaria a sepsis. Aunque las recomendaciones generales basan su éxito en conseguir una PVC entre 8-10 mmHg para los donantes multiórganos, hemos basado nuestro protocolo en una restricción más considerable de fluidos incluso con valores de PVC inferiores a 6 mmHg sin que ello suponga en una hipoperfusión renal e incrementando la tasa de donación de órganos torácicos.

Aunque la PVC en la práctica habitual es una herramienta fácil, de bajo costo y rápida para orientar la terapia con fluidos, ha sido bien documentada sus inconvenientes al no mostrar de manera exacta el estatus de volemia del paciente degenerando en errores de interpretación a la hora de administrar líquidos, el protocolo establece la obligatoriedad de monitorizar a nuestros donantes con métodos de presión invasiva que nos ofrezcan variable como tensión arterial invasiva continua, gasto cardíaco, índice cardíaco, resistencias periféricas, índice de agua extravascular pulmonar (EVLWi), índice global de fin de diástole, presión de permeabilidad capilar pulmonar, variación del volumen sistólico, saturación central, etc, . Consideramos que esta monitorización nos permite mayor información para el manejo de la restricción de líquidos sin alterar el flujo y perfusión de los órganos. El protocolo Valdecilla propone una monitorización con sistema PiCCO para mantener un EVLWi menor de 10 ml/kg. Si fuese preciso se emplearán diuréticos. Así un valor de EVLW menor de 10 ml/kg en los donantes pulmonares incrementó los índices de donación pulmonar sin objetivar repercusión en el desarrollo de disfunción primaria del injerto o en una menor supervivencia a corto plazo.



El uso de drogas vasoactivas es muy frecuente, puesto que reinstauran el tono simpático perdido tanto en el ámbito vascular como en el miocardio. Las dosis límite de vasopresores ciertamente no se encuentran estandarizadas. Si se requieren vasopresores, la vasopresina puede reducir requisitos de catecolaminas. Se recomienda comúnmente que altas dosis de catecolaminas deben evitarse si es posible. Los coordinadores de trasplante y los médicos de la UCI no deberían preocuparse por el empleo de catecolaminas si su administración está guiada por la medición del gasto cardíaco directa que les permita usar la dosis mínima para mantener un gasto cardíaco ideal.

#### 4.1.2 ESTRATEGIA DE VENTILACIÓN MECÁNICA

En el diagnóstico de muerte encefálica se efectúa la prueba de apnea con el respirador en modo CPAP, para evitar la despresurización de la vía aérea.

- ❖ Hiperoxigenación del paciente con  $FiO_2$  de 1 durante 15 minutos, modificando convenientemente los parámetros del respirador para alcanzar valores de  $PaCO_2$  próximos a 45 mm Hg.
- ❖ Extracción de gasometría arterial para comprobar los niveles de pH,  $PaO_2$  y  $PaCO_2$ .
- ❖ Eliminación de la ventilación en apnea del respirador (Evita<sup>®</sup>, Drager), para evitar la aparición de falsos negativos del test. De igual manera, se procedió a incrementar el umbral o *trigger* de flujo del respirador a 5 litros por minuto, para evitar ciclados accidentales. La presión de soporte se fijó en 0 y la PEEP en 10 cm de agua.
- ❖ Comprobación de la ausencia de movimientos torácicos y/o abdominales durante el tiempo de desconexión.
- ❖ Extracción de nueva gasometría, una vez pasado el tiempo que se considere oportuno, para comprobar que la  $PaCO_2$  es superior a 60 mm Hg.

Se acepta como estrategia ventilatoria la llamada ventilación protectora, que se caracteriza por bajos volúmenes corrientes (6-8 ml/kg), peep altas (8-10 cm),  $FiO_2$  suficiente para alcanzar valores de  $PaO_2/FiO_2$  de 300 mmhg. La caída de este valor supone una de las principales causas de descarte del pulmón. Estudios han demostrado que la instauración de maniobras de reclutamiento alveolar, test de apnea bajo presión positiva continua en vía aérea, no afectaba el rendimiento del injerto.<sup>11</sup>

El uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) busca mantener abiertos los alveolos y mejorar así la oxigenación. El valor óptimo de la PEEP en el manejo del donante pulmonar ha sido objeto de debate. En la Conferencia de Cristal se recomendó un valor de 5 mmHg, sin embargo otros autores demostraron que valores superiores lograban incrementar el número de injertos pulmonares. Por ello el protocolo Valdecilla emplea PEEP de 8 a 10 cm H<sub>2</sub>O.<sup>13,14,15</sup>

Además, el protocolo Valdecilla incluye la realización de broncoscopia bilateral con lavado broncoalveolar con el fin de examinar el árbol bronquial, tomar muestras microbiológicas y eliminar las secreciones acumuladas. Se efectúan maniobras horarias de reclutamiento alveolar y también después de cada desconexión.

La evaluación radiológica es importante ante la aparición de atelectasias, infiltrados o contusiones.<sup>11</sup>

#### **4.1.3 TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL**

El uso de la terapia hormonal en donante en muerte encefálica sigue siendo controvertido y hay una falta de consenso. Hay poca evidencia para guiar el momento apropiado de la terapia hormonal iniciación. Algunos expertos recomiendan usar sólo las hormonas en donantes hemodinámicamente comprometidos, otros grupos inician cuando la fracción de eyección ventricular está por debajo de 45%, mientras que otros recomiendan su amplio uso en la mayoría de los donantes.<sup>11</sup>

La muerte cerebral es un síndrome inflamatorio que causa una liberación masiva de catecolaminas, con una disminución repentina de los niveles de cortisol, insulina, tiroideas, pituitaria y la hormona. La terapia de reemplazo hormonal es utilizada para estabilizar y mejorar la función cardíaca en muerte cerebral, y así aumentar el número de injertos disponibles para trasplante.<sup>11</sup>

El uso de reemplazo de la tiroidea es muy controvertido. Varios estudios demostraron que el reemplazo de la tiroidea con la hormona tiroidea (T4) se

asoció con un aumento del número de órganos recuperados y una mejora en la izquierda disfunción ventricular. Una muy reciente revisión sistemática y meta-análisis concluyó no apoyar la administración rutinaria de la hormona tiroidea en donante en muerte encefalica<sup>19</sup>.

Varios estudios retrospectivos sugieren un papel importante de los esteroides, pero esto no ha sido claramente demostrado en ensayos controlados aleatorios. Sin embargo, En un ensayo aleatorizado, en la administración de esteroides reduce la progresiva acumulación de agua pulmonar.<sup>11</sup>

El uso de metilprednisolona (bolo 15 mg / kg) en el momento de la muerte cerebral se recomienda comúnmente para efectos de protección hemodinámica y los pulmonar y ha demostrado mejorar la oxigenación de los donantes y la utilización de pulmón, aunque se necesita más investigación para evaluar el efecto de esteroides en donantes de pulmón.<sup>11</sup>

## **8.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un análisis descriptivo de las muestra. Los resultados para las variables categóricas se presentaron en forma de frecuencia absoluta y porcentajes. Para las variables continuas, los resultado fueron presentados como mediana y rango intercuartil. Para la comparación de los grupos se empleó la prueba de U Mann-Whitney en el caso de variables cuantitativas y la prueba de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para las variables categoricas.

En el grupo de pacientes trasplantados cardiacos, la supervivencia a largo plazo del injerto se estudió utilizando las curvas de Kaplan-Meier. Se hizo un seguimiento hasta el año del trasplante. Los injertos funcionantes al final del periodo de seguimiento se consideraron censurados. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa informático SPSS versión 15 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

## 9 RESULTADOS.

### 5.1 DONACIÓN CARDIACA.

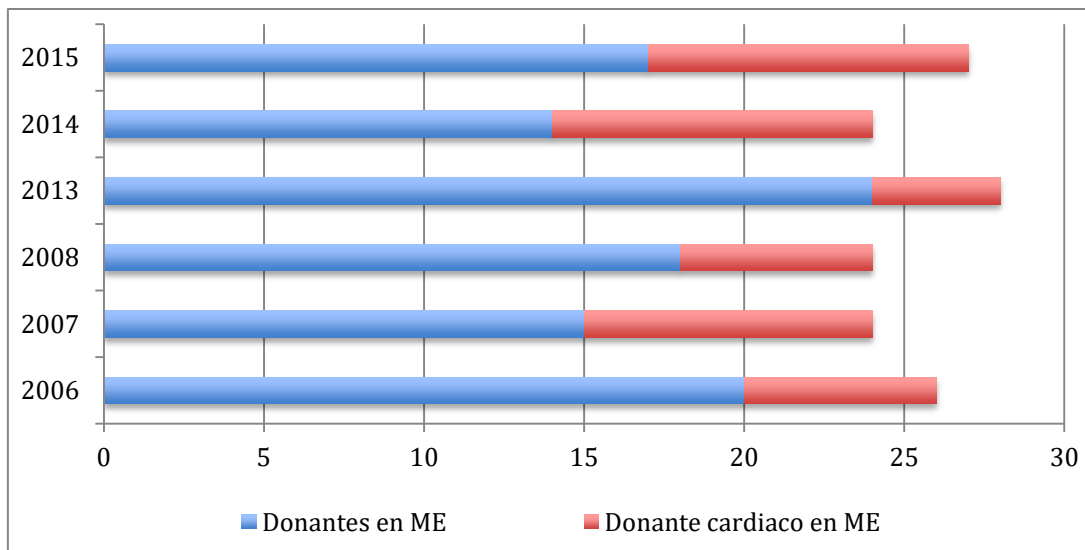
Durante el periodo pre-protocolo, el 27,6 % de los donantes en muerte encefálica fueron donantes cardiacos, y en el periodo protocolo analizado, lo fueron el 30%. Esta diferencia no alcanzó significación estadística. Cuando analizamos los datos estratificados por edad, objetivamos que entre los donantes menores de 45 años, el 40% del periodo pre-protocolo lograron donar corazón, y que esta cifra se incrementó hasta el 66,7% cuando estudiamos el periodo protocolo (Tabla 1).

A lo largo de los años analizados, se objetiva un incremento en la proporción de donantes cardiacos respecto al total de donantes en muerte encefálica en los diferentes años incluidos en el estudio (Figura 9).

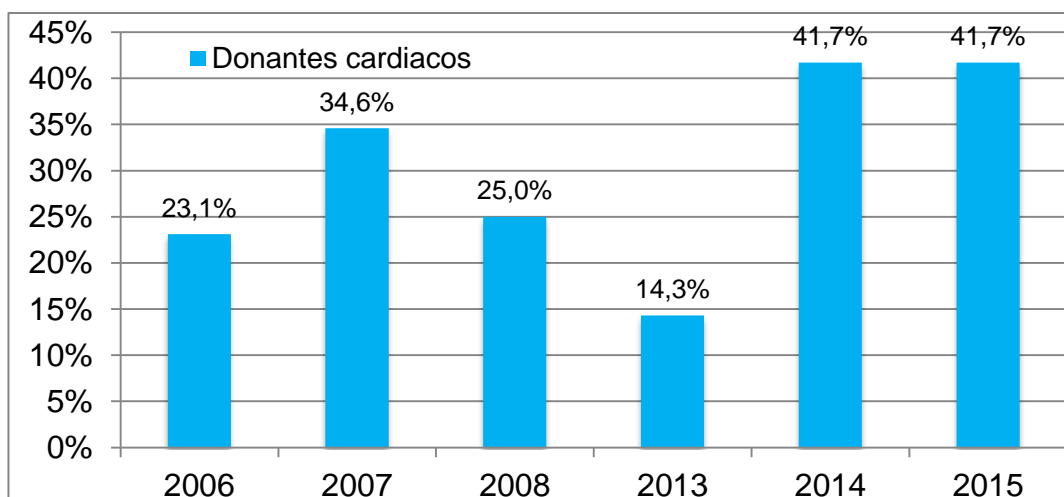
La Tabla 1 y Figura 8 y 9 muestran el valor absoluto y proporción de donantes de corazón respecto al total de donantes en muerte encefálica en cada uno de los años incluidos en el estudio y de modo global en cada uno de los periodos analizados.

**Tabla 1** Donantes cardiacos en muerte encefalica, periodos con protocolo y sin protocolo. Me: muerte encefálica.

	2006-2008	2013-2015	
	SIN PROTOCOLO	CON PROTOCOLO	p
Donantes en ME	76	79	
Donantes corazón	21/76 (27,6%)	24/79 (30%)	0,706
Donantes Corazón / Donantes ME<65	21/56 (39,6%)	24/60 (40%)	0,782
Donantes Corazón / Donantes ME<45	10/25 (40%)	8/12 (66,7%)	0,129



**Figura 8.** Número de donantes cardiacos sobre el total de donantes en muerte encefálica.



**Figura 9.** Proporción de donantes cardiacos respecto al total de donantes en muerte encefálica en los diferentes años incluidos en el estudio.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE CARDIACO

En el periodo histórico hubo 21 donantes en ME que fueron donantes cardiacos, mientras que en el periodo protocolo se obtuvieron 24 donantes cardiacos. Las características de los mismos se muestran en la Tabla 2. Destaca que ambos grupos de donantes fueron similares en edad y en sexo. Los donantes del grupo protocolo presentaron en menor proporción el traumatismo craneoencefálico como etiología de la muerte encefálica (42,9% vs. 20,8%), si

bien esta diferencia no alcanzó significación estadística. Durante el periodo en el que se aplicó el protocolo se incrementó de modo significativo la donación pulmonar (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características del donante en muerte encefalica.

	<b>2006-08</b> <b>N:21</b>	<b>2013-15</b> <b>N: 24</b>	<b>p</b>
<b>Varón</b>	13 (61,9%)	12 (50%)	0,423
<b>Edad (años)</b>	50 (34 a 56)	46 (31,5- 52,5)	0,811
<b>Causa de Muerte</b>			
<b>TCE</b>	9 (42,9%)	5 (20,8%)	0,219
<b>ACVA</b>	1 (4,8%)	2 (8,3%)	
<b>HSA</b>	1 (4,8%)	4 (16,7%)	
<b>HIC</b>	9 (42,9%)	7 (29,2%)	
<b>ENC</b>	0	1 (4,2%)	
<b>Anoxia</b>	1 (4,8%)	5 (20,8%)	
<b>Donación de Pulmón</b>	7 (33,3%)	17 (70,8%)	0,012
<b>Uso de Inotrópicos</b>	18 (85,7%)	19 (79,2%)	0,431

*TCE: trauma craneoencefalico, ACVA: accidente cerebrovascular, HSA: hemorragia subaracnoidea, HIC: hemorragia intracraneal, ENC: encefalopatía.*

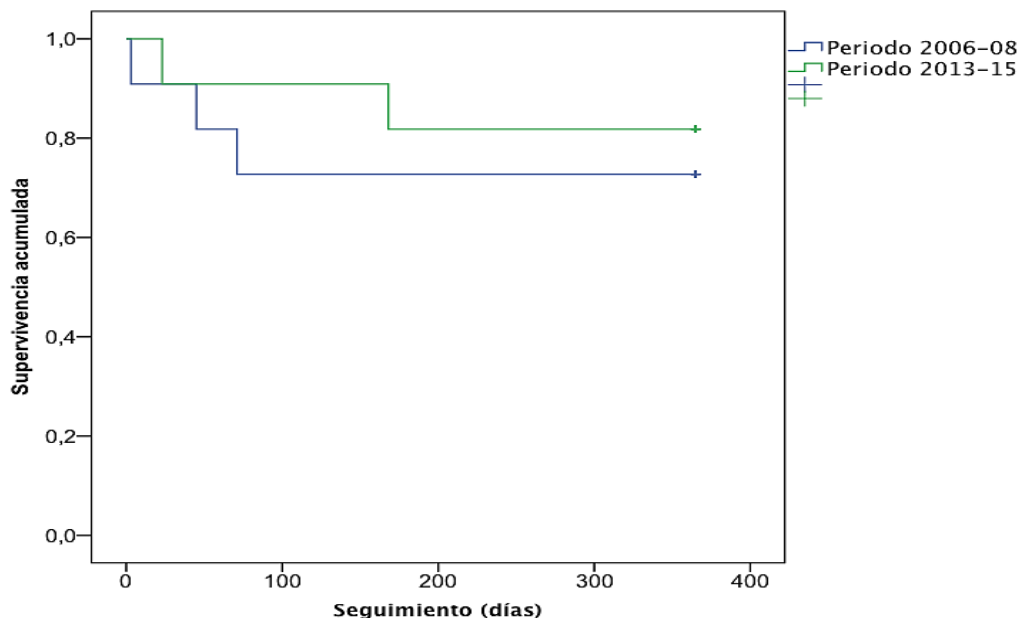
### 5.3 CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR. SUPERVIVENCIA.

En el periodo pre-protocolo se efectuaron en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla 12 trasplantes cardiacos con donante local y en el periodo protocolo 13. Ambos grupos de receptores fueron similares en características demográficas. Existe un incremento en el porcentaje de donaciones realizadas en contexto de “urgencias 0”. Destaca el periodo protocolo la proporción de fallo primario de injerto fue parecida a la objetivada en el periodo previo a la instauración del protocolo. Además se objetivó que entre los trasplantados en el periodo protocolo hubo una mayor proporción (sin alcanzar significación estadística) de trasplantados vivos al año del trasplante cardiaco. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Receptores cardíacos del Hospital Márquez de Valdecilla.

	<b>2006-08</b> <b>N:12</b>	<b>2013-15</b> <b>N: 13</b>	<b>p</b>
<b>Varón</b>	10 (83,3%)	10 (76,9%)	0,541
<b>Urgencias 0</b>	2 (16,7%)	3 (23,1%)	0,541
<b>Fallo 1<sup>a</sup></b>	3 (25%)	3 (23,1%)	0,637
<b>Vivo al año</b>	9 (75%)	11 (84,6%)	0,459
<b>Estancia hospital (días)</b>	16,5 (13 – 29,5)	19 (17 – 31)	0,443
<b>Edad (años)</b>	63,5 (54,5 a 70)	56 (46 - 60)	0,375

La supervivencia de los trasplantes cardíacos fue mayor en el grupo protocolo que en el grupo pre-protocolo, pero esta diferencia no fue significativa (tabla 3) (Figura 10). La probabilidad de sobrevivir al mes fue de 90% (IC95%: 78,8 a 99) entre los pacientes trasplantados durante el periodo 2013-15. La probabilidad de sobrevivir al mes fue de 86% (IC95%: 72 a 99) entre los pacientes trasplantados durante el periodo 2006-08. (Figura 10).



**Figura 10.** Supervivencia de los trasplantados cardíacos efectuados en nuestro centro cuyos donantes fueron incluidos en el análisis de este estudio.

## 6 DISCUSIÓN y CONCLUSIONES

La implementación del “Protocolo Valdecilla” ha demostrado tanto en un estudio unicéntrico como multicéntrico un incremento en la donación pulmonar<sup>11,15,20</sup>. Pero además, en este estudio piloto, se ha constatado que esta estrategia de tratamiento parece no afectar a la donación cardiaca.

El cuidado del donante torácico debería ser una continuación de la atención que se efectuaba al paciente, pero con un cambio de objetivos. Y debería ser tan riguroso como lo era el tratamiento que se estaba aplicando previamente al diagnóstico de muerte encefálica. La atención al donante en muerte encefálica debe ser global, intensiva y dinámica. A nuestro criterio debe ser liderada a pie de cama por intensivistas con experiencia.

El manejo agresivo del donante multiorgánico incluyendo una monitorización hemodinámica estricta y la aplicación de ciertas medidas como el empleo de una ventilación protectora, un equilibrado balance de fluidos (con valores de PVC bajos y empleo de diuréticos en los casos de mala oxigenación del donante con un ratio  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mm Hg), y una terapia hormonal (15 mg/kg de metilprednisolona tras el diagnóstico de ME (máximo 1 g ) y 20 µg de T4, seguidos de una perfusión continua a razón de 10 µg/h), incrementó la donación cardiaca, si bien no se alcanzó significación estadística. Este manejo implica tal como se ha descrito con anterioridad, el empleo de valores de PEEP elevados, que no parecen haber afectado a la precarga cardiaca. Consideramos que la monitorización invasiva hemodinámica con sistema PiCCO que propone el protocolo (buscando  $ELWi < 10$ ), ha conllevado que se usara el gasto e índice cardíaco para ajustar los inotrópicos y la fluidoterapia. Pensamos que la implantación de este paquete de medidas comporta una mayor implicación del intensivista responsable del donante, lo cual ha generado una mejor atención al donante.

Destacamos que tras la instauración del protocolo, en los donantes en muerte encefálica menores de 45 años se incrementó la donación cardiaca pasando de 40% hasta el 66,7%. A nuestro criterio este grupo de edad es clave, pues en



ellos se encontrarían los donantes ideales y es donde deberían focalizarse las estrategias de tratamiento.

Los injertos cardiacos procedentes del grupo de donantes al que se le aplicaron estas medidas, mostraron una supervivencia al mes similar a la obtenida con los injertos cardiacos del grupo de donantes en el que estas medidas no fueron aplicadas. Y aunque no se alcanzó significación estadística, la supervivencia del grupo protocolo fue mejor que en el grupo control (per-protocolo).

Subrayamos que este protocolo de donante torácico (protocolo Valdecilla) puede aplicarse en cualquier Unidad de Medicina Intensiva donde se detecte a un donante multiórgano. Las medidas que incluye son asequibles para cualquier intensivista con experiencia. No obstante consideramos que una formación específica sobre la donación de órganos cardiorácica es obligatoria

Nuestro trabajo presenta limitaciones pues el pequeño tamaño muestral del mismo, condiciona que la interpretación de los resultados no deba ser considerada de manera dogmática. Además la recogida de información a partir de las bases de datos de Coordinación de Trasplantes no se realizó de forma enmascarada, por lo que pudo estar sometida a un sesgo del investigador. Y por último sólo han sido evaluados los receptores de nuestro centro, no siendo el estudio de carácter metacéntrico.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo de manejo del donante torácico. Estrategias para mejorar el aprovechamiento de órganos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Organización Nacional de Trasplantes; 2008. p.1-56. Disponible en:  
[www.semicyuc.org/files/Mantenimiento\\_toracico\\_Web-2.pdf](http://www.semicyuc.org/files/Mantenimiento_toracico_Web-2.pdf).
2. Hinojosa R, Herruzo A, Escoresca Ortega AM, et al. Evaluation and maintenance of heart donors. *Med Intensiva*. 2009;33:377-84.
3. Chamorro C, Romera MA, Silva JA, Valdivia M, Ortega A. Análisis de los motivos de exclusión de la donación cardiaca ¿causas superables?. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:232-7.
4. Matesanz R. Spain: A leader in harvesting for transplantation, *Circulation*. 2007;115:45-6.
5. Rider AK, Copeland JG, Hunt SA, Mason J, et al. The status of cardiac transplantation, 1975. *Circulation*. 1975;52:5319.
6. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation, The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:965-78.
7. Vázquez de Prada J, Arizón José M, Almenar Bonet Luis, et al. Registro español de Trasplante Cardiaco. Una visión histórica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(B):27-30.
8. Sánchez M Anguita, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, et al. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
9. Obashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:252-69.
10. Kuppahally SS, Valentine HA, Weisshaar D, et al. Outcome in cardiac recipients of donors hearts with increased left ventricular wall thickness. *Am J Transplant*. 2007;7:2388–95.

11. Miñambres E, Suberviola B, Ballesteros M. Evaluation and clinical management of the brain-dead lung donor. *Organs, Tissues & Cells*. 2014;17:25-32.
12. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Patchell V, et al. Measurement of extravascular lung water following human brain death; implications for lung donor assessment and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 43:1227-32.
13. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden G, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6:28-38.
14. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:2620-7.
15. 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; 33:178-84.
16. Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, et al. Acute endocrine failure after brain death?. *Transplantation* 1992; 54:851–7.
17. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2003; 31:1113–1117
18. Abdelnour T, Rieke S. Relationship of hormonal resuscitation therapy and central venous pressure on increasing organs for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:480-485.
19. Macdonald P, Aneman A, Bhonagiri D, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med*. 2012; 40:1635-45.
20. 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;34:773-80.