

MANEJO
ENDOCRINOLÓGICO
DEL POTENCIAL
DONANTE EN
MUERTE
NEUROLÓGICA

Master Alianza en Donación y Trasplante de Órganos,
Tejidos y Células.
Organización Nacional de Trasplantes

AUTOR
ALBERTO J. CUBERO-MATA, MD, MSC

TUTORES
LUCÍA ELOSEGUI ITXASO, PHD
LANDER ATUTXA BIZKARGUENAGA,
MD
Gipuzkoako Trasplanteen Koordinazio Zerbitzua
Coordinación de Trasplantes de Gipuzkoa

Donostia Ospitalea
Hospital Donostia
España, País Vasco, 2016

Tabla de Contenido

Abreviaturas	3
Introducción	4
Materiales y métodos	5
Resultados	6
Arginina vasopresina	6
Levotiroxina	7
Esteroides	8
Tratamiento combinado	11
Discusión	13
Conclusiones	15
Bibliografía	16

Abreviaturas

TRH: Terapia de reemplazo hormonal

AVP: Arginina vasopresina

LT: Levotiroxina

Introducción

El trasplante es el tratamiento de elección para la falla orgánica terminal. La donación posterior a la muerte neurológica provee una gran cantidad de posibles injertos de alta calidad. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se está volviendo cada vez más común durante el manejo del posible donante (1).

En un hospital general de referencia el número de fallecidos por muerte encefálica primaria puede representar un 4 a 6,2% del total de fallecidos. En Estados Unidos e Inglaterra, de los fallecidos en muerte encefálica se convirtieron en donantes de órganos reales el 30 – 56%. Más del 50% de los casos no fueron referidos por las unidades de críticos a los equipos de coordinación de trasplante, un 10 – 25% de los potenciales donantes en muerte encefálica sufrieron asistolia irreversible antes de la extracción. (2)

En España la Organización Nacional de Trasplantes fue creada en 1989 como un esfuerzo que ha decantado en uno de los sistemas de donación más exitosos a nivel mundial. Para el período 1999 – 2012 el modelo español reporta que del total de muertes un 12,4% son ocurridas en las unidades de terapia intensiva, y que de estos un 56.2% se han convertido en donadores de órganos. Las razones principales para justificar que un potencial donante (persona en muerte neurológica) no se convierta en un donante son representadas en un 25% por contraindicaciones médicas y en un 13,2% por negativas a la donación. Aún mas, con el tiempo se ha aprendido que el concepto de contraindicación médica para la donación es un área en el que se puede mejorar, pues existe una alta variabilidad en la evaluación

de las contraindicaciones relativas para donación las cuales son tomadas como absolutas.

(3)

Al presentarse la muerte cerebral, acontece una variedad de cambios hormonales y metabólicos sistémicos, como son: disminución de las hormonas tiroideas circulantes, agotamiento de las reservas de vasopresina en un período de 6 horas, una respuesta inflamatoria incrementada y la bien conocida “tormenta adrenérgica”. Todos estos cambios hormonales, metabólicos, sistémicos provocaran el deterioro en el funcionamiento orgánico. (4)

Se plantea la hipótesis de que el manejo endocrinológico óptimo del potencial donante en muerte encefálica puede tanto favorecer su mantenimiento como repercutir en la tasa de extracción y calidad de los órganos obtenidos del proceso de donación.

Materiales y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando los buscadores PUBMED, HINARI y SCIELO con la finalidad de encontrar la literatura mas reciente en relación al mantenimiento del potencial donante en muerte neurológica con énfasis en su manejo desde el punto de vista endocrinológico.

Resultados

Arginina vasopresina

La arginina vasopresina (AVP) es una hormona peptídica que tiene un potente efecto vasoconstrictor, mejora el flujo renal y regula los niveles de corticotropina. (5) La infusión de AVP en el donante en muerte encefálica se asocia con una recuperación del tono vascular en el caso de shock distributivo que no responde a la administración de catecolaminas aisladas, con la subsecuente preservación de la perfusión orgánica y una disminución o eliminación de la necesidad en la utilización de vasopresores. (6; 7) Aún así, la AVP no ha sido adoptada de forma universal en los pacientes que reciben TRH. Existen series que examinan el efecto independiente de la AVP en la procuración de órganos específicos (6) y también series recientes han demostrado una asociación con aumento en la procuración en la población general de donantes. (8)

Un estudio que demuestra hasta un 30% de aumento en la procuración multiorgánica del donante (mas de 4 órganos), un 12% de aumento en el número medio de órganos procurados y casi un 30 % de aumento en la procuración de los pulmones en el grupo en que se utilizó AVP comparado con el grupo en que no se utilizó esta terapia. Estos donadores tienen además un promedio mayor de presión arterial de oxígeno.(1) Se ha demostrado que la AVP disminuye la presión en la arteria pulmonar, disminuye los niveles de interleucina 6 y mejora el intercambio gaseoso. (9)

Estos autores recomiendan la adopción universal de la terapia con AVP como un componente del manejo de los donadores de órganos que evolucionan a muerte neurológica, *independientemente* de la presencia concomitante del diagnóstico de

diabetes insípida, para el cual, la restitución hormonal y el mantenimiento del balance hídrico se constituyen como los pilares fundamentales.

Levotiroxina

Estudios han demostrado que la resucitación temprana con levotiroxina (LT) aumenta las tasas de obtención de órganos en donantes potenciales. En la mayoría de las instituciones el manejo usual incluye el inicio de LT posterior a la declaración de muerte encefálica. La donación de órganos puede aumentar hasta en un 71% con un protocolo agresivo de manejo del donante que incluya resucitación temprana, identificación de donadores potenciales y un equipo multidisciplinario, (10) de igual forma que el tratamiento hormonal temprano en los pacientes con daño cerebral catastrófico. (11)

La administración de hormona tiroidea sola o en combinación con otros agentes hormonales se ha reportado de utilidad en la resucitación de posibles donadores hemodinámicamente inestables y pacientes con pobre función cardíaca inicial en algunos pero no en todos los estudios. (12; 13)

La administración de un coctel de levotiroxina en combinación con corticoesteroides ha demostrado repetidamente mejorar la hemodinámica de los pacientes. La terapia combinada LT y metilprednisolona ha demostrado una reducción de la disfunción primaria del injerto y su asociación con mortalidad en un 3,3% y una caída en la mortalidad en los primeros 30 días de un 10%.(4)

En estudios previos de laboratorio la administración de levotiroxina durante la herniación cerebral ha demostrado facilitar la conversión de procesos anaeróbicos hacia procesos

aeróbicos (4, 24) Como agente único en donadores *estables*, la LT no ha logrado demostrar de forma universal tener un beneficio en cuanto a el perfil hemodinámico de los donadores o el uso de agentes adrenérgicos (14)

El efecto positivo de la LT a nivel de los órganos puede bien ser mediado por un efecto de mantenimiento de la homeostasis global del donante más que por un efecto directo específico sobre alguno de los órganos.

Un estudio reciente retrospectivo ha demostrado que la administración temprana de LT, estos es, antes de la declaración de muerte cerebral, en comparación con su inicio posterior, permite un aumento significativo del número de órganos procurados y la tasa de procuración por donante (2.1 vs 1.5 p = 0.02). Este mismo estudio ha demostrado una reducción significativa en la utilización y duración de los requerimientos de diversos vasopresores (dopamina, vasopresina, fenilefrina). Igualmente en este estudio se encontró en el grupo de inicio temprano una descenso en el volumen de transfusiones de plasma fresco congelado (3.2 vs 5.1 Uds p = 0.04) y cristaloides (3.3 vs 6.8 Lts p = 0.03). (15)

Esteroides

La muerte neurológica con frecuencia induce una tormenta catecolaminérgica que asocia inestabilidad hemodinámica y puede llevar al colapso cardiovascular. Sin una intervención agresiva, el deterioro clínico puede conllevar la pérdida del donante. (16)

La disrupción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales puede contribuir con la inestabilidad hemodinámica en el donante potencial en muerte neurológica. Aunque la insuficiencia suprarrenal ha sido observada en algunos donadores potenciales (17; 18),

otros reportes han demostrado una función adrenal normal o inclusive incrementada después de la muerte neurológica. (19)

Teóricamente los glucocorticoides pueden aminorar el edema pulmonar inflamatorio neurogénico. (20; 21) Estudios observacionales además han encontrado mejores resultados en la recuperación de órganos con el tratamiento esteroidal. (22; 23)

Existen diferentes modelos posibles para la administración de esteroides en el potencial donante en muerte neurológica. Las hormonas tiroideas y el cortisol ya han sido identificados como factores de falla circulatoria en los donadores en muerte neurológica. (24; 25)

Las dosis bajas de hidrocortisona han sido evaluadas con un protocolo aleatorizado multicéntrico en el cual se mantuvo una infusión de 10mg/h de hidrocortisona. Dicho protocolo logró mostrar que el grupo tratado de esta forma logra la suspensión del soporte vasopresor en un 33.8% de los pacientes, además disminuye un 20% la cantidad de vasopresores necesaria para controlar la falla circulatoria, llevando a una significativa reducción en la necesidad de soporte inotrópico. En este mismo estudio se identificó una prevalencia de insuficiencia suprarrenal de un 78%, aún así la respuesta a los esteroides no se vio modificada de forma estadísticamente significativa por la presencia de dicha situación clínica. (26)

Existen otros estudios en este sentido que muestran mayor estabilidad hemodinámica y menor dosis de vasopresores en los pacientes tras la administración de esteroides con dosis similares de hidrocortisona sin estar estos en muerte encefálica. (27)

Estos resultados concuerdan con otro estudio observacional de cohorte en el cual a 30 pacientes con muerte neurológica se les administró 50 mg de hidrocortisona, en un 58% de los pacientes la dosis de norepinefrina pudo reducirse en un 30% al cabo de 3 horas. (28)

Otro estudio comparó dos grupos de donadores incluidos en dos periodos consecutivos y estudiaron el impacto de dosis altas de metilprednisolona (15 mg/kg) contra dosis bajas de hidrocortisona (300 a 500 mgs) encontrando que la frecuencia de suspensión de vasopresores fue del 39% en el primer grupo y del 47% en el segundo, sin una diferencia significativa entre ambos. Este mismo estudio comparó también los efectos adversos entre estos dos esquemas, encontrando que el control glicémico a las 4 horas y las dosis de insulina necesarias para obtener este control son menores en el grupo manejado con dosis bajas de esteroides, sin encontrar diferencias entre ambos esquemas en términos de oxigenación y hemodinamia. (29)

Una revisión sistemática reciente ha demostrado luego de agrupar diferentes estudios observacionales muy heterogéneos y con diferentes protocolos de tratamiento que la suplementación con esteroides aumenta la presión arterial media, el gasto cardíaco o disminuye la necesidad de vasopresores en tres estudios, mientras que uno no apoya estos resultados. (30) Se ha demostrado también un aumento de 7 días en el tiempo de duración entre la muerte neurológica y la parada cardíaca en los pacientes tratados en combinación con esteroides y levotiroxina. (31)

Algunos grupos han demostrado además una reducción en el número de donadores perdidos a causa de colapso cardiovascular así como mejorías en la oxigenación en relación a la terapia esteroideal Pao_2/Fio_2 (32; 33)

Tratamiento combinado

El tratamiento hormonal combinado del potencial donante, referido en la literatura como protocolo T4 es una combinación que incluye esteroides, vasopresina y hormonas tiroideas.

Ya se han anotado previamente los estudios que sugieren una mejoría en el manejo de los potenciales donantes en muerte neurológica con el tratamiento asociado con hormonas tiroideas y esteroides, así como mayor éxito en la tasa de recuperación de órganos en los donadores potenciales tratados agresivamente (32,34).

Un gran estudio de cohorte retrospectiva ha determinado que los receptores de trasplante cardíaco han tenido una mejor supervivencia a 1 año y menor tasa de disfunción temprana del injerto cuando al donante se le dio tratamiento hormonal de combinación con esteroides, vasopresina y hormonas tiroideas. Estos autores encuentran un aumento del 11.3% en el número de órganos procurados por donante en el grupo tratado con TRH combinada. Si se segregan los resultados por cada órgano procurado, anotan que la posibilidad de la donación efectiva aumenta en un 82% para riñón, 28% para corazón, 36% para hígado, 26% para pulmón y 50% para páncreas con la aplicación de esta modalidad de terapia. (34)

Ya existe evidencia en la literatura de que la aplicación de la TRH combinada puede conllevar beneficios clínicos en diversos escenarios y uno de estos es la procuración de órganos para el proceso de donación.

Se ha demostrado también que la TRH combinada en el mantenimiento del potencial donante en los casos en que se asocia hipotensión y requerimiento de vasopresores, logró aumentar la tasa de donación con respecto a los pacientes que no recibieron esta terapia.

(35)

El grupo de potenciales donadores posterior a heridas traumáticas fatales es parte integral del proceso de procuración de órganos. La donación es un resultado secundario válido en los pacientes con heridas por arma de fuego en la cabeza. Utilizar la escala de coma de Glasgow como herramienta para limitar el esfuerzo terapéutico no está validado. (36) Esto hace que el manejo agresivo de todos estos pacientes sea garante de una mayor esfuerzo terapéutico y ulteriormente de un posible mayor número de potenciales donantes.

Un estudio retrospectivo reciente ha encontrado que la aplicación del protocolo de TRH combinada en los pacientes con heridas por arma de fuego en la cabeza ha aumentado las tasas de donación de forma estadísticamente significativa (41 vs 16%, $p = 0.01$), siendo este el único factor que ha influido en las tasas de donación, independientemente de las transfusiones, la resucitación con líquidos o las dosis de vasopresores, todos comprendidos dentro del manejo agresivo inicial ofrecido a estos pacientes. Estos autores han incorporado en su centro este manejo para todos sus pacientes con trauma craneal severo por arma de fuego en relación a los resultados obtenidos. (37) Desde el punto de vista terapéutico, la opción de proveer una mayor estabilidad clínica en los pacientes con trauma craneal severo a través de la TRH es un campo de investigación promisorio con el fin de mejorar los resultados neurológicos finales de estos pacientes mediante una mejor perfusión cerebral y un menor número de complicaciones intrahospitalarias.

Discusión

La combinación de mediadores regulatorios y hormonas producidas vía el eje hipotálamo-hipófisis regula virtualmente cada aspecto del sistema endocrinológico humano. El singular flujo sanguíneo de la hipófisis anterior permite una cercana regulación sin una interferencia significativa de mediadores y factores sistémicos. Cuando existe un daño cerebral catastrófico, que puede causar elevación de la presión intra craneana y subsecuente herniación, este sistema vascular se interrumpe, tanto en términos de irrigación arterial a través de las arterias hipofisarias superior e inferior así como el drenaje venoso. Con la pérdida completa del eje hipotálamo hipófisis, el mantenimiento de la sobrevivida sin suplementación hormonal exógena es poco probable. Aun así, el efecto del daño cerebral agudo en la producción y regulación hormonal sistémica, y el impacto en la estabilidad hemodinámica del potencial donante se mantiene como un tema controversial.

(38)

El impacto del daño cerebral severo y la enfermedad neurológica catastrófica en el sistema endocrino se ha descrito. Existe evidencia reciente de disfunción del sistema endocrinológico al menos de forma temporal durante la enfermedad crítica, con una proporción significativa de los pacientes que desarrollan anomalías a largo plazo. (39) Hasta un 40% de los pacientes puede presentar anomalías neuroendocrinas relacionadas con disfunción del eje hipotálamo – hipófisis tras la lesión cerebral aguda.

(40)

El grado de disfunción neuroendocrina es difícil de predecir en el amplio rango de severidad de las lesiones cerebrales, sin embargo, en un extremo de este espectro, cuando el evento traumático conlleva daño cerebral difuso, hemorragia, y subsecuente herniación, la

disfunción del eje hipotálamo – hipófisis es esperada. Modelos animales han demostrado disfunción neuroendocrina significativa tras la inducción experimental de la muerte neurológica. (41; 42)

Los estudios con animales han sugerido una mejoría hemodinámica del animal en muerte neurológica y mejoría en la funcionalidad del injerto asociada a la suplementación hormonal. (43; 44).

Los estudios orientados a demostrar esta disfunción endocrinológica en los donadores de órganos humanos y evaluar el rol de la suplementación hormonal exógena han sido menos convincentes, produciendo resultados tanto a favor como conflictivos. Algunos estudios han demostrado mejoría hemodinámica del donante en muerte neurológica, con menor soporte vasoactivo y mejoría en el metabolismo aerobio. Otros no han mostrado un declive consistente de las hormonas pituitarias tras la muerte neurológica o mejoría con su administración. En estos estudios, la resucitación agresiva con volumen fue suficiente para mantener la estabilidad hemodinámica de los pacientes, con similares resultados entre los grupos. (13) (45)

La disparidad en estos resultados es un reflejo de la heterogeneidad de la población de pacientes que es representada colectivamente como potencial donante de órganos. Adicionalmente inconsistencias en el tiempo de declaración de la muerte neurológica a lo largo de diferentes instituciones podría llevar a mayor variación. Esta revisión aporta información que sugiere el manejo con hormonas exógenas del donante potencial en muerte neurológica puede contribuir a su mantenimiento y por tanto mejorar los resultados en cuanto a tasas de obtención de órganos y la posterior funcionalidad y sobrevida del injerto.

Conclusiones

Existe suficiente evidencia en la literatura para considerar esta opción terapéutica con el fin de ganar mayor estabilidad hemodinámica en el potencial donante y con ello aumentar las tasas de procuración de órganos, aumentando por tanto el volumen de donación en general.

Se postula que la mejoría hemodinámica y la menor dosis de vasopresores durante el mantenimiento del potencial donante habrá de aportar una mejoría al flujo en los múltiples órganos y tejidos como ocurre en otras situaciones clínicas, aportando esto a la mejor calidad de los injertos obtenidos.

Los niveles plasmáticos hormonales no son buenos predictores de la respuesta de los pacientes a la terapia hormonal, esto como se ha planteado, podría estar en relación a la diferencia existente entre los niveles en plasma y los niveles tisulares efectivos, lo cual hace que estas estimaciones sean por el momento fútiles en el manejo del potencial donante en muerte neurológica.

La TRH sigue siendo un campo importante de investigación pues se plantea como una terapia con utilidad en el proceso de mantenimiento del potencial donante en muerte encefálica, y por tanto, en la tasa total de procuración. Igualmente mejora la viabilidad de los órganos y favorece la mejor función posterior del injerto.

Bibliografía

1. *The effect of arginine vasopressin on organ donor procurement and lung function.* **Callahan, D, y otros.** s.l. : Elsevier, 2014, Journal of Surgical Research, Vol. 186, págs. 452-457.
2. **López-Navidad, A, Kulisevsky, J y Caballero, F.** *El donante de órganos y tejidos. Evaluación y manejo.* Barcelona : Springer - Verlag Ibérica, 1997. pág. 13.
3. **Matesanz, R y Domínguez-Gil, B.** The Spanish model: Organization and determinant factors. [aut. libro] M. Manyalich. [ed.] R. Valero. *Transplant Coordination Manual.* Barcelona : Transplat Procurement Management - Donation and Transplantation Institute, 2014, págs. 520-26.
4. *Terapia hormonal de rutina en el donante para trasplante cardiaco.* **Zetina-Tun, H, Lezama-Urtecho, C y Careaga-Reyna, G.** s.l. : Elsevier, Enero de 2015, Cirugía y Cirujanos, pág. en imprenta.
5. *Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock.* **Holmes, CL y al., et.** 2001, Chest, Vol. 120, pág. 989.
6. *Impact of terlipressin on renal graft function.* **Blasco, V y al., et.** 2008, Shock, Vol. 29, pág. 667.
7. *Use of low dose arginine vasopressin to support brain-dead organ donors.* **Pennefather, SH y al., et.** 1995, Transplantation, Vol. 59, pág. 58.
8. *Arginine vasopressin significantly increases rate of succesful organ procurement in potential donors.* **Plurad, DS y al., et.** 2012, American Journal of Surgery, Vol. 204, págs. 856-860.
9. *Effects of combined levosimendan and vasopressin on pulmonary function in porcine septic shock.* **Ji, M y al., et.** 2012, Inflammation, Vol. 35. 871.
10. *Aggresive pharmacological donor management results in more transplanted organs.* **Rosendale, JD, Kauffman, HM y McBride, MA, et al.** 2003, Transplantation, Vol. 75, pág. 482.
11. *The impact of early hormonal therapy in catastrophic brain injured patients and its effect on organ procurement.* **Lam, L, Inaba, K y Branco BC, et al.** 3, 2012, Am Surg., Vol. 78, págs. 318-324.
12. *Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy.* **Jeevanandam, V, y otros.** 1994, Journal of Heart and Lung Transplant, Vol. 13, pág. 681.

13. *The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors.* **Goarin, JP, y otros.** 1996, *Anesthesia and Analgesia.*, Vol. 83, pág. 41.
14. *Triiodothyronine spectrum of use in heart transplantation.* **Jeevanandam, V.** 1997, *Thyroid*, Vol. 7, pág. 139.
15. *Levothyroxine therapy before brain death declaration increases the number of solid organ donations.* **Joseph, B, y otros.** 2014, *J Trauma Acute Care Surg*, Vol. 76, págs. 1301-1305.
16. **Shemie, S.** *The pathophysiology of brain death and care of the potential donor. Resuscitation and stabilization of the Critically Ill Child.* London : Springer. págs. 151-63.
17. *Free cortisol and accuracy of total cortisol measurements in the diagnosis of adrenal insufficiency in brain dead patients.* **Nicolas-Robin, A, y otros.** 568-74, 2011, *Anesthesiology*, Vol. 115.
18. *Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy.* **Howlett, TA, y otros.** 1989, *Transplantation*, Vol. 47, págs. 828-34.
19. *Hormone levels, haemodynamics, and metabolism in brain dead organ donors.* **Mariot, J, y otros.** 1995, *Transplant Proc*, Vol. 27, págs. 793-4.
20. *Hormonal changes in brain death and immune activation in the donor.* **Lopau, K, y otros.** 1, 2000, *Transpl Int*, Vol. 13, págs. 282-5.
21. *Preload responsiveness is associated with increased interleukin-6 and lower organ yield from brain dead donors.* **Murugan, R, y otros.** 2009, *Crit Care Med*, Vol. 37, págs. 2387-93.
22. *Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high dose steroid administration after brain death.* **Follete, DM, Rudich, SM y Babcock, WD.** 1998, *J Heart Lung Transplant*, Vol. 17, págs. 423-9.
23. *Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain dead potential organ donors.* **Novitzky, D, y otros.** 1987, *Transplantation*, Vol. 43, págs. 852-4.
24. *Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy.* **Novitzky, D, y otros.** 1988, *Transplantation*, Vol. 45, pág. 32.
25. *Physiologic changes during brain stem death-lessons for management of the organ donor.* **Smith, M.** S217, 2004, *J Heart Lung Transplant*, Vol. 23.

26. *Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study.* **Pinsard, M, y otros.** R158, s.l. : Critical Care Forum, 2014, Critical Care, Vol. 18.
27. *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.* **Annane, D, y otros.** 2002, JAMA, Vol. 288, pág. 862.
28. *Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients.* **Nicolas-Robin, A, y otros.** 2010, Anesthesiology, Vol. 112, pág. 1204.
29. *Comparaison of high and low dose corticosteroid regimens for organ donor management.* **Dhar, R, Cotton, C y Coleman, J, et al.** 2013, J Crit Care, Vol. 28, pág. 111.e1.
30. *Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review.* **Dupuis, S, y otros.** 3, 2014, British Journal of Anaesthesia, Vol. 113, págs. 346-59.
31. *Effects of hormonal supplements on the maintenance of cardiac function in potential donor patients after cerebral death.* **Taniguchi, S, y otros.** 1992, Eur J Cardiothorac Surg, Vol. 6. 96-101.
32. *The effect of a protocol aggressive donor management: Implications for the national organ donor shortage.* **Salim, A, y otros.** 2006, J Trauma, Vol. 61. 429-33.
33. *Deceased organ donor characteristics and clinical interventions associated with organ yield.* **Sleck, F, Deb, P y Grossman, E.** 2008, Am J Transplant, Vol. 8, págs. 965-74.
34. *Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function.* **Rosendale, JD, y otros.** 2003, Transplantation, Vol. 75, págs. 482-7.
35. *Using thyroid hormone in brain dead donors to maximize the number of organs available for transplantation.* **Salim, A. Martin, M y Brown, C.** 2007, Clin Transplant, Vol. 21, págs. 405-9.
36. *Fatal gunshot wounds to the head: a critical appraisal of organ donation rates.* **Brody, A, Kashuk, JL y Moore, EE.** 2010, Am J Surg, Vol. 200, págs. 728-33.
37. *Fatal gunshot wound to the head: the impact of aggressive management.* **Josep, B, y otros.** 2014, Am J Surg, Vol. 207, págs. 89-94.
38. *Management of the potential organ donor.* **Wood, K y McCartney, J.** 2007, Transplantation Reviews, Vol. 21. 204-18.

39. *Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms.* **Van de Berghe, G, y otros.** 1998, J Clin Endocrinol Metab, Vol. 83, págs. 1827-34.
40. *Endocrine failure after traumatic brain injury in adults.* **Powner, D, Boccalandro, C, Alp, Ms y al., et.** 2006, Neurocrit Care, Vol. 5, págs. 61-70.
41. *A valid experimental brain death organ donor model.* **Bittner, H, y otros.** 1995, J Heart Lung Transplant, Vol. 14. 308-17.
42. *The effects of hormone resuscitation on cardiac function and hemodynamics in a porcine brain-dead organ donor model.* **Hing, A, y otros.** 2007, Am J Transplant, Vol. 7, págs. 809-17.
43. *Hormonal therapy in the brain-dead experimental animal.* **Cooper, D, Noritzky, D y Wicomb, W.** 1988, Transplant Proc, Vol. 20, págs. 51-4.
44. *Impairment of renal slice function following brain death, with reversibility of injury by hormonal therapy.* **Wicomb, W, Cooper, D y Novtzky, D.** 1986, Transplantation, Vol. 41, págs. 29-33.
45. *Hormonal changes in brain dead patients.* **Powner, D, y otros.** 1990, Crit Care Med, Vol. 18, págs. 702-8.