TRABAJO PARA OPTAR POR EL MÁSTER EN DONACIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS.

TÍTULO: Mitos o realidades con el uso de hormonas tiroideas en el manejo del donante de órganos.

AUTOR: Dr. Juan Alberto Falcón Álvarez.
Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva.
Coordinador Nacional de Trasplantes de Cuba.

Tutor: Dr. Carlos Chamorro Jambrina.
Especialista en Medicina Intensiva y Coordinador de Trasplantes
Hospital Universitario. Puerta de Hierro de Madrid.

MADRID 29 DE MARZO DE 2007.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el número de pacientes en lista de espera para trasplante de órganos se incrementa en todos los países del mundo. A pesar del aumento de trasplantes procedentes de donación de vivo o de donantes a corazón parado, los donantes en muerte encefálica (ME) son la fuente de la mayoría de los órganos para trasplante. Durante la ME se producen una serie de cambios hemodinámicos, inflamatorios y hormonales que pueden alterar o dañar irreversiblemente la función de los diferentes órganos (1). Se necesita de un tratamiento óptimo de los donantes para evitar, minimizar o revertir estas alteraciones. Un tratamiento adecuado aumenta la calidad y el número de órganos válidos a trasplantar (2). Sin embargo, actualmente no existe un acuerdo generalizado sobre cual es la mejor forma de tratar y mantener a un donante de órganos en ME. Existen controversias en cuanto al tiempo de tratamiento óptimo, al uso de catecolaminas, ya sea al tipo o a la dosis necesaria, o al uso de diferentes hormonas (3,4). En este sentido diferentes autores (5,6) y Corporaciones internacionales (UNOS, Sociedades Americanas de Cirujanos de trasplante y de Coordinadores) recomiendan el uso de hormonas tiroideas, ya sea T3 o T4, para la optimización de los órganos de los donantes (Fig 1 y 2) (7). Ni en España ni en Cuba es rutinario el uso de estas hormonas, por lo que nos hemos trazado como objetivo en este trabajo realizar una revisión crítica de los estudios publicados, para al finalizar el mismo poder definir si el uso de esta terapéutica a la luz de los conocimientos actuales es necesaria o no en el manejo del donante.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se realiza una revisión bibliográfica de los estudios publicados sobre el empleo de hormonas tiroideas en el manejo del donante de órganos. Los trabajos fueron obtenidos de la base electrónica de datos PubMed, seleccionándose los publicados entre enero de 1990 a febrero del 2007 y referentes a estudios clínicos. Se revisaron así mismo los estudios experimentales, seleccionándose sólo aquellos que pudieran ofrecer o clarificar aspectos importantes.

La evidencia científica de cada estudio fue clasificada de acuerdo a la metodología usada en diferentes meta-análisis realizados sobre otros aspectos del tratamiento médico (TABLA 1). En resumen, los estudios realizados con método prospectivo, comparativo, aleatorizado y doble ciego, son catalogados como categoría 1 y en el otro extremo, las opiniones de expertos son catalogados como categoría 6. Aunque esta metodología de clasificación intenta escapar del subjetivismo, es inevitable cierto grado de opinión personal cuando se destacan las fortalezas o carencias de cada estudio.

Los artículos seleccionados se presentan en 2 tablas de acuerdo a si muestran o no utilidad en el tratamiento del donante de órganos.

Además se revisan aspectos anatómicos y fisiológicos de la glándula tiroides y la probable influencia de la muerte encefálica en su irrigación y fisiología.

RESULTADOS.

Hemos encontrado 17 artículos que referencian la administración de hormonas tiroideas en el manejo del donante de órganos (2,8-23). Doce de ellos, de 8 autores diferentes, recomiendan su utilización para mejorar la situación hemodinámica y poder aumentar el número de órganos extraídos (2, 14 – 23). Su recomendación es incluso superior en aquellos donantes que se encuentran con requerimientos altos de catecolaminas y en los que se quiera extraer el corazón, cuando en una primera valoración el estado de la contracción es deficiente. Por otro lado, hay cinco trabajos que no encuentran ninguna ventaja con el empleo de hormonas tiroideas, ni incluso para mejorar la contracción miocárdica (8 – 13). Es de reseñar que los 12 artículos pro uso de hormonas tiroideas tienen un bajo peso científico, con una media de 4,5 ± 0,52 en nuestra valoración. La metodología de estudio en todos ellos fue, o comparativa con series históricas, o serie de casos. Por el contrario los 5 estudios contra el uso de hormonas tiroideas son estudios prospectivos, aleatorizados, a uso o no de estas hormonas e incluso dos de ellos con metodología de doble ciego. La valoración del peso científico en nuestra valoración es de 1,6 ± 0,54, significativamente superior a del anterior grupo, $X^2 = 17,0$ $p = 0,001$ estadísticamente significativa.

Tabla 2. Publicaciones revisadas que no muestran utilidad con el uso de Hormonas en el manejo del donante.

Referencia	Categoría Designada	Factores designados	No de Donantes	Intervención	Resultados
García- Fages et al (8)	2	Prospectivo aleatorizado, y comparativo.	44 donantes, de ellos 20 con T3 y 24 sin T3.	T3 bolus de 0.05mcg/kg e infusión de 0.05mcg/kg/h.	No cambios hemodinámicos ni en los requerimientos de catecolaminas o de bicarbonato. T3 baja en grupo control. T3 normalizada en grupo de tratamiento. T4 y TSH normal en ambos grupos.
Randell et al. (9)	2	Prospectivo, aleatorizado y comparativo.	25 donantes, de ellos 13 control y 12 con T3.	T3 infusión continua 2mcg/h durante 5 horas.	No diferencias hemodinámicas ni en el requerimiento de catecolaminas entre ambos grupos. Igual número de órganos extraídos en riñón e hígado. 4 corazones extraídos en grupo con tratamiento y 6 en grupo control.
Goarin et al (11)	1	Prospectivo Aleatorizado, comparativo, doble ciego .	37 donantes. 18 con placebo y 19 reciben tratamiento con T3.	Bolo IV de 0.2mcg/kg T3 versus placebo.	T4 normal en todos los donantes. T3 sérica baja en 31 donantes que se normalizó en el grupo de tratamiento. La normalización no se acompañó de mejoría hemodinámica ni ecocardiográfica. 10 donantes con mala contracción, que no mejoran tras T3.

Jeevanandam V. (12)	2	Prospectivo Aleatorizado y comparativo con placebo.	30 Donantes con función miocárdica normal, de ellos 15 recibieron tratamiento con T3 y 15 placebo	T3 en bolo IV a 0.6mcg/kg	No cambios significativos en las variables hemodinámicas. Ni en las dosis de catecolaminas entre ambos grupos.
Pérez-Blanco et al (13)	1	Prospectivo aleatorizado, doble ciego con un grupo control y un grupo de estudio.	52 donantes, 29 recibió T3 y 23 placebo.	T3 en bolos IV 1mcg/kg seguido de infusión continua 0.06 mcg/kg/h versus placebo. Biopsia de tejidos para determinar ATP.	No hubo diferencias significativas en la hemodinámica de los 2 grupos. No disminuyó la dosis de catecolaminas después del tratamiento. No diferencias de reservas energéticas tisulares.

Tabla 3. Publicaciones revisadas que muestran utilidad con el uso de Hormonas Tiroideas el manejo del donante de órganos.

Referencia	Categoría designada	Factores designados	No de Donantes	Intervención	Resultados
Novitzky et al (14)	4	Prospectivo, comparativo con serie histórica.	47 donantes, 26 del grupo histórico, 21 del grupo con tratamiento.	T3 2mcg, cortisol 100mg insulina 20u IV. Tratamiento repetido cada 1 o 2 horas hasta extracción.	Mayor PA y CO así como menor PVC y necesidades de catecolaminas en el grupo tratado.
Novitzky et al (15)	5	Serie de casos	70 Donantes.	T3 a dosis variable, cortisol 100mg, 20 unidades de insulina, no especifica protocolo.	Reducción de la dosis de dopamina.
Orlowski et al. (16)	4	Retrospectivo, y comparativo.	69 donantes cardiacos, de ellos 21 con T4 versus 48 donantes que no usaron T4.	Protocolo no específico para el uso de T4.	Disminución de las dosis de Dopamina después de administrar T4. Mejor supervivencia de los trasplantados cardíacos a los 6 y 30 meses, en los que recibieron un corazón de donante tratado con T4.
Jeevanandam (17)	5	Estudio serie de casos.	6 donantes cardiacos con mala función ventricular. Tiempo ME-extracción, entre 49 a 240 horas.	T3 bolos de 0.2mcg/kg IV, repetidos cada hora hasta un máximo de 0.6 mcg/Kg.	Disminuyeron los requerimientos de dopamina. Mejoró la función ventricular.
Jeevanandam V.(12)	5	Estudio de series de casos.	22 pacientes potenciales donantes cardíaco con fracción de eyección de 39± 5	T3 0.4 mcg/kg bolos, repetido cada hora. Tiempo de estudio 139±29 (115-185).	Disminución de dopamina de 22±5mcg/kg/min a 6.5±6mcg/kg/min. Disminución de la presión aurícula izquierda. Aumentó la contracción miocárdica en 17 pacientes.

Wheeldon et al. (18)	5	Estudio serie de casos.	52 Donantes cardiacos inestables hemodinámica. PAM<55, PVC >15, Dopa>20	Metilprednisolona 1.5 mg/Kg, 4 mcg de T3, y 3mcg/h, 1U vasopresina. Tiempo no establecido.	Tras tratamiento mejoran parámetros en 44 de 52, siendo satisfactorio su Trasplante posterior.
Roels et al (19)	5	Serie de casos de donantes inestables.	19 donantes	T3 de 2 a 4 mcg/kg en 2 horas, hidrocortisona 100mg/kg en 2 horas, insulina 1-2 u/h.	↓ dopamina /dobutamina de 7.4 ± 4.8 a 3.9 ± 3.5. ↓ NA de 0.13 ± 0.19 a 0.06 ± 012
Salim et al (20)	5	Serie de casos de donantes inestables.	19 donantes hemodinámicamente inestables. PAM<70 a pesar de dopa hasta 10.	Dextrosa 50%, 2g de metilprednisolona sódica, 20u de insulina y 20 mcg de T4 en bolo, seguido 10 mcg/h IV.	Reducción de los requerimientos de drogas vasoactivas(11.1 ± 0.9mcg/kg/min vs 6.4 ±1.4 mcg/kg/min) . En 10 donantes se pudo retirar completamente las drogas vasoactivas. No cambios en índice cardíaco.
Rosendale et al (2)	4	Retrospectivo, no aleatorizado, comparativo en donantes que recibieron tratamiento hormonal o no.	10292 donantes, 701 recibieron tratamiento con 3 hormonas.	Metilprednisolona. Vasopresina, T4 o T3 (4 mcg en bolo e infusión 3mcg/h). Sólo el 7% de los tratados recibe T3,	Los que reciben triple terapia tienen mayor número de órganos extraídos (3.8 vs 3.1). 4.2 órganos trasplantado por donante menor de 40años El 43% del grupo tratado donó corazón vs el 38%.
Rosendale et al (21)	4	Retrospectivo no aleatorizado, comparativo en la evolución de receptores de donantes cardiacos tratados o no con triple terapia hormonal.	4543 donantes cardíacos, 394 de ellos tratados con triple terapia.	Metilprednisolona. Vasopresina, T4 o T3 4mcg bolos e infusión 3mcg/h. Sólo el 7% de los tratados recibe T3,	Menor mortalidad al mes de los que reciben triple terapia (96% vs 92%). Menor incidencia de fallo primario del injerto (5.6% vs 11.6%). En aquellos que solo recibieron T3/T4 la incidencia de fracaso

					precoz del injerto fue 12.9%.
Van Bakel et al (22)	4	Retrospectivo, aleatorizado y comparativo.	133 donantes de órganos, 64 grupo C, 19 grupo S y 36 CH.	Grupo C, sin tratamiento hormonal. Grupo S 1 o 2 g de Metilprednisolona durante el mantenimiento. Grupo CH combinación de T4 20 mcg bolus seguido de 10mcg/h IV, Metiliprednisolona 2g IV, Dextrosa 50% 25g IV e insulina regular 20u IV.	Presión capilar pulmonar igual en los 3 grupos. Disminución progresiva de la dosis de catecolaminas en los 3 grupos, mayor en los 2 grupos de tratamiento. Aumenta el número de órganos donados en el grupo S y CH (2.8 ± 0.1, 3 ± 0.2, 3 ± 0.2). El corazón se extrajo en el 47%, 68%, 47% de los diferentes grupos de donantes.
Salim et al (23)	4	Retrospectivo, comparativo en número de donantes y órganos extraídos antes y después de instaurar protocolo de manejo.	1035 donantes, 341 antes de protocolo y 694 con protocolo.	Equipo específico para el manejo del donante. Tratamiento: 1amp dextrosa 50% 2g metilprednisolona, 20 U insulina y T4 20mcg continuado de infusión IV a 10mcg/kg/h.	Disminución de pérdidas de donantes (2% vs 20%) por colapso vascular. Sin diferencias en % de los que donaron corazón. En grupo tratamiento 16% donaron corazón vs 11% en no tratamiento (p=0.08)

Irrigación sanguínea de la hipófisis (Figura 3).

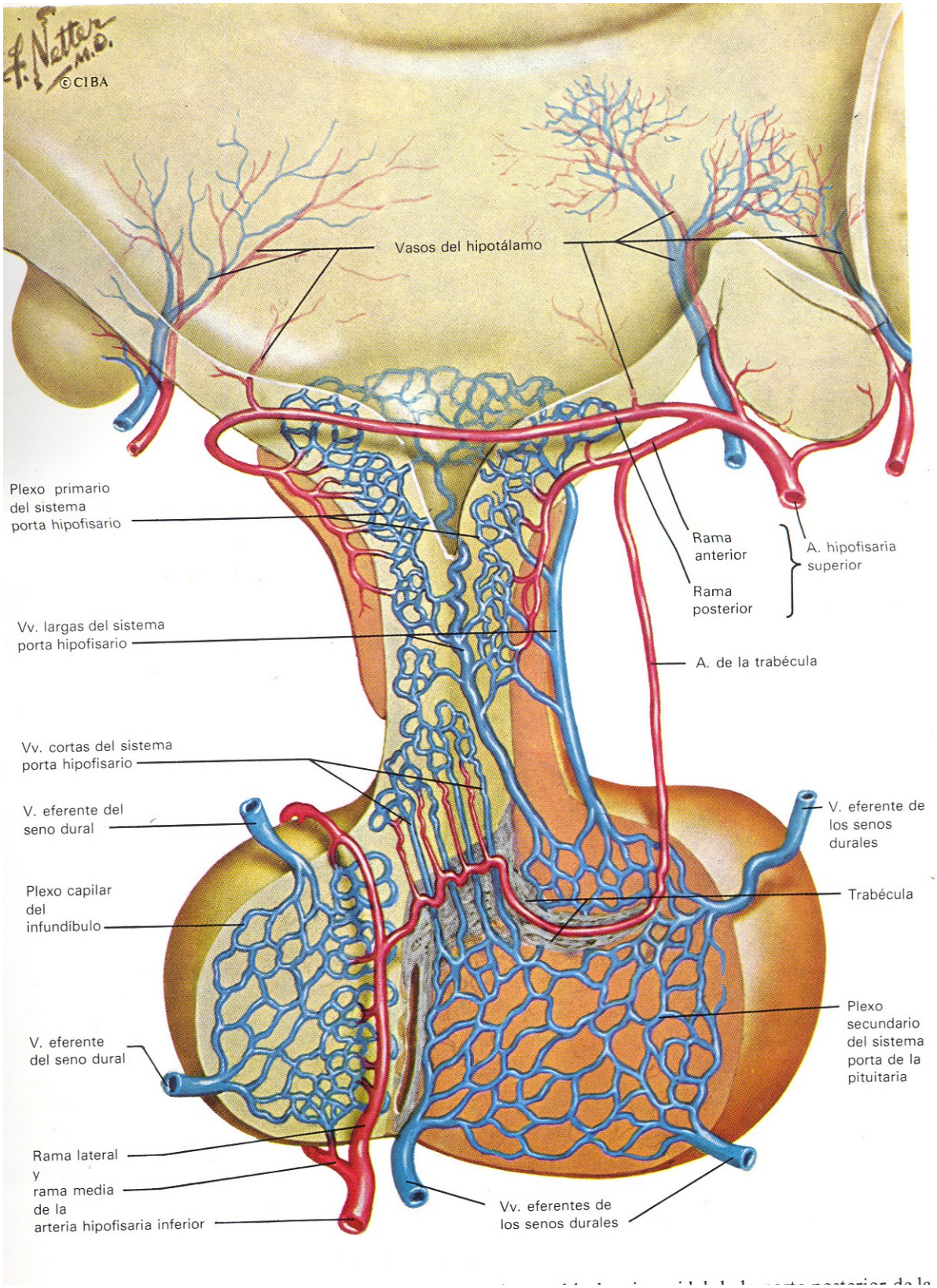
En el hombre la hipófisis recibe su riego sanguíneo a partir de dos sistemas apareados de vasos: desde la parte superior le llegan arterias hipofisarias superiores derecha e izquierda y desde abajo le llegan arterias hipofisarias inferiores derecha e izquierda.

Las superiores se originan de la carótida interna en su porción intradural y por tanto, se afectan en situación de hipertensión intracraneal. Cada arteria superior se divide en dos ramas principales: las arterias hipofisarias anterior y

posterior que pasan al tallo de la hipófisis. Sobre las zonas laterales del tallo hipofisario, se observan ramas comunicantes entre ambas arterias hipofisarias superiores, la anterior y posterior, de este círculo arterial proceden numerosas ramificaciones, algunas de las cuáles pasan hacia arriba para irrigar el quiasma óptico e hipotálamo. La trabécula se divide en varios vasos rectos y paralelos dirigidos hacia la zona superior de esta área constituyendo así la arteria superior del tallo infundibular inferior. La arteria inferior del tallo infundibular se deriva del sistema arterial de la hipófisis inferior.

Las arterias hipofisarias inferiores se originan a partir de cada arteria de la carótida interna en su parte extradural y por tanto, no comprometida en situación de hipertensión intracraneal. Cerca de la unión de los lóbulos anterior y posterior, dicha arteria produce uno o más vasos tortuosos hacia la cubierta dural de la pars distalis y finalmente se dividen en dos ramas principales una arteria hipofisaria inferior media y una lateral. El infundíbulo está rodeado por un anillo arterial formado por las ramas media y lateral de las arterias hipofisarias inferiores apareadas. A partir de este anillo arterial se producen ramificaciones hacia el lóbulo posterior y hacia el tallo infundíbulo inferior. Los componentes de los sistemas arteriales de la hipófisis superior e inferior se anastomosan libremente.

FIGURA 3. Irrigación de la hipófisis.



Alteraciones de las hormonas tiroideas en la muerte encefálica.

Se han descrito una gran variedad de alteraciones durante la situación de muerte encefálica. Entre ellas se incluyen descensos de la TSH, de las hormonas T3 y de T4, sin embargo, hay otros estudios en los que se han descrito valores normales de TSH y T4, e incluso la respuesta normal de la TSH a la administración de hormonas tiroideas (8,13,14). El hallazgo mas habitual es el de valores bajos de T3, pero con valores altos de rT3, lo que para la mayoría de los autores significa un cuadro similar al que presentan los pacientes en situación muy grave, es decir al "Síndrome eutiroideo del paciente crítico" (24).

En general, la conversión periférica de T4 a T3 (hormona fisiológicamente activa) desciende en un ambiente inflamatorio, con la administración de catecolaminas o de otros fármacos. La menor conversión de T4 a T3 implica un descenso en los valores de T3 pero un aumento de la rT3. Probablemente la disparidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, en cuanto a los niveles de TSH y T4, dependan del tiempo en el que el paciente ha estado críticamente enfermo, antes de su evolución a la muerte encefálica y del momento de la extracción de los niveles.

Discusión de los resultados.

Diferentes estudios experimentales publicados a principio de los años 80 documentaron los cambios hemodinámicos, metabólicos y hormonales que producía la muerte encefálica en animales (25). Entre estos cambios, se detectó la disminución de las concentraciones de las hormonas T3 y T4 con el mantenimiento de valores normales de la TSH. La disminución de estas hormonas se asoció al deterioro del metabolismo aerobio celular con un predominio de la anaerobiosis y a una pérdida progresiva de las reservas energéticas celulares, especialmente a nivel renal y cardíaco (26). En el año 1987 en Ciudad del Cabo, Demetrius Novitzky, cirujano cardiovascular y pionero en estos estudios iniciales, publica el primer estudio clínico con los resultados de la administración de terapia hormonal en una serie consecutiva de donantes. En este trabajo se aplicó la administración de 2mcg de T3, 100mg de hidrocortisona e insulina, en dosis repetidas cada cuatro horas, y los resultados obtenidos se compararon con una serie histórica de 26 donantes. Los autores demostraron que los donantes que recibieron esta terapia hormonal presentaron un aumento de la presión arterial media (PAM) y un descenso de los requerimientos de catecolaminas. Además, estos autores también sugirieron que la administración de la terapia hormonal revertía el metabolismo anaerobio que frecuentemente se veía en situación de muerte encefálica (14,15,27).

Otros grupos de investigadores anglosajones y americanos demostraron efectos beneficiosos con la administración de hormonas en el mantenimiento de los donantes. El grupo de cirujanos cardiovasculares del Hospital Papworth de Cambridge (UK) publicó, en 1995, sus resultados con la administración del

cóctel hormonal (T3, vasopresina, hidrocortisona e insulina) durante la valoración in situ de donantes cardiacos. Los autores demostraron la mejoría en los parámetros hemodinámicos de 52 donantes cardiacos que inicialmente no se consideraron aptos por su situación hemodinámica (18). Otros autores mostraron la mejoría de la función ventricular tras la administración sólo de T3. Jeevanadam administró T3 a 6 potenciales donantes de corazón con mala función ventricular, consiguiendo la normalización de la contracción. Sin embargo, queremos destacar que en este estudio hubo un gran intervalo de tiempo, mayor a las 48 horas, entre la instauración de la ME y la extracción, tiempos que hoy por hoy no son justificables durante el mantenimiento de un donante de órganos (17). Este propio autor publica, años mas tarde, una serie mayor, de hasta 22 donantes potenciales de corazón con fracción de eyección de 39±5 %. Tras la administración de T3 a 0.4mcg/kg IV, en dosis repetidas cada hora y con un tiempo de estudio de 139 ± 29 min, consigue disminuir la dosis necesaria de dopamina, de 22±5 mcg/kg/min a 6.5±6 mcg/kg/min, la disminución de la presión de la aurícula izquierda y el un aumento de la contracción cardiaca en 17 donantes (12). Probablemente este estudio incluye donantes del estudio anterior y por tanto con tiempos de mantenimiento prolongados, por lo que las conclusiones no se pueden extrapolar al mantenimiento habitual del donante de órganos en nuestros países. En este mismo estudio los autores demuestran la no utilidad de T3 en donantes estables.

En 1993 se publica la primera serie clínica con el uso de T4. Es un trabajo retrospectivo sobre 69 donantes, en los que se comparan 21 en los que se usó T4, sin un protocolo específico, con una serie histórica de 48 donantes en los

que no se usó hormonas. Los autores encontraron necesidades menores de dopamina en los tratados con T4 y sugirieron una mejor supervivencia a los 6 y 30 meses en los trasplantados de corazón procedente de donantes tratados. Los autores utilizan T4 por la no disponibilidad de T3 y refieren que la T4 pasa a T3, aunque no demuestran esta teórica conversión (16).

Paralelamente a estos estudios prometedores fueron surgiendo otros en los que no se demuestra ni el perfil hormonal sugerido como propio de la ME ni los buenos resultados con el uso de hormonas tiroideas. Powner y Rabanal sugirieron que los hallazgos hormonales eran comunes a los presentados por cualquier paciente en situación crítica (28-30). Otros autores, (24) demostraron que la administración de T4 sólo inducía aumentos en la rT3 inversa y que, incluso, la administración de T3 y vasopresina podría producir descensos del flujo miocárdico (31). A nivel clínico, García Fages, Randell y Goarin y col (8-11), en estudios prospectivos, aleatorizados y comparativos con placebo, demostraron que, aunque en algunos casos se pudo disminuir las dosis de catecolaminas, el uso de T3 no suponía ninguna ventaja en el mantenimiento del donante. Goarín y col. Demostraron que aún normalizando el nivel sérico de T3, con la administración exógena de esta hormona, ni mejoró la contracción miocárdica ni se pudieron recuperar corazones disfuncionantes.

En el 2005, Pérez–Blanco y col, publican el que probablemente es el estudio de mejor diseño científico realizado en este tópico (13). Los autores realizan un trabajo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo, en 52 donantes de órganos adultos, 29 de los cuales recibieron T3 (bolo IV de 1mcg/kg, seguido de infusión continua a 0.06mcg/h) y 23 placebo. Además toman muestra de tejidos para determinar ATP. Los autores no encuentran

cambios significativos en la hemodinámica de los grupos, ni disminución de las dosis de catecolaminas en el grupo con tratamiento y tampoco encontraron diferencias, entre ambos grupos, en la reserva energética tisular de los órganos analizados.

En marzo del 2001, la Sociedad de trasplante cardiaco americana realizó una conferencia (Conferencia de Consenso Cristal City) con el intento aumentar el número de donantes cardiacos (32). Para tal objetivo recomiendan la instauración de un algoritmo de manejo del donante en el que se incluye la administración de esteroides, vasopresina, insulina y T3 en aquellos que se encuentran hemodinámicamente inestables (Dopamina > 10 mcg/Kg/min) o tengan una fracción de eyección < 45%. Estas recomendaciones incluyen la colocación de un catéter de arteria pulmonar para constatar los cambios hemodinámicos con la resucitación hormonal. Estas mismas recomendaciones fueron recogidas por la Sociedad Canadiense y por la UNOS (7). Revisiones posteriores de los resultados de la implementación de estos protocolos mostraron un aumento en el número de donantes y de órganos extraídos por donante. Sin embargo llama la atención que sólo el 8% de los donantes fue tratado con T3, es decir con la hormona que originalmente se propuso (2,21). La mayoría fueron tratados con T4, justificándose por el alto coste de esta hormona y por la dificultad en su manufacturación. El uso de T4 se avaló de acuerdo a un estudio publicado previamente por Salim y col (20). En este estudio la administración de 20 mcg de T4 e infusión de 10 mcg/h se asoció a un descenso de requerimientos de dosis de catecolaminas para el mantenimiento e incluso a su retirada.

Sin embargo estos estudios y posteriores encuentran resultados que podemos catalogar como contradictorios. Por ejemplo el estudio mencionado de Salim y col, no encuentra diferencias en el índice cardíaco en los donantes ya sean o no tratados con T4. Van Bakel y col, que abogan por el tratamiento hormonal no muestran ningún aumento en la proporción de donantes a los que se extrajo el corazón, 47% en los tratados vs 47% en los no tratados (22). Y en una cuidadosa lectura del estudio de Rosendale y col se observa que la incidencia de fallo primario del injerto cardiaco fue del 12.9% en los receptores de donantes tratados con sólo hormonas tiroideas versus 11.6% en los no tratados (21).

Conclusiones.

En resumen la administración de hormonas tiroideas en el mantenimiento del donante de órganos es preconizada por diferentes autores y esta basada en la asunción de diferentes aspectos, muchos de ellos no demostrados

1. La ME provoca la ausencia de funcionalidad de la adenohipófisis.

La irrigación de la adenohipófisis se puede mantener por las ramas hipofisarias inferiores, dependientes de la carótida interna en su porción extradural.

Muchos estudios han demostrado niveles normales de T4 e incluso de TSH (8,11,14). Algún estudio ha demostrado la persistencia de mecanismos intactos de la autorregulación de las hormonas hipofisarias, durante la administración de T4 se observó la disminución de TSH (13).

NO DEMOSTRADO

2. En la ME hay disminución de los niveles serológicos de T3

Efectivamente en la ME como en la mayoría de las situaciones donde el paciente se encuentra en situación crítica, hay descensos de la T3, en lo que se denomina ”Síndrome eutiroideo del paciente crítico” (8,11,28)

DEMOSTRADO

3. Los donantes en situación hemodinámica mas inestable, tienen niveles de T3 mas bajos

La presencia de niveles menores de T3 no se corresponde con mayor inestabilidad hemodinámica (11).

NO DEMOSTRADO

4. La administración de T4 normaliza o aumenta los niveles de T3

La administración de T4 en situación de ME aumenta los niveles de rT3 no de T3, debido a la falta de trasformación periférica de T4 a T3 en situaciones críticas (24).

NO DEMOSTRADO

5. La T3 aumenta la contracción miocárdica

Existen estudios que demuestran que las hormonas tiroideas, en especial, la T3 aumenta la contracción miocárdica (33). Esto ocurre con muchos otros fármacos comercializados, catecolaminas, milrinona, levosimendan, etc (33).

DEMOSTRADO

6. La normalización de los niveles de T3, con su administración exógena, normaliza la función ventricular deteriorada.

Aunque existen estudios que demuestran la recuperación de la función miocárdica con la administración exógena de T3 (12,17), Goarín demostró en un estudio a doble ciego, que la normalización de los valores de T3 no se correspondió con un aumento paralelo de la contracción en corazones disfuncionantes (11).

La recuperación de la función ventricular observada tras la administración puede ser consecuencia del mejor tratamiento del donante y de su optimización de precarga y postcarga, independientemente de la propia T3 (34). Así mismo hay estudios que demuestran que la función ventricular mejora con el tiempo una vez superado las primeras horas tras el enclavamiento cerebral, en lo que se ha denominado “miocardio aturdido” tras la ME (37).

NO DEMOSTRADO

***7. La administración de T3 normaliza la función metabólica celular, con una disminución del metabolismo anaerobio y un aumento de las reservas energéticas celulares*.**

Novitzky A y col en sus primeros trabajos propusieron el uso de T3 basado en estos supuestos (14), sin embargo diferentes trabajos diseñados a este fin no han encontrado ni mejoría del metabolismo anaerobio, ni aumento tisular de las reservas energéticas (13)**.**

NO DEMOSTRADO

8. La administración de hormonas tiroideas permiten la disminución de las dosis necesarias de catecolaminas y por tanto de la función de los diferentes órganos.

La mayoría de los estudios que demuestran la disminución de las dosis de catecolaminas están basados en el uso conjunto de T3 o T4 con vasopresina, es decir con un vasoconstrictor y por tanto no es de extrañar que se necesiten dosis menores de otros vasoconstrictores (2,21). Además, hasta la fecha, no se ha demostrado que el uso racional de catecolaminas sea perjudicial para la función de los diferentes órganos (3)**.**

NO DEMOSTRADO

9. La administración de hormonas tiroideas en el donante cardiaco disminuye la incidencia del fallo primario y produce un aumento de la supervivencia del injerto.

Aunque algún estudio sugiere un aumento de la supervivencia en los receptores de donantes tratados con T4 (16), paradójicamente en el estudio de Rosendale que aboga por la administración de hormonas tiroideas, la

administración sólo de T3 o T4, sin otras hormonas, aumenta la incidencia de fallo primario del injerto (21).

NO DEMOSTRADO

***10. El uso de un protocolo de mantenimiento del donante, con un manejo adecuado e implementación de su hemodinámica aumenta la calidad y número de órganos a trasplantar*.**

Efectivamente todos los estudios donde se ha comparado este punto con respecto a series históricas, sin un manejo específico, demuestran una disminución de la pérdida de donante por parada cardiaca, un aumento de la calidad y del número de órganos a trasplantar (2,20,21)

DEMOSTRADO

Estas conclusiones deben ser valoradas en el contexto de las limitaciones de un estudio como el que hemos realizado. Como hemos indicado previamente, la metodología de clasificación de los artículos aunque intenta escapar del subjetivismo, no está exenta del inevitable cierto grado de opinión personal cuando se destacan las fortalezas o carencias de cada estudio. Sin embargo, nuestras conclusiones son en muchos casos coincidentes con una revisión de Powner et al, en la que tras revisar 10 publicaciones y con una metodología diferente, concluye que ninguna de las recomendaciones, ni guías publicadas demuestran la utilidad del uso rutinario del reemplazamineto de hormonas tiroideas en los donantes.

RESUMEN

Después de esta amplia revisión del tema consideramos que no está justificado científicamente el uso de hormonas tiroideas en el mantenimiento del donante de órganos. No hay ventajas demostradas durante el mantenimiento del donante, ni en la eventual recuperación de donantes inicialmente no válidos, ni en la supervivencia posterior de los receptores.

Consideramos que mas importante que una terapéutica en particular, es la necesidad de disponer de una atención y manejo adecuado del donante de órganos con el fin de minimizar las probables alteraciones funcionales que sufren los órganos durante la muerte encefálica.

.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Szabo G. Physiologic changes after brain death. J Heart Lung Transplant 2004;23:S223-6..

2. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. Transplantation 2003;75:482-7.

3. Chamorro C, Silva JA, Romera MA. Cardiac donor management: Another point of view. Transplant Proc 2003;35:1935-7.

4. Powner DJ, Hendrich A, Lagler RG, Ng RH, Madden RL. Hormonal changes in brain dead patients. Crit Care Med 1990;18:702-8.

5. 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.

6. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. Transplantation 2006 15;1396-401.

7. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. Am J Transplant. 2002;8:701-11.

8. Garcia-Fages LC, Cabrer C, Valero R, Manyalich M. Hemodynamic and metabolic effects of substitutive triiodothyronine therapy in organ donors. Transplant Proc. 1993;25:3038-9.

9. Randell TT, Hockerstedt KA. Triiodothyronine treatment in brain-dead multiorgan donors--a controlled study. Transplantation.1992 ;54:736-8.

10. Randell TT, Hockerstedt KA. Triiodothyronine treatment is not indicated in brain-dead multiorgan donors: a controlled study. Transplant Proc. 1993;25:1552-3.

11. Goarin JP, Cohen S, Riou B, Jacquens 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.

12. Jeevanandam V. Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. Thyroid.1997;7:139-45.

13. Perez-Blanco A, Caturla-Such J, Canovas-Robles J, Sanchez-Paya J. Efficiency of triiodothyronine treatment on organ donor hemodynamic management and adenine nucleotide concentration. Intensive Care Med. 2005;31:943-8.

14. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. Transplantation 1987;43:852-4.

15. Novitzky D, Cooper DK, Chaffin JS, Greer AE, DeBault LE, Zuhdi N. Improved cardiac allograft function following triiodothyronine therapy to both donor and recipient. Transplantation 1990;49:311-6.

16. Orlowski JP, Spees EK. Improved cardiac transplant survival with thyroxine treatment of hemodynamically unstable donors: 95.2% graft survival at 6 and 30 months. Transplant Proc 1993;25:1535.

17. Jeevanandam V, Todd B, Regillo T, Hellman S, Eldridge C, McClurken J. Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. J Heart Lung Transplant 1994;13:681-7.

18. 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 1995;14:734-42.

19. Roels L, Pirenne J, Delooz H, Lauwers P, Vandermeersch E. Effect of triiodothyronine replacement therapy on maintenance characteristics and organ availability in hemodynamically unstable donors. Transplant Proc. 2000;32:1564-6.

20. Salim A, Vassiliu P, Velmahos GC, Sava J, Murray JA, Belzberg H, at al. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. Arch Surg. 2001;136:1377-80.

21. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. Transplantation 2003;75:1336-41.

22. Van Bakel AB, Pitzer S, Drake P, Kay NA, Stroud M, Sade RM. Early hormonal therapy stabilizes hemodynamics during donor procurement. Transplant Proc 2004;36:2573-8.

23. Salim A, Martin M, Brown C, Rhee P, Demetriades D, Belzberg H. The effect of a protocol of aggressive donor management: Implications for the national organ donor shortage. J Trauma 2006;61:429-33.

24. Colpart JJ, Ramella S, Bret M, Coronel B, Dorez D, Mercatello A et al. Hypophysis-thyroid axis disturbances in human brain-dead donors. Transplant Proc 1996;28:171-2.

25. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK. Electrocardiographic, haemodynamic, and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma Baboon. J Heart Transplant 1984;4:63.

26. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Tjaalgard MA. Improved cardiac function following hormonal therapy in brain dead pigs: relevance to organ donation.
Cryobiology 1987;24:1-10.

27. Novitzky D, Cooper DK. Results of hormonal therapy in human brain-dead potential organ donors. Transplant Proc. 1988 (5 Suppl 7):59-62.

28. Rabanal JM, Amado JA, Quesada A, Solares G, Diaz J, Vazquez A. Related Study of thyroid function in the organ donor during brain death. Rev Esp Anestesiol Reanim 1992;39:306-8

29. Powner DJ, Hendrich A, Nyhuis A, Strate R. Changes in serum catecholamine levels in patients who are brain dead. J Heart Lung Transplant 1992;11:1046-53

30. Sanchez Miret JI, Perez Llorens JC, Araiz Burdio JJ, Lopez Puerta JJ, Homs Gimeno C, Millastre Benito A. Situación hormonal en la muerte cerebral. Med Intensiva 1993;17:341-5.

31. Meyers CH, D'Amico TA, Peterseim DS, Jayawant AM, Steenbergen C, Sabiston DC Jr et al. Effects of triiodothyronine and vasopressin on cardiac function and myocardial blood flow after brain death. J Heart Lung Transplant. 1993;12:68-79.

32. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, Babcock WD, D'Alessandro A, Dec GW et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations. Circulation. 2002;106:836-41.

33. Schwartz I, Bird S, Lotz Z, Innes CR, Hickman R The influence of thyroid hormone replacement in a porcine brain death model. Transplantation 1993;55:474-6.

34. Szabo G, Hackert T, Sebening C, Vahl CF, Hagl S. Modulation of coronary pwefusion pressure can reverse cardiac dysfunction after brain death. Ann Thorac Surg 1999;67:18-25.

35. Matesanz R, Valentín M. Cardiac transplantation in Spain. Have we reached our peak?. Rev Esp Cardiol 2006;59:193-6.

36. Chamorro C, Romera MA, Silva JA, Valdivia M, Ortega A. Can heart donation exclusion factors be overcome. Rev Esp Cardiol 2006;59:232-7.

37. Zaroff JG, Babcock WD, Shiboski, Solinger LL, Rosengard BR. Temporal changes in lef ventricular systolic function in heart donors: results of serial echocardiography. J Heart Lung Transplant 2003;22:383-8.

38. Powner DJ, Hernandez M. A review of thyroid hormone administration during adult donor care. Prog Transplant 2005;15:202-7

ANEXOS.

Tabla 1. Categorías para la evaluación de la literatura.

Niveles	Tipo de Evidencia.
1	Resultados de estudios prospectivos, aleatorizados, controlados y doble ciego o Meta análisis.
2	Resultados de estudios prospectivos, aleatorizados, controlados.
3	Resultados de estudios no aleatorizados, de cohortes.
4	Resultados de estudios no aleatorizados, retrospectivo, de cohortes.
5	Resultado de series de casos.
6	Recomendaciones basadas en opiniones de expertos.

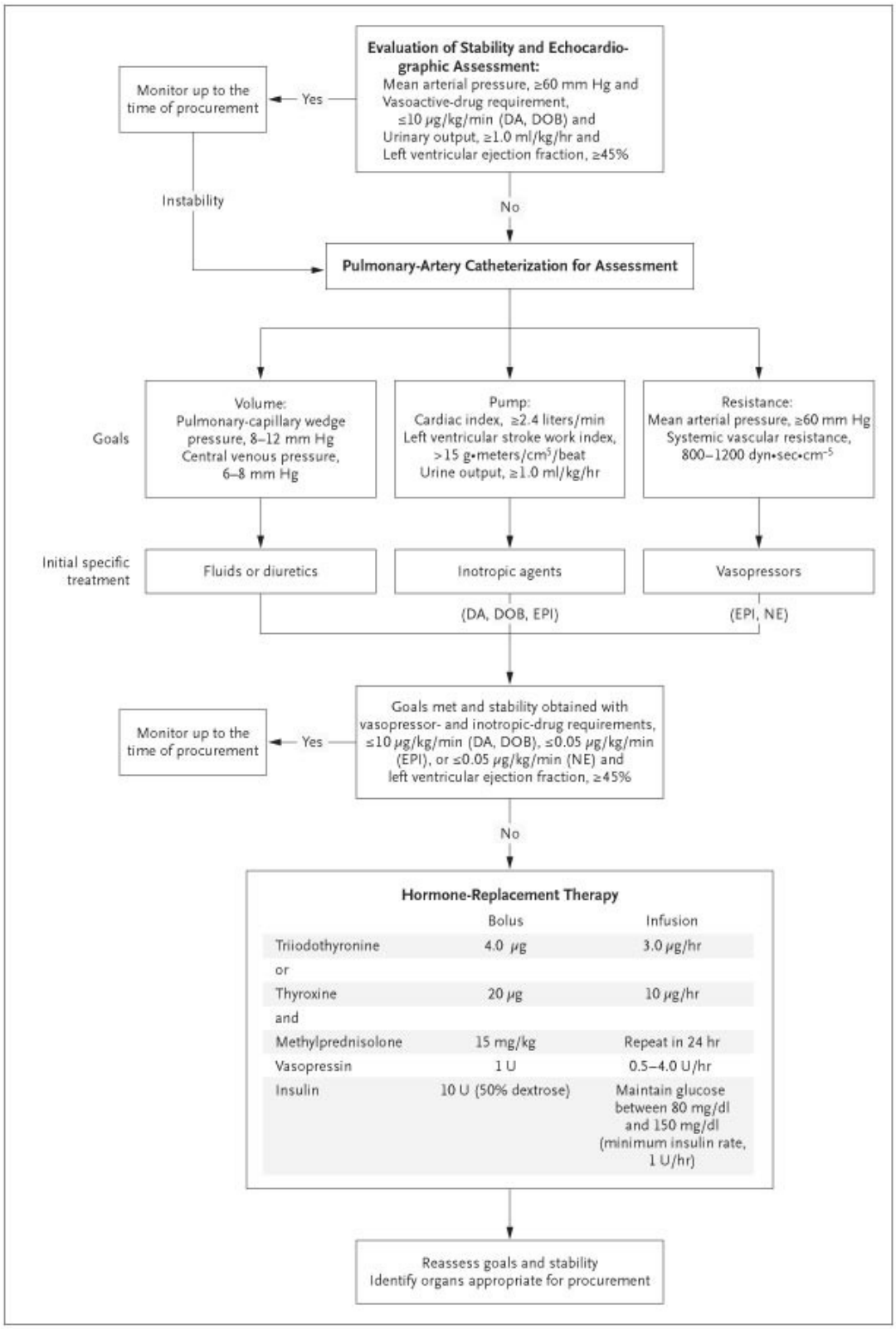
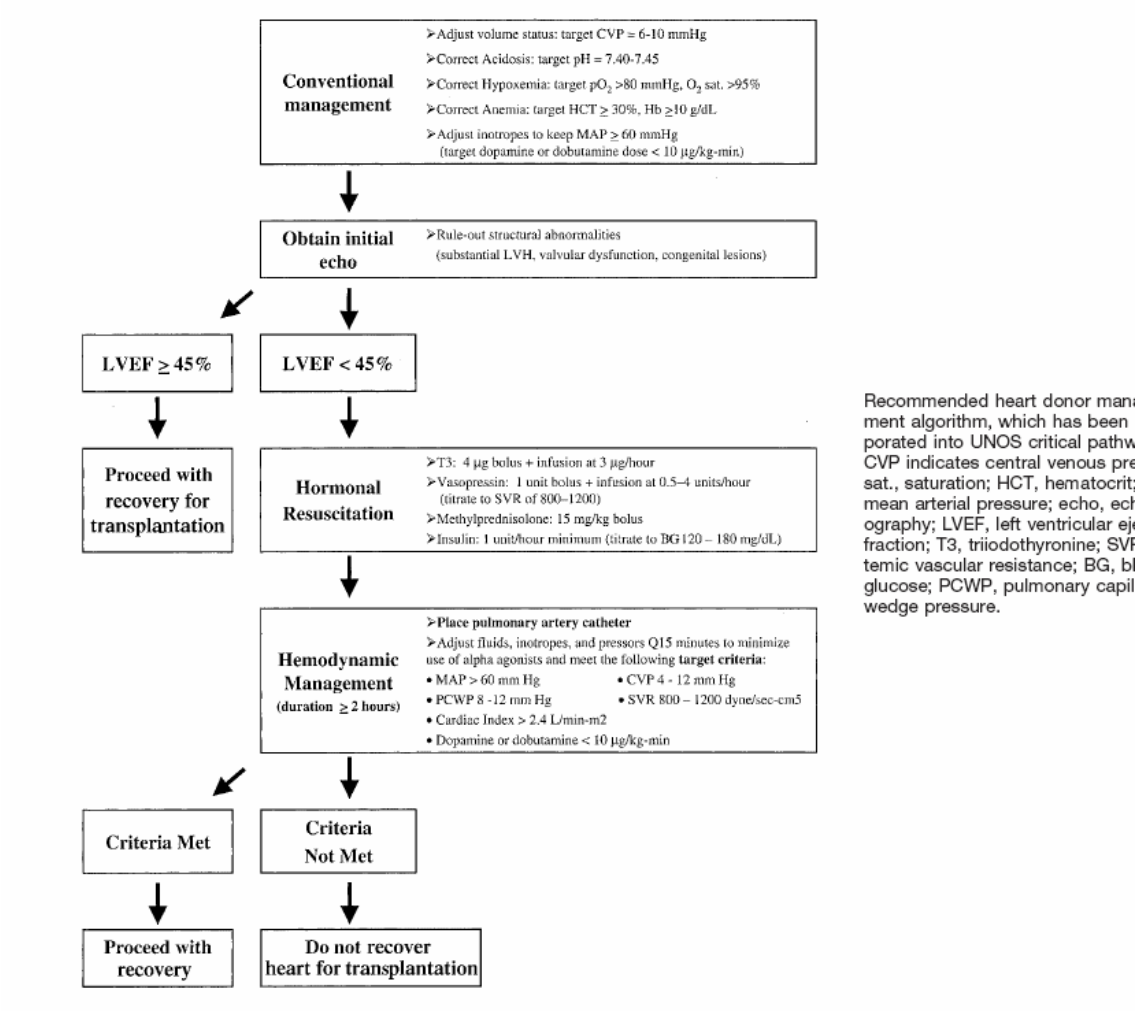


FIGURA 1. ALGORITMO DEL MANEJO DEL DONANTE.



Recommended heart donor mana
ment algorithm, which has been
porated into UNOS critical pathw
CVP indicates central venous pre
sat., saturation; HCT, hematocrit;
mean arterial pressure; echo, ech
ography; LVEF, left ventricular ej
fraction; T3, triiodothyronine; SVR
temic vascular resistance; BG, bl
glucose; PCWP, pulmonary capil
wedge pressure.

FIGURA 2. RECOMENDACIONES DE LA UNOS