HORMONO-MODULACION DEL DONANTE DE ORGANOS.

¿SON UTILES LOS ESTEROIDES?

Tesina: Dr. Juan Carlos Michelena

Coordinador Nacional de Trasplantes.

República de Cuba

Tutor: Dr. Carlos Chamorro Jambrina.

Coordinador de Trasplantes.

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

INTRODUCCIÓN

Durante la muerte encefálica (ME) se producen una serie de trastornos hemodinámicos, hormonales e inflamatorios que pueden alterar o dañar irreversiblemente la función de los diferentes órganos. En unos casos, estos cambios pueden impedir el aprovechamiento del órgano severamente dañado y en otros, las alteraciones producidas pueden favorecer la aparición de fenómenos de rechazo en el receptor (1). El proceso de mantenimiento del donante de órganos es fundamental para impedir, aminorar o incluso revertir estas alteraciones (2). Diferentes sociedades científicas han publicado recomendaciones de manejo del donante de órganos (3-5). Muchas de ellas están dirigidas, específicamente, al mantenimiento del donante de órganos intratorácicos, ya que el corazón y el pulmón son los órganos más afectados durante la instauración de la muerte encefálica. Sólo entre un 10% a un 20% de los donantes llegan a donar el pulmón o el corazón. Las estrategias de aumento en la donación de órganos intratorácicos consisten en liberalizar los criterios de selección o intentar recuperar órganos que en la primera valoración son considerados no útiles. Dentro de las recomendaciones promulgadas para recuperar órganos “no válidos” destaca el concepto de la hormono-modulación. La administración de hormonas tiroideas, vasopresina y esteroides podría aumentar la cantidad y la calidad de los órganos intratorácicos extraídos (6-8). Recientemente, una revisión de nuestro grupo (9), así como la de otros autores (10), muestra la escasa evidencia científica en la que se soporta la administración de hormonas tiroideas. Diferentes Sociedades Científicas así como el Grupo de Trabajo de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y

de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias (SEMICYUC) recomiendan la administración de 15 mg/Kg de metil-prednisolona en la estrategia de manejo del donante pulmonar (11). El objetivo de este trabajo es la revisión de los trabajos publicados sobre el uso y utilidad de los esteroides en el manejo del donante de órganos.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión bibliográfica de los estudios publicados sobre el empleo de esteroides en el manejo de donante de órganos. Los trabajos fueron obtenidos de la base electrónica de datos MEDLINE/PubMed con las búsquedas aisladas o combinadas: “steroids and brain death”. “steroids and organ donor management”, “steroids and organ donor treatment”, “steroid and organ procurement”, “steroids and lung donor” “brain death and organ dysfunction”, “organ donor and hormonal therapy” and “organ donor management”. En los trabajos seleccionados se revisó la bibliografía para identificar estudios clínicos o experimentales que pudieran aportar o clarificar aspectos importantes.

RESULTADOS

Sólo 2 estudios clínicos publicados valoran específicamente el uso de esteroides en el manejo del donante de órganos, ambos en el seno del tratamiento del donante pulmonar.

Follette y col., en 1998, publicaron un estudio retrospectivo sobre la repercusión del uso de altas dosis de metil-prednisolona (15 mg/Kg) en el potencial donante pulmonar (12). Los autores revisaron y compararon de forma retrospectiva la repercusión de la administración de esteroides en la oxigenación, valorada por el cociente pO2/FIO2, en 80 potenciales donantes de pulmón. El grupo control fue una serie contemporánea de 38 potenciales donantes de pulmón en los que no se administró este fármaco. La decisión de tratar o no con esteroides fue discrecional por el coordinador hospitalario de trasplantes y se realizó a las 16 ± 1 horas tras el enclavamiento cerebral, los donantes estuvieron una media de 16 ± 1 horas bajo la influencia de este tratamiento. Los potenciales donantes que no recibieron el fármaco presentaron durante su mantenimiento un descenso progresivo del cociente pO2/FIO2 (cambio de -34) y en los tratados se observó un ascenso (+16), estos cambios mostraron significación estadística, p=0.012. Sólo el 8% de los no tratados llegaron a donar los pulmones versus el 31% de los tratados, p=0.005. Los autores concluyeron acerca de la utilidad del uso de esteroides en este tipo de donantes.

El segundo estudió publicado fue por Venkateswaran y col. en el año 2008 (13). El estudio es prospectivo, aleatorizado, comparativo y ciego sobre la utilidad de la administración de T3 o de esteroides en los potenciales donantes

de órganos intratorácicos. Los autores aleatorizan de forma ciega a 4 grupos de tratamiento; sólo T3 (17 donantes), sólo esteroides, 1gr de metil-prednisolona (MP) (15 donantes), T3 y MP (14 donantes) y placebo (14 donantes). Además, todos estos donantes fueron manejados por un personal específico de acuerdo a un estricto protocolo de monitorización y tratamiento, consistente en monitorización hemodinámica con catéteres de Swan-Ganz y PiCCO, manejo adecuado del volumen intratorácico y del agua extrapulmonar, control y normalización de la presión venosa central (PVC), del gasto cardiaco (CO) y de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). Así mismo se realizaron frecuentes maniobras de aspiración de secreciones con broncoscopia precoz y a veces repetida, así como maniobras de reclutamiento. Además, los autores compararon los resultados de este protocolo con una serie contemporánea de potenciales donantes de órganos intratorácicos en los que por unas razones u otras no se pudieron incluir en el protocolo de estudio. El inicio del tratamiento activo se produjo a las 12.5 ± 8.1 horas del enclavamiento y fueron tratados una media 7 ± 1.2 horas.

Los autores no encontraron ninguna diferencia en cuanto a la función pulmonar en los tratados con T3, MP o placebo. En un análisis posterior los autores encontraron que los potenciales donantes tratados con MP, previamente a la extracción, tenían el agua intrapulmonar (ELWI) más baja que los no tratados. Los potenciales donantes incluidos en el protocolo activo de tratamiento donaron los pulmones de forma estadísticamente superior a los no incluidos, (43% vs 29%). Los autores concluyen que la administración de T3 y MP no afecta negativamente en el mantenimiento del donante intratorácico y que la

MP podría tener efectos beneficiosos al evitar el acúmulo de agua intra-alveolar.

Existe otro estudio publicado que apoya la tesis de administrar MP a los donantes potenciales de pulmón. McElhinney y col. Realizaron en el año 2001 un estudio retrospectivo para analizar los factores que pudieran haber influido en el potencial donante intratorácico para llegar a ser donante efectivo de pulmón (14). Entre los diferentes factores analizados, demográficos, clínicos, exploratorios y de manejo en 251 potenciales donantes, sólo 2 fueron significativos en el análisis multivariante: la existencia de una auscultación pulmonar normal (OR-2.1 [1.3–3.4], p=0.008) y el haber recibido metil-prednisolona en el mantenimiento (OR-3.0 [1.9–4.9], p<0.001). ´

La influencia del uso de esteroides en la contractilidad cardiaca del donante está contemplada en 2 estudios experimentales realizados por un mismo grupo. En 2005, Lyons y col, realizaron un estudio aleatorizado en cerdos sometidos a situación de muerte encefálica (15). Realizaron 3 grupos de tratamiento; un grupo control (5 casos), un grupo tratado con 15 mg/Kg de MP administrado 2 horas antes de la instauración de la ME (5 casos) y otro grupo tratado con MP 1 hora después de la ME (5 casos). Los autores demostraron que el uso de MP preservaba la función ventricular después de la ME, tanto de los parámetros de contracción como de relajación ventricular. La administración previa a la muerte encefálica se asoció a mejores parámetros hemodinámicos que la administración después de la ME. Estos mismos autores, 2 años después, demostraron en el mismo modelo experimental, que el uso de MP se asocia a un descenso de la liberación de mediadores pro-inflamatorios, en especial del TNFα, Il-6, así como de las moléculas de adhesión celular (ICAM-

1). Este descenso fue muy superior si el tratamiento esteroideo se inició antes del desarrollo de la ME (16).

La influencia de los esteroides en el funcionamiento renal tras la muerte encefálica sólo está contemplada en un estudio experimental. Pratschke y col realizaron en el 2001, un estudio sobre ratas sometidas a muerte encefálica (17). En 10 de ellas le administraron 10mg/Kg de MP en el mismo momento de la instauración de la ME y a otras 10 le administraron una substancia que bloquea la adhesión celular de los leucocitos (soluble P-selectin glycoprotein ligand (sPSGL), otras 12 no tratadas fueron el grupo control. La administración de ambos fármacos disminuyó la intensidad, valorada por estudio anatomopatológico, de la inflamación asociada a los fenómenos de isquemia-reperfusión, la incidencia de rechazo precoz, y la supervivencia del injerto.

DISCUSION

Los esteroides, en particular la administración de 15 mg/Kg de metilprednisolona, es recomendada por diferentes autores (18-22), y Sociedades Científicas (3,5), para el manejo del donante de órganos, en especial del donante de pulmón y de corazón inicialmente disfuncionantes. Recientemente el Grupo de Trabajo conjunto de la ONT y de la SEMICYUC ha recomendado la administración de este fármaco para el mantenimiento del donante de pulmón (11).

Sin embargo, como se demuestra en esta revisión, existen muy pocos estudios que demuestren irrefutablemente esta recomendación. El trabajo de Follete, publicado en 1999, es el primer trabajo en el que se sugiere que la administración de esteroides puede ser beneficiosa y es el estudio en el que se apoyan los diferentes autores para recomendar su utilización. Sin embargo, este estudio tiene muchos déficit metodológicos (12). Es de diseño retrospectivo y, probablemente, su mayor handicap es que la decisión de administrar esteroides fue discrecional por parte del coordinador de trasplantes. Tal vez esto implica un sesgo ya que el estudio puede identificar una serie de donantes en cuyo manejo estuvo un coordinador con mayor preocupación en el cuidado y en el tratamiento activo del potencial donante. Diferentes autores han demostrado que la incorporación de un protocolo estricto de mantenimiento, en el que se incluyen medidas de ventilación mecánica, broncoscopias, maniobras de reclutamiento alveolar y un estricto control del balance hídrico puede aumentar la donación pulmonar hasta en un 30% (13,23-25). Algunos de estos protocolos han incluido la administración de metil-prednisolona (13,24),

pero otros, en cambio, no administraron esteroides y tuvieron los mismos resultados (23,25).

Hasta el año 2008 no se ha publicado otro estudio que intente demostrar la utilidad de los esteroides. Sin embargo, Venkateswaran y col (13), en un estudio de mayor peso científico, prospectivo, aleatorizado, comparativo y ciego, no han confirmado los hallazgos de Follete y col. en la mejoría de la oxigenación. Sólo en un análisis post-hoc los autores han demostrado que los potenciales donantes de pulmón tratados con MP, tenían el agua intrapulmonar más baja que los no tratados y esto pudiera haber influido en la mayor tasa de donación pulmonar.

La utilidad de los esteroides en el donante de órganos se sostiene desde un punto de vista teórico. Durante la producción de la muerte encefálica, además de cambios hemodinámicos y hormonales, se produce una elevación de citoquinas proinflamatarios como el TNF-α, Il-1, Il-6 (Figura 1). Este medio inflamatorio puede dañar los órganos o inducir cambios inmunológicos celulares que producen la conocida mayor incidencia de fenómenos de rechazo en los receptores de órganos procedente de donantes en ME que de donantes vivo (26,27). El pulmón y el corazón son probablemente los órganos mas dañados desde el punto de vista funcional durante el desarrollo de la ME. Factores como la contusión pulmonar, el edema neurogénico, la broncoaspiración y el daño pulmonar o la neumonía asociada a la ventilación justifican que sólo uno de cada 5-6 donantes lo sea de pulmones. Además, como demostraron Fisher y col, los cambios inflamatorios producidos en la ME afectan de forma muy negativa al pulmón. Estos autores demostraron un aumento de la infiltración por neutrófilos y un incremento significativo de los

valores de IL-8 en el lavado broncoalveolar de los pulmones de fallecidos en situación de ME (28). Este hecho se puede asociar a una mayor incidencia de disfunción precoz del injerto y de mortalidad precoz en el receptor (29,30). Estos cambios también afectan negativamente al corazón, hígado, riñones e intestino. El corazón y el resto de órganos de los fallecidos en ME frecuentemente tiene cambios inflamatorios secundarios a una combinación de los fenómenos de isquemia-reperfusión y del medio inflamatorio que se produce en el seno de la muerte encefálica. La activación del sistema inmune aumenta la inmunogenicidad de los órganos, pudiendo provocar un aumento en la incidencia de rechazo precoz, así como afectar negativamente la supervivencia a medio y largo plazo del órgano trasplantado (31-36).

La administración de esteroides precozmente en la instauración de la muerte encefálica puede inhibir la liberación o prevenir las alteraciones que producen las citoquinas pro-inflamatorias, puede estabilizar las membranas celulares, reducir a la baja la expresión de las moléculas de adhesión e interferir la peroxidación lipídica que ocurre después de la isquemia (37,38). Kuekueck y col. demostraron que la administración de esteroides en el donante se asoció a un descenso significativo de las citoquinas inflamatorias tanto en suero como en los diferentes órganos extraídos (39). Estos efectos podrían disminuir la incidencia de fracaso precoz del injerto y la de episodios posteriores de rechazo. Un análisis retrospectivo realizado por la UNOS sobre 14616 trasplantados de riñón de cadáver demostró que la administración de esteroides en el donante provocó un descenso del 10% en la incidencia de la pérdida del injerto renal al año de su implante (40). Además, en el caso de los pulmones, la administración de esteroides podría aumentar el aclaramiento del

fluido alveolar, tal y como se sugiere en diferentes estudios experimentales (40,41) (Figura 2).

CONCLUSIONES

En resumen, la recomendación de uso de esteroides en el protocolo de manejo del donante de órganos, está basada en estudios descriptivos y retrospectivos. Sería recomendable la realización de estudios prospectivos y comparativos para demostrar la utilidad. Hasta la realización de estos estudios y conociendo la repercusión nociva en los órganos a trasplantar de la actividad inflamatoria asociada a la muerte encefálica, recomendamos la utilización, tan pronto como sea posible, de 15 mg/Kg de metilprednisolona en el donante de cualquier órgano. Sus potenciales efectos beneficiosos inmunomoduladores, así como su bajo coste económico y la ausencia de efectos adversos, pueden justificar esta recomendación.

BIBLIOGRAFIA

1. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Basker M, Cooper DK, Hancock WW, Tilney NL. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. Transplantation 1999;67:343-8.
2. Salim A, Martin M, Brown C, Belzberg H, Rhee P, Demetriades D. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. Am Surg. 2006;72:377-81.
3. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ, Greig PD, Brand T et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. CMAJ 2006;174:S13-32.
4. Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenaillon A. Management of brain-dead subjets for organ harvesting. Organ and tissues 2005;3:185-92.
5. 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, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. Circulation 2002;106:836-41.
6. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. Transplantation 2006;82:1396-401.
7. Salim A, Velmahos GC, Brown C, Belzberg H, Demetriades D. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. J Trauma 2005;58:991-4.

8. 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.
9. Falcon JA, Chamorro C, Peraza V, Michelena JC. Mitos o realidades con el uso de hormonas tiroideas en el manejo del donante de órganos. Rev Esp Trasp 2007;16:216-26.
10. Powner DJ, Hernandez M. A review of thyroid hormone administration during adult donor care. Prog Transplant 2005;15:202-7.
11. Organización Nacional de Trasplantes. Protocolo de manejo del donante torácico: Estrategias para mejorar el aprovechamiento de órganos . Documento de consenso 2006.
12. Follette DM, Rudich SM, Babcock WD. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. Heart Lung Transplant 1998;17:423-9.
13. Venkateswaran RV, Patchell VB, Wilson IC, Mascaro JG, Thompson RD, Quinn DW et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. Ann Thorac Surg 2008;85:278-86.
14. McElhinney DB, Khan JH, Babcock WD, Hall TS. Thoracic organ donor characteristics associated with successful lung procurement. Clin Transplant 2001;15:68-71.
15. Lyons JM, Pearl JM, McLean KM, Akhter SA, Wagner CJ, Pandalai PK et al. Glucocorticoid administration reduces cardiac dysfunction after brain death in pigs. J Heart Lung Transplant 2005;24:2249-54.
16. McLean KM, Duffy JY, Pandalai PK, Lyons JM, Bulcao CF, Wagner CJ et al. Glucocorticoids alter the balance between pro- and anti-

inflammatory mediators in the myocardium in a porcine model of brain death. J Heart Lung Transplant 2007;26:78-84.

17. Pratschke J, Kofla G, Wilhelm MJ, Vergopoulos A, Laskowski I, Shaw GD et al. Improvements in early behavior of rat kidney allografts after treatment of the brain-dead donor. Ann Surg 2001;234:732-40.
18. Kutsogiannis DJ, Pagliarello G, Doig C, Ross H, Shemie SD. Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. Can J Anaesth 2006;53:820-30.
19. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. Transplantation 2006;82:1396-401.
20. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. N Engl J Med 2005;351:2730-9.
21. de Perrot M, Snell GI, Babcock WD, Meyers BF, Patterson G, Hodges TN et al. Strategies to optimize the use of currently available lung donors. J Heart Lung Transplant 2004;23:1127-34
22. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. Transplantation 2003;75:1928-33
23. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, Macfarlane LM, Kotsimbos TC, Esmore DS, Snell GI. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:265-71.
24. Straznicka M, Follette DM, Eisner MD, Roberts PF, Menza RL, Babcock WD. Aggressive management of lung donors classified as unacceptable:

excellent recipient survival one year after transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:250-8.

25. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:710–716.
26. Takada M, Nadeau KC, Hancock WW, Mackenzie HS, Shaw GD, Waaga AM et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. Transplantation 1998;65:1533-42.
27. Lopau K, Mark J, Schramm L, Heidbreder E, Wanner C. Hormonal changes in brain death and immune activation in the donor. Transpl Int 2000; 13(suppl 1): S282–5.
28. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Burdick MD, Strieter RM, Dark JH et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. Lancet 1999;353:1412-3.
29. Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, Dark JH. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. Am J Transplant 2005;5(4 Pt 1):684-93.
30. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Haslett C, Strieter RM, Dark JH et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:259-65.
31. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, Taal M, Laskowski IA, Paz DM et al. Activation of proinflammatory mediators in heart transplants from brain-

dead donors: evidence from a model of chronic rat cardiac allograft rejection. Transplant Proc 2002;34:2359-60.

32. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, Taal M, Kusaka M, Hancock WW et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. Circulation 2000;102:2426-33.
33. Weiss S, Kotsch K, Francuski M, Reutzel-Selke A, Mantouvalou L, Klemz R et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. Am J Transplant 2007;7:1584-93.
34. Olinga P, van der Hoeven JA, Merema MT, Freund RL, Ploeg RJ, Groothuis GM. The influence of brain death on liver function. Liver Int 2005;25:109-16
35. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kusaka M, Beato F, Tullius SG et al. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. J Am Soc Nephrol 2001;12:2474-81.
36. Koudstaal LG, 't Hart NA, van den Berg A, Olinga P, van Goor H, Ploeg RJ et al. Brain death causes structural and inflammatory changes in donor intestine. Transplant Proc 2005;37:448-9
37. Dupont E, Schandene L, Denys C, Wybran J. Differential in vitro actions of cyclosporin, methylprednisolone, and 6-mercaptopurine: implications for drugs' influence on lymphocyte activation mechanisms. Clin Immunol Immunopathol 1986;40:422– 8.
38. Wan S, DeSmet JM, Antoine M, Goldman M, Vincent JL, LeClerc JL. Steroid administration in heart and heart-lung transplantation: is the timing adequate? Ann Thorac Surg 1996;61:674–8.

39. Kuecuek O, Mantouvalou L, Klemz R, Kotsch K, Volk HD, Jonas S et al. Significant reduction of proinflammatory cytokines by treatment of the brain-dead donor. Transplant Proc 2005;37:387-8.

40. McBride MA, Peters TG, Henderson JM, et al. Expanded donor study. UNOS Report to the Health Resources & Services Administration, 1997, pp. 17–34.

41. Folkesson HG, Norlin A, Wang Y, Abedinpour P, Matthay MA. Dexamethasone and thyroid hormone pre-treatment upregulate alveolar epithelial fluid clearance in adult rats. J Appl Physiol 2000;88:416–24.

42. Noda M, Suzuki S, Tsubochi H, Sugita M, Maeda S, Kobayashi S et al. Single dexamethasone injection increases alveolar fluid clearance in adult rats. Crit Care Med 2003;31:1183-9.

FIGURA 1

Cambios Fisiopatológicos que se producen en la membrana alveolo-capilar pulmonar (MACP), por la Muerte Encefálica (ME).

EP- Edema Pulmonar
PH- Presión Hidrostática

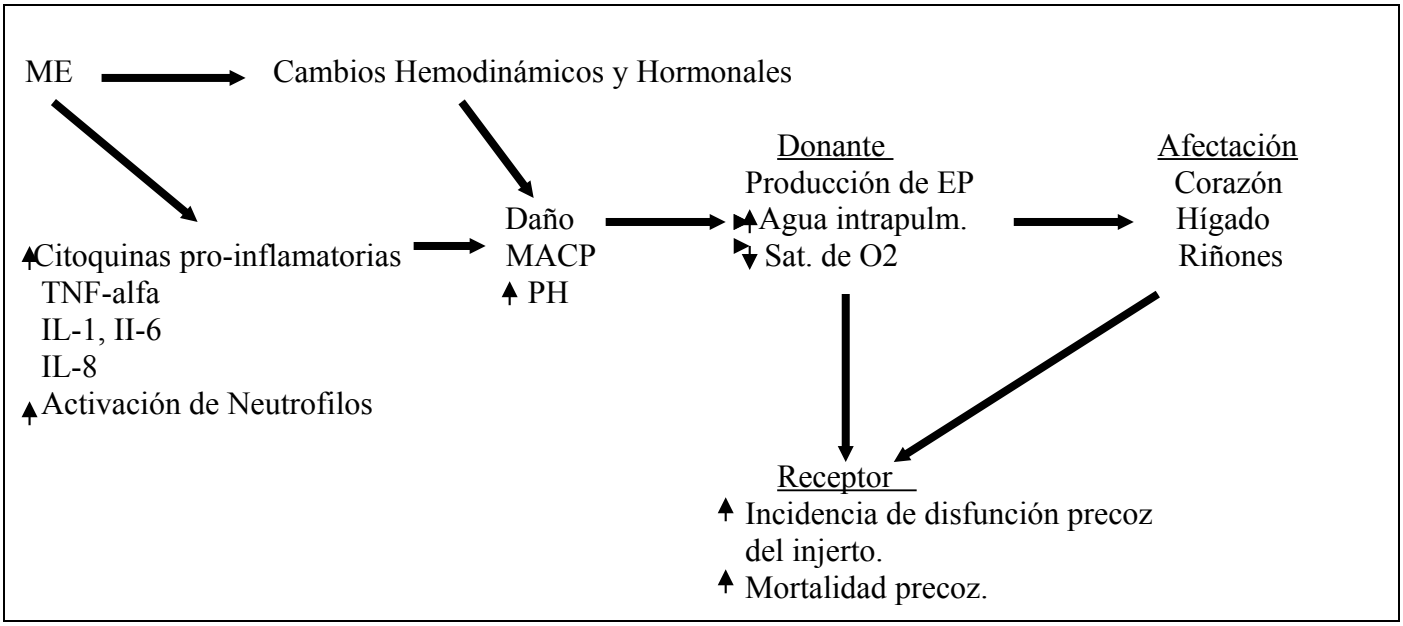


FIGURA 2

Ventajas teóricas de la administración de Metilprednisolona (MP)

