



**ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES  
MASTER ALIANZA INTERNACIONAL EN COORDINACIÓN DE  
TRASPLANTE Y DONACION DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y CELULAS.**

**TRATAMIENTO HORMONAL EN POTENCIALES DONANTES DE  
ÓRGANOS TRAS LA MUERTE ENCEFÁLICA**

**REVISIÓN DE LITERATURA**

**AUTORA:**

**TATIANA GIL SALAZAR, MD**

**Medico Coordinador Operativo de Donación de Órganos Trasplante**

**Fundación Valle del Lili. Cali - Colombia**

**TUTOR:**

**JUAN JOSE EGEEA-GUERRERO, M.D., Ph.D.**

**Medico Intensivista, Coordinador Sectorial de Trasplantes Sevilla y  
Huelva**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO**

**ESPAÑA, SEVILLA. 2018**

## TABLA DE CONTENIDO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introducción</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2. Antecedentes</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>3. Justificación</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>4. Objetivos</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>4.1. Principales</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>4.2. Secundarios</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>5. Métodos</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>6. Resultados</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>6.1. Cambios fisiológicos tras la muerte encefálica</b> .....                          | <b>8</b>  |
| <b>6.1.1 Cambios Hemodinámicos</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>6.1.2 Cambios Hormonales</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>6.1.3 Cambios Inflamatorios</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>6.2. Tratamiento de disfunción endocrina tras la</b><br><b>muerte encefálica</b> ..... | <b>11</b> |
| <b>6.2.1 Déficit de hormona antidiurética</b> .....                                       | <b>11</b> |
| <b>Conclusiones</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>6.2.2 Déficit de hormona tiroidea</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>Conclusiones</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>6.2.3 Déficit de Corticoesteroides</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>Conclusiones</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>6.2.4 Manejo de cambios inflamatorios</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>Conclusiones</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>6.3. Nuevas Técnicas</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>6.3.1 Hemoadsorción</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>6.3.2 Estrés Oxidativo</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>7. Discusión</b> .....   | <b>23</b> |
| <b>8. Conclusiones</b> .....  | <b>24</b> |
| <b>9. Bibliografía</b> .....  | <b>25</b> |

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los programas de donación y trasplante abren un camino hacia la curación y el manejo de patologías antes consideradas sin posibilidad de tratamiento. Pero la constante escasez de órganos disponibles para ser trasplantados ha hecho que el impacto de estos avances sea menor al posible. En los últimos años, se han intentado múltiples formas para mejorar esta situación, mediante nuevas opciones, como sucede en otros países, con el empleo de donantes que han fallecido por criterios circulatorios. No obstante, en el entorno Colombiano, esta modalidad de donación aún queda pendiente de implementar, por lo que debemos incrementar el manejo y el conocimiento alrededor del potencial donante fallecido tras la Muerte Encefálica (ME).

Continúa siendo de gran importancia el conocimiento de la fisiopatología de la ME y el estudio de los cambios hemodinámicos, inflamatorios y hormonales que suceden en esta, debido a que el 25% de los fracasos en el mantenimiento se atribuyen a la falta de soporte hemodinámico adecuado<sup>1</sup>.

En países latinoamericanos, como Colombia, en donde existe una baja tasa de donación y un aumento de las listas de espera, se pierden diariamente potenciales donantes de órganos por problemas en el mantenimiento. Por este motivo, es de gran importancia conocer el manejo adecuado de estos pacientes, con el fin de optimizar el tratamiento de los potenciales donantes en ME para aumentar las tasas de donación y trasplante.

## **2. ANTECEDENTES**

La muerte es uno de los temas de interés para líneas filosóficas, religiosas, éticas y científicas. El concepto a cambiado con la evolución de la población y

la ciencia, los griegos consideraban la muerte como la pérdida del espíritu, posteriormente Virchow, considera que la verdadera muerte es la muerte celular<sup>2</sup>. En 1967 se realiza el primer trasplante cardiaco en Sudáfrica, por Christiaan Neethling Barnard y Hamilton Naki, con una donante sin función cerebral pero con latido cardiaco, lo que hizo mas imperioso la necesidad de crear un protocolo estructurado de ME. En 1968 la escuela de medicina de Harvard define la muerte basada en criterios neurológicos y finalmente en 1981 en Estados Unidos se define la muerte encefálica, como el cese irreversible de todas la funciones cerebrales, incluyendo el tronco como elemento fundamental para el concepto de muerte encefálica<sup>2</sup>. En definitiva, la muerte es un proceso, donde un órgano vital, como es el cerebro, sufre una lesión grave, total e irreversible. A partir de esta lesión, se desarrollarán una secuencia de acontecimientos que finalizarán con la parada cardíaca de manera indefectible, aunque esta situación puede ser demorada parcialmente, mediante el uso de técnicas ligadas a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Así, surge una idea clara de ME y abre las puertas al trasplante.

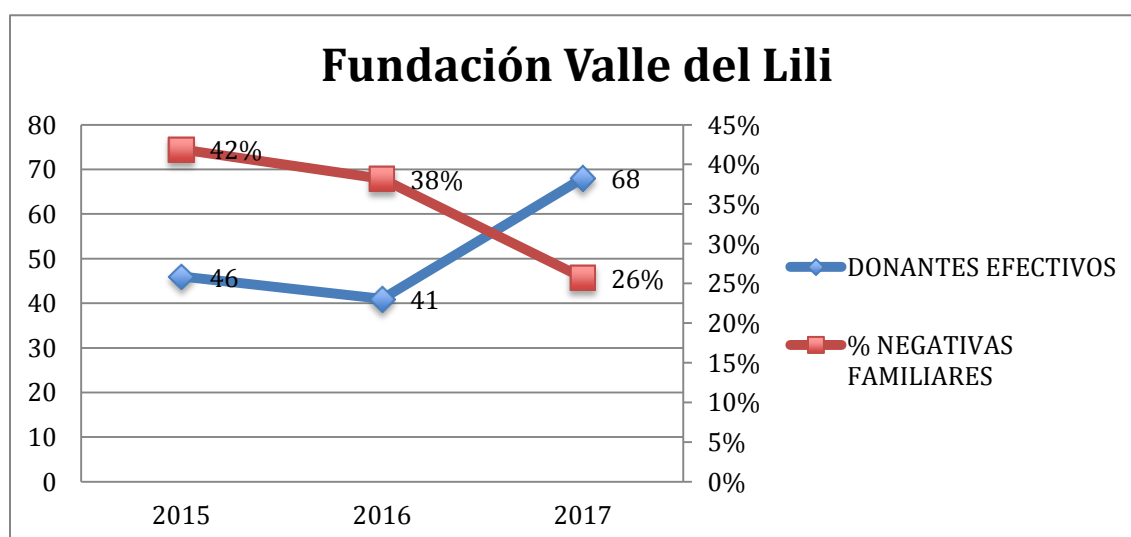
Actualmente las listas de donación en el mundo son encabezadas por España, el primer trasplante en este país se dio en la época de los sesenta, donde cuatro médicos hacen posible los primeros trasplantes de riñón con éxito<sup>3</sup>. Durante los primeros años careció una de regulación legal apropiada, hasta que se da la promulgación de la Ley 30/1979 y el Real Decreto 426/1980 que desarrollan la ley de trasplantes. Posteriormente, ésta es renovada pero aun conserva el núcleo de su espíritu inicial; aquí se dicta el marco científico, legal y ético de la ME y los lineamientos en cuanto a donación y trasplante. Posteriormente se presentaron para los españoles años difíciles, se produjo un

descenso del 20% en las donaciones<sup>3</sup>, se inician marchas por todo el país y se crea entonces en 1989 la Organización Nacional de Trasplantes (ONT); encargada de desarrollar las funciones relacionadas con la obtención y utilización de órganos, tejidos y células. Tras su creación España ha venido en un aumento constante de donantes, en la actualidad con la cifra récord de 46,9 donantes por millón de habitantes (p.m.p.). Con el desarrollo del país, los índices de accidentes de tráfico, ictus isquémicos y hemorrágicos han disminuido y se han creado otros mecanismos para la obtención de órganos, como los donantes en asistolia; aunque la ME sigue siendo el principal mecanismo de obtención de órganos, representando el 74% de los donantes españoles<sup>3</sup>.

En países latinoamericanos como Colombia, en 1973 se realiza el primer trasplante exitoso de riñón y el Instituto Nacional de Salud (INS) por medio de la Resolución 214/2005, y de acuerdo con el Decreto 2493/2004, resuelve crear el grupo de donación y trasplantes, el cual tiene a su cargo la Coordinación Nacional de la Red de Donación y Trasplantes de Colombia, en 2016 las tasas de donación fueron de 7,0 p.m.p<sup>4</sup>, con el total de sus donantes fallecidos con criterios de ME y sin legislación en cuanto a decisiones al final de la vida, por lo cual no se ha considerado los donantes en asistolia. Como medida para aumentar los donantes de órganos se crea la ley 1805/2016 donde convierte a todos los colombianos en donantes de órganos y tejidos a no ser que en vida manifiesten lo contrario. En Colombia del total de trasplantes de órganos sólidos aproximadamente el 86% se realiza de donantes cadavéricos, con bajas tasas de donación y crecimiento de las listas de espera

de aproximadamente 18% cada año, lo que refleja una necesidad esencial en aumentar las tasas de donación.

Según datos de la última estadística del INS, la Clínica Valle del Lili(FVL) de Cali, generó la mayor cantidad de donantes en el país, siendo por tanto, una de las pocas instituciones de alta complejidad que realiza trasplantes de corazón, pulmón, hígado, páncreas, riñones, intestino y trasplantes combinados como riñón-páncreas, hígado-riñón o mutiviscerales. Desde el año 2014 se implementó una campaña llamada HOSPITAL DONANTE<sup>5</sup>, una estrategia para convertir una institución de salud en la mayor generadora de donantes, se creó una campaña educativa y publicitaria que generara cultura de donación entre el personal institucional, los pacientes y familiares que asisten a la misma, los resultados de esta campaña fueron altamente satisfactorios, el primer año de instaurada se duplicaron las tasas, y en el 2017 un aumento del 66% de donantes respecto al año anterior con una disminución de tasas de negativa a la donación institucionales del 42% en 2015 al 26% en 2017(Gráfica 1).



Gráfica 1. Número de donantes y tasa de negativa familiar desde que se inicia la campaña en 2014, en la Fundación Valle del Lili.

Fuente: Unidad de trasplantes, Fundación Valle del Lili. Cali-Colombia.

Aunque la estrategia hospital donante en la FVL ha logrado que se aumenten las tasas de donación, se tendrían valores más significativos si se optimizara el mantenimiento del potencial donante, pues según datos estadísticas de este centro, se considera un 55% de los potenciales donantes no aptos, donde la hipoperfusión y la parada cardiaca representan el 21% de las causas de descarte, en tasas generales de Colombia se evidencia un problemática igual de importante, debido a que un 24% de los potenciales donantes son considerados no aptos, de los cuales un 82% son a causa de daño irreversible de los órganos para el trasplante<sup>4</sup>.

### **3. JUSTIFICACIÓN:**

Una de las estrategias propuestas para aumentar las tasas de donación y trasplante en Colombia, es la optimización en el manejo de los potenciales donantes, con la ME existe una cascada de cambios hormonales e inflamatorios, que pueden afectar negativamente la funcionalidad de los órganos para el trasplante<sup>6</sup>. Por lo tanto conocer el mecanismo causal del daño, y las posibilidades de tratamiento para evitarlo, son un mecanismo para aumentar la disponibilidad de órganos para el trasplante. Se hace necesario crear protocolos institucionales claros en el manejo en estos pacientes, que puedan ser aplicados en clínicas y hospitales de países latinoamericanos como Colombia en especial la Fundación Valle del Lili, basados en evidencia científica actualizada y confiable.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. PRINCIPALES:**

- Establecer según una revisión bibliográfica, los cambios inflamatorios, hemodinámicos y hormonales en la ME.
- Conocer los estudios actuales, en los cuales se definan los beneficios o los no beneficios de la terapia hormonal, en los pacientes con ME.
- Conocer nuevas líneas de tratamiento que eviten el daño de órganos y tejidos con la ME.
- Proponer un protocolo de manejo hormonal en los paciente con ME, adaptado a la realidad Colombiana, que permita disminuir las tasas de descarte de los potenciales donantes por condiciones clínicas en la FVL.

### **4.2. SECUNDARIOS:**

- Dar un punto de vista actual, que encamine a iniciar nuevos estudios donde se evalué la efectividad de optimizar el manejo hormonal e inflamatorio del potencial donante y los beneficios en los receptores de estos órganos, en un Centro de alta complejidad de Cali-Colombia.

## **5. MÉTODOS**

Se ha realizado una revisión bibliográfica en las distintas bases de datos de artículos médicos (PUBMED, LILACS, MEDLINE), relacionados con los cambios hemodinámicos, inflamatorios, hormonales del potencial donante en ME y su tratamiento.



## **6. RESULTADOS**

### **6.1. CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS TRAS LA MUERTE ENCEFÁLICA**

#### **6.1.1. CAMBIOS HEMODINÁMICOS:**

En la ME se representa una isquemia rostro-caudal del cerebro, la presión intracraneana (PIC) incrementa y la isquemia del tallo cerebral se instaura. Compensatoriamente se eleva la presión arterial media sistémica, intentando mantener la presión de perfusión cerebral. La isquemia mesencefálica causa activación parasimpática con bradicardia sinusal, la isquemia protuberancial causa estimulación simpática, con descarga adrenérgica, taquicardia e hipertensión arterial sistémica, llamada triada de Cushing (bradicardia, hipertensión arterial y patrón respiratorio anormal)<sup>7</sup>. Finalmente la isquemia del núcleo cardiomotor vagal en el bulbo raquídeo, lleva a estimulación simpática, con pérdida del control de baroreceptores, llamada “tormenta adrenérgica”, caracterizada por hipertensión arterial sistémica, que puede generar caída del gasto cardíaco, insuficiencia ventricular aguda e incremento de presiones auriculares izquierdas, con edema pulmonar agudo. La vasoconstricción por el aumento de las resistencias vasculares sistémicas y el bajo gasto cardíaco, afectan el flujo sanguíneo a otros órganos, posteriormente la pérdida de las vías simpáticas espinales genera bradicardia y vasodilatación, llevando finalmente a la hipotensión, hipovolemia e hipoperfusión de órganos<sup>7</sup>. La isquemia y lesión por reperfusión puede producirse por esta labilidad hemodinámica y representa una fuente de daño de órganos, que puede ser modificados por el tratamiento adecuado. En la actualidad, se recomienda internacionalmente realizar el control del Cushing y la cascada de catecolaminas. Con el uso de vasodilatadores y/o beta bloqueadores de acción

corta, como el Esmolol para la taquicardia/HTA y el Urapidilo o nitroprusiato en casos de hipertensión arterial<sup>8</sup>. (Gráfica 3).

### **6.1.2. CAMBIOS HORMONALES:**

Las lesiones cerebrales puede conducir a grados variables de insuficiencia hipofisaria, pero en la ME, se produce una isquemia que lleva a la disminución de hormonas pituitarias. En múltiples estudios realizados en animales por Chen et al.<sup>9</sup> y Novitzky et al.<sup>10</sup> evidenciaron que durante la ME, hay una descarga inicial de catecolaminas, luego los niveles vuelven rápidamente a los iniciales y posteriormente disminuyen a valores inferiores de los basales. Los niveles de cortisol se incrementaron a los cinco minutos y luego disminuyeron progresivamente a niveles por debajo de lo normal. Los niveles de hormona antidiurética (ADH) son indetectables a las 6 horas; mientras que la hormona estimulante de tiroides (TSH), no muestra disminución a lo largo de 16 horas de estudio, la semivida de la TSH es de 35-55 minutos, se puede suponer que la secreción de TSH se mantuvo incluso después de la ME, debido a las arterias hipofisarias superiores que tienen un origen extradural y son menos afectadas por la hipertensión intracraneana. La triyodotironina libre (T3L) y tiroxina libre (T4L) disminuyeron sus concentraciones un 50%, por debajo de la línea de base a la hora y eran indetectables a las nueve horas de instaurada la ME, se considera que estos cambios endocrinos reflejan la insuficiencia hipofisaria. Con la ME también hay pérdida del 50% de la insulina a las tres horas de instaurado el cuadro y del 20% a las 13 horas, causando hiperglicemias acidosis e hipovolemia<sup>10</sup>.

Novitzky et al.<sup>11</sup> reportaron que con la ME, el déficit de hormonas pituitarias, especialmente las tiroideas, se asocian con agotamiento de la energía

miocárdica y reducción de la función cardíaca; con un cambio importante en los procesos oxidativos metabólicos, con disminución en tasa de utilización de glucosa y piruvato; acumulación de lactato y ácidos grasos libres en el plasma, lo que indica un cambio del metabolismo aeróbico al anaeróbico (Gráfica 3).

### **6.1.3. CAMBIOS INFLAMATORIOS:**

Los fenómenos inflamatorios han cobrado mayor fuerza desde que se observó, que la función de los injertos provenientes de pacientes en ME era peor a la de los injertos provenientes de donantes vivos<sup>6</sup>, se cree que esta respuesta inflamatoria ocurre por dos mecanismos. El primero, es la inflamación del sistema nervioso central, en respuesta al tejido neural lesionado; el segundo como respuesta de los órganos, al sufrir la isquemia-reperfusión con la tormenta adrenérgica y de la formación de radicales libres durante esta.

McKeating et al.<sup>12</sup> evaluaron a un grupo de pacientes con lesión cerebral aguda, evidenciaron un aumento significativo en las concentraciones venosas yugulares de la interleuquina (IL) -6 en relación con las concentraciones arteriales, sugieren que existe una producción intracraneal significativa de IL-6, que apoya la hipótesis de que la lesión neural, causa inflamación sistémica.

Novitzky et al.<sup>13</sup> refieren que después de los cambios hemodinámicos y endocrinos asociados con la ME, se produce una liberación de mediadores inflamatorios, citoquinas como la IL-1 e IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), moléculas de adhesión selectina-E, ICAM-1, VCAM-1; encontró que las concentraciones de TNF  $\alpha$  e IL-6 fueron mayores en los donantes con función miocárdica deficiente y en los corazones de los donantes descartados. Los autores concluyeron que niveles elevados de citoquinas infamatorias, se

asocian a peores condiciones clínicas de los donantes, depresión miocárdica y deterioro de órganos (Gráfica 3).

## **6.2. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ENDOCRINA TRAS LA MUERTE ENCEFÁLICA**

### **6.2.1. DÉFICIT DE HORMONA ANTIDIURÉTICA.**

La ausencia de ADH, causada por la isquemia de la hipófisis posterior, impide que el túbulo renal reabsorba agua libre, generando poliuria, desarrollando diabetes insípida (DI). Esta se presenta hasta en el 80% de los casos de ME<sup>1</sup>; contribuye a la hiperosmolaridad, hipotensión, anomalías electrolíticas: hipernatremia, hipokaliemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia<sup>14</sup>. Debe diferenciarse de la poliuria inducida por manitol, hiperglucemia y el uso de diurético (Tabla 1).

**TABLA 1: CUANDO CONSIDERAR EL TRATAMIENTO PARA EL DÉFICIT DE ADH**

**1. Hipotensión persistente a pesar de reanimación volumétrica adecuada.**

**2. Ante la Presencia de Diabetes Insípida (uno o más de los siguientes criterios):**

**A. Poliuria (diuresis >3-4 L/día o 2,5-3,0 ml/kg/hora).**

**B. Osmolalidad sérica normal o aumentada.**

**C. Dilución urinaria alterada (densidad urinaria <1.005, Osmolaridad urinaria <200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O).**

**D. Hipernatremia (Sodio >145 mmol/L)**

Extraído de: Aristizábal AM, et al. <sup>1</sup>

Al desarrollarse la DI, se deben iniciar medidas que eviten el deterioro hemodinámico e hidroelectrolítico, basadas en la recuperación volumétrica y control de la hipernatremia, evitando soluciones con sodio e iniciando análogos

de ADH cuando se presente diuresis por encima de los 300ml/h, inestabilidad hemodinámica y/o hipernatremia (Tabla 2).

Los análogos de la ADH ejercen efectos terapéuticos vinculados a tres receptores de vasopresina(V), los V1 en el músculo liso vascular, inducen el efecto presor; V2 en la nefrona, promueven efecto antidiurético; V3 en la glándula pituitaria anterior, ejerce regulación de la corticotropina (ACTH).

**TABLA 2. TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA:**

A)Reposición del 50% de la diuresis obtenidas previamente, con solución Ringer lactato o solución salina isotónica. Hacer balances cada 4-6 h.

B)Mantener una volemia o precarga adecuada (PVC:4-8mmHg).

C)Manejo de la hipernatremia (Sodio>150mEq/l):

- Restricción en aporte de sodio

- Uso de solución salina 0,45% o solución glucosada 3-5% en lugar de solución salina isotónica, Ringer o lactato para reponer la diuresis.

**D)Uso de análogos de ADH frente a diuresis >300ml/h asociada a hipotensión o hipernatremia.**

**-Vasopresina (si hipotensión)**

**-Desmopresina**

**Extraído de: Aristizábal AM, et al. <sup>1</sup>**

Entre los fármacos más usados están la vasopresina y la desmopresina. Esta última tiene mayor afinidad sobre el receptor V2 y es de elección en la DI sin hipotensión. Se administra una dosis inicial de de 1-4mcg intravenoso(IV) ó subcutáneo(SC), se recomiendan dosis adicionales de 1-2mcg cada 6 horas, según control de diuresis<sup>15</sup>.

La vasopresina es usada en los pacientes con DI e hipotensión, Chen et al.<sup>16</sup> han documentado donantes de órganos inestables, pero sin clínica de DI, al parecer estos tienen un defecto en la secreción de vasopresina mediada por baroreceptores, en los cuales el uso de la vasopresina genera una respuesta presora suficiente, que logra estabilidad hemodinámica y reduce la administración de catecolaminas. No se ha establecido la dosis ideal en posibles donantes, se han sugerido dosis de 0,01-0,04UI/min; dosis más altas pueden ser usadas con precaución por posibles efectos cardiacos adversos, aunque dosis de hasta 0,067UI/min se han usado en estado de vasoplejia, con mayor eficacia para restablecer estabilidad hemodinámica. Se debe vigilar la osmolalidad urinaria, el gasto urinario (meta <4ml/kg/hora) y la concentración sérica de sodio, con el fin de modificar las dosis de infusión de las mismas<sup>15</sup>.

#### **CONCLUSIONES:**

- DI con hipernatremia, sin hipotensión usar desmopresina IV/SC, iniciar 1-4mcg, luego 2mcg cada 6 horas titulable.
- Hipotensión con resistencias vasculares sistémicas bajas, iniciar vasopresina IV a 0.01-0.04UI/min.
- Control de diuresis y electrolitos frecuentes para titular dosis.

#### **6.2.2. DÉFICIT DE HORMONA TIROIDEA:**

Estudios relacionados con la utilidad del uso de hormona tiroidea han sido de gran polémica en los últimos tiempos. Estos iniciaron en animales Novitzky et al.<sup>13</sup> al administrar T3 a babuinos con ME, con aumento del uso de metabolitos,

redujo el lactato en plasma y ácidos grasos libres, así como una reversión aparente del metabolismo anaeróbico al aerobio. Posteriormente, Novitzky y Cooper et al.<sup>17</sup> extrapolaron estudios a humanos con ME, un grupo recibió T3, Cortisol e insulina, y otro sin terapia hormonal. Los que no recibieron terapia hormonal requirieron mas soporte inotrópico y el 20% se descartaron como donantes cardiacos, por deterioro cardiovascular o arritmias. El que recibió terapia hormonal tenia mejoría de su estado cardiovascular, menor soporte inotrópico, mejoría de niveles de lactato y los corazones fueron aptos para el trasplante. Estas observaciones han dado lugar a mayor interés en el remplazo de la hormona tiroidea, con el fin de promover estabilidad hemodinámica y mejorar la función cardíaca.

Gramm HJ et al.<sup>18</sup> estudiaron 32 paciente en ME, determinaron las concentraciones séricas de hormonas hipotalámicas, pituitarias, tiroideas y cortisol durante 80 horas, evidencio que las hormonas de la hipófisis anterior permanecen en sus rangos plasmáticos, la TSH y hormona de crecimiento tienden a aumentar respecto a su base y T3 en limites inferiores, en el 62% de los casos. Concluye que la función residual del eje hipotálamo hipófisis, parecer ser suficiente para mantener los niveles plasmáticos hormonales, y no respalda el fundamento de una terapia de reemplazo de rutina de T3 o cortisol para mantener la homeostasis endocrina.

Wheeldon DR et al.<sup>19</sup> tomaron 52 donantes no aptos, después de un manejo que incluía el remplazo hormonal, un 84% obtuvo órganos trasplantables, incluidos corazones. Refleja que un manejo adecuado y soporte hormonal, órganos que inicialmente iban a ser descartados fueron trasplantados, con buenos resultados en los receptores.

A finales de los noventa un grupo del hospital de Papworth, en Cambridge<sup>20</sup>, publicó su experiencia con un protocolo de manejo de donantes de órganos que no cumplían todos los criterios de idoneidad requeridos. Colocaban un catéter de Swan-Ganz y monitorizaban los parámetros hemodinámicos, mientras administraban una terapia de remplazo hormonal que comprendía la administración de metilprednisolona, vasopresina, insulina y T3, con el objetivo de determinar si se optimizaba la adquisición de órganos. Una vez implantada la terapia, se aumento en general un 11.3% el número de órganos trasplantados por donante, no se evidenció gran aumento en los trasplantes renales o hepáticos, pero si en los páncreas con un 69%, pulmones con un 39% y corazones con un 19,5%. Sin diferencias en las tasas de supervivencia del injerto a 1 año, y sin diferencias significativas en el índice de retraso de la función del injerto renal. Estos resultados apuntaban a que la insulina, los corticoesteroides, la triyodotironina y la vasopresina, mejoran la función ventricular, incrementan la TAM y reducen los requerimientos de inotrópicos y vasoactivos.

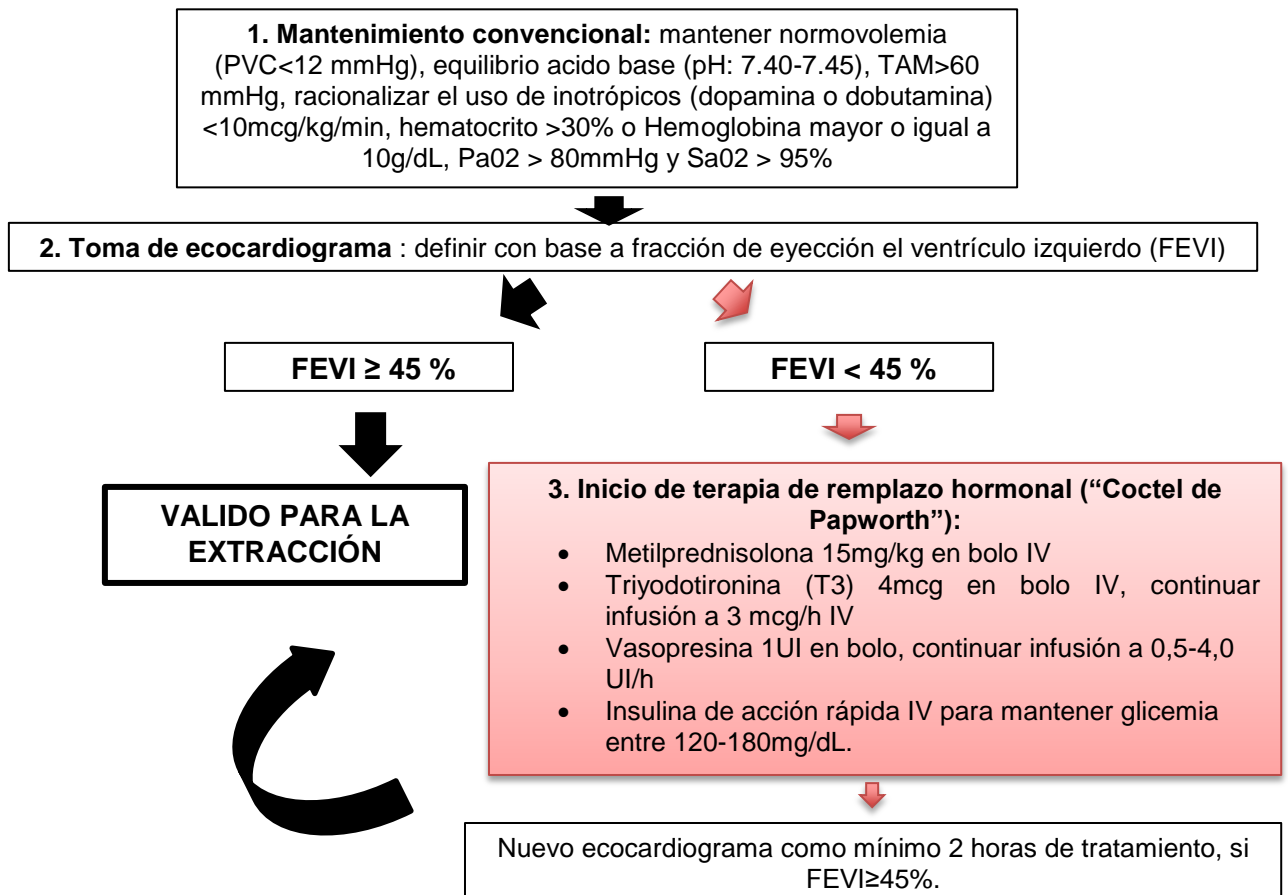
La United Network organization Sharing (UNOS), en conjunto con el Hospital de Papworth, en la conferencia de Consenso Crystal de 2001, iniciaron lineamientos y algoritmos de rescate hormonal, con el fin de optimizar la obtención de corazones (Gráfica 2).

Algunos estudios debaten y otros que apoyan la teoría. Haldón et al.<sup>21</sup> determinaron la relación entre el daño miocárdico y el hipotiroidismo. En sus resultados no encontraron relación entre T3 libre baja y marcadores de daño miocárdico altos. Al igual que tampoco observaron relación entre dosis de



dopamina, concentraciones de T3L y marcadores de daño miocárdico elevados. Apuntan al causante de la lesión miocárdica, a la cascada de catecolaminas y concluyen que no existe beneficio en el tratamiento con T3.

**Gráfica 2. Algoritmo de mantenimiento del donante cardíaco adoptado por la UNOS <sup>13</sup>.**



**PVC:** Presión venosa central; **TAM:** Tensión arterial media; **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **IV:** Intravenosa.

Pérez-Blanco et al<sup>22</sup>. Compararon valores hemodinámicos, la utilización de oxígeno y la concentración de nucleótidos adenina en los órganos extraídos de donantes en ME tratados con T3 vs tratamiento convencional. Los autores no encontraron diferencias significativas en el perfil hemodinámico y en la dosis de dopamina a pesar de que los niveles de T3 después del inicio de la infusión fueron mayores. El GAP de PaCO<sub>2</sub> aumentó en ambos grupos, se cree por la incapacidad de los tejidos para metabolizar el oxígeno de manera adecuada, el

lactato fue menor en el grupo de T3, y en la concentración de nucleótidos de adenina no mostró ninguna diferencia significativa. Estos concluyen que el tratamiento con T3 no se considera útil, pues la única variable afectada fue el lactato. Los autores reconocen que puede que no hayan objetivado los niveles de T3, dado que su síntesis se ha detectado a partir de las 4 horas y su estudio se encontraba limitado a las 4,5 horas, por lo que quizás un tiempo más prolongado les hubiera permitido alcanzar resultados diferentes<sup>23</sup>.

Venkateswaran et al.<sup>24</sup> evaluaron los efectos hemodinámicos de la T3 y metilprednisolona en posibles donantes de corazón. Utilizaron la vasopresina como vasopresor, logrando destete de norepinefrina e inotrópicos, durante aproximadamente seis horas. Concluyeron que la terapia hormonal no se asocia con cambios en la función o el rendimiento cardiovascular. Pero también fue realizado en muy corto tiempo y surge la duda de que papel juega la vasopresina en esta mejoría hemodinámica.

Abdelnour et al.<sup>25</sup> examinaron la terapia de remplazó hormonal (TRH) y la PVC en el manejo de los donantes, al igual que el impacto en los órganos trasplantados, concluyo que la estandarización de TRH > 15 horas, combinado con una PVC<10mmHg aumenta significativamente la utilización de corazones y pulmones para el trasplante. Este concuerda con estudios realizados por Miñambres et al<sup>26</sup>. donde documentan que el uso de la TRH junto con un control cuidadoso de la hemodinamia, electrolitos y la administración de líquidos, ha llevado a una mayor recuperación de los órganos del tórax.

La hormona tiroidea ha sido usada por su potencial para aumentar el suministro de órganos y actualmente cuenta con el respaldo de organizaciones

de trasplantes como UNOS, parte de la evidencia que apoya su uso proviene que estudios nivel III, pero todos los estudios aleatorizados prospectivos hasta la fecha no han podido corroborar ningún beneficio de este tipo<sup>27</sup>. Estos estudios han tenido limitaciones en su desarrollo con tiempos de seguimiento cortos, por lo tanto es prudente reservar la terapia de remplazo hormonal para donantes inestables, que requieren inotrópicos a dosis altas (>10mcg/kg/min) o con una FEVI<45%<sup>14,15</sup>. (Gráfica 3).

**CONCLUSIONES:**

- La TRH o “Cóctel de Papworth” se debe considerar en donantes inestables o en posibles donantes cardíacos con FEVI <45%.

**6.2.3. DÉFICIT DE CORTICOESTEROIDES :**

La deficiencia de corticosteroides se ha detectado a tasas variables después de la ME. En estudios de pacientes con lesión cerebral grave<sup>28</sup>, que evolucionaron a ME, tenían niveles de cortisol mas bajos y menos posibilidades de responder a una dosis fisiológica ACTH, reflejando mayor riesgo de insuficiencia suprarrenal relativa. En pacientes críticamente enfermos se ha encontrado elevada incidencia de esta patología, en especial en pacientes con shock séptico, asociándose con mayor mortalidad<sup>29</sup>. Aunque aun no es claro la consecuencia de esta insuficiencia en ME, debido a que los parámetros hemodinámicos y requerimientos inotrópicos no variaron entre los que presentaron la insuficiencia y los que no.

**CONCLUSIONES:**

- No existen pruebas sólidas para recomendar tratar donantes potenciales con corticosteroides a causa del hipocortisolismo, pues no se conoce si la clínica de esta patología esta presente en los pacientes con ME.

#### **6.2.4. MANEJO DE LOS CAMBIOS INFLAMATORIOS:**

Con la ME surgen eventos que conducen al aumento de mediadores proinflamatorios e inmunológicos, asociados a la depresión miocárdica, deterioro de los órganos a trasplantar y función reducida del injerto después del trasplante.

Van Der Hoeven et al.<sup>6</sup> evidenciaron que la evolución del injerto pulmonar, tiene relación con las concentraciones de IL-8. Los trasplantados pulmonares con peores índices de oxigenación y disfunción grave del injerto tenían concentraciones mayores de IL-8 en el pulmón. El tratamiento del donante con altas dosis de corticosteroides reduce la inflamación inducida por la ME y modula la función inmune que puede mejorar la calidad del órgano del donante y la función del injerto postrasplante<sup>15</sup>. En un ensayo aleatorizado<sup>30</sup> donde se administró terapia con metilprednisolona, se evidenció que los pacientes en ME, tenían como resultado una disminución significativa de la expresión intrainjerto y sérica de citoquinas, al igual que una función hepática mejorada y menores tasas de rechazo agudo.

Se ha reportado que la administración de altas dosis de metilprednisolona, se asociaba a mejor calidad de los pulmones del donante, con mejores índices de oxigenación y mayores tasas de recuperación de órganos. Años mas tarde en un estudio de seguimiento se reporto que el tratamiento con metilprednisolona fue un importante predictor independiente, de la donación exitosa de pulmón, pero concluye que los corticoesteroides pueden ayudar a mejorar la tasa de adquisición pulmonar de potenciales donantes; además se ha documentado que la administración de esteroides reduce la acumulación progresiva de agua pulmonar<sup>15</sup>. (Gráfica 3).

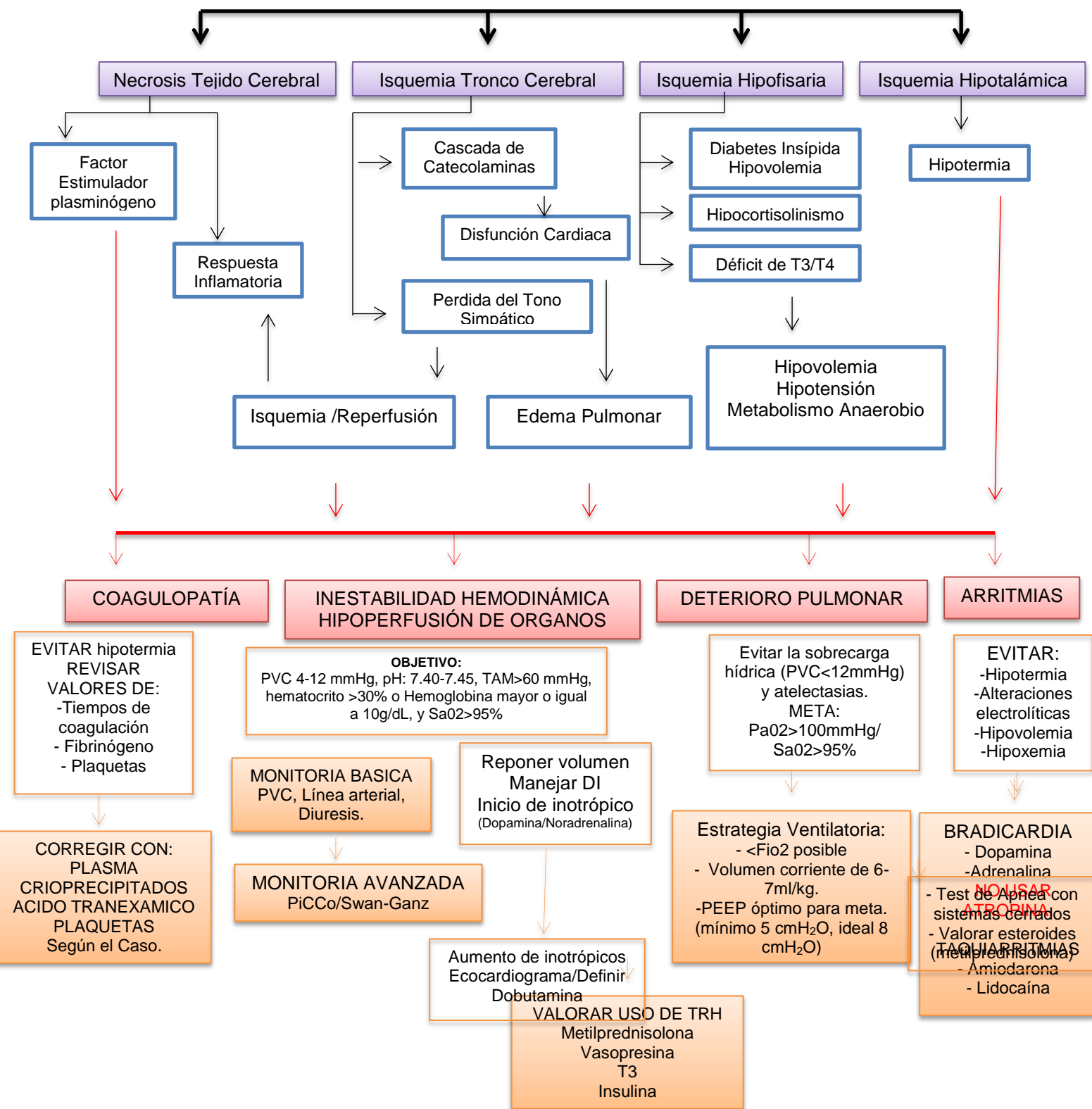
Un estudio prospectivo multicéntrico, CORTICOME<sup>31</sup>, evaluó la administración única de hidrocortisona en estos pacientes, documento que no hay beneficios en la recuperación de la función primaria del injerto, pero que la administración de esteroides debe ser parte del tratamiento de pacientes con ME con inestabilidad hemodinámica, pues la dosis de vasoactivo fue significativamente menor y existe mayor probabilidad de destete en el grupo de esteroides que en el control.

Dhar et al<sup>32</sup>. evaluaron el uso de dosis altas de esteroides con 15 mg/kg de metilprednisolona vs dosis bajas con 300 mg de hidrocortisona en pacientes con ME, evidenciaron que no existe diferencia significativas en los órganos trasplantados entre los grupos, pero el control glucémico fue mejor en grupo de dosis bajas. El manejo con esteroides debe ser administrado preferiblemente después de la extracción de sangre usada para el tipaje de los tejidos, porque tiene el potencial de suprimir la expresión del antígeno leucocitario humano<sup>15</sup>.

**CONCLUSIONES:**

- Dosis de corticosteroides (metilprednisolona:15mg/kg IV o Hidrocortisona 300mg) reducen los efectos nocivos de la cascada inflamatoria y facilitan la estabilidad hemodinámica.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA MUERTE ENCEFALICA



**Gráfica 3: fisiopatología y manejo de la muerte encefálica.**  
 T3: Triyodotironina; T4: Tiroxina; TRH: Terapia de remplazo hormonal; PVC: presión venosa central.

Adaptado de Kotloff et al<sup>15</sup>; Del Río et al<sup>33</sup>.

### 6.3. NUEVAS TECNICAS EN INVESTIGACIÓN

#### 6.3.1. ELIMINACIÓN DE CITOQUINAS POR HEMOADSORCIÓN:

La eliminación de citoquinas por técnica de hemoadsorción pretende ser un método para modular el sistema inmune. Se realizó un estudio aleatorizado<sup>34</sup>, en el cual se pretendía determinar la viabilidad de eliminar citoquinas (TNF,IL-6,IL-10) mediante un dispositivo de hemoadsorción. Los resultados confirmaron que existe una producción aumentada de citoquinas y un aumento de las concentraciones plasmáticas de estas, en el tiempo. La eliminación de citoquinas mediante la técnica fue de un 4-30%, lo que indica que la hemoadsorción de citoquinas es factible, aunque no se documentaron cambios hemodinámicos o en la función de órganos. En un modelo porcino<sup>35</sup>, utilizaron un circuito extracorpóreo usando diálisis estándar y un filtro de adsorción *CytoSorb*<sub>(c)</sub>; para probar la hipótesis de que la Hemoadsorción de citoquinas atenúa la disfunción ventricular inducida tras la ME, los resultados apuntan a que atenúa la disfunción ventricular, en cuanto a prevención de mayor deterioro, pero no hay evidencia de que mejoran la función. Se requerirán de otros estudios para definir si la disfunción de los órganos se debe a la respuesta inflamatoria ocasionada tras la ME, o bien, se trata de una consecuencia de la propia lesión de los órganos, por lo que en ese caso las citoquinas eliminadas serán derivados del daño orgánico<sup>34</sup>.

### **6.3.2. ESTRÉS OXIDATIVO:**

El estrés oxidativo es el deterioro celular dependiente de la producción de radicales libres, estos son generalmente moléculas con alta capacidad reactiva, que surgen del metabolismo aerobio y causan mayor daño en estados de estrés como la ME, teniendo capacidad de dañar las moléculas de su entorno, provocando la muerte celular y disfunción tisular, lo que podría explicar el

deterioro en la función de los órganos a trasplantar. En la actualidad existe un estudio multicéntrico en fase de inicio, en Andalucía, España, donde se busca evaluar las propiedades de la melatonina, un fármaco conocido por su capacidad antioxidante, con el objetivo de modular y minimizar los fenómenos del estrés oxidativo en los órganos para el trasplante, en caso de arrojar buenos resultados se obtendrían órganos de mejor calidad para el trasplante<sup>36</sup>.

## **7. DISCUSIÓN:**

El trasplante se ha convertido en un pilar fundamental para el tratamiento de las fallas orgánicas en etapas finales, impulsado por los avances de la inmunosupresión, cuidados intensivos y tecnología quirúrgica. Como ha sido conocido, los cambios cardiovasculares, hormonales e inflamatorios de la ME pueden comprometer la potencialidad de los órganos trasplantables y la escasez de órganos para el trasplante. Cada día se pierden una gran cantidad de órganos trasplantables a causa de la inestabilidad hemodinámica de posibles donantes. Es importante conocer la fisiopatología que lleva al daño con el fin de evitarlo. Para control de la cascada de catecolaminas, se recomienda el uso de esmolol<sup>8</sup>, no existe discusión en cuanto al manejo de DI, pero existe gran controversia con la hormona tiroidea, pues a lo largo de los años se han revelado discrepancias entre los beneficios de su uso. La administración de TRH se ha propuesto para optimizar el tratamiento de donantes en ME, actualmente avalado por organizaciones como la UNOS, pero en estudios prospectivos no existe una evidencia científica clara que respalde su uso, por tanto hasta que no se tengan datos claros al respecto, se continuara recomendando en pacientes inestables o con FEVI baja. Los corticoesteroides tienen evidencia que apoyan su uso en el control de la



cascada inflamatoria y por promover la estabilidad hemodinámica. Nuevas técnicas vislumbran posibilidades de manejo, como la hemoadsorción de citoquinas o la de evitar el estrés oxidativo, pero aun faltan estudios al respecto que aclaren su eficacia. En la actualidad, no existen estudios nivel I de evidencia y muchos de nivel II y III no son de buena calidad. Por lo tanto, se requiere más investigación, en particular ensayos multicéntricos a gran escala.

## **8. CONCLUSIONES**

Es necesario conocer la fisiopatología de la ME, optimizar el manejo de los potenciales donantes con el control de la cascada de catecolaminas, el uso de la TRH en los pacientes inestables o con deterioro de la función ventricular y evitar el daño causado por la inflamación con esteroides. Al optimizar el mantenimiento de los donantes, se aumentará la cantidad de órganos disponibles para el trasplante.

Se ha documentado que la estandarización del manejo del potencial donante en ME ayuda a aumentar la obtención de órganos disponibles para el trasplante. En esta revisión se exponen los últimos consensos internacionales en cuanto al manejo hormonal e inflamatorio de los donantes, con el fin de poder ser implementados como protocolo institucional de la FVL de Cali, Colombia.

Es importante generar motivación para la investigación en este tema porque existe una falta de estudios actualizados y bien estructurados que arrojen datos confiables que resuelvan las interrogantes que existen en el manejo óptimo de los potenciales donantes en ME.

## **9. BIBLIOGRAFÍA:**

1. Aristizábal AM, Castrillón Y, Gil T, Restrepo D, Solano K, Guevara M, et al. Manejo actual del donante potencial de órganos y tejidos en muerte cerebral: guía de manejo y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir* 2017;32: 128-45.
2. Violeta-Díaz T. Muerte cerebral o muerte encefálica. La muerte es una sola. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2009;20: 263 – 70.
3. Organización nacional de trasplantes. Balance de actividad de la Organización Nacional de Trasplantes en 2017. <http://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionOrganosYTejidos/Estadisticas/Informe%20Ejecutivo%20Donación%20y%20Trasplantes%202016.pdf>; 2016 [Consultada 02.10.18].
4. Instituto Nacional De Salud. Informe Ejecutivo Donación y Trasplantes 2016. <http://www.ont.es/Documents/Datos20172018ENE11.pdf>; 2016 [Consultada 02.10.18].
5. Torres K, Aristizábal AM, Echeverri GJ., Cuenca S, Roldán M, Escobar V, et al. «Hospital donante» una estrategia educativa: experiencia de un centro latinoamericano de trasplantes. *Rev Colomb Cir* 2017;32: 205-213.
6. Domínguez-Roldán JM, García-Alfaro C, Jimenéz-González PI, Hernández-Hazañas F, Gascón Castillo ML, Egea Guerrero JJ. Muerte encefálica: repercusión sobre órganos y tejidos. *Med Intensiva*. 2009;33:434-41.
7. Zetina-Tun H, Lezama-Urtecho C, Urías-Báez R, Careaga-Reyna G. Muerte encefálica, fisiopatología, cuidado óptimo y terapia hormonal para donación cardíaca. *Cir Cir* 2012;80:573-577.
8. Chamorro-Jambrina C, Muñoz-Ramírez MR, Martínez-Melgar JL, Pérez-Cornejo MS. Organ donor management: Eight common recommendations and actions that deserve reflection. *Med Intensiva*. 2017;41:559-68.
9. Chen EP, Bittner HB, Kendall SW, Van Trigt P. Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death. *Crit Care Med*. 1996;24:1352-9.
10. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DKC, et al. Electrocardiográfico, hemodinámico y cambios endocrinos que ocurren durante el experimento Muerte cerebral en el babuino de Chacma. *J Heart Transpl* 1984;4: 63.
11. Novitzky D, et al. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988;45:32-36.
12. McKeating EG et al. Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury. *Br J Anaesth* 1997;78:520-23.
13. Novitzky D, Cooper DKC, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal Therapy of the Brain-Dead Organ Donor: Experimental and Clinical Studies: *Transplantation*. 2006;82:1396-401.
14. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the Potential Organ Donor. *N Engl J Med*. 2004;351:2730-9.
15. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*. 2015;43:1291-325.
16. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, John R, Edwards NM, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation*. 1999;100:244-6.
17. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses

- to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation*. 1987;43:852-4.
- 18.Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F, et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation*. 1992;54:851-7.
- 19.Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, Wallwork J, Large SR. Transforming the «unacceptable» donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 1995;14:734-42.
- 20.Rosendale JD, Chabalewski FL, McBride MA, Garrity ER, Rosengard BR, Delmonico FL, et al. Increased Transplanted Organs from the Use of a Standardized Donor Management Protocol. *Am J Transplant*. 2002;2:761-8.
- 21.Haldón J, Martínez A, Ordóñez A, Marques J, Borrego J, Serrera J. Hipotiroidismo y daño miocárdico en donantes cardíacos. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:735-740.
- 22.Pérez-Blanco A, Caturla-Such J, Cánovas-Robles J, Sanchez-Payá J. Efficiency of triiodothyronine treatment on organ donor hemodynamic management and adenine nucleotide concentration. *Intensive Care Med*. 2005;31:943-8.
- 23.Powner DJ, Hendrich A, Lagler RG, Ng RH, Madden RL. Hormonal changes in brain dead patients. *Crit Care Med*. 1990;18:702-8.
- 24.Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, Nightingale P, Wilson IC, Mascaro JG, et al. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1771-80.
- 25.Abdelnour T, Rieke S. Relationship of Hormonal Resuscitation Therapy and Central Venous Pressure on Increasing Organs for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:480-5.
- 26.Miñambres E, Pérez-Villares JM, Terceros-Almanza L, Dueñas-Jurado JM, Zabalegui A, Misis M, et al. An intensive lung donor treatment protocol does not have negative influence on other grafts: a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:1719-24.
- 27.Buchanan IA, Mehta VA. Thyroid hormone resuscitation after brain death in potential organ donors: A primer for neurocritical care providers and narrative review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;165:96-102.
- 28.Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, Milou E, Ilias I, Stavrakaki K, et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med*. 2003;31:1113-7.
- 29.Saito T, Takanashi M, Gallager E, Fuse A, Suzaki S, Inagaki O, et al. Corticosteroids effects on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: Hemodinamyc, study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995;21:204-210.
- 30.Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, Pascher A, Faber W, Warnick P, et al. Methylprednisolone Therapy in Deceased Donors Reduces Inflammation in the Donor Liver and Improves Outcome After Liver Transplantation: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2008;248:1042-50.
- 31.Pinsard M, Ragot S, Mertes P, Bleichner J, Zitouni S, Cook F, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care*. 2014;18:R158.
- 32.Dhar R, Cotton C, Coleman J, Brockmeier D, Kappel D, Marklin G, et al.

Comparison of high- and low-dose corticosteroid regimens for organ donor management. *J Crit Care.* 2013;28:111.e1-111.e7.

33. Del Río F, Escudero D, de la Calle B, Gordo Vidal F, Valentín Paredes M, Ramón Núñez J. Evaluación y mantenimiento del donante pulmonar. *Med Intensiva.* 2009;33:40-9.

34. Kellum JA, Venkataraman R, Powner D, Elder M, Hergenroeder G, Carter M. Feasibility study of cytokine removal by hemoadsorption in brain-dead humans. *Crit Care Med.* 2008;36:268-72.

35. Mikhova KM, Don CW, Laflamme M, Kellum JA, Mulligan MS, Verrier ED, et al. Effect of cytokine hemoadsorption on brain death-induced ventricular dysfunction in a porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:215-223-224.

36. Servicio Andaluz de Salud. La Coordinación de Trasplantes de Sevilla inicia un estudio para investigar si la melatonina mejora la viabilidad de los órganos donados.

<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/noticia.asp?codcontenido=29309>; 2016 [Consultada 27.02.18].