

Tratamiento sustitutivo hormonal en el donante potencial de órganos.

Anselmo Abdo Cuza, Beatriz Rodríguez Suárez, Ivón Howland Alvarez, Yolanda Cruz, Meilis Mesa, Mario Wilford de León, Leonel González Rapado, Roberto Castellanos Gutiérrez, Fco. Gómez Peyre, José Pérez Bernal, Omar López Cruz, Aldo Alvarez Rodríguez, Jorge Lage Dávila.

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Ciudad Habana, Cuba. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

La muerte encefálica (ME) implica el cese irreversible de las funciones neurológicas de los hemisferios cerebrales y del tronco del encéfalo. Es la auténtica frontera entre la vida y la muerte. La pérdida total de las funciones neurológicas se acompaña irremediadamente del cese de las funciones cardíacas y respiratorias, y en esencia, de un fracaso de la homeostasis interna, con afectación difusa de la regulación vascular y del metabolismo celular. Este fracaso se manifiesta en una pérdida de la respiración espontánea, del control hemodinámico, del balance hidroelectrolítico y de la temperatura corporal, así como del equilibrio hormonal y metabólico.

Con el cese circulatorio cerebral y la muerte encefálica, se produce la destrucción de los núcleos supraópticos hipotalámicos y, por consiguiente, se detiene la producción de hormona antidiurética (ADH). La falta de esta hormona impide que el túbulo renal reabsorba agua libre, traduciéndose en una poliuria con volúmenes de mas de 500 ml por hora que, frecuentemente produce, si la reposición no es adecuada, un cuadro de hipovolemia, con hipernatremia e hiperosmolaridad con, a su vez, inestabilidad hemodinámica y trastornos de la perfusión de órganos. Éste es el trastorno endocrino más frecuente que acompaña la muerte encefálica y se conoce como diabetes insípida. Igualmente se presupone una destrucción del resto del eje hipotálamo - hipofisario, con afectación en la producción de hormonas tiroideas y suprarrenales.

Novitzky y colaboradores demostraron, en modelos de muerte encefálica en animales, una rápida disminución de T3 y T4, con niveles normales de TSH, así como disminución del cortisol. Fisiopatológicamente se pensó que esto justificaría un deterioro rápido del metabolismo aerobio celular, con anaerobiosis, manifestada por aumento de los niveles tisulares y séricos de lactato y ácidos grasos libres, con disminución de la utilización de glucosa. Todo esto produciría una pérdida de las reservas energéticas celulares, con el consiguiente deterioro de funciones orgánicas, fundamentalmente cardíaca y renal. A partir de estas suposiciones, y basados en la experimentación animal donde se logró con la administración de T3, sola o asociada a cortisol e insulina, una estimulación del metabolismo aerobio, reemplazamiento de las reservas energéticas miocárdicas y reducción del lactato, así como mejoría de la función cardíaca. El mismo grupo de Novitzky se planteó un protocolo de reposición hormonal a base de T3, Cortisol e Insulina simple.

Los autores lograron en 21 donantes potenciales de órganos (DPO) utilizados en donación

cardiaca, mejorar los parámetros hemodinámicas con menos dosis de inotrópicos y mejoría del medio interno (disminución de los valores de lactato y disminución de los requerimientos de bicarbonato). Se obtuvieron, además, buenos resultados funcionales en los receptores tras el trasplante. Sin embargo otros estudios pusieron en duda que los valores patológicos, al dosificar estas hormonas, fueran atribuidos a la ausencia de perfusión cerebral, pudiendo justificarse por complejos mecanismos que se desencadenan en todo paciente crítico.

En 1992 Gramm y colaboradores publican en *Transplantation* un estudio donde determinan, en 32 DPO, las concentraciones plasmáticas de un grupo de hormonas hipotálamo - hipofisarias, tiroideas y de cortisol, tomándose desde el diagnóstico de la ME, hasta un periodo de más de 80 horas. Al momento de la ME encontraron elementos de diabetes insípida en el 78% de los casos, el 48% incluso previo al diagnóstico de ME, y no se encontraron alteraciones en las determinaciones de hormonas tiroideas. A las 24 horas del diagnóstico de la ME, se encontraron valores subnormales de T3-Total (TT3) y de T3-Libre (FT3) en el 52% y 67% de los DPO. En el 86% de los casos, las determinaciones de T4-Total (TT-4), estando en rangos de normalidad las de T4-Libre (FT4) en el 91%. En igual momento, la concentración de TSH era normal en el 52% de los DPO y, después de las 24 horas, era normal en el 88.8% de los casos. A lo largo de la investigación (hasta las 80 horas) no existió un declinar significativo de la concentración de hormonas tiroideas. Tampoco existió una relación entre los valores bajos de FT3 y la presencia o no de estabilidad hemodinámica: 77% vs 66%. Estos hallazgos hicieron presuponer una perfusión suficiente del sistema neuroendocrino hipotálamo - hipofisario para mantener ciertos niveles hormonales circulantes.

El patrón visto en mayor frecuencia, de valores disminuidos de TT3 y FT3, T4 elevada, normal o baja y TSH normal, ha sido denominado: Síndrome del Enfermo Eutiroideo. Este se encuentra, con cierta frecuencia, en los enfermos críticos sin que se le puedan atribuir trastornos funcionales, al menos significativos.

Con respecto a la función suprarrenal, no existieron diferencias significativas entre las concentraciones de Cortisol en plasma en los diferentes intervalos después de la ME. En este estudio los autores concluyeron que la ME no necesariamente lleva a un fallo endocrino, que la liberación de hormonas de la hipófisis anterior esta preservada en la mayoría de los DPO, aun por periodos prolongados y que los datos presentados no mostraban evidencia para relacionar el estado hormonal con el hemodinámico.

Hagl y colaboradores, en modelos de ME animal, demostraron una disminución significativa de los valores de las hormonas cuantificadas: epinefrina, norepinefrina, T3, T4, ACTH, Cortisol e Insulina. Sin embargo, esto no tuvo un efecto directo en la función cardiaca en las primeras 5 horas tras la ME experimental.

Powner y colaboradores estudiaron a 30 pacientes neurocríticos, algunos de los cuales llegaron a la ME, encontrando en la mayoría elementos del Síndrome del Enfermo Eutiroideo y valores normales o elevados de cortisol, insulina y lactato. No existió correlación entre los bajos niveles de hormonas tiroideas, y los niveles aumentados de lactato, o la cantidad de aminos necesarias para sostener la hemodinamia.

A pesar de un grupo de trabajos, que no demuestran relación entre la situación hormonal y la situación hemodinámica, y a pesar de lo planteado de que en el Síndrome del Enfermo Eutiroideo no se necesita tratamiento sustitutivo, existen algunos hallazgos experimentales y clínicos a favor de una reposición hormonal. Salim y colaboradores, en 19 DPO en los que existía inestabilidad hemodinámica aun después de haber utilizado reposición de fluidos,

inotrópicos y vasopresores, aplicaron un protocolo en el que se administraba Levotiroxina sódica 20 mcg, seguidos de una infusión de 10 mcg/hr, además de Dextrosa-50%, 2 gramos de Metilprednisolona y 20 unidades de Insulina simple. El resultado fue una reducción significativa de los requerimientos totales de vasopresores y una retirada total en el 53% de los DPO.

Taniguchi y colaboradores realizaron un estudio donde mantuvieron, con medidas de soporte tradicional, a 12 pacientes después de diagnosticada la ME hasta que hicieron parada cardíaca. El tiempo promedio fue de 4.3 días. Por el contrario en otros 4 pacientes en quienes utilizaron suplemento hormonal (Triyodotironina y Cortisol), el promedio de días fue de 11.5 ($p < 0.05$). Este segundo grupo mantuvo un excelente estado hemodinámico, con valores adecuados de tensión arterial media e índice cardíaco. Roels y colaboradores, además del beneficio en el mantenimiento hemodinámico, reportan con la utilización de un protocolo de reposición hormonal en DPO inestables, una tasa de obtención de órganos por donante de 4.6, similar al grupo de DPO con adecuada estabilidad, superior al promedio de Eurotransplant en 1998 de 3.2 órganos por donante.

Rosendale y un grupo de investigadores de la UNOS hicieron un análisis retrospectivo de 4.543 receptores de corazón obtenidos de donantes en ME. Encontraron que en el grupo que utilizó resucitación hormonal (Metilprednisolona, Vasopresina y Triyodotironina o L-tiroxina) existió una mayor supervivencia al mes del trasplante, comparado con el grupo que no utilizó resucitación hormonal: 96.2% vs 92.1% ($p < 0.01$). También detectaron una menor frecuencia de disfunción temprana del injerto: 5.6% vs 11.6% ($p < 0.01$). Concluyeron que la terapia de sustitución hormonal permitió incrementar el número de corazones a trasplantar y mejora el funcionamiento temprano del injerto. El mismo grupo de la UNOS, utilizando la resucitación hormonal, logró estabilidad hemodinámica en un grupo de donantes inestables. Esto permitió un incremento significativo en el número de órganos trasplantados por donante, con respecto a un grupo control, donde no fue utilizada: 3.8 vs 3.1 ($p < 0.001$).

En nuestro centro, realizamos un estudio, con el objetivo de describir las alteraciones de la función tiroidea, en un grupo de DPO; así como su relación con la hemodinámica, y la presencia de Disfunción primaria del injerto (DPI), y estado al alta del receptor de trasplante hepático. Para esto se tomaron los primeros 18 Donantes reales de órganos (DR), que se utilizaron al inicio de Programa de Trasplante Hepático del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, de Ciudad Habana, Cuba, en julio de 1999. Al momento del diagnóstico de la ME, se les tomó muestra para determinación de hormonas tiroideas, y se relacionó el valor con las distintas variables comentadas. El 72.2% de los DR tenían cifras bajas de T3, y el 27.8% valores normales; la T4 se encontró normal en el 61.1%, y aumentada en el 38.9%, ninguno tuvo cifras bajas; y el 100% de los DR exhibió cifras normales de TSH. Tabla 1. Durante el mantenimiento del DPO, el 75% de los que estuvieron inestables hemodinámicamente cursaron con cifras disminuidas de T3. No existió relación con la presencia de DPI en el post trasplante, y si el 77.8% de los fallecidos, había recibido un órgano de un DPO con cifras disminuidas de T3. Figura 1. De este estudio nosotros concluimos que en el DPO existe frecuentemente una disfunción tiroidea caracterizada por cifras subnormales de T3, con T4, y TSH normal; relacionándose este cuadro con inestabilidad hemodinámica en el DPO, y con una mayor mortalidad en el receptor que recibe un órgano con esta disfunción en el donante.

Aunque posiblemente no relacionada en su totalidad con cese del flujo sanguíneo cerebral y con la muerte encefálica, se han encontrado similares alteraciones en enfermos neurocríticos sin ME. Es evidente que existe en el DPO una disregulación endocrina que, en un

grupo no despreciable de estudios, ha estado relacionada con un deterioro de la función cardiovascular y, por consiguiente, con inestabilidad hemodinámica en el DPO.

La escasez de órganos para trasplantes es la principal limitante para esta alternativa terapéutica. De un adecuado mantenimiento del DPO dependerá, en gran medida, la función inicial del injerto. Numerosas investigaciones lograron demostrar que un protocolo de sustitución hormonal facilitó el mantenimiento del DPO, aumentando el pool de donantes y de órganos a trasplantar, así como una función inicial adecuada. Por ello consideramos que, ante un DPO con inestabilidad hemodinámica, debe ser utilizado un protocolo de reemplazo hormonal.

Consideramos adecuado, ante la presencia de Diabetes Insípida, utilizar análogos de la vasopresina: Desmopresina. Ante un DPO con inestabilidad hemodinámica, después de haber corregido con fluidos y dosis de hasta 12 mcg/kg/min de dopamina, comenzar un tratamiento con Triiodotironina a dosis de 4 mcg en bolo, continuando con infusión de 3 mcg/hora, Metilprednisolona 15 mg/Kg en bolo e Insulina simple 1 unidad por hora hasta lograr glucemias entre 120 y 180 mg/dl. Sería prioritario establecer bancos de datos que nos permitan reunir un grupo significativo de casos para lograr establecer una evidencia sobre este controvertido tema.

Bibliografía

1. Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, Von Hammerstein B, Keller F, et al: Acute endocrine failure after brain death?. *Transplantation*, Vol 54, No 5, 851-857, Nov, 1992.
2. Jeevanandam V, Todd B, Regillo T, Hellman S, Eldridge C, Mc Clurken J: Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J Heart Lung Transplant*, 13 (4): 681-7, Jul-Aug, 1994.
3. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B: Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation*, 43(6): 852-4, Jun, 1987.
4. Rosendale JD, Kauffman HM, Mc Bride MA, Chabalewski L, Zaroff JG, Garrity ER, et al: Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation*, Vol 75, No 4, 482-487, Feb, 2003.
5. Rosendale JD, Kauffman HM, Mc Bride MA, Chabalewski L, Zaroff JG, Garrity ER, et al: Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation*, Vol 75, No 8, 1336-1341, Apr, 2003.
6. Salim A, Vassillu P, Velmahos GC, Sava J, Murray JA, Beizberg H, et al: The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg*, 136 (12): 1377-80, Dec, 2001.

Tabla 1. Valores de Hormonas Tiroideas, al momento del diagnóstico de ME, en un grupo de DPO.

	Disminuido	Normal	Elevado
T-3	72.2%	27.8%	-
T-4	-	61.1%	38.9%
TSH	-	100%	-

Recomendaciones

Ante un DPO con inestabilidad hemodinámica después de corregir con fluidos, y dosis de hasta 12 mcg/kg/min de dopamina, comenzar un tratamiento con:

- Triiodotironina 4 mcg en bolo, y continuar con infusión de 3 mcg/hr.
- Metilprednisolona 15 mg/Kg en bolo.
- Insulina simple 1 unidad por hora, a lograr glucemia entre 120 y 180 mg/dl.

Figura 1. Relación entre valores de T-3 y estado hemodinámico en el donante, presencia de Disfunción primaria de injerto (DPI) en el receptor, y mortalidad al año.

