

## MUERTE ENCEFÁLICA Y MANTENIMIENTO DEL DONANTE DE ÓRGANOS

Ricard Valero

El concepto o definición de la muerte encefálica (ME) es controvertido. Dentro de las formulaciones de la muerte según criterios neurológicos, han existido divergencias en cuanto a definir la parte del encéfalo que debe perder, irreversiblemente, sus funciones para que la persona pueda declararse fallecida: “todo el encéfalo”, “muerte del tronco del encéfalo” o “muerte de la neocorteza cerebral”. La muerte de “todo el encéfalo” (la más aceptada en la mayoría de los países, incluido España) se refiere al cese irreversible de todas las funciones de las estructuras intracraneales (hemisferios cerebrales, troncoencéfalo y cerebelo), manteniendo los sistemas cardiovascular y respiratorio por medio de procedimientos artificiales. El diagnóstico clínico de ME está basado en la ausencia irreversible de respuesta de reflejos troncoencefálicos y de actividad cortical. Así mismo, puede complementarse el diagnóstico clínico de ME con otras pruebas instrumentales confirmatorias. Considerando pues la definición de la ME como la muerte de todo el encéfalo, no pueden considerarse en absoluto bajo esta definición ni los recién nacidos anencéfalos, ni los estados vegetativos persistentes, ni el cese aislado de las funciones del troncoencéfalo.

La muerte encefálica (ME) se define como el cese irreversible de todas las funciones de los hemisferios cerebrales y del tronco cerebral, manteniendo los sistemas cardiovascular y respiratorio con la ayuda de procedimientos artificiales. Dada la trascendencia del diagnóstico de muerte encefálica, los criterios clínicos deben ser muy rigurosos y deben comprobar exhaustivamente que realmente no existe ninguna actividad cerebral residual.

Los *criterios clínicos diagnósticos de ME* incluyen:

- *Coma arreactivo e irreversible, cuya etiología debe ser conocida.* Este estado debe mantenerse en *ausencia de causas potencialmente reversibles* que interfieran el diagnóstico: intoxicación por drogas depresoras del sistema nervioso central (SNC) (barbitúricos, benzodiazepinas,...), alteraciones metabólicas y electrolíticas, hipotermia inferior a 32.2°C, shock, alteración neurológica periférica o muscular debida a enfermedad o drogas relajantes musculares.

- *Ausencia de función del tronco encefálico.* Se debe examinar de forma metódica y exhaustiva la presencia de *pupilas midriáticas o medias, arreactivas* con un diámetro pupilar

mínimo de 3 mm, ausencia de *reflejo corneal, oculo vestibular, oculocefálico, faringeo y traqueobronquial*. Debemos asegurar la no administración previa de atropina u otras drogas que pudieran alterar la respuesta pupilar a la luz, así como lesiones oculares previas.

En la muerte encefálica no existe *respuesta al estímulo doloroso en el territorio de los nervios craneales*. La estimulación del territorio sensitivo de los pares craneales (por encima del nivel de la comisura labial, ya que por debajo puede haber inervación dependiente de las primeras raíces cervicales) no provoca respuesta alguna. Por otro lado, la estimulación dolorosa del tronco y extremidades no provocará respuesta en el territorio dependiente de las ramas motoras de los pares craneales. La hipotonía muscular generalizada, aunque muy común, no es constante en los pacientes en muerte encefálica. En ocasiones, y de forma creciente cuanto más tiempo ha transcurrido desde la ME, pueden aparecer movimientos automáticos reflejos y espontáneos en el tronco o las extremidades, dependientes de la inervación espinal, debidos a los arcos neurales espinales intactos y a la liberación del influjo de la regulación central.

El test de apnea, demostrativo de ausencia de ventilación espontánea, y el test de la atropina, con inactividad del núcleo ambiguo del nervio vago deben explorarse finalmente antes del diagnóstico clínico de la ME. El test de la atropina consiste en la ausencia de incremento superior a 5 latidos por minuto (o 10% de la FC basal) después de la administración de 0.04 mg/kg de atropina por una vía intravenosa central, libre de otras drogas cronotrópicas. Esta ausencia de respuesta está determinada por la pérdida del núcleo ambiguo del vago, con abolición del tono vagal, que anularía el efecto anticolinérgico de la atropina sobre el corazón. El Test de apnea consiste en la demostración de la ausencia de movimientos respiratorios espontáneos tras el tiempo de apnea necesario para estimular los centros respiratorios (aumento de pCO<sub>2</sub> hasta 60 mmHg). Después de un período de normoventilación e hiperoxigenación (FiO<sub>2</sub> 1), el paciente se desconecta del respirador y se coloca un catéter endotraqueal de O<sub>2</sub> con un flujo de 6 L/min (oxigenación apnéica). Se extraen muestras de sangre para la determinación de los gases arteriales. La prueba se interrumpe al alcanzar los valores de PCO<sub>2</sub> determinados (considerando que aumenta unos 2 mmHg por minuto, entre 3 y 20 minutos) o si el paciente presenta arritmias o deterioro hemodinámico.

Los criterios de diagnóstico de ME, universalmente definidos, están legislados de modo diferente en cada estado. En nuestro país, el diagnóstico clínico debe realizarse por tres facultativos no relacionados con el equipo de trasplante (entre los que debe figurar un neurólogo o neurocirujano y el responsable de la unidad en que el paciente se halla ingresado). Este estado neurológico mantenido en el tiempo durante un periodo de observación, variable a criterio

médico según la causa de la muerte y la edad del paciente, permite legalmente el diagnóstico de ME. En el caso de que existan condiciones que dificulten el diagnóstico clínico de muerte encefálica, como graves destrozos del macizo facial que imposibiliten la exploración de los reflejos troncoencefálicos, intolerancia al test de apnea, hipotermia, tratamiento previo con fármacos depresores del SNC, o niños menores de un año de edad, será obligatoria la realización de una exploración complementaria para confirmar el diagnóstico de muerte encefálica (Real decreto 2070/1999, de 30 de diciembre. BOE, 4 de enero 2000). A efectos prácticos, y con la finalidad de reducir el periodo de observación, se suele practicar una prueba instrumental complementaria.

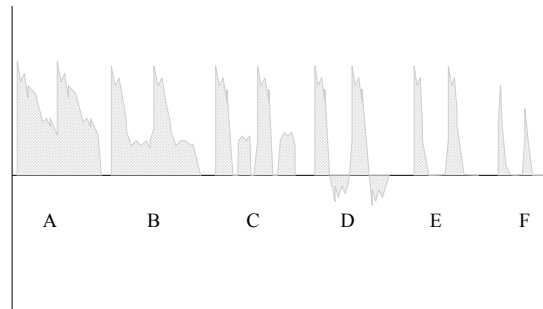
### **Pruebas instrumentales para el diagnóstico de muerte encefálica**

Aunque la exploración neurológica precisa y exhaustiva no es reemplazable por ninguna exploración complementaria, existen diversas pruebas instrumentales útiles para demostrar la ausencia de alguna de las funciones del cerebro y tronco encefálico o la presencia de fenómenos íntimamente relacionados con la ME, como es la parada circulatoria cerebral o la ausencia de actividad eléctrica cerebral.

1. *electroencefalograma*: Un trazado electroencefalográfico obtenido durante media hora (amplificación de 2 microv/mm, frecuencias entre 0.3 y 30 Hz, electrodos separados entre sí 10 cm, ubicación en regiones frontales, temporales, occipitales y parietales, y estimulación dolorosa del sujeto), puede registrar cualquier actividad electrocerebral y en su ausencia, se concluye que se está en presencia de silencio eléctrico cerebral, trazado nulo u otros sinónimos como el de EEG plano.

2. *potenciales evocados multimodales*: Las respuestas evocadas multimodales mediante estímulos luminosos, sonoros y eléctricos examinan las vías visuales, auditivas y somatosensoriales en sus diferentes niveles, siendo capaces de informarnos de la integridad o lesión de las mismas. Unas respuestas evocadas que muestran el bulbo raquídeo como nivel más alto de procesamiento de señales nerviosas, son compatibles con el diagnóstico de ME. Las respuestas evocadas, aunque modificadas, aparecen independientemente de la acción de drogas depresoras del SNC como los barbitúricos o en situaciones de hipotermia.

3. *ecografía doppler transcraneal*: A su utilidad en el manejo de pacientes con procesos cerebrovasculares y traumáticos se une su rentabilidad en el diagnóstico del cese progresivo de la circulación de las grandes arterias intracraneales que acompaña a la ME. En estos pacientes las modificaciones observadas en la onda de flujo consisten básicamente en un patrón de alta resistencia, descenso de la velocidad media y elevación significativa del índice de pulsatilidad.



*FIGURA: Evolución de las curvas de ecografía doppler transcraneal hacia la ME: A= normal; B= disminución de la velocidad de flujo diastólico; C=separación de la onda diastólica y la sistólica; D=inversión de la onda de flujo diastólica (flujo reverberante); E= desaparición de la onda diastólica; F= disminución del flujo sistólico que acaba con la imposibilidad de obtención de señal de flujo.* El empleo de la sonografía doppler transcraneal aporta la ventaja, sobre otras técnicas, de poder ser realizada a pie de cama y de poder repetirse frecuentemente o incluso mantenerla como monitorización permanente del paciente.

4. *arteriografía cerebral de los 4 vasos y angiografía intravenosa por substracción digital*: El cese circulatorio no se produce instantáneamente sino que se trata de un proceso, por ello, se pueden observar varios patrones, todos ellos compatibles con ME: 1.- Enlentecimiento extremo del tiempo de circulación arteriovenoso. Una prolongación de este tiempo por encima de 15 segundos, se considera ya incompatible con función cerebral. 2.- Detención de la circulación arterial a nivel del polígono de Willis, 3.- Paro total del contraste arterial sin llenado de las venas. El medio de contraste desaparece retrogradamente. La angiografía intravenosa por substracción digital ha sido igualmente utilizada con éxito para la comprobación del cese circulatorio cerebral fundamentada en los mismos principios que la arteriografía convencional. El desplazamiento de los pacientes fuera de las unidades de cuidados intensivos (con descenso de la monitorización y posibilidades de tratamiento) es uno de los mas importantes inconvenientes de las mencionadas técnicas arteriográficas.

5. *estudios de perfusión con isótopos*: Los trazadores (radiofármacos lipofílicos) son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica intacta, tienen una alta extracción en el primer paso y muestran una prolongada retención en el cerebro. El  $I^{123}$ IMP y el  $Tc^{99m}$ HMPAO son los más utilizados en estudios de ME. La angiogammagrafía con  $Tc^{99m}$ HMAPO consta de dos fases: una

primera fase angiogramográfica que sirve para valorar el flujo sanguíneo cerebral, y una segunda fase en la que se obtienen imágenes estáticas a los 5-10 minutos de la inyección en proyección anterior y lateral y que tiene por objeto evaluar la captación parenquimatosa. Esta prueba diagnóstica de flujo cerebral es fácil de realizar, altamente sensible y específica y no está interferida por las condiciones clínicas del paciente ni por la administración de fármacos depresores del SNC.

6. *Otras*: Han sido utilizadas otras técnicas como el cálculo de la presión de perfusión cerebral, niveles de ácido láctico en líquido cefalorraquídeo, ecoencefalografía, biopsia cerebral, tomografía axial computada, cálculo del consumo cerebral de oxígeno, etc, pero presentan importantes limitaciones técnicas o en la interpretación de sus resultados.

## **CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE DONANTE DE ÓRGANOS**

Cuando un paciente fallece, tras el diagnóstico de la muerte encefálica, debe considerarse como un potencial donante de órganos y tejidos para trasplante y se deberá continuar con el mantenimiento de los parámetros hemodinámicos y respiratorios hasta confirmar esta posibilidad y obtener los permisos necesarios. Los *criterios de exclusión absolutos* para ser donante de órganos son realmente escasos. Incluyen, fundamentalmente, los derivados de lesiones directas de los órganos (por traumatismo), sepsis del donante, neoplasias (a excepción de algunas neoplasias cerebrales primitivas, carcinomas cutáneos localizados o carcinoma in situ de cuello de útero) y la presencia de enfermedades infecciosas transmisibles. También constituye un criterio absoluto de exclusión la pertenencia a un grupo de riesgo de transmisión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre los que se encuentran los adictos a drogas por vía parenteral, ex-presidarios, prostitutas, homosexuales y heterosexuales promiscuos, y las personas hemofílicas.

La determinación de los anticuerpos anti VIH es actualmente obligatoria, y su positividad contraindica de forma absoluta el trasplante. La determinación del antígeno del VIH o la PCR es asimismo recomendable para cubrir el período "ventana" desde la infección hasta la positividad de los anticuerpos.

Los *criterios relativos* de exclusión (Tabla 1) son variables según los distintos grupos de trasplante y la urgencia de la necesidad de un órgano. La edad avanzada (cuyos límites se van ampliando cada vez más) solo debe considerarse en cuanto afecte al funcionalismo de los diferentes órganos. Dentro de ellos cabe considerar los criterios específicos de cada órgano

(Tabla 2).

La positividad de las serologías frente a los virus de la hepatitis B y C no son actualmente una contraindicación para la donación, ya que órganos de donantes seropositivos pueden ser trasplantados a receptores seropositivos. De la misma forma, la seropositividad para el Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple, toxoplasma o sífilis, no contraindica la donación, ya que es posible tratar profilácticamente a los receptores seronegativos, evitando su infección. Igualmente se determinan los niveles de hormona coriónica gonadotrófica humana, en donantes de ambos sexos, para el despistaje del coriocarcinoma y tumoraciones de origen embrionario.

En principio, debemos considerar que todos los donantes potenciales de órganos lo son también de tejidos (válvulas cardíacas, córneas, islotes pancreáticos, huesos, piel,...) si no existe patología crónica o afectación directa de los tejidos en cuestión.

---

**TABLA 1:** Criterios *relativos* de exclusión de donante de órganos:

- Causa de enfermedad o muerte desconocida.
- Desconocimiento de los antecedentes patológicos.
- Enfermedad vascular aterosclerótica avanzada.
- Colagenosis.
- Diátesis hemorrágica: hemofilia, Púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia.
- Anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías.
- Enfermedades víricas sistémicas: mononucleosis infecciosas, varicela, hepatitis.
- Enfermedades de posible etiología viral: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, sarcoidosis, Esclerosis lateral amiotrófica.
- Sepsis de etiología bacteriana.
- Enfermedades parenquimatosas o traumatismos de los posibles órganos considerados para la donación.
- Hipertensión arterial según la duración, severidad y tratamiento y, si existe afectación de los órganos diana, fondo de ojo, corazón y riñón.
- Diabetes mellitus, si existe afectación orgánica.
- Alcoholismo crónico con afectación secundaria hepática, cardíaca o pancreática.
- Consumo crónico de fármacos: Ac. acetilsalicílico, paracetamol, fenacetinas, ibuprofén y drogas nefro o hepatotóxicas.
- Historia psiquiátrica y tratamiento con psicofármacos: fenotiazinas, litio, antidepresivos

tricíclicos.

**TABLA 2:** Criterios de exclusión relativos específicos para cada órgano.

**RIÑÓN:**

- Patología renal
- Inadecuada perfusión renal
- Historia de hipertensión arterial severa
- Diabetes mellitus con afectación renal

**HÍGADO:**

- Alcoholismo crónico
- Hepatopatía con alteración del funcionalismo hepático
- Inadecuada perfusión hepática

**PÁNCREAS:**

- Edad >55 años
- Alcoholismo crónico
- Hiperglicemia con elevados requerimientos de insulina
- Pancreatitis

**CORAZÓN:**

- Edad >65 años
- Miocardiopatía
- Enfermedad valvular
- Enfermedad congénita
- Hipertensión arterial crónica
- Parada cardíaca prolongada
- Anomalías RX, ECG o ECO
- Aumento de la fracción cardíaca de la creatin-quinasa (CPK-MB)
- Altas dosis de drogas inotrópicas
- Traumatismo torácico con afectación cardíaca

**PULMÓN:**

- Edad >55 años
- FiO<sub>2</sub> > 30%.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg
- Fumadores
- Edema pulmonar
- Anomalías RX o fibrobroncoscopia
- Secreciones bronquiales purulentas
- Historia de enfermedad pulmonar

## **MANTENIMIENTO DEL DONANTE DE ÓRGANOS**

A partir del diagnóstico clínico de la muerte encefálica (ME), se plantea un cambio en la orientación del tratamiento, dirigido al soporte y la protección de los órganos a trasplantar. La ME llevará irreversiblemente hacia la parada cardíaca. Durante este proceso se producen cambios fisiopatológicos importantes en los sistemas cardiovascular y respiratorio, así como cambios en el equilibrio metabólico y hormonal. El mantenimiento del donante deberá corregir estas alteraciones con el fin de preservar la viabilidad de los órganos.

### **A/ ESTADO HEMODINÁMICO Y BALANCE HIDROELECTROLÍTICO**

La ME origina una *disfunción del centro vasomotor* y disminución de la liberación de catecolaminas, con la consiguiente vasodilatación por disminución de las resistencias vasculares periféricas. Ello, sumado a la deshidratación relativa secundaria a la restricción hídrica previa y la poliuria por déficit de hormona antidiurética (ADH) o por hiperglicemia, dan lugar a la presencia de hipovolemia e hipotensión en el donante potencial. Junto a ello, cabe considerar el empeoramiento de la función cardíaca en la ME, probablemente multifactorial (déficit hormonal, aumento del metabolismo anaeróbico, disminución de las reservas energéticas de ATP). Se ha sugerido que tras la herniación amigdalor se produciría un shock medular a nivel de C1 que contribuiría a disminuir las resistencias vasculares periféricas.

Se ha demostrado que el factor más crucial en la viabilidad y funcionamiento de un órgano trasplantado es un estado de *presión de perfusión* adecuado en el donante. La incidencia de necrosis tubular aguda postrasplante se incrementa sustancialmente cuando la PA sistólica del donante se sitúa entre 80-90 mmHg. De la misma forma, una PA sistólica <80 mmHg, dada la exquisita sensibilidad del hígado a la isquemia, determina una alta incidencia de fallo postrasplante. Por ello, es fundamental mantener, como mínimo, una PA sistólica >100 mmHg, que permita una adecuada perfusión de todos los órganos. La corrección de la hipotensión debe ser uno de los principales propósitos en el mantenimiento de los órganos para trasplante. La expansión del volumen plasmático, con controles del estado de relleno vascular (PVC entre 10-15 cm H<sub>2</sub>O), es la primera medida a tener en cuenta.

El **balance hidroelectrolítico** en estos pacientes no es fácil de mantener. Las pérdidas ocasionadas por la poliuria – muy frecuente - (secundaria a déficit de ADH, diuresis osmótica por hiperglicemia) y pérdidas secundarias a la hipertermia – muy rara - , deben ser repuestas correctamente. El aporte excesivo de soluciones que contengan glucosa puede ocasionar



hiponatremia e hiperglicemia, con el consiguiente aumento de la poliuria y deshidratación intracelular. Por otro lado, la reposición con soluciones ricas en sodio, en pacientes con la osmolaridad aumentada por la restricción hídrica, puede ocasionar, en pocos días, la presencia de hipernatremias difíciles de corregir. La hipernatremia es, por otro lado un actor pronóstico negativo de la función del injerto hepático. La solución de Lactato de Ringer, con menor concentración de sodio, puede ser el cristaloides de elección. Las pérdidas urinarias deberían reponerse basándose preferentemente en las pérdidas calculadas de electrolitos por orina. La reposición líquida deberá realizarse con soluciones cristaloides isotónicas (suero fisiológico, suero de Ringer) y soluciones coloides, a razón de 5 ml/Kg cada 5-10 minutos hasta lograr tensiones arteriales sistólicas superiores a 100 mmHg o Presión Venosa Central alrededor de 12 cm H<sub>2</sub>O. La rehidratación debe realizarse con la precaución de no provocar la aparición de edema pulmonar, sobrecarga cardíaca o congestión hepática. Algunos grupos justifican el uso de dextrano-40 o hidroxietilalmidon en combinación con Suero de Ringer o suero salino con el objetivo de mantener un adecuado volumen sanguíneo y plasmático, con una moderada hemodilución, mejoría de la microcirculación y oxigenación tisular y una disminución del riesgo de microembolismos. La proporción de 35% de coloides y 65% de cristaloides no parece precipitar la aparición de necrosis tubular aguda en el receptor, que sí podría suceder al utilizar mayor volumen de coloides debido a la alteración del filtrado glomerular. Las pérdidas hemáticas deben ser reemplazadas, manteniendo el hematocrito superior al 30% y la hemoglobina superior a 100 g/L.

Una vez logrado el balance líquido correcto, la persistencia de la hipotensión deberá ser tratada con *drogas inotrópicas*. La dopamina es la más empleada con este fin. Dosis entre 1-5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ , que actúen sobre los receptores betaadrenérgicos, favorecerán además la vasodilatación renal y mejorarán la perfusión de estos órganos. Dosis superiores ( $>10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ), sin embargo, producirían, al actuar sobre receptores alfa adrenérgicos, una progresiva vasoconstricción renal y sistémica. De la misma manera drogas con efecto predominantemente vasoconstrictor (efedrina, metoxamina) deberán evitarse en lo posible. La administración prolongada y a dosis altas de dopamina si podría causar la deplección de noradrenalina endógena (degradación de receptores) y de las reservas de ATP en los órganos y afectar su funcionamiento tras el implante, en especial el corazón. Sin embargo, otros autores defienden que la dopamina a dosis máxima de 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  no determina lesiones histológicas cardíacas que comprometan significativamente al corazón trasplantado, ni se refieren aumentos de la mortalidad postoperatoria. En ocasiones, el uso de dopamina puede ser insuficiente para

mantener cifras tensionales adecuadas. La asociación, en este caso, de dobutamina permitirá la reducción de la administración de dopamina a niveles no deletéreos de la perfusión de los órganos. Una guía del correcto mantenimiento de la perfusión renal será el mantenimiento de una diuresis correcta, a pesar de cifras tensionales relativamente bajas. En los pacientes que presenten dificultad en el manejo hemodinámico (no respuesta a las medidas habituales, patología cardíaca crónica, etc..) es aconsejable la monitorización de las presiones pulmonares y de llenado ventricular con un catéter de Swan-Ganz, que nos permitirá ajustar el tratamiento de forma más fiel a las necesidades del donante. Por último, si no conseguimos mantener la presión arterial con líquidos, dobutamina y dopamina, asociaremos noradrenalina a dosis entre 3 y 20  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ . En donantes con shock espinal profundo puede ser preciso el uso de drogas alfa adrenérgicas y vasoconstrictoras para mantener la perfusión de los órganos. En estos casos el uso de noradrenalina (con la adición de pequeñas dosis de dopamina para incrementar el flujo renal) sería una posible elección. Cuando no se consiguen cifras tensionales adecuadas, este tratamiento puede sustituirse por adrenalina en perfusión a bajas dosis (0.1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ). El mantenimiento de drogas inotrópicas durante largos períodos de tiempo puede comprometer la calidad de los órganos a trasplantar. Trabajos recientes (*Schnuelle* et al) sugieren que el uso de catecolaminas en el donante reduciría el rechazo agudo y mejoraría la supervivencia del injerto.

En medios donde el uso de la vasopresina está más extendido (países anglosajones) se ha defendido el uso de este fármaco desde las fases iniciales del mantenimiento, lo que lleva a una reducción del empleo de otras drogas vasopresoras.

Durante la fase inicial (tres primeras horas) de la instauración de la ME, previamente a la aparición de la vasoplejia, suele producirse un cuadro clínico caracterizado por hipertensión arterial, bradicardia que evoluciona posteriormente a taquicardia, arritmias cardíacas (taquicardia supraventricular, extrasistolia ventricular), cambios electrocardiográficos (con elevaciones del segmento ST) e hipertermia, secundario a la descarga brusca de catecolaminas, siendo este período de muy difícil manejo. Estudios experimentales sugieren que el uso de betabloqueantes de corta duración, como el esmolol, permitirían mitigar esta respuesta hipertensiva y arritmógena durante la herniación cerebral. En la práctica raramente son necesarios.

La función renal deberá ser cuidadosamente mantenida, controlando estrictamente la diuresis. El uso de pequeñas dosis de dopamina y la administración de manitol en perfusión o de furosemida, han sido usados para la protección renal.

## **B/ ARRITMIAS**

La *bradycardia* aparece con frecuencia en los pacientes en ME debido a la pérdida del tono simpático. La destrucción del núcleo ambiguo del tronco del encéfalo anula el tono vagal, razón por la cual la atropina no es capaz de revertir la bradycardia en esta situación. La bradycardia con repercusión hemodinámica se tratará con una infusión de dopamina a dosis  $< 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , si la dopamina no es eficaz se pueden utilizar fármacos simpaticomiméticos, que actúan sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos cardíacos, como la **isoprenalina** a dosis de 1-3  $\mu\text{g}/\text{min}$  o la **epinefrina** a dosis ya comentadas; manteniendo la dopamina a dosis dopaminérgicas. Excepcionalmente hay que recurrir a la implantación de un marcapasos provisional para controlar el estado hemodinámico.

Es frecuente la aparición de arritmias auriculares y ventriculares, así como anomalías de la conducción, en los donantes de órganos. Estas son generalmente secundarias a alteraciones electrolíticas, hipotermia, isquemia miocárdica, yatrogénicas (perfusión de drogas inotrópicas,...) o de origen central. Inicialmente deberá realizarse un tratamiento etiológico de los trastornos del ritmo cardíaco, y si ello resulta insuficiente, recurriremos entonces al uso de drogas antiarrítmicas. En los casos de arritmias ventriculares rebeldes deberá considerarse la *hipotermia* como factor desencadenante. A través de un alargamiento del intervalo QT puede desencadenar extrasistolia ventricular y taquicardia ventricular tipo "torsade de pointes", siendo el **tosilato de bretilio** uno de los antiarrítmicos más eficaces para este tipo de arritmias, se utiliza en bolus repetidos de 5-10 mg/kg.

En ocasiones el mantenimiento del donante en esta situación puede resultar muy dificultoso, presentando, a las pocas horas, una parada cardíaca difícil de remontar, que supondría la pérdida del donante. Actualmente en estos casos se puede preservar la función de los órganos mediante técnicas de perfusión "a corazón parado". Esta se consigue, bien a través de la perfusión renal de líquido de preservación por gravedad por vía femoral, con el bloqueo con catéteres adecuados de la circulación renal ("perfusión in situ"), o bien mediante la perfusión de los órganos del donante empleando una circulación extracorpórea similar a la utilizada en cirugía cardíaca ("recirculación normotérmica").

## **C/ CONTROL DE LA TEMPERATURA**

La monitorización de la temperatura corporal central debe ser otro de los puntos fundamentales en el mantenimiento del donante de órganos. El control ejercido por el tronco cerebral sobre la temperatura corporal se pierde tras la ME. Ello se traduce en la pérdida

progresiva de calor corporal y el consiguiente deterioro del estado hemodinámico por vasoconstricción e inestabilidad cardíaca. La hipotermia también condicionará la aparición de arritmias [retraso general de la conducción, inversión de la onda T, alargamiento del QT, aparición de la onda J de Osborn (entre 32-33 °C), fibrilación auricular y con temperatura inferior a 30 °C fibrilación ventricular], alteraciones en la función renal por disminución del filtrado glomerular y de la capacidad para mantener los gradientes de concentración tubular ("cold diuresis"), alteraciones de la coagulación y desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina con reducción de la liberación de oxígeno a los tejidos.

El uso de soluciones intravenosas calentadas, la humidificación y calentamiento de los gases respiratorios, así como el uso de mantas eléctricas o aislantes, nos ayudarán a mantener la temperatura corporal por encima de los 35°C .

#### **D/ FALLO ENDOCRINO**

La **diabetes insípida** es frecuente en la ME, entre el 38% y el 87% de los casos, hasta el 98% en algunas series, y es consecuencia del déficit de hormona antidiurética (ADH). Ello es debido a la pérdida del control hipotálamo-hipofisario en la secreción y liberación de ADH ante los estímulos osmóticos (concentración de sodio) sobre los osmoreceptores hipotalámicos y otros estímulos no osmóticos que provienen de los receptores de volumen pulmonar y cardíaco y que se integran en el hipotálamo. Transcurridas 3 horas del inicio de la ME, los niveles plasmáticos de vasopresina son indetectables (inferiores a 0,1-0,5 pg/ml). Ello provoca un aumento incontrolado de la producción de orina hipoconcentrada (diuresis >4ml/Kg/h; densidad <1005; osmolaridad plasmática >300mmol/Kg y urinaria <300mmol/Kg) y la aparición de hipernatremia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia y hipofosfatemia. Estas pérdidas deberán ser repuestas mediante el aporte correcto de iones (incluyendo calcio, magnesio y fosfato) y líquidos. Cuando la producción de orina supere los 200-250 ml/h (3-4 ml/Kg/h) deberá emplearse análogos de la ADH. La acción de la vasopresina es dosis dependiente. A dosis bajas (1-2 U/h; 2-10 mU/Kg/min) actuará sobre los receptores V<sub>2</sub> de las membranas celulares renales aumentando la reabsorción de agua y reduciendo la diuresis, mientras que a dosis más elevadas su efecto se realizará sobre los receptores V<sub>1</sub> de los vasos sanguíneos produciendo hipertensión arterial, vasoconstricción del territorio pulmonar, mesentérico, hepático y coronario, y disminuyendo el flujo renal, sin aumentar en mayor proporción su efecto sobre la diuresis. Su acción dura alrededor de 2-3 horas, debiendo ser administrada preferentemente en perfusión continua. Las dosis recomendadas por distintos autores oscilan

entre 5-10 U subcutáneas o intramusculares cada 2-4 horas de vasopresina, o 50 ml/h de una perfusión de 10 UI en 500 ml de suero.

Las modificaciones en la estructura de la vasopresina pueden aumentar de forma selectiva la propiedad antidiurética de la hormona. La desmopresina o dDAVP (1 deamino-8 D arginina vasopresina), análogo sintético de la hormona antidiurética nativa (arginina vasopresina), tiene una acción selectiva sobre los receptores V<sub>2</sub> con efecto antidiurético (relación efecto antidiurético/presor = 2000 a 3000:1) y es la droga de elección. El tiempo de latencia es de 15 a 30 minutos y su acción es más potente y prolongada (5-12 horas). Su administración suele realizarse en forma de bolus intravenoso de 0,03-0,15 mg/Kg/8-12 horas o 1-5 mg/8-12 horas. Puede administrarse por vía intranasal a dosis cinco veces superiores. La administración subcutánea o intramuscular no parece aconsejada debido a la absorción errática del fármaco en estos pacientes con una perfusión periférica (muscular y tejido subcutáneo) que puede ser muy variable en función de su estado hemodinámico y temperatura corporal. La 8 lisina vasopresina (LVP) tiene un efecto predominante sobre los receptores V<sub>1</sub>, con un importante efecto presor y escaso o nulo efecto antidiurético.

---

**TABLA 3:** Análogos de la hormona antidiurética utilizados en la diabetes insípida. (AVP= Arginina vasopresina; 8-LVP= 8-Lisina vasopresina; dD-AVP= 1 deamino-8 D arginina vasopresina; IN= vía intranasal; +++ = efecto intenso; + = efecto moderado; +/- =efecto débil).

<b>Nombre Comercial (Compuesto)</b>	<b>Via</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efecto Anti- Diuretico</b>	<b>Efecto Vasopresor</b>
Pitresin tanato (AVP)	IM	5-10 U/6-8 h	a dosis bajas	a dosis altas
Pitresin acuoso (AVP)	EV	2-10 mU/Kg/min (1-2 U/h)	a dosis bajas	a dosis altas
Vasopresina SANDOZ <sup>R</sup> (8-LVP)	EV	1-2 U/h	+	+++
Vasopresina SANDOZ <sup>R</sup> (8-LVP)	IM	8 U/4h	+	+++
Minirin (dD-AVP)	EV	0,03-0,15 mg/Kg/8-12 h  (1-5 mg/8-12h)	+++	+/-

Minurin (dD-AVP)            IN    5-25 mg/8-12 h            +++            +/-

No está claro cuales son las alteraciones producidas por la ME sobre la **hipófisis anterior**. Los niveles de **hormona tiroidea** (triiodotironina) están reducidos en los donantes y no responden a la administración exógena de TRH. Tras la ME se produce de forma progresiva una sustitución del metabolismo aerobio por anaerobio, que se traduce en una tendencia progresiva a la acidosis metabólica, por el incremento del lactato, y a la inestabilidad hemodinámica. Estudios experimentales animales realizados en miocardio evidencian que tras la ME disminuye el ATP intracelular, con la consiguiente reducción de las reservas energéticas cardíacas (glucógeno) y acúmulo de lactatos, deteriorándose progresivamente el funcionalismo cardíaco y apareciendo inestabilidad hemodinámica. Parece ser que la triiodotironina juega un papel preponderante. Así se ha comprobado que la administración de T3 estimula en un breve espacio de tiempo un rápido aumento de  $Ca^{++}$ , ATP, glucosa, y piruvato, junto a una disminución de la producción de  $CO_2$  y una normalización de los niveles de lactato. Todo ello sugiere una vuelta al metabolismo aerobio, recuperándose las reservas energéticas celulares y mejorando la función miocárdica y el estado hemodinámico de los donante. Los trabajos de Novitsky et al. y de García-Fages et al. parecen apuntar en este sentido. El tratamiento con T3 podría ser útil en casos de deficiente equilibrio hemodinámico. Otros autores sugieren que las alteraciones hormonales tiroideas se encuadrarían dentro de un síndrome eutiroideo "sick euthyroid syndrome", y, en algún caso, se muestran contrarios a la terapia sustitutiva hormonal en pacientes con traumatismo craneal grave. Los resultados de Novitsky no han podido ser universalmente reproducidos y el uso de T3 esta poco extendido.

Sin embargo, se está retomando la idea en algunos países anglosajones de la utilización de "cócteles" hormonales para el mantenimiento de donante. Así, Rosendale et al publicó la utilización de triiodotironina, arginina vasopresina, metilprednisolona, e insulina dentro de un protocolo general de mantenimiento del donante, aunque con resultados pobres. El uso de estos tratamientos se sigue en diversos centros americanos y australianos en la actualidad.

El **control de la glicemia** se encuentra frecuentemente alterado en los pacientes en ME, debido a la hipersecreción de hormonas adrenales y a la propia medicación (soluciones glucosadas, glucocorticoides, etc). Esto puede conducir a la acidosis metabólica, diuresis osmótica e hipovolemia, por lo que estos pacientes deben ser sometidos a un estricto control con el uso de insulina en perfusión endovenosa continua. La presencia de hiperglucemia en el

donante parece asociarse a una menor supervivencia del injerto en el trasplante de páncreas, aunque este dato aislado no puede ser considerado como una contraindicación para la donación de órganos, ya que la cifra de glicemia plasmática del donante no se correlaciona con los niveles de insulina, péptido C o hemoglobina glicosilada, y no traduce el funcionalismo pancreático. Por todas estas razones, la hiperglucemia, en el donante cadáver debe ser reconocida precozmente y tratada con insulina, preferentemente intravenosa en perfusión continua, ya que su absorción por otras vías es variable y de difícil control. La dosis a administrar oscilarán entre 0.5 y 7 UI/hora de insulina rápida.

## **E/ SOPORTE VENTILATORIO**

El mantenimiento de una correcta oxigenación tisular obliga a la atención cuidadosa del soporte ventilatorio del donante durante su mantenimiento. Idealmente, la  $pO_2$  deberá mantenerse superior a 100 mmHg, con la menor  $FiO_2$  posible y el menor nivel de PEEP. La baja producción de  $CO_2$  debido a la ausencia de flujo cerebral, tono simpático y tono muscular, condiciona la utilización de volúmenes minuto inferiores a los utilizados corrientemente en la ventilación convencional con la finalidad de mantener la normocapnia. El uso de PEEP en aquellos donantes con afectación respiratoria, puede ocasionar un deterioro en el estado hemodinámico del paciente al reducir el retorno venoso y disminuir el gasto cardíaco. Ello supondrá una caída del flujo vascular renal y la alteración progresiva de la función renal.

Al instaurarse la ME, particularmente en donantes entre 13 y 30 años, puede manifestarse la aparición de edema pulmonar de origen neurogénico, debido al aumento brusco de catecolaminas circulantes.

La obtención de los pulmones para trasplante obliga a una serie de condicionamientos en el manejo respiratorio de estos pacientes que incluye: la utilización de  $FiO_2$  bajas para evitar la toxicidad pulmonar, el uso de PEEP (5cm  $H_2O$ ) para reducir las atelectasias, evitar la excesiva sobrecarga de líquidos con una estrecha monitorización de la presión venosa central, de las presiones pulmonares y de la presión pulmonar enclavada, controlando la administración correcta de inotrópicos (y/o vasopresina), y tomar todas las medidas preventivas necesarias para evitar la sobreinfección respiratoria.

Al igual que ocurre con cualquier paciente ingresado en UCI, el mantenimiento cuidadoso de la función ventilatoria, reclutamiento alveolar, diagnóstico precoz y preciso de infecciones respiratorias (lavado broncoalveolar, muestras con catéter telescópado,...), así como el uso de modalidades de ventilación menos lesivas para el parénquima pulmonar (reducción de

los volúmenes corrientes y presiones de vía aérea bajas,...) mejoran la viabilidad del pulmón y el número de injertos potenciales.

Previamente al traslado del donante a quirófano es aconsejable la ventilación durante unos 20-30 minutos con  $FiO_2=1$ .

## **F/ COAGULOPATÍA**

En ocasiones los donantes de órganos, al igual que pacientes con traumatismo craneal grave, pueden presentar alteraciones de la coagulación, llegando incluso a la CID. Probablemente la liberación de agente fibrinolítico tisular del tejido cerebral isquémico-necrótico sería la causa inicial y de mantenimiento de la coagulopatía. Deberá ser necesario, cuando ello ocurra, la transfusión de plasma o concentrados de plaquetas para mantener los parámetros de la coagulación dentro de los límites normales.

## **G/ COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

Los pacientes en ME pueden presentar sobreinfecciones respiratorias secundarias a broncoaspiración o a ventilación mecánica prolongada. Al mismo tiempo, pueden presentar traumatismos en la caja torácica, extremidades o abdomen que también podrían ocasionar focos de infección. Por otra parte, la presencia de sondas vesicales o nasogástricas y catéteres venosos y arteriales podrían favorecer la entrada de microorganismos y la sepsis en el donante. La valoración de los factores de riesgo y la profilaxis antibiótica adecuada podrá minimizar estos casos.

Uno de los problemas que impide de forma más frecuente la donación de pulmón es la alta incidencia de infecciones de este órgano. Ello es debido al contacto de los pulmones con el medio externo que conduce a un alto índice de contaminación microbiana e infección. Es aconsejable la profilaxis con antibióticos de amplio espectro (según los resultados de las tinciones de Gram y los cultivos de secreciones traqueobronquiales) para evitar la transmisión de la infección al receptor.

## **H/ RADICALES LIBRES**

Los estudios sobre la preservación de los órganos han demostrado la implicación de los radicales libres de oxígeno en la afectación de la microcirculación y de las células del parénquima, asociado a la reperfusión de tejidos isquémicos. El manitol ha sido utilizado con la finalidad de reducir la aparición de radicales libres de oxígeno. Igualmente los corticoesteroides,



a parte de su efecto estabilizador de membranas, se han empleado con el mismo fin. La utilización cada vez más extendida del allopurinol se basa en su efecto bloqueante de la degradación de hipoxantina a xantina, evitando la liberación de radicales libres de oxígeno en la reperfusión. El allopurinol podría administrarse bien en el propio donante antes de la extracción de los órganos o bien en la misma solución de preservación para cada órgano individual. Otros fármacos como la superóxido dismutasa, catalasa y otras sustancias "anti-oxidantes", y los inhibidores de los canales lentos del calcio (diltiazem), han sido usados con el mismo propósito.

El pulmón es muy sensible al efecto de los radicales de oxígeno, y la adicción de estos fármacos en el líquido de perfusión o de preservación ha demostrado reducción del daño pulmonar secundario a la isquemia y reperfusión. Existe un interés creciente en el uso de prostaglandinas, y especialmente la prostaciclina (vasodilatador, antiagregante plaquetario y citoprotector) con el fin de evitar la formación de radicales libres.

## **MANEJO INTRAOPERATORIO**

El anestesiólogo debe continuar el cuidado del donante para mantener la correcta perfusión y oxigenación de los órganos hasta la extracción. Las extracciones multiorgánicas son cada vez más frecuentes y su duración oscila entre las 3-4 horas, según los órganos que deban extraerse, de ahí que el mantenimiento durante este período de tiempo deba realizarse de forma cuidadosa para preservar la función de los órganos de la misma manera que se realizó durante las horas o días precedentes. El anestesiólogo deberá valorar el estado del paciente (hemodinámico, respiratorio, bioquímico, etc...), establecer el calibre y número de catéteres de perfusión necesarios para el procedimiento, y, en la mayoría de ocasiones, proceder al traslado del paciente de la unidad de cuidados intensivos hasta el quirófano.

La monitorización debe comprender: ECG, PVC, presión arterial cruenta, débito urinario, temperatura corporal central, capnografía y pulsioximetría. En ocasiones puede ser recomendable la monitorización de las presiones pulmonares y la PCP. Simultáneamente se debe monitorizar el estado del equilibrio ácido-base, electrolítico, glicemia y concentración de hemoglobina. Gelb et al. sugieren la "regla de los 100" (Presión arterial > 100 mmHg; débito urinario > 100 ml/h; PaO<sub>2</sub> > 100 mmHg; Hemoglobina > 100 g/L ) como objetivos a mantener durante la extracción.

El quirófano deberá mantenerse igualmente a la temperatura adecuada para impedir el enfriamiento del donante, y se deberán tomar medidas similares a las utilizadas en la UCI para mantener la temperatura corporal, teniendo en cuenta que la apertura de las cavidades abdominal y torácica suponen pérdidas importantes de calor.

Los problemas comunes durante el mantenimiento (hipotensión, arritmias, diabetes insípida, oliguria, coagulopatías, etc) pueden continuar durante el procedimiento intraoperatorio y su manejo debe ser similar al realizado durante el mantenimiento del donante. La aparición de movimientos reflejos en los donantes es posible debido a la integridad de los reflejos espinales bajos. Estos movimientos pueden aparecer bruscamente coincidiendo con la estimulación quirúrgica, y no deben hacernos dudar sobre la validez del diagnóstico de ME. Es recomendable el uso de bloqueantes neuromusculares para evitar la aparición de estos movimientos reflejos.

Por otro lado, es también posible la aparición de sudoración, taquicardia o hipertensión en los donantes tras la incisión quirúrgica, y, aunque su fisiopatología no está clara, podrían ser debidos a una respuesta espinal vasoconstrictora o a la estimulación de la médula suprarrenal por un reflejo espinal. El uso de analgésicos para evitar la respuesta medular a la estimulación quirúrgica es aceptable. Cuando esto sucede, será útil la reducción de las dosis de inotrópicos, o

el uso de vasodilatadores. Los gases halogenados pueden ser útil.

Las pérdidas hemáticas y de fluidos por la exposición de las vísceras, deben ser repuestas de forma similar a cualquier acto quirúrgico, por lo que es preciso asegurar una reserva de productos hemáticos previamente a la extracción, especialmente si ésta es multiorgánica.

Durante la extracción, la administración de manitol (1-1,5 g/Kg) y metilprednisona (30mg/Kg) reducirán los efectos deletéreos de la reperfusión de los órganos. Los  $\alpha$ -bloqueantes (fenoxibenzamina, fentolamina o clorpromacina), verapamil o prostaglandinas han sido utilizados para reducir el espasmo renal tras las tracciones de los hilos vasculares durante la extracción y son también usados durante la extracción de hígado y pulmón para favorecer la correcta perfusión de los líquidos de preservación y un buen lavado del órgano. El uso de  $\alpha$ -bloqueantes se reserva a aquellos casos en los que el soporte hemodinámico es suspendido, a la espera de la aparición de la parada cardíaca, contrarrestando la masiva liberación de catecolaminas y permitiendo la mejor perfusión posterior de los órganos. Sin embargo, el uso de estos fármacos en donantes de órganos en ME no parece ser muy útil. La administración de 2 mg/Kg de Lidocaina, seguida de una perfusión continua, en la fase previa a la extracción se ha relacionado con una disminución del riesgo de aparición de necrosis tubular aguda en los riñones trasplantados. De la misma manera debe administrarse heparina (3-5mg/Kg) inmediatamente antes del clampaje, para evitar la formación de trombosis intravasculares. No hay que olvidar en ese momento la retirada de los catéteres colocados en territorio de ambas cavas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Bodenham A, Park GR. Care of the multiple organ donor. *Intensive care Med* 1989; 15: 340-348.
- García-Fages LC, Cabrer CA, Valero R, Manyalich M. Hemodynamic and metabolic effects of substitutive triiodothyronine therapy in organ donors. *Transplant Proc* 1993, 25: 3038-9.
- Gelb AW, Robertson KM. Anaesthetic management of the brain dead for organ donation. *Can J Anaesth* 1990; 37: 806-812
- Goarin JP, Cohen P, Riou B, Jackens Y, Guesde R, Le Bret F, et al. The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors. *Anesth Analg* 1996, 83:41-7.
- Jenkins DH, Reilly PM, Schwab CW. Improving the approach to organ donation: a review. *World J Surg* 1999, 23:644-9.
- Jordan CA, Snyder JV. Intensive care and intraoperative management of the brain-dead organ donor. *Transplant Proc* 1987; 19: 21-25
- Lindop MJ. Basic Principles of donor management for multiorgan removal. *Transplant Proc* 1991; 23: 2463-2464
- Manyalich M, Valero R, Cabrer CA, García-Fages LC. Criterios de aceptación de donantes de órganos: detección, identificación y selección de donantes. Estado actual y perspectivas de futuro. *Rev Esp Trasp* 1992; 1(1): 16-20
- Mackersie RC, Bronsther LO, Shackford SR. Organ procurement in patients with fatal head injuries. *Ann Surg* 1991, 213:143-50.
- Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a level I trauma center. *J Trauma* 1990, 30: 728-732.
- Robertson, KM, Cook DR. Perioperative management of the multiorgan donor. *Anesth Analg* 1990; 70: 546-556
- Razek T, Olthoff K, Reilly PM. Issues in potential organ donor management. *Surg Clin N Am* 2000, 80:1021-1032.
- Rosendale JD, Chabalewski FL, McBrie MA, Garrity ER, Rosengard BR, Delmonico L, et al. Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol. *Am J Transplant* 2002; 2: 761-68.
- Salim A, Vassiliu P, Velmahos GC, Sava J, Murray JA, Belzberg H, et al.. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg* 2001, 136:1377-80.
- Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, Butt W. Medical management of the (potential) organ donor. *Anaesth Intens Care* 1995, 23:51-9.
- Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, van der Woude FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation* 2001, 72: 455-63
- Soifer BE, Gelb AW. The multiple organ donor: identification and management. *Ann Int Med* 1989; 110: 814-823
- Turcotte JG. Conventional management of the brain-dead potential multi-organ donor. *Transplant Proc* 1988; 20 (Suppl.7): 5-8
- Valero R, Manyalich M, Cabrer CA, García-Fages LC. Mantenimiento del donante de órganos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1992; 39(5): 293-300.
- Valero R. Donor management: one step forward. *Am J Transpl* 2002; 2 (8): 693-4.
- Wheeldon DR, Potter CDO, Oduro A, Wallwork J, Large SR. Transforming the "Unacceptable" Donor: Outcomes from the Adoption of a Standardized Donor Management Technique. *J Heart Lung Transplant* 1995, 14:734-42.

- Wheeldon DR, Potter CD, Dunning J, Gray S, Oduro A, Wallwork J, et al. Haemodynamic correction in multiorgan donation. *Lancet* 1992, 339: 1175.
- Wijnen RMH, van der Linden CJ. Donor treatment after pronouncement of brain death: a neglected intensive care problem. *Transplant Int* 1991, 4:186-90.