

TR A S P L A N T E   D E   O R G A N O S



A U T O R I D A D   N A C I O N A L   R E S P O N S A B L E

# COMISION de SELECCIÓN y MANTENIMIENTO del DONANTE de ÓRGANOS

## MANUAL

DICIEMBRE 2005

## “MUERTE HUMANA”

**“La muerte es la pérdida de la percepción  
y justamente por esto, una forma de no ser ”**

**EPICUREO**

Es una tendencia inherente a las ciencias (y en lo que nos atañe a la Ciencia Médica) intentar definir los distintos conceptos, fenómenos, procesos y parámetros que utiliza. Con frecuencia esta tendencia confronta con la imposibilidad de definir **conceptos de tipo universal**, los cuales por sus características no pueden ser definidos siguiendo la lógica clásica (una definición describe el campo en el que el concepto se halla inserto). No obstante la Ciencia Médica utiliza y aún mensura muchos de estos conceptos (ej. “tiempo”, “energía”) sin ser posible obtener una definición lógica de los mismos. Esto puede ser aplicado a dos conceptos en el tema que nos atañe: “vida” y “muerte”, ambos son tratados, y mensurados sin reparar en la definición de los mismos (ej. tasas de natalidad y mortalidad). A tal respecto, las generalmente declamadas “definiciones”, no lo son realmente desde el punto de vista conceptual, sino una enunciación de criterios o condiciones para declarar que tales eventos han ocurrido; podría reservarse el término “definición operativa” a tales efectos

Es sabido que el establecimiento de **criterios médicos** en la determinación de muerte se ha dado en los últimos siglos, en principio pautando o reglando **criterios de origen no médico** (ausencia de respiración, circulación, hipotermia, rigor y livor mortis, etc.) siendo la introducción de métodos instrumentales, bastante más reciente (con la invención del estetoscopio, por Laennec). La tendencia general es para este entonces la determinación de muerte en un sentido negativo, esto es: constatación de la ausencia de funciones llamadas **vitales**. En este sentido Virchow las enumeró como: respiratoria, cardiovascular, nerviosa y termoreguladora (siendo, en estas dos últimas, una de las primeras menciones de las funciones encefálicas como necesarias para considerar a una persona viva, y por ende su ausencia en el caso de la muerte).

Es en este siglo cuando la Ciencia Médica alcanza su patrimonio absoluto en la determinación de muerte ( explícitamente refrendado por el papa Pio XII). En forma paralela, el desarrollo de la misma introduce técnicas que permite suplir funciones consideradas, hasta entonces **vitales** (tecnicas de resucitación, circulación extracorporea, respiradores, etc.). El desarrollo de estas técnicas genera nuevos ámbitos, que luego devengarían en llamarse Unidades de Cuidados Intensivos. En estos nuevos ámbitos comienzan a reportarse pacientes con lesiones primarias encefálicas, que son **mantenidos** durante un tiempo variable con ARM, uso de inotrópicos, etc. A tal respecto constan los informes de Mollaret y Goullon, y el grupo neuroquirúrgico de Lyon, en los que se describen estas circunstancias como **“muerte del sistema nervioso central”** (año 1959). Instalado el debate en la comunidad médica, la Universidad de Harvard designa un comité que se expide en 1967 con un posicionamiento publicado en JAMA: “Irreversible coma: a new definition of death”.

Es importante remarcar estos hitos, aún cuando existen precedentes aislados (Cushing mantuvo un paciente con tales características por 24 hs. en 1900), dado que a partir de entonces la discusión de los criterios de muerte se restringe a especialidades más acotadas de la medicina, especialmente la Neurología y adicionalmente el Intensivismo (y aún la anestesiología). A partir de entonces surgen múltiples grupos de trabajo que proponen **criterios**, y se produce lo que podíamos llamar una **explosión terminológica**, las distintas corrientes en neurología comienzan a hablar de “muerte cerebral”, “muerte encefálica”, “muerte troncal”, “muerte neocortical” (y por supuesto muerte clásica) con la intención (presunta) de diferenciar sus criterios integrados en un protocolo que invalide a todos los precedentes o simultáneos.

Sin embargo existen entre estas distintas corrientes dos características paradigmáticas: coinciden en criterios **suficientes** para declarar la muerte, coinciden en que la constatación de estos criterios es equivalente a la muerte humana. Por tanto la adjetivación de la muerte no tiene sustento, en tanto y en cuanto quienes la afirman en bases neurológicas cualesquiera que sean, coinciden en que **es la única forma de muerte humana**. A pesar de que la terminología se ha instalado en los ámbitos médicos, y aún en la sociedad, sería deseable que volviéramos a hablar de solo una (sencillamente, o no tanto) **muerte**.

En lo que dimos por llamar definición operativa la controversia continúa en el terreno neurológico (y es natural que así lo sea porque ha sido materia de discusión a lo largo de la historia humana).

### **CONCLUSIONES:**

Actualmente la comunidad científica acepta como criterio suficiente de muerte aplicable al humano (y aún a todos los animales superiores) el cese irreversible de todas las funciones integradas a nivel encefálico, ocasionado por una lesión primariamente encefálica o secundario a un paro circulatorio (como sucede en la mayoría de los casos de “muerte natural”). Esto reafirma el concepto de que la muerte no ha cambiado, sino que han cambiado las circunstancias en que se produce y las formas de determinarla. Es importante acotar en este punto, que el criterio “suficiente” anteriormente expuesto, ha inspirado a la legislación Argentina sobre diagnóstico de muerte en la ley de trasplante (art.23 de la ley nacional 24.193) sin contraponerse con la legislación de base (Código Civil), dado que las actuales definiciones operativas de muerte no confrontan en punto alguno con el (amplio y previsor) concepto de “**muerte natural**” expresado por el Dr Velez Sarfield en el mismo.

## **I.- DONANTE de ORGANOS Y TEJIDOS**

### **Definición:**

Se define a un donante de órganos y tejidos a aquella persona que ha decidido donar sus órganos en vida (donante vivo) o para después de su muerte (donante cadavérico) para ser implantados a un receptor que padece una insuficiencia terminal de algún órgano o tejido. Puede ocurrir también que no lo haya manifestado y al fallecer es un donante presunto siendo su familia quien tiene la potestad de tomar la decisión final de entregar dichos órganos en donación.

### **1. TIPO DE DONANTES**

#### **Potencial Donante**

Persona fallecida que no presenta ninguna contraindicación médica ni legal para la donación de órganos y tejidos.

#### **Donante Vivo**

Persona que decide donar algún órgano doble o parte de un órgano en vida y puede ser relacionado o no parentalmente.

#### **Donante vivo relacionado**

Para realizar la donación debe estar relacionado parentalmente hasta 4º grado con el receptor. En estos casos se puede donar un riñón (órgano par), un segmento de hígado, un lóbulo pulmonar y ya existen casos descriptos de donación de partes de páncreas.

#### **Donante vivo no relacionado**

Es un donante no emparentado con el receptor que dona sus órganos sin recibir ningún tipo de compensación (donante altruista) o recibéndola, aún en forma encubierta. Es un procedimiento que se utiliza en algunos países. Un informe reciente de UNOS sobre trasplantes renales demostró mejor supervivencia que los órganos relacionados, en relación a la menor edad de los donantes. Sobre la donación altruista entre vivos no relacionados no debemos dejar de lado ningún precepto ético, no obstante en nuestro país no se acepta este tipo de donación, que es expresamente prohibida por la Ley 24.193, al igual que cualquier tipo de transacción entre los actores, basados en el concepto que la donación es un acto “altruista, gratuito y voluntario”. Aunque en otras partes del mundo basados en tradiciones filosóficas y éticas, pragmáticas y utilitaristas justifican que “si un ser humano tiene la capacidad de donar tiene por definición la capacidad para vender”. (“Trasplante de órganos. Medio siglo de reflexión ética”. D.Gracia, Nefrología, Vol XXI, Sup.4, 2001.)

#### **Donante Cadavérico**

Es aquel que se convierte en donante de órganos y tejidos una vez ocurrido su fallecimiento, sea este diagnosticado por Paro Cardíaco (Donante de órganos y Tejidos a

corazón Parado) o Bajo Criterios Neurológicos (Donante de órganos y Tejidos a Corazón Batiendo).

### **Donante real**

Se denomina así al donante al que se le ablaciona (extirpa mediante métodos quirúrgicos) uno o mas órganos irrigados, para ser implantados en un receptor adecuado.

### **Donante de Tejidos**

Es aquel donante al que se ablacionan sólo tejidos.

### **Donante efectivo**

Es el donante al que se le ablaciona uno o mas órganos irrigados con o sin tejidos, que son efectivamente implantados en un receptor, ya que no media ninguna contraindicación u objeción para el implante.

### **Donante monorgánico**

Es aquel donante real al que se ablaciona al menos un órgano irrigado, siendo ambos riñones considerados órganos únicos.

### **Donante multiorgánico**

Se denomina así al donante real al que se ablacionan más de un órgano irrigado (riñones, hígado, pulmones, corazón,páncreas, intestino) con o sin tejidos.

### **Donante Ideal**

Es un potencial donante de hasta 50 años, sin enfermedades previas, con función normal de cada uno de sus órganos, con menos de 24 hs. de internación y de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

### **Donante con criterios expandidos** ( donante marginal/donante subóptimo)

Es un potencial donante que reúne determinadas características subóptimas, como por ejemplo: edad, enfermedades previas relevantes (hipertensión arterial, diabetes, sobrepeso), problemas durante el mantenimiento, paro cardíaco recuperado o informes anatomopatológicos de una biopsia que considera al órgano subóptimo). Es convertido en donante real por necesidad o urgencia trasplantológica. El concepto clásico de donante marginal ha ido cambiando con el tiempo y hoy se acepta a un gran número de donantes que no están incluidos en los criterios tradicionales de aceptación. Considerando estos criterios hoy en día un alto porcentaje de los donantes podrían ser considerados “marginales”. Como se ha mencionado ya, esta denominación no es la más feliz, ya que presupone o transmite la sensación de un escaso beneficio. Lo cierto es que actualmente al ampliarse los criterios de aceptación de órganos se ha producido un gran beneficio para un gran número de receptores, lo que queda demostrado en la supervivencia y en el cambio de calidad de vida de los mismos y, a partir del concepto “*un perfil de donante para un perfil*

*de receptor*”, es que creemos que el término de “donantes con criterios de aceptación expandidos o aumentados” es el más correcto. Si bien en el caso de riñones subóptimos los datos de UNOS indican menor supervivencia de injertos de donantes de mayor edad (o muy corta edad), en los últimos años distintos programas, particularmente en España (Hospital 12 de Octubre de Madrid o el Hospital Clinic de Barcelona), en Italia (en Lazio, el Senior Kidney Donor Programme: SKDP) , el programa europeo Eurotransplant Senior Program: ESP y en Alemania el Old-for-Old, reacomodaron los perfiles de donante y receptor . Las asignaciones de aquellos con mas de 64 años a receptores de 64 años o más cobraron vigencia, incluso sin matching del HLA. Los tiempos de isquemia se acortaron: 7.3 +/- 3.0 horas, pero el matching era menor (4.2 +/- 2.1 mismatches). Sin embargo la supervivencia no difirió de los controles de mas de 60 años o más que recibieron riñones de donantes de menos de 65. Los pacientes del programa ESP no requirieron hospitalización prolongada :30.6 +/- 14.6 días versus 35.3 +/- 26.0 días. Las tasas de supervivencia a 3 años de los implantes acomodados por edad fueron tan buenas como la del match por HLA. Una mayor flexibilidad y creatividad parece ser necesaria para aumentar el número de trasplantes. En marzo de 1996 se introdujo el nuevo sistema de asignación de riñones cadavéricos: “Eurotransplant (ET) Kidney Allocation System (KAS)” como primera organización europea de intercambio internacional para reducir el promedio y el máximo de los tiempos de espera y permitir que aquellos con fenotipos raros de HLA o combinaciones recibiesen ofertas mejores, balancear el intercambio entre los países participantes y finalmente intentar optimizar la supervivencia de los implantes. Los pacientes añosos y altamente sensibilizados integran programas especiales como el ET Senior Program y el Acceptable Mismatch Program, respectivamente. Los riñones son ofrecidos al pool y se asignan según el matching de HLA, probabilidad de mismatch, tiempo de espera, distancia desde el centro donante y balance entre países participantes en el ET.

## **2. DONANTE DE ORGANOS Y TEJIDOS A CORAZÓN PARADO**

El potencial donante que padece una detención cardiocirculatoria (paro o parada cardíaca) que no presenta criterios de exclusión como donante puede ser donante de órganos. Es el denominado “Donante de órganos a Corazón Parado” (DOCP) y también donante de tejidos no directamente irrigados como córneas, válvulas cardíacas, piel y tejido musculoesquelético. Existe ya suficiente experiencia mundial en el trasplante de órganos provenientes de DOCPs, sobre todo riñones, aunque no tan vasta con hígado, pulmón, páncreas o islotes pancreáticos. En la actualidad corresponden a 1 a 10 % del total de donantes y en algunos centros llegan al 30/40% del pool total. Según las estadísticas de la Organización Nacional de Trasplante de España, en 2004 correspondieron al 2 % aproximadamente del total de donantes reales. En Europa las cifras van desde 1-2 % al 10 % en algunos centros de Suiza. En el año 2004 en los Estados Unidos de Norteamérica se incrementó 49% la procuración de órganos de donantes a corazón parado, alcanzando el 1% en el Centro Médico Universitario de Pittsburg. En Argentina no existe en la actualidad ningún protocolo ni documento de consenso sobre el tema.

En el intento de aumentar el pool de donantes de órganos, desde hace varios años se ha dirigido la mirada hacia el donante que fallece en parada cardíaca teniendo en cuenta que se han mejorado las técnicas quirúrgicas, los métodos de preservación, los líquidos de perfusión y en los conocimientos inmunológicos. Desde los años 80 varios modelos y

protocolos se pusieron en marcha a nivel mundial, y si bien se desarrollaron de forma muy diversa y errática, existen hoy programas con distintos protocolos, pero con resultados similares que, según las series publicadas, no se diferencia de los resultados obtenidos en trasplantes de riñones provenientes de donantes en ME.

Fueron necesarias varias reuniones de consenso para poder alcanzar una posición clara en cuanto a los DOCP. En 1995 en Maastricht además de varias consideraciones éticas se clasificaron los DOCP, tal como se muestra mas abajo. (Tabla 1)

**Tabla 1**

<b>Categorías de Maastricht para donantes a corazón parado</b>	
<b>I</b>	Ingresó fallecido al Htal.
<b>II</b>	Fallecido luego de Resuscitación infructuosa
<b>III</b> (controlado)	Esperando la parada cardíaca en UTI en pacientes con lesión neurológica grave e irreversible
<b>IV</b> (controlado)	Parada cardíaca en un sujeto en muerte encefálica previa a la extracción de órganos

Los criterios de inclusión son más estrictos, manteniéndose las exclusiones generales en cuanto a las enfermedades infecciosas, neoplásicas y sistémicas con repercusión visceral, habiendo protocolos para cada órgano en particular. (Tabla 2)

**Tabla 2**

<b>CRITERIOS ESPECIFICOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN EN DOCP</b>
Edad Máxima 55 años
PCR presenciada, siendo ideal tener la hora mas fidedigna posible
Causa de muerte conocida o sospechada
Ausencia de lesiones toracoabdominales que comporten sangrado masivo
Tiempo entre PCR y RCP A no mayor a 15 minutos
Criterios generales de exclusión de donantes de órganos. Neoplasias, sepsis, HIV, infecciones víricas activas, etc.

En relación a los resultados postrasplante de estos órganos considerados como órganos marginales, las publicaciones de los últimos dos años muestran cifras alentadoras en cuanto a la sobrevida del injerto, que podría ser mayor que la de órganos provenientes de donantes a corazón batiente. Aunque la mayoría de los injertos muestran retraso de

función, ésta se recupera en pocas semanas y además no tiene incidencia en la evolución posterior. M. Weber y colaboradores, (Departamento de Cirugía y Trasplante y División de Nefrología del Hospital Universitario de Zurich, Suiza); publicaron en 2002 un estudio retrospectivo donde se comparó la evolución de riñones trasplantados provenientes de donantes en asistolia con la de un grupo de implantes provenientes de donantes a corazón batiente. De 1133 riñones trasplantados entre enero de 1985 y marzo de 2000, 122 (10.8%) fueron obtenidos de DOCP. La evolución de los injertos en 122 receptores fué comparada con 122 receptores de riñones provenientes de donantes a corazón batiente (DOCB). No se hallaron diferencias significativas en las características de los receptores de ambos grupos. Observaron un alto porcentaje de retraso de función: 48.4% en riñones de DOCP vs. 23.8% ( $P < 0.001$ ) en aquellos provenientes de DOCB. Sin embargo a largo plazo la sobrevida del injerto fue similar en los dos grupos. A 10 años la sobrevida es del 78.7% en órganos de DOCP y de 76.7% en órganos de DOCB. Concluyen que si bien se observa mayor incidencia de retardo de función en los riñones provenientes de DOCP, no tiene incidencia en la sobrevida posterior del injerto. A las mismas conclusiones llegan J. Arias-Díaz et al. (Departamento de Cirugía del Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España) en un artículo publicado en 2004. La incidencia de retardo de función fue del 63.9% en DOCP vs. 20.4% DOCB con una sobrevida a los 7 años del 93.3% vs. 86.5 % respectivamente.

Sánchez-Fruntuoso et al (Dpto. de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid y Servicio de Nefrología del Hospital Regional Carlos Haya, Málaga, España) concluyen en una publicación reciente (2004) que los riñones provenientes de DOCP no deben ser considerados órganos marginales o subóptimos, luego de comparar la evolución de 83 riñones trasplantados provenientes de DOCP de toda España.

La publicación de M. Nishikido et al (Dpto. de Urología de la Escuela Universitaria de Medicina de Nagasaki, Centro Médico universitario de Nagasaki y otros hospitales de Japón) del 2004, en donde evalúan la evolución de 120 riñones implantados entre 1983 y 2003 provenientes de DOCP arriba a similares conclusiones.

La experiencia con la utilización de hígados de DOCP no exhibe los mismos resultados que con los riñones, ya que los tiempos de isquemia y sobre todo de by pass son un inconveniente en relación a la cantidad de órganos válidos obtenidos. La ablación debe realizarse siempre en normotermia ya que cuando se utiliza la hipotermia en la técnicas de preservación, los órganos presentan una peor función de síntesis, mayor citolisis y mas complicaciones biliares frente a órganos obtenidos de donantes en ME.

A partir de los trabajos de Stig Steen y el buen resultado del trasplante unipulmonar, en 2001 se inició en España un estudio clínico experimental para valorar la viabilidad de los pulmones dentro del programa de DOCP. Durante 8 meses se estudiaron 30 pulmones extraídos post PC y siguiendo un protocolo de enfriamiento se evidenció la eficacia del procedimiento tanto a nivel macroscópico/histológico como funcional por lo que en noviembre de 2002 se realizó el primer trasplante bipulmonar con órganos provenientes de un DOCP, iniciándose así un programa con buenos resultados preliminares. A fines de 2004 se realizaron 13 trasplantes de pulmón de DOCP (11 bipulmonares y 2 unipulmonares). Tres fallecieron, pero los otros 10 llevan una vida normal e independiente de oxigenoterapia.

### **3. DONANTE DE ÓRGANOS A CORAZÓN BATIENTE**

Cuando ha ocurrido la muerte bajo criterios neurológicos (muerte encefálica) todos los órganos del cuerpo menos el cerebro y el tronco encefálico continúan irrigados por que se mantiene la función de bomba cardíaca. Al estar aún profundos están en condiciones de ser extraídos (ablacionados) y transplantados a un paciente que presenta una insuficiencia orgánica terminal (receptor). Por lo tanto el sujeto sea hombre o mujer, que por criterios médicos y legales (ley 24.193) es un cadáver, puede donar órganos profundos y tejidos, constituyéndose en donante de órganos a corazón batiente (DOCB).

## **II. - DETECCIÓN DEL POTENCIAL DONANTE**

El médico frente al paciente con daño neurológico grave tiene la obligación de ofrecerle la mejor atención a través de todas las posibilidades del neurointensivismo, pero si el paciente evoluciona hacia la muerte encefálica, tiene una doble obligación frente a la familia y la sociedad. A la familia debe ofrecerle la oportunidad de decidir sobre la donación de órganos, como una oportunidad de darle sentido al sinsentido de la muerte. A la sociedad de ofrecerle los mejores órganos y tejidos para su implante.

Desde el momento en que se diagnostica la muerte encefálica (ME) los cuidados del enfermo se transforman en medidas de mantenimiento de un Potencial Donante (PD) de órganos, si no hay contraindicaciones médicas o legales para la donación, con lo que el esfuerzo puesto en el tratamiento de la lesión cerebral pasa a centrarse en el mantenimiento de los órganos. Si la ME no es diagnosticada es imposible iniciar el proceso de donación.

En nuestro país desde setiembre de 2003 está en vigencia el “Programa Federal de Procuración de Organos y Tejidos”, al que han adherido todas las provincias y entre otros contiene un protocolo de seguimiento de pacientes que ingresan a Unidades de Terapia Intensiva con lesión neurológica y Score de Glasgow de 7 o menos, quienes pueden evolucionar a ME y convertirse en potenciales donantes. Con este programa en el curso de los últimos dos años (a setiembre de 2005) se llevan registrados mas de 8.000 pacientes y la procuración de órganos aumentó un 67 % desde 2002 al 31/12/2004.

La escala clínica de Glasgow nació en un servicio de neurocirugía en la década del 70, sus autores G Teasdale y B Jennet la publicaron en la revista The Lancet con el título de: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-4 y la hicieron famosa rápidamente por su sencillez y reproducibilidad. Un reciente trabajo cooperativo francés (Senouci et al) efectuado en 54 hospitales y 79 ICUs tomó como referencia el score de Glasgow de menos de 8 para la identificación de la muerte encefálica en pacientes admitidos en coma grave (severo)

Algunos estudios han establecido que el 47 % los pacientes en coma con puntajes de escala de Glasgow de 6-8, persisten en coma a las 2 semanas o mueren y en aquellos con puntaje de 3-5, el 85% persiste en coma o muere a las 2 semanas.

Si bien existen variables neurológicas que no se contemplan en esta simple escala, ésta ha resistido el paso del tiempo y como veremos luego, las repercusiones originadas por

traumatismos, que representan buena parte de las causas de muerte encefálica, se reflejan bien, a través de la escala de Glasgow. La utilización de la misma permite anticiparse a la muerte encefálica e iniciar el soporte de los fenómenos hemodinámicos asociados y sus consecuencias. (Tabla 3)

Tabla 3

Escala de Glasgow (puntuación ó score)		
Apertura ocular	Mejor Respuesta verbal	Mejor Respuesta motora
Espontánea 4	Orientada 5	Obedece órdenes 6
Al hablarle 3	Confusa 4	Localiza el dolor 5
Al dolor 2	Palabras inapropiadas 3	Retirada ante el dolor 4
Ninguna 1	Sonidos incomprensibles 2	Flexora ante el dolor 3
Mínimo 3	Ninguna 1	Extensora ante el dolor 2
Máximo 15		Ninguna 1

### Lesiones que con mayor frecuencia conducen a la Muerte Encefálica

En el 9º congreso mundial de Terapia Intensiva llevado a cabo en Buenos Aires en 2005, (9<sup>th</sup> Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine) la presentación argentina titulada Glasgow 7 Surveillance Program: Epidemiology and Outcome in Argentinean Intensive Care Units no solo obtuvo el primer premio para trabajos de investigación clínica si no que fue la primera casuística a gran escala que develó las causas de coma en las unidades de terapia intensiva en la Argentina.

De 5561 casos ingresados a protocolo en 91 hospitales bajo programa durante el período comprendido entre el 01/09/03 al 31/01/04 la etiología de coma que motivó las admisiones con mayor frecuencia en las UTIs resultó el **accidente cerebrovascular (43%)** seguido por el **traumatismo craneoencefálico (32%)**, la **encefalopatía anóxica (9%)**, los tumores cerebrales (4%) y misceláneas (11%) identificadas como otras causas.

En la tabla 4 se exponen las etiologías y sub categorías según la evolución. La tasa de sobrevida del coma resultó 28% y la de mortalidad 72%, correspondiendo en el 32% a muerte encefálica y en el 40% a parada cardíaca. Esto significa que el **56%** de los pacientes evoluciona al **paro cardíaco** y el **44%** a **muerte encefálica**.

De acuerdo a la etiología, los portadores de heridas encefálicas por arma de fuego o con hemorragia cerebral (hemorragia subaracnoidea y hematoma intracerebral) tienen menos probabilidades de sobrevivir (12% y 17% respectivamente).

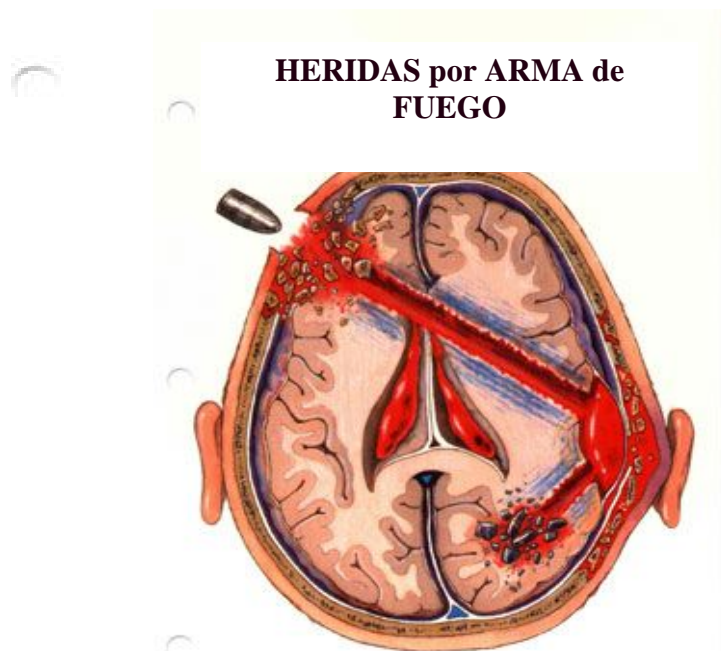
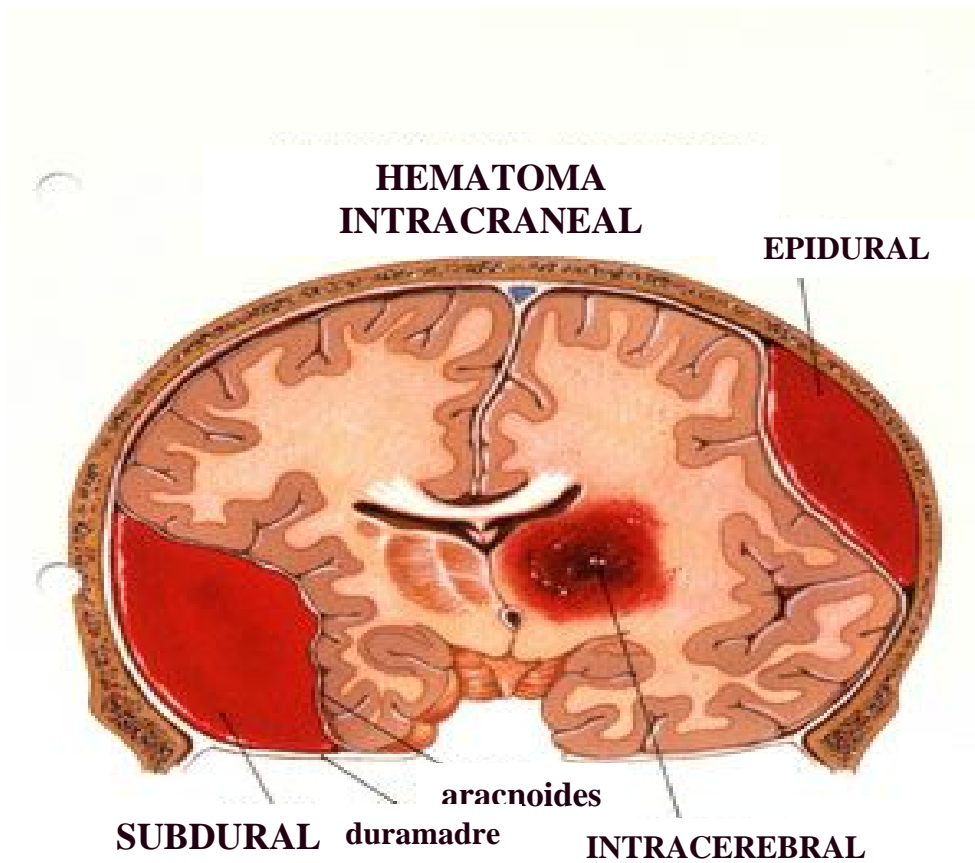
Cuando se discrimina la evolución de acuerdo a la etiología, edad y sexo, los pacientes de sexo masculino entre 20 y 29 años con herida por arma de fuego son los que van a la muerte encefálica con mayor frecuencia y aquellos con encefalopatía anóxica sin importar edad o sexo desarrollan parada cardíaca.

Aquellos pacientes en coma estructural dan cuenta en promedio del 9% de las admisiones en las ICUs (rango 3% a 18%), del 12% de las muertes (rango 4% a 24%) y del 3% de todas las muertes en el hospital (rango 1% a 5%).

**Tabla 4**  
***Evolución según etiología***

Etiología	Alta (%)	Parada Cardíaca (%)	Muerte encefálica (%)
Traumatismo craneano por accidente de tránsito	44%	30%	26%
Heridas encefálicas por arma de fuego	12%	27%	61%
Traumatismo craneano por caída	39%	34%	27%
Otros Traumatismos craneanos	45%	31%	24%
Accidente vascular encefálico	25%	52%	23%
Hemorragia Intracerebral	17%	45%	38%
Hemorragia Subaracnoidea	17%	35%	48%
Encefalopatía Anóxica	28%	50%	22%
Tumores Cerebrales / Misceláneas	23% / 31%	41% / 51%	36% / 18%
Total	28%	40%	32%

**Lesiones que con mayor frecuencia conducen a la Muerte Encefálica**



### **III. - MUERTE ENCEFÁLICA (ME) CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

#### **Diagnóstico de Muerte bajo Criterios Neurológicos**

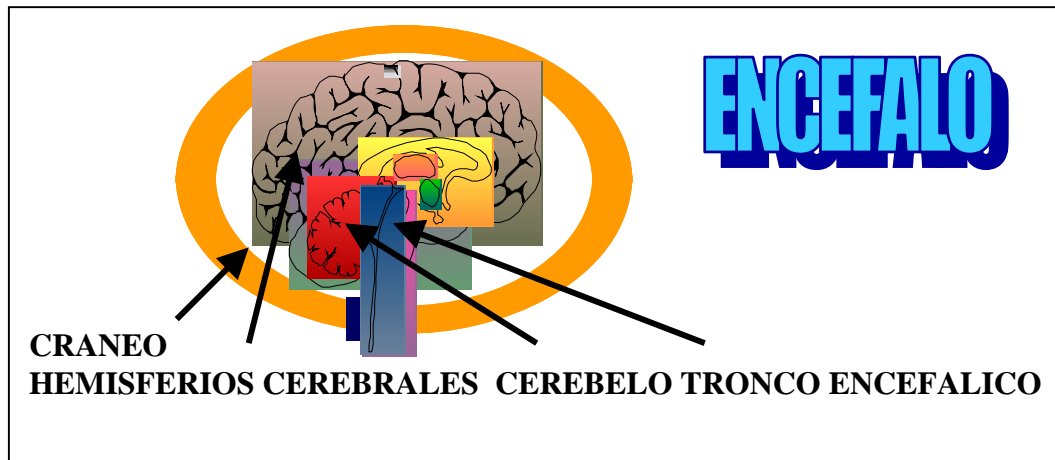
El tema del diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos (Muerte Encefálica) surge en medicina a partir de la segunda mitad de este siglo, luego del desarrollo de las modernas unidades de cuidados intensivos y sus procedimientos de sostén vital: apoyo respiratorio (mediante respiradores o ventiladores mecánicos) y hemodinámico (uso de drogas inotrópicas), posibilitando a los médicos mantener artificialmente el funcionamiento de los órganos del cuerpo humano luego de la destrucción completa e irreversible de las estructuras encefálicas (cerebro y tronco cerebral). Se reconoció así una nueva forma de definir la muerte, basada en la determinación de la pérdida irreversible de las funciones del encéfalo, que fue rápidamente aceptada por la comunidad científica, extendiéndose luego su aceptación a la sociedad en general y a sus estatutos legales. Este nuevo concepto de muerte fue entonces equiparado con el tradicional, es decir: el cese irreversible de las funciones cardio-respiratorias, tanto desde el punto de vista médico, como legal y ético-religioso.

A partir de estos cambios, se hizo necesario establecer normatizaciones para definir con absoluta precisión esta situación, determinándose el primer grupo de criterios en 1968 (criterios de Harvard). Posteriormente fueron publicadas las dos normatizaciones sobre el diagnóstico de muerte que cuentan con mayor aceptación universal en el presente y que son: el Código del Reino Unido para el Diagnóstico de Muerte Encefálica (1976) y las Guías de la Comisión Presidencial de los EE.UU. para el Diagnóstico de Muerte (1981).

En nuestro país, la primera norma legal que incluyó la aceptación de la Muerte Encefálica como la muerte de la persona fue la Ley 21.541 (1977), modificada posteriormente, en este aspecto, por la Ley 23.464 (1987) y finalmente por la Ley 24.193 (1993); reglamentada por el Decreto del Poder Ejecutivo N° 512 del año 1995. La misma se encuentra en vigencia actualmente y como sabemos, en sus **artículos 23 y 24** se establecen las bases para el diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos. Debemos aclarar que si bien esta última Ley, como las anteriores, está referida al trasplante de órganos, lo establecido en ella en relación con el diagnóstico y determinación de la muerte de una persona tiene aplicación jurídica general, ya que no existe otra mención al respecto en nuestro cuerpo legal.

El punto d) del Artículo 23 de la Ley que rige en la actualidad otorga al I.N.C.U.C.A.I. el carácter de organismo asesor del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación sobre el particular. Cumpliendo con esta tarea, en el Instituto se elaboró en 1993 un “Protocolo de Diagnóstico de Muerte Encefálica” que fuera aprobado por el Ministerio de Salud y Acción Social en su Resolución N° 97 del año 1994. En función de sus contenidos y teniendo en cuenta los avances de las ciencias médicas, en el Instituto, continuando con la tarea de asesoramiento del Ministerio en este tópico, se consideró necesaria su actualización permanente. Se decidió la creación de una Comisión Asesora del Directorio sobre el diagnóstico de Muerte, la cual fue integrada con reconocidas autoridades nacionales en la materia, además de especialistas del propio Instituto. Esta Comisión

Asesora Honoraria sesionó desde el 12 de diciembre de 1995, avanzando paulatinamente en la elaboración de un nuevo Protocolo de Diagnóstico de Muerte bajo Criterios Neurológicos. En los primeros meses de 1997, con el consenso de los integrantes de la Comisión, el mismo fue finalizado, avalado por el Directorio de la Institución y aprobado por el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación a través de la Resolución 34/98 del 20 de marzo de 1998. Entra en vigencia el 26 de marzo de 1998 a partir de su publicación en el N° 28.865 del Boletín Oficial.



### **Ley 24.193 - Definición de la Muerte**

El diagnóstico clínico de la muerte es una de las pocas situaciones de la medicina en que un diagnóstico médico está expresado en una ley, la 24.193, desde 1993.

El artículo 23° de la ley 24.193 dice: “El fallecimiento de una persona se considerará tal cuando se verifiquen de modo acumulativo los siguientes signos, que deberán persistir ininterrumpidamente seis (6) horas después de su constatación conjunta:

- Ausencia irreversible de respuesta cerebral, con pérdida absoluta de conciencia;
- Ausencia de respiración espontánea;
- Ausencia de reflejos cefálicos y constatación de pupilas fijas no reactivas;
- Inactividad encefálica corroborada por medios técnicos y/o instrumentales adecuados a las diversas situaciones clínicas, cuya nómina será periódicamente actualizada por el Ministerio de Salud y Acción Social con el asesoramiento del Instituto Nacional Central Unico Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI).

La verificación de los signos referidos en el inciso d) no será necesaria en caso de paro cardio-respiratorio total e irreversible.”

El artículo 24° de la misma ley expresa: “A los efectos del artículo anterior, la certificación del fallecimiento deberá ser suscripta por dos (2) médicos, entre los que figurará por lo menos un neurólogo o neurocirujano. Ninguno de ellos será el médico o integrará el equipo que realice ablaciones o implantes de órganos del fallecido. La hora del fallecimiento será aquella en que por primera vez se constataron los signos previstos en el artículo 23°.”

La obligatoriedad de la denuncia se explicita en el artículo siguiente, el artículo 26°: “Todo médico que mediante comprobaciones idóneas tomare conocimiento de la verificación en un paciente de los signos descriptos en el artículo 23°, está obligado a denunciar el hecho al director o persona a cargo del establecimiento, y ambos deberán notificarlo en forma inmediata a la autoridad de contralor jurisdiccional o nacional, siendo solidariamente responsables por la omisión de dicha notificación”.

### **PROTOCOLO "DIAGNÓSTICO DE MUERTE BAJO CRITERIOS NEUROLÓGICOS (MUERTE ENCEFÁLICA)**

El presente Protocolo constituye una guía de procedimientos y especificaciones para ser utilizada por los médicos intervinientes, ante la presunción del fallecimiento (bajo criterios neurológicos) de una persona cuyas funciones cardiorespiratorias estén siendo sostenidas por medidas terapéuticas, en unidades de cuidado médico intensivo.

#### **A. Requisitos de Inclusión en el Protocolo de Diagnóstico de Muerte Bajo Criterios Neurológicos**

En esta sección se definen las condiciones que deben cumplimentarse para dar inicio a los procedimientos y acciones tendientes a confirmar o descartar el diagnóstico de Muerte Encefálica.

- 1) Se requiere para el uso de este protocolo que la causa que produce el coma y determina el daño estructural encefálico sea **conocida**, tenga magnitud suficiente y esté debidamente documentada.
- 2) Se requiere un tiempo de evolución adecuado. En los casos de lesiones encefálicas primarias, se exigen al menos **3 (tres) horas** de asistencia respiratoria mecánica obligada para iniciar la evaluación neurológica en los sujetos de 6 (seis) o más años de edad, y al menos **6 (seis) horas** en los menores de dicha edad. En los casos de daño difuso secundario del encéfalo se exigen al menos **12 (doce) horas** desde el inicio del coma apneico para comenzar la evaluación a partir de los 6 (seis) años de edad y **24 (venticuatro) horas** en los menores de dicha edad.
- 3) Se requiere verificar que el paciente **no** se encuentre bajo el efecto de **drogas depresoras** del sistema nervioso central en niveles tóxicos. Esta situación especial (paciente intoxicado con drogas depresoras del sistema nervioso central) se considera en particular en el punto V 5 de este protocolo.

- 4) Se requiere constatar la ausencia del efecto de **drogas bloqueantes neuromusculares**.
- 5) Se requiere una temperatura rectal igual o superior a los **32°C** (treinta y dos grados centígrados).
- 6) Se requiere descartar la presencia de severos **disturbios metabólicos o endócrinos**.
- 7) Se requiere ante de iniciar el protocolo de diagnóstico: una tensión arterial sistólica igual o superior a **90 (noventa) mmHg**, o una tensión arterial media igual o superior a **60 (sesenta) mmHg** en adultos, así como valores equivalentes, de acuerdo a los percentilos, en lactantes y niños.
- 8) Se excluyen para el uso de este protocolo los menores de **7 (siete) días** de vida en los recién nacidos de término. En los recién nacidos de pretérmino se utilizará la edad corregida de acuerdo a la edad gestacional, debiendo ésta equiparar los 7 (siete) días de vida del recién nacido de término para ser incluidos en este protocolo.
- 9) Se **excluyen** así mismo para el uso de este protocolo los **niños anencefálicos**.

## **B. El Examen Neurológico en el Diagnóstico de Muerte Bajo Criterios Neurológicos**

En esta sección se describen los hallazgos que el examen clínico-neurológico debe reunir para ser compatible con el diagnóstico de Muerte Encefálica.

En el Anexo se describirá la metodología a emplear para llevar a cabo el examen con el fin de certificar este diagnóstico.

Debe demostrarse:

**1- Coma profundo con ausencia de toda respuesta** de origen encefálico ante cualquier tipo de estímulo.

Se recuerda que la presencia de reflejos de origen espinal no invalida el diagnóstico de Muerte Encefálica.

### **2- Abolición de los reflejos de tronco encefálico:**

- a- Pupilas en posición intermedia o midriáticas, arreactivas a la luz.
- b- Ausencia de sensibilidad y respuesta motora facial:
  - Reflejo corneano abolido.
  - Reflejo mandibular abolido.
  - Ausencia de mueca de dolor ante estímulos nociceptivos.
- c- Ausencia de movimientos oculares espontáneos y reflejos:
  - Reflejos oculocefálicos sin respuesta.
  - Reflejos oculovestibulares sin respuesta.
- d- Reflejos bulbares abolidos:
  - Reflejo tusígeno abolido.
  - Reflejo nauseoso abolido.

- Reflejo deglutorio abolido.

3- **Apnea definitiva:** Ausencia de movimientos respiratorios durante el test de oxigenación apneica (conforme al procedimiento especificado en el ANEXO).

### **III - Repetición del Examen Neurológico.**

Se debe demostrar la persistencia de los hallazgos del examen durante un período adecuado de tiempo, para lo cual debe realizarse una nueva evaluación que arroje los mismos resultados, cumpliendo siempre con los prerrequisitos establecidos en el punto I de este protocolo.

El intervalo de tiempo entre las dos evaluaciones debe ser como mínimo de **6 (seis) horas** en los adultos.

En los niños en cambio el intervalo entre las dos evaluaciones debe ser mayor, a saber:

1- Entre los 7 (siete) y 60 (sesenta) días de edad: El intervalo entre las dos evaluaciones deberá ser de al menos **48 (cuarenta y ocho) horas**.

2- Entre los 2 (dos) meses de edad y hasta cumplir 1 (un) año: El intervalo entre las dos evaluaciones deberá ser de al menos **24 (veinticuatro) horas**.

3- Desde 1 (un) año cumplido y hasta cumplir los 6 (seis) años: El intervalo entre las dos evaluaciones deberá ser de al menos **12 (doce) horas**.

4- Para niños de 6 (seis) o más años, el intervalo es el mismo que para los adultos: **6 (seis) horas**.

(Las edades mencionadas se aplicarán al recién nacido de término. En el recién nacido de pretérmino deberá considerarse la edad corregida).

### **IV - Métodos Instrumentales Actuales de Diagnóstico de Muerte Bajo Criterios Neurológicos**

En esta sección se establecen los métodos instrumentales que pueden utilizarse para certificar la "inactividad encefálica" conforme al artículo 23 de la Ley N° 24.193. Se establecen además cuáles son los hallazgos compatibles con el diagnóstico de Muerte Encefálica en estos estudios. Se determina también en qué situaciones estos estudios deben ser repetidos y cuándo pueden ser obtenidos una única vez.

#### **1- Métodos Electrofisiológicos:**

##### **1.1- Electroencefalograma. (EEG)**

Este estudio sólo será válido para certificar la Muerte Encefálica si es realizado cumpliendo los parámetros técnicos definidos en el Anexo. Su resultado debe mostrar el llamado "Silencio Bioeléctrico Cerebral", que se define como "**ausencia de actividad electroencefalográfica mayor a los 2 (dos)  $\mu$ v de amplitud**, cuando es registrado por pares de electrodos en el cuero cabelludo con una distancia interelectrodo de 10 (diez) cm o más y una impedancia adecuada de los mismos".

##### **1.2- Potenciales Evocados Multimodales.**

##### **1.2.1- Potenciales Evocados Somatosensitivos.**

Este estudio debe mostrar, para ser compatible con el diagnóstico de Muerte Encefálica, la ausencia de respuesta cortical en forma bilateral al estimular, por ejemplo el nervio mediano en la muñeca, con preservación de las respuestas extracraneanas (del plexo braquial y de la médula cervical ).

### 1.2.2- Potenciales Evocados Auditivos de tronco cerebral.

Este estudio debe mostrar para ser compatible con el diagnóstico de Muerte Encefálica, la ausencia de toda onda posterior a la onda II bilateralmente. La presencia de onda III o cualquiera otra posterior, uni o bilateralmente, indica la persistencia de actividad neural en el tronco encefálico, descartando el diagnóstico de Muerte Encefálica.

### 1.2.3- Potenciales Evocados Visuales con electroretinograma.

El resultado compatible con el diagnóstico de Muerte Encefálica, es la ausencia de respuesta occipital al estimular cada ojo, con preservación de la respuesta retiniana en el electroretinograma.

## **Repeticón de los Estudios Electrofisiológicos:**

**El diagnóstico de Muerte Encefálica es un diagnóstico eminentemente clínico.** En el marco de este protocolo, en los sujetos adultos y en los niños a partir de los 6 (seis) años de edad, cuando todos los ítems del examen neurológico hayan sido cumplimentados, tanto en la evaluación inicial como en su repetición, los estudios confirmatorios electrofisiológicos no requieren ser repetidos, bastando ser realizados una única vez . En cambio, deberán ser repetidos con cada evaluación en los menores de 6 (seis) años y, a cualquier edad, cuando en el examen neurológico no se hubiera podido cumplimentar algún punto particular del mismo.

## **2- Métodos que Estudian el Flujo Sanguíneo Encefálico:**

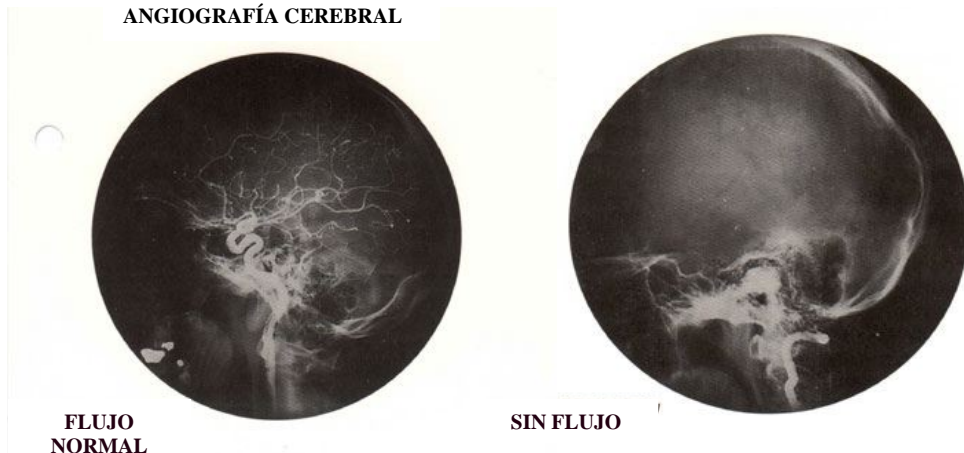
### 2.1- Arteriografía de los cuatro vasos cerebrales.

Este estudio, para ser compatible con el diagnóstico de Muerte Encefálica, debe mostrar la ausencia de circulación intracraneana. El hallazgo habitual, es la detención de la columna de contraste intraarterial a nivel de la base del cráneo en el sistema carotídeo y en el vertebral.

La Arteria Carótida Externa se opacifica normalmente y el Seno Longitudinal Superior puede visualizarse tardíamente.

## **MUERTE ENCEFALICA - ANGIOGRAFIA**

### **ANGIOGRAFÍA CEREBRAL**



## 2.2- Ecodoppler transcraneal.

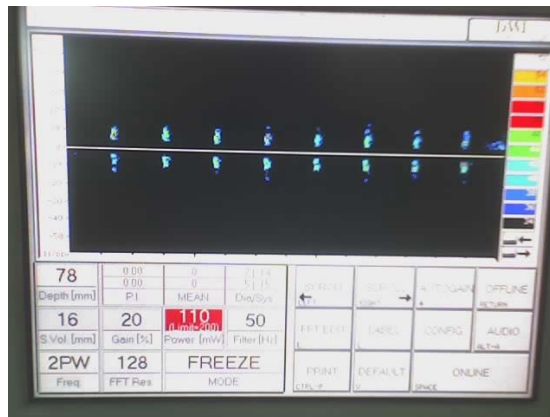
Los hallazgos compatibles con el diagnóstico de Muerte Encefálica son:

- a- Espiga sistólica pequeña en la sístole precoz sin flujo diastólico.
- b- Espiga sistólica precoz con flujo diastólico invertido (flujo reverberante).

La ausencia inicial de señal doppler no puede ser interpretada como confirmatorio del diagnóstico.



Basilar: Espigas sistólicas

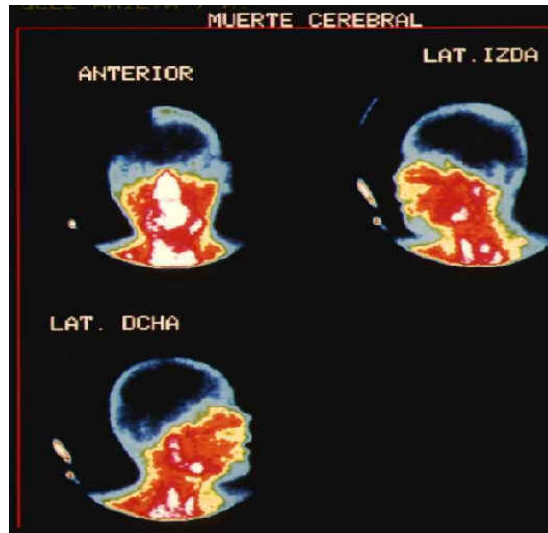


Silviana derecha: Espigas sistólicas

## 2.3- Angiografía cerebral radioisotópica.

Este estudio, para el diagnóstico de Muerte Encefálica, debe ser realizado con radioisótopos difusibles (como el 99mTc-HM-PAO) que permiten detectar también el flujo en el territorio arterial posterior (vertebrobasilar).

El resultado compatible con el diagnóstico que nos ocupa, es la ausencia completa de captación del trazador, a nivel de los hemisferios cerebrales y de la fosa posterior (fenómeno del “cráneo vacío”), tanto en la fase inicial (angiogramagráfica), como en la fase de captación parenquimatosa.



**Repetición de los estudios que miden flujo sanguíneo cerebral:**

La utilización de alguno de estos estudios, cuando sus resultados son concluyentes, permite una sola constatación instrumental, no necesitando ser repetidos.

**V - Situaciones Especiales**

**1- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):**

La imposibilidad de verificar la ausencia completa de función del tronco cerebral en esta condición mediante la prueba de apnea, obliga a realizar el diagnóstico de Muerte Encefálica con el resto del examen clínico-neurológico y la utilización como métodos instrumentales de:

a) EEG y Potenciales Evocados Auditivos de Tronco y Somatosensitivos.

O bien:

b) Un estudio del flujo sanguíneo encefálico de los establecidos en la sección IV 2 de este protocolo.

Pudiendo ser elegida cualquiera de las dos alternativas en forma indistinta, de acuerdo a las posibilidades operativas.

Esto también será aplicable a toda otra situación en la cual no sea posible la realización de la prueba de apnea.

**2- Destrucción Bilateral de Estructuras Oculares:**

En esta situación, para corroborar el diagnóstico de Muerte Encefálica, se utilizarán los puntos del examen clínico-neurológico que puedan realizarse y como método instrumental deberá emplearse alguno de los estudios del flujo sanguíneo encefálico establecidos en la sección IV 2 de este protocolo.

**3- Destrucción del peñasco y/o rotura timpánica bilateral:**

El diagnóstico de Muerte Encefálica se realizará con el examen clínico-neurológico (exceptuando las pruebas oculo-vestibulares) y la constatación instrumental a través de:

a) EEG y Potenciales Evocados Somatosensitivos y Visuales.

O bien:

b) Un estudio del flujo sanguíneo encefálico de los establecidos en la sección IV 2.

Pudiendo ser elegida cualquiera de las dos alternativas en forma indistinta, de acuerdo a las posibilidades operativas.

#### **4- Hipoxia Cerebral Difusa:**

Cuando la causa del cuadro patológico que conduce a la situación presuntiva de Muerte Encefálica sea una hipoxia o anoxia cerebral difusa de cualquier origen, la muerte no podrá ser declarada hasta tanto se hayan cumplido al menos 24 (veinticuatro) horas del inicio de la necesidad absoluta de asistencia respiratoria mecánica. Si por la edad del paciente correspondieran intervalos entre evaluaciones más prolongadas (según lo establecido en el punto III), estos serán respetados.

#### **5- Intoxicación con depresores del Sistema Nervioso Central:**

Dentro de las situaciones especiales indicadas en este apartado, los pacientes con daño estructural primario encefálico como causa del coma, que se encuentren bajo tratamiento con drogas depresoras del Sistema Nervioso Central en niveles tóxicos, constituyen un grupo particular.

En estos casos, sólo podrá diagnosticarse la Muerte Encefálica con la metodología habitual, luego de un tiempo de espera suficiente que asegure la metabolización del tóxico en cuestión. Resultan aquí de utilidad los dosajes séricos del nivel de las drogas.

Antes de transcurrido el tiempo de eliminación de las drogas, podrá diagnosticarse la Muerte Encefálica sólo en pacientes adultos y en los niños a partir de los 6 (seis) años de edad, si se demuestra la ausencia de circulación sanguínea intracraneana por medio de alguno de los estudios del flujo sanguíneo encefálico establecidos en la sección IV 2.

En este contexto cobran gran relevancia la realización previa de los estudios de Potenciales Evocados Auditivos de tronco cerebral y Somatosensitivos.

#### **6- Lesiones Infratentoriales:**

Cuando la causa del cuadro que conduce a la situación presuntiva de Muerte Encefálica sea una patología primaria encefálica infratentorial y la "inactividad encefálica" sea constatada por métodos neurofisiológicos, deberá elegirse el Electroencefalograma como método instrumental.

### **Procedimientos del Examen Neurológico:**

#### **Evaluación de la unión neuromuscular:**

Dado que casi todas las respuestas que provocan los procedimientos del examen neurológico están mediadas por la contracción del músculo estriado, se hace imprescindible asegurarse que el mecanismo contráctil sea normal. Para esto, se recomienda provocar alguna respuesta de liberación medular, como la respuesta al estímulo plantar o la obtención del reflejo idiomuscular en varios músculos del sujeto. En caso de duda, se debe estudiar la contracción muscular a través de la estimulación eléctrica del nervio periférico. Por este medio se obtiene en caso de que el mecanismo contráctil

esté preservado con un estímulo tetanizante de 5 (cinco) segundos de duración, la contracción sostenida del músculo en estudio.

### **Evaluación de los Reflejos de Tronco Encefálico:**

- **Reflejo Fotomotor:** Con luz ambiental tenue y ambos ojos cerrados, se procede a la apertura de cada ojo individualmente, siendo inmediatamente iluminado con una fuente de luz intensa. La pupila debe ser cuidadosamente observada durante un minuto para descartar respuestas lentas. Luego, se repite el procedimiento en el otro ojo. Si hubiera dudas sobre cualquier movimiento del iris, se debe observar el mismo con una lupa u otro medio de amplificación óptica.

- **Reflejo Corneal:** Cada córnea debe ser tocada con un hisopo de algodón o similar. Si no hay respuesta debe emplearse un estímulo más intenso, deslizando el estimulador a través de la cornea cuidando de no producir abrasión corneal. Deben observarse ambos ojos cada vez que se realiza la estimulación, con el fin de apreciar cualquier respuesta.

- **Respuesta al dolor en territorio craneal:** Se procede a realizar una firme presión con el pulgar sobre el punto supraorbitario, en el tercio interno del borde superior de la órbita de cada lado, observando si se produce cualquier respuesta, en particular mueca de dolor. También deben aplicarse estímulos dolorosos periféricos (compresión del lecho ungüal en los dedos de las manos u otros) y observar si se produce mueca o gesto facial alguno como respuesta. Se debe recordar que ante estos estímulos periféricos, pueden observarse respuestas espinales constituidas por movimientos simples o, a veces complejos, de los miembros o la musculatura axial del tronco, en un porcentaje significativo de sujetos en la situación de Muerte Encefálica y que éstos; al no indicar función de estructuras neurales intracraneales, no interfieren con el diagnóstico.

- **Reflejos oculocefálicos:** Se mantienen los ojos abiertos del sujeto y se realizan bruscos movimientos de rotación a cada lado, manteniendo la posición final en cada rotación un instante, observando los globos oculares. Si el Reflejo es negativo, los ojos se desplazan con la cabeza pero no realizan ningún movimiento dentro de la órbita. **Cualquier movimiento ocular excluye el diagnóstico de Muerte Encefálica.** Se pueden examinar tanto los movimientos oculares horizontales como los verticales.

Se recuerda que este Test, no debe realizarse en pacientes con columna cervical inestable.

- **Reflejos oculo vestibulares:** Con la cabeza en la línea media y levantada a 30°(treinta grados) de la horizontal, se introduce un catéter blando en el conducto auditivo externo y se procede a irrigarlo lenta y suavemente con, al menos, 60 (sesenta) ml de agua helada. Los ojos deben mantenerse abiertos para observar cuidadosamente cualquier movimiento de los mismos durante al menos un minuto, luego de finalizada la irrigación. Se esperan 2 (dos) minutos antes de repetir el test en el otro oído.

Antes de realizar esta prueba, debe observarse cada conducto auditivo externo con un otoscopio, a fin de asegurarse que la membrana timpánica esté sana y que el conducto no esté ocluido por cera o cualquier otro material. La prueba está contraindicada cuando, debido a una fractura de base del cráneo, hubiera otorraquia, otorragia o tejido cerebral en el conducto auditivo externo. Si se encuentra una perforación timpánica crónica, el test puede ser realizado utilizando aire frío como estímulo.

Recordamos que **cualquier movimiento ocular como respuesta a esta prueba, excluye el diagnóstico de Muerte Encefálica.**

- **Reflejo Nauseoso, Reflejo Deglutorio:** En los pacientes intubados, no debe producirse ningún movimiento faríngeo o del paladar ante la movilización del tubo endotraqueal, o ante el estímulo de la orofaringe de cada lado con un bajalenguas.

- **Reflejo Tusígeno:** Se estimula la carina con un catéter de aspiración bronquial introducido por el tubo endotraqueal o la traqueostomía, observando cuidadosamente al sujeto, para apreciar cualquier respuesta tusígena o cualquier movimiento del tórax o el diafragma.

### **Evaluación del reflejo respiratorio bulbar:**

Se procede a realizar el Test de Apnea, según se describe a continuación.

### **Test de Apnea**

Este test constituye la prueba más importante para evaluar la función del tronco encefálico, por lo tanto, es una **prueba imprescindible** para el diagnóstico de Muerte Encefálica, salvo en las circunstancias que se describen en la sección V 1 del protocolo como "Situaciones Especiales".

Para la utilización de este test en el contexto del diagnóstico de Muerte Encefálica, se debe tener en cuenta lo siguiente:

a) Para asegurar la presencia de apnea irreversible debe constatarse la ausencia de movimientos respiratorios, en pacientes no intoxicados, ni bajo el efecto de drogas bloqueantes neuromusculares, cuando el nivel de PaCO<sub>2</sub> alcance o supere el umbral de estimulación del centro respiratorio bulbar. Esto se consigue con seguridad cuando la PaCO<sub>2</sub> alcance o supere los **60 (sesenta) mmHg**. Si no se dispone de la determinación de los gases en sangre, la prueba podrá considerarse válida, cuando en pacientes normotérmicos, se completen **10 (diez) minutos** de desconexión del respirador, siempre y cuando se hubiera respetado estrictamente, la disminución del volumen minuto respiratorio, de la fase de preoxigenación del test.

b) La Prueba no tiene valor para diagnosticar la Muerte Encefálica en pacientes con patologías que provoquen la acumulación crónica de CO<sub>2</sub> (en especial la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).

### **Procedimiento**

#### **Prerrequisitos:**

a- Aceptable estado hemodinámico: Tensión Arterial Sistólica de 90 (noventa) mmHg o más, o Tensión Arterial Media de 60 (sesenta) mmHg o más.

b- Idealmente: temperatura corporal igual o mayor a 36.5 (treinta y seis punto cinco) °C.

c- Monitorización electrocardiográfica.

d- Monitorización de saturación de oxígeno.

e- Idealmente: disponibilidad para medir gases en sangre (con vía arterial accesible).

f- Gases basales: PaO<sub>2</sub>: 100 (cien) mmHg o más, o superior a 200 (doscientos) mmHg luego de la fase de preoxigenación. PaCO<sub>2</sub>: 40 (cuarenta) mmHg o más. Esto se obtiene en general, luego de la fase de preoxigenación, con reducción del volumen minuto respiratorio previo del paciente, o bien utilizando, para esta etapa de preoxigenación, una mezcla de 95 % (noventa y cinco) de O<sub>2</sub> con 5 (cinco) % de CO<sub>2</sub>.

### **1ª Etapa: Preoxigenación**

Mantener la asistencia respiratoria mecánica con disminución de la ventilación [al 60 (sesenta) % del Volumen Minuto del paciente] y asegurar la hiperoxigenación,  $FiO_2$  del 100 (cien) %, durante por lo menos 30 (treinta) minutos.

### **2ª Etapa: Apnea**

Desconexión del respirador y colocación de una cánula endotraqueal, a través de la cual se administra oxígeno puro, con un flujo de 6 (seis) lts/min.

Observación cuidadosa del paciente, para asegurar la ausencia total de movimientos respiratorios.

El tiempo de duración de la prueba será de 5 (cinco) a 8 (ocho) minutos, dependiendo del nivel de  $PaCO_2$  inicial, obteniéndose al final del tiempo, una muestra de sangre arterial para gases, luego de lo cual se reconecta el respirador.

En caso de no contar con la determinación de gases en sangre arterial, la Prueba deberá extenderse hasta transcurridos los 10 (diez) minutos de la desconexión.

Los tiempos y procedimientos son idénticos para niños y adultos.

### **Interrupción de la Prueba:**

Ante cualquier alteración hemodinámica severa, aparición de arritmias cardíacas importantes, o desaturación significativa de oxígeno, se debe interrumpir el Test reconectando el respirador, previo a obtener una muestra de sangre arterial para gases.

Ante la aparición de movimientos respiratorios, se reconecta el respirador.

### **Interpretación:**

La **Prueba** será considerada **negativa** descartando el diagnóstico de Muerte Encefálica, si aparecen movimientos respiratorios.

La **prueba** será considerada **positiva** a los fines del diagnóstico de Muerte Encefálica, cuando no aparezcan movimientos respiratorios y la  $PaCO_2$  final sea de **60 (sesenta) mmHg** o más, o su incremento sea igual o mayor a **20 (viente) mmHg** desde el nivel basal normal, cualquiera haya sido el tiempo de desconexión; o bien, cuando no disponiendo de la determinación de gases en sangre, se completaran **10 (diez) minutos** de desconexión, sin la aparición de movimientos respiratorios, en sujetos normotérmicos, y siempre que se haya respetado estrictamente la reducción del volumen minuto respiratorio de la fase de preoxigenación del Test.

Si al final de la prueba, la  $PaCO_2$  no llegó al nivel señalado, o si no se dispone de la medición de gases y no se completaron los 10 (diez) minutos de desconexión, el **resultado** es considerado **indeterminado, debiendo repetirse el Test**. El fracaso en su realización en un segundo intento obliga a considerar este caso como una "Situación Especial" y proceder según lo estipulado en el punto V1 del protocolo.

## **Especificaciones Técnicas para los Estudios Electrofisiológicos:**

### **Electroencefalograma (EEG)**

Se describen a continuación las especificaciones técnicas que deben cumplimentarse al realizar este estudio en el contexto del diagnóstico de Muerte bajo Criterios Neurológicos.

Las mismas deben estar documentadas en los trazados obtenidos. De no cumplirse estas condiciones técnicas, los estudios obtenidos no tienen valor a los fines del diagnóstico que nos ocupa.

Condiciones Técnicas:

1- Se deben utilizar como mínimo 8 (ocho) electrodos en el scalp, además del electrodo de tierra, cubriendo como mínimo las áreas frontales, centrales, temporales y occipitales, a fin de asegurarse que la ausencia de actividad bioeléctrica cerebral no sea un fenómeno focal.

2- La impedancia interelectrodo debe ser mayor de 100 (cien) ohms y menor de 10.000 (diez mil) ohms, a los fines de no distorsionar la señal ni disminuir artificialmente la amplitud de la misma. Pueden utilizarse electrodos de aguja para inserción que, aunque tienen mayor impedancia que los de contacto, aseguran valores similares para cada electrodo.

3- Se debe testear la integridad del sistema de registro en todo trazado que muestre ausencia de actividad bioeléctrica. Para esto, se tocan suavemente los electrodos para producir en el registro el artificio que asegure el adecuado funcionamiento del sistema.

4- La distancia interelectrodo debe ser amplia, al menos 10 (diez) cm., a fin de permitir el registro de señales de muy bajo voltaje que no son detectables por los montajes de uso clínico habitual. Se sugiere para los adultos el siguiente montaje: Fp1-C3; C3-O1; Fp2-C4; C4-O2; T3-Cz; Cz-T4; con un canal para electrocardiograma y otro para un par de electrodos no cefálicos (dorso de la mano). En los niños, cuando por el tamaño de la cabeza los montajes habituales no aseguren la distancia interelectrodo adecuada, se puede utilizar el siguiente montaje: Fp1-Fp2; F3-F4; C3-C4; P3-P4; O1-O2; F7-F8; T3-T4; T5-T6, o bien: Fp1-T3; T3-O1; Fp2-T4; T4-O2; P3-A2; P4-A1; con un canal para electrocardiograma y otro para un par de electrodos no cefálicos.

5- La amplificación debe ser aumentada hasta llegar a 2 (dos) o 2,5 (dos coma cinco)  $\mu\text{v}$  por milímetro durante la mayor parte del registro, el cual debe tener una duración de al menos 20 (veinte) minutos en los adultos y en los niños a partir de los 6 (seis) años, y de al menos 30 (treinta) minutos en los menores de 6 (seis) años. Debe incluir una adecuada calibración.

6- Se debe usar una constante de tiempo de 0.3 (tres décimas) o mayor, o un filtro de frecuencias bajas de no más de 1 (un) Hz, con el fin de no atenuar los potenciales lentos. El filtro de frecuencias rápidas no debe ser menor de 30 (treinta) Hz. Si es necesario, es aceptable usar un filtro para ruido de 50 (cincuenta) Hz.

7- Se deben utilizar, cuando sea necesario, técnicas de monitoreo de artificios, en especial de electrocardiograma y otros artificios del paciente o el ambiente.

8- El registro debe ser realizado por un Técnico en EEG, con experiencia en esta tarea en las unidades de terapia intensiva, quien debe trabajar bajo la supervisión de un Médico especialista en Neurología, adecuadamente capacitado en electroencefalografía.

9- Siempre que el resultado del estudio no sea concluyente, no se debe dudar en repetirlo en un intervalo de tiempo de, por ejemplo, 6 (seis) horas.

#### **IV.- FISIOPATOLOGÍA DE LA MUERTE ENCEFÁLICA**

Para poder realizar una terapéutica apropiada debemos comprender adecuadamente los fenómenos fisiopatológicos subyacentes al síndrome clínico de la muerte encefálica y en este sentido han ocurrido grandes progresos en el conocimiento bio-médico aplicables en este campo. Debemos tener en mente que se trata de procesos muy dinámicos que comprometen la circulación de todos los órganos de la economía e influyen aún sobre los procesos metabólicos dentro de los estrechos márgenes temporales en los que nos movemos en la procuración (tiempo entre el diagnóstico de la muerte encefálica, su confirmación y la ablación de órganos).

**MUERTE ENCEFÁLICA**  
**MUERTE ENCEFÁLICA**  
**PARO CIRCULATORIO CEREBRAL**  
**AUSENCIA de FUNCIONES**  
**MUERTE de CELULAS y TEJIDOS**  
**LIBERACION de PRODUCTOS con ACCION SISTEMICA**  
**al TORRENTE CIRCULATORIO**

La pérdida de la actividad neuronal hemisférica y del tronco encefálico observadas en la muerte encefálica, representa la culminación de una situación de isquemia progresiva rostrocaudal. Recientes estudios realizados en Grecia (Dimopoulou–Roussos, Neurology 2003) utilizaron a la proteína S-100b sérica como un marcador del daño neurológico que anticipa el daño irreversible. Esta proteína ligadora de calcio tiene su origen en los astrocitos y en las células de Schwann y parece tener una relevancia parecida a las enzimas cardíacas como indicadora de daño tisular. La vida media plasmática es de 2 horas aproximadamente luego de ser liberada al torrente sanguíneo y en los casos de traumatismo craneoencefálico resulta un marcador pronóstico de muerte encefálica con 75% de sensibilidad y 82% de especificidad, cuando se toma como punto de corte a valores mayores a 2 µg/L en sujetos con un score de Glasgow de 6 o menos, entre 1 a 6 horas posteriores a la lesión inicial. Su detección aún es restringida por su costo y el empleo de un ensayo inmunoluminométrico que utiliza dos anticuerpos monoclonales.

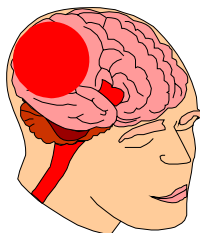
#### **Cambios Hemodinámicos asociados a Lesión Neurológica Grave y Muerte Encefálica**

En algunos servicios neuroquirúrgicos en los que se han estudiado los aspectos cardiovasculares y metabólicos en enfermos con lesión encefálica grave, se ha observado un patrón cardiovascular inicialmente hiperdinámico, que se correlaciona con valores elevados de catecolaminas plasmáticas como norepinefrina (Guy Clifton y cols).

La mayoría de las publicaciones clínicas coinciden con las investigaciones realizadas en el animal experimental en cuanto a que después de la tormenta de catecolaminas sobreviene un período de hipotensión y bajas resistencias vasculares.

En un número importante de casos, la lesión neurológica compromete severamente áreas hipotálamicas involucradas en la termorregulación y los pacientes pueden presentar hipotermia, aún antes de la apnea. Un grupo de pacientes en coma por daño estructural del

sistema nervioso central internados y en asistencia respiratoria mecánica en una UTI universitaria de Buenos Aires, que presentaban temperaturas centrales de alrededor de 31°C fue estudiado mediante el uso de catéteres de Swan-Ganz de 4 vías, determinándose el volumen minuto cardíaco por termodilución antes y después del recalentamiento. Se halló bajo volumen minuto cardíaco durante la hipotermia secundaria a daño encefálico grave, el que se incrementó durante el recalentamiento terapéutico, pero se asoció a un aumento de las presiones vasculares pulmonares. Como veremos luego debemos estar atentos y evitar la hipotermia, que suele ser frecuente y cuya presencia nos obliga al tratamiento porque es imprescindible para diagnosticar la muerte.



	<b>Hipotermia</b>	<b>Recalentamiento</b>
<b>Temperatura (°C)</b>	<b>31,55 ± 0,58</b>	<b>35,4 ± 0,22</b>
<b>Índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0,99 ± 0,07</b>	<b>1,84 ± 0,26 *</b>
<b>Presión pulmonar media (mm Hg)</b>	<b>9,83 ± 2,92</b>	<b>21,16 ± 4,76 *</b>
<b>Presión pulmonar sistólica (mm Hg)</b>	<b>14,55 ± 3,16</b>	<b>33 ± 6,72 *</b>
<b>Resistencia vascular pulmonar (dyn.seg.cm<sup>-5</sup>)</b>	<b>322 ± 132</b>	<b>400 ± 123</b>

**\* = p<0.05**

En el campo experimental los modelos animales de muerte encefálica se logran mediante la introducción de un balón inflable o de una sonda tipo Folley posicionada en forma subdural para promover hipertensión intracraneana aguda, seguida de lesión neurológica grave que conduce a la muerte. Sebening et al describen en perros una primera fase hiperdinámica aguda que duraría unos 15 minutos con taquicardia con o sin hipertensión, volumen minuto cardíaco aumentado y catecolaminas plasmáticas elevadas, seguida de una fase de re-estabilización, con hipotensión arterial y disminución de la contractilidad miocárdica, acompañada de disminución de catecolaminas, de las hormonas tiroideas T3 y T4, de la ACTH, cortisol y hormona antidiurética (vasopresina). La fase de bradicardia descrita para la hipertensión endocraneana subaguda o crónica (fenómeno de Cushing) suele ser breve o casi inexistente en el episodio experimental agudo de muerte encefálica. La situación de inestabilidad hemodinámica que acompaña a la muerte encefálica ha sido descrita como un estado de desacople autonómico cardiovascular que implica la pérdida de la oscilación normal de la presión arterial, invariabilidad de la frecuencia cardíaca, pérdida de la actividad de los barorreceptores y colapso vasomotor. El análisis espectral de los cambios de la frecuencia cardíaca y presión arterial compilados por computadora permiten a algunos autores predecir la muerte encefálica en sujetos con graves injurias neurológicas.

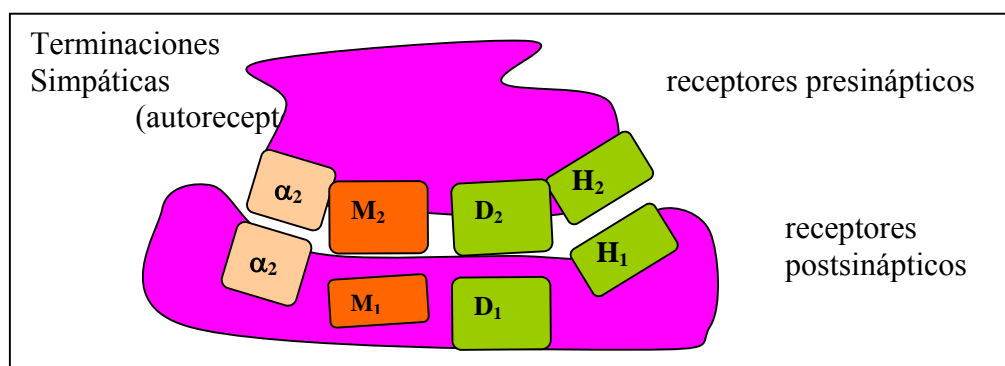
La situación de muerte encefálica librada a su evolución natural va a conducir al paro cardíaco inexorablemente. El paciente con lesión neurológica grave está internado en un servicio de cuidados intensivos cuando suceden estos fenómenos y recibe habitualmente una terapéutica tendiente a mantener una presión de perfusión adecuada en los órganos de

la economía, mediante el aporte endovenoso de líquidos y además en la mayoría de los casos, catecolaminas exógenas.

La sobreactividad del sistema nervioso autónomo asociada a la injuria del sistema nervioso central a la que ya hemos denominado tormenta adrenérgica o catecolamínica libera particularmente noradrenalina desde las terminaciones pero también el neuropéptido Y (NPY). Simultáneamente, a través de la estimulación de los nervios espláncnicos colinérgicos se provoca la liberación de adrenalina al torrente circulatorio desde la glándula suprarrenal.

Uno de los órganos más sensibles a la acción de las catecolaminas es el riñón, que recibe aferencias nerviosas simpáticas pero además posee un sistema local, muy efectivo, de síntesis de dopamina (a partir de la L-dopa) que se comporta como reguladora de flujos arteriolares y de la natriuresis.

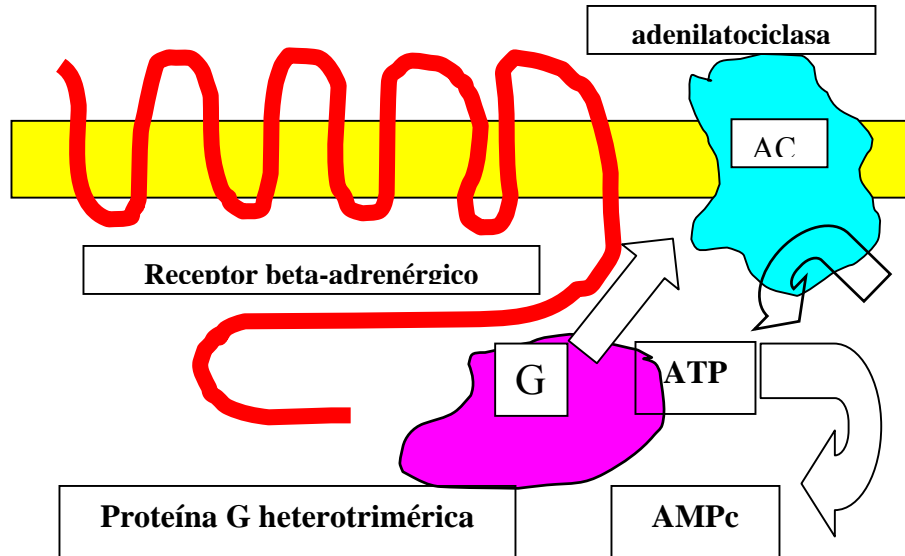
Las terminaciones simpáticas poseen receptores presinápticos noradrenérgicos de tipo  $\alpha_2$  adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos de tipo  $M_2$  y dopaminérgicos de tipo  $D_2$ , que operan a través de proteínas G de tipo  $G_i$ . A menudo la estimulación de estos receptores resulta inhibitoria de la liberación de catecolaminas y por el contrario, su bloqueo intensifica los efectos ya que disminuye la recaptación de norepinefrina y carece del feedback inhibitorio. A nivel postsináptico las catecolaminas interactúan con receptores de membrana postsinápticos de tipo  $\alpha$  y  $\beta$  según los tejidos.



En algunos protocolos de la UNOS, organismo procurador de los Estados Unidos de Norteamérica, se utilizan bloqueantes histamínicos de los receptores  $H_2$  del tipo de la ranitidina para aumentar la acción noradrenérgica en la sinapsis sin aumentar las dosis de catecolaminas exógenas. En estudios efectuados en deportistas expuestos a sobreactividad adrenérgica seguida de refractariedad a las catecolaminas podían restablecerse los efectos a nivel de las terminales utilizando domperidona, que bloquea los receptores dopamínicos  $D_2$ .

Es sabido que entre la acción provocada por las catecolaminas sobre su receptor de membrana y los efectos finales median una serie de señales por segundos mensajeros. En el caso de los receptores beta existen proteínas acopladas de tipo  $G_s$  (proteínas G heterotriméricas estimuladoras) que los conectan con la enzima adenilato ciclasa, que es la enzima responsable de la producción de AMPcíclico (AMPc) a partir del ATP (adenosina trifosfato). El AMPc a su vez estimula a proteínas-kinasas de tipo A (PKA). Los receptores alfa-1 acoplan a proteínas  $G_q$  y  $G_o$ , que a su vez interactúan con la fosfolipasa C que

obtiene diacil-glicerol (DAG) e inosina-trifosfato (IP3) a partir de los fosfolípidos de la membrana .



El sistema receptor adrenérgico-proteína G-adenilato ciclasa cuando es reiteradamente estimulado se defiende desacoplándose, en un intento de preservación.

Esto ocurre a través de la fosforilación en varios sitios del receptor por acción de protein-kinasas de distinto tipo. Cuando el agonista beta adrenérgico está unido al receptor, las protein-kinasas que lo fosforilan son las llamadas  $\beta$ ARKs y la desensibilización (falta de respuesta) será solo para ese mediador o agonista (desensibilización homóloga). Cuando actúan otras protein-kinasas de tipo PKA o PKC y en otros sitios del receptor el desacople es común a todos los mediadores que utilizan esa proteína G (desensibilización heteróloga). Es bien conocido que la infusión de catecolaminas durante un determinado período de horas provoca un estado de refractariedad a las mismas (desensibilización). En algunas patologías como el shock séptico es característica la falta de respuesta a las catecolaminas y se ha implicado como responsables a las proteínas G de tipo i (inhibitorias) y a la acción del óxido nítrico (NO).

En situaciones de tormenta adrenérgica ante la muerte cerebral y durante el mantenimiento con altas dosis de dopamina y adrenalina puede producirse desensibilización de receptores adrenérgicos.

En este sentido existen ciertas evidencias en trabajos que analizaron corazones no implantados, que se basaron en criterios ecocardiográficos de marginalidad contráctil. Aquí se detectó desacople de los receptores beta respecto a su proteína Gs y también mayor presencia de proteína Gi, pero el sistema de adenilato-ciclasa permanecía intacto. Esto permitiría obtener la activación de la adenilato-ciclasa por caminos directos y en este sentido ya hay propuestas terapéuticas. También se halló en corazones descartados un tipo respuesta genética vinculada al factor de transcripción: **egr-1** (early growth response)

similar a la que se ve en corazones que van a la hipertrofia por sobre-estimulación  $\alpha$ -adrenérgica y que podría activarse por privación de  $O_2$  (isquemia-hipoxia).

En otros estudios de corazones no implantados por ineficiencia contráctil, provenientes de donantes previamente sanos se observaron lesiones de necrosis en banda contráctil, muy semejantes a las lesiones experimentales provocadas por el isoproterenol (agonista beta adrenérgico 1 y 2).

Estas lesiones pueden acompañarse de liberación de troponina T (normalmente vinculada a la tropomiosina del aparato contráctil) hacia la circulación, en relación con disfunción cardíaca del corazón implantado. Es de jerarquizar que hasta un 18% de los corazones donados previamente sanos, padece algún estado de disfunción una vez implantado en el receptor. La causa más probable quizás resida en la respuesta autonómica secundaria a la muerte cerebral, en las consecuencias de la isquemia reperfusion padecida y en la respuesta inflamatoria derivada de la liberación de citoquinas y de factores tisulares que intervienen en la coagulación provenientes de los cerebros muertos.

En el proceso de refractariedad a la acción de las catecolaminas se ha demostrado un papel protagónico del endotelio y del factor de relajación endotelial (EDRF), hoy conocido como óxido nítrico (NO), que es producido por la óxido nítrico sintasa endotelial (NOS<sub>e</sub>) bajo el estímulo de la acetil colina. Este gas funcionaría como un mediador autonómico co-liberado con la acetil-colina en las terminaciones nerviosas, en donde es sintetizado por la óxido nítrico sintasa neuronal (NOS<sub>n</sub>)

Según los estudios experimentales de Hiremath, la remoción del endotelio restablece la refractariedad a la infusión prolongada de fenilefrina (agonista alfa-adrenérgico) y la presión arterial se eleva. Por otra parte a nivel del riñón el uso de L-NMMA, un competidor de la L-arginina e inhibidor de la NOS restablece la presión de perfusión.

Aún no existen estudios en humanos que autoricen el uso de inhibidores de la NOS para restablecer la acción de las catecolaminas en el mantenimiento de los potenciales donantes.

Más aún, la propuesta de utilizar la inhibición de la NOS y por tanto frenar la producción del NO como terapéutica re-sensibilizante a las catecolaminas en el potencial donante debería ser analizada cuidadosamente. Esto se debe al papel anti-apoptótico demostrado por dadores de óxido nítrico tales como el nitroprusiato de sodio sobre los riñones transplantados.

La vasoplejía es una situación común que sucede a la inicial tormenta adrenérgica y parece estar vinculada a las lesiones del centro vasomotor con la consiguiente vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas. El sentido deficiente de la hipotensión por mal funcionamiento de los barorreceptores (desaferentación) y la falta de integración de la información y respuesta de los centros bulbares, se suma a la inexistente proyección de las fibras ascendentes desde el área postrema hacia el hipotálamo para que libere vasopresina.

La mencionada inestabilidad hemodinámica, la vasoplejía, la hipovolemia, etc., son todas situaciones de isquemia que afectan a todas las células de la economía y junto a la posterior reperfusion provocada por la terapéutica constituyen mecanismos de daño de los vapuleados tejidos.

### **Isquemia- Reperfusion**

Se define como isquemia a la disminución del flujo sanguíneo hacia uno ó más órganos o tejidos que en el caso extremo de la detención cardiocirculatoria se extiende a todos los órganos del cuerpo humano.

El término deriva del griego *ischaimos* y significa sangre estancada o detenida y la consecuencia mas grave es la muerte de las células, que como veremos luego puede ser ictal: necrosis ó mas lenta y programada: apoptosis. La disminución del aporte de sangre a un tejido no solo implica menor disponibilidad de oxígeno (hipoxia tisular) si no tambien menor aporte de nutrientes o sustratos metabólicos y menor eliminación de desechos metabólicos.

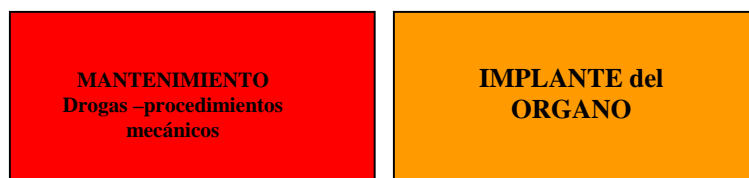
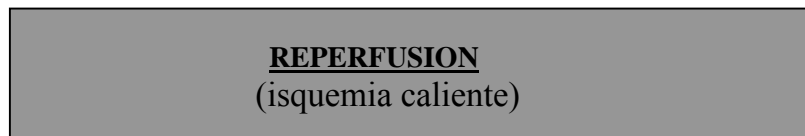
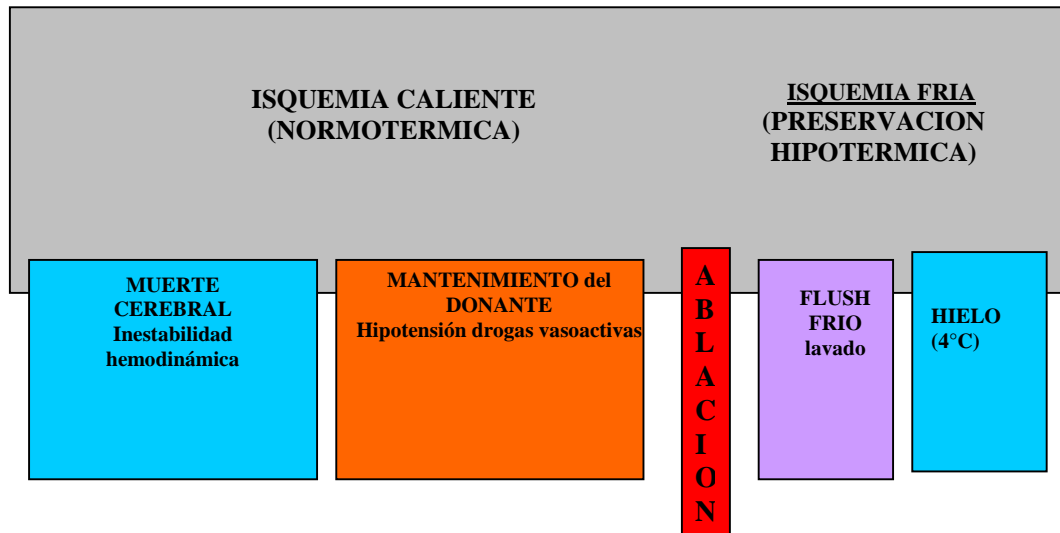
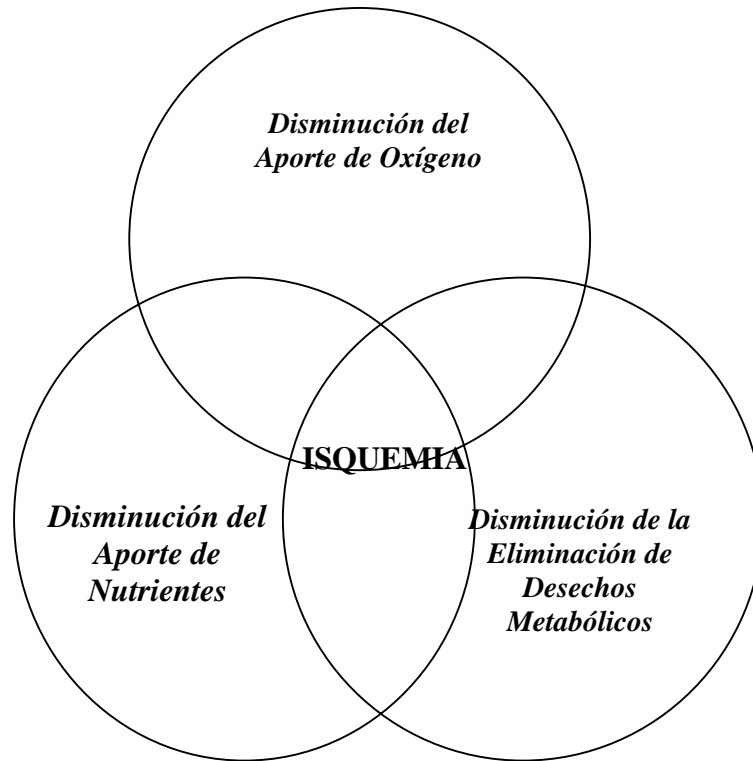
Desde hace algunos años se ha observado que no solo la isquemia tiene capacidad de provocar daño por privación, si no que al tratar de revertirla y reiniciar el flujo sanguíneo, “**reperfusión**”, pueden aparecer disfunciones celulares y aún la muerte celular. Durante la reperfusión se originan metabolitos reactivos del oxígeno y del nitrógeno capaces de iniciar oxidaciones, nitraciones y peroxidaciones de las sustancias estructurales de las células tales como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. En el terreno de la actividad de transplante de órganos son variadas las situaciones de isquemia de los órganos y tejidos que comienzan antes y durante el proceso de la muerte cerebral, siguen durante el mantenimiento del potencial donante (períodos comprendidos en la llamada “**isquemia caliente**”) y continúan en la conservación del órgano o tejido mientras se lo preserva en frío (llamada “**isquemia fría**”). La **reperfusión** puede ocurrir con las maniobras mecánicas o farmacológicas de restitución de flujo durante el mantenimiento y ocurre francamente al implantarse el órgano donado en el receptor.

Estos períodos de isquemia-reperfusión no solo pueden resultar en la disfunción y hasta en la pérdida del órgano si no que tambien facilita el rechazo inmunológico.

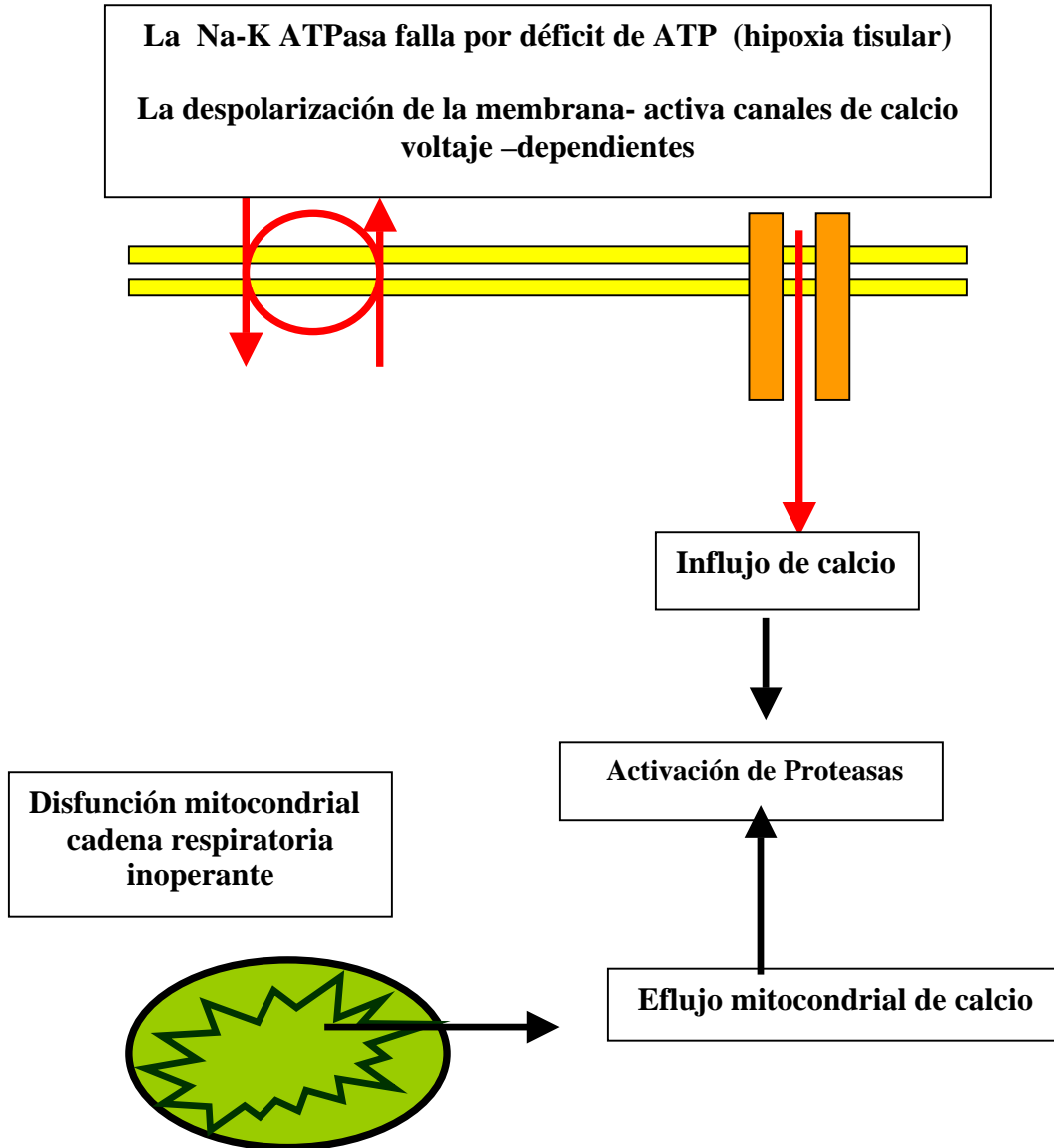
El grado máximo de isquemia normotérmica capaz de ser padecida por el potencial donante y sus órganos y tejidos está representado por el paro cardíaco (“**isquemia completa**”) que de no ser felizmente resuscitado lo convierte en donante a corazón parado y le otorga marginalidad manifiesta. La rápida recuperación de la función circulatoria, con escaso tiempo de isquemia puede generar fenómenos similares al preconditionamiento (preconditioning) descrito inicialmente en experimentos de isquemia y reperfusión coronaria, por lo que no debe hacer desistir del entusiasmo por proseguir la procuración. Los grandes números de la estadística internacional nos dicen que 10 a 30% de los donantes padecen en algún momento un paro cardíaco.

En los episodios de isquemia incompleta por cambios circulatorios vinculados a la muerte encefálica se promueven fenómenos pro-inflamatorios a nivel del endotelio vascular y estados de activación de sistemas humorales en cascada, como la coagulación y el complemento. Una vez ablacionado el órgano es habitual que se lo preserve en una solución conservadora, que es la misma con la cual se efectúa el lavado final y luego se lo mantiene en una bolsa enfriada con hielo a 4°C para disminuir el metabolismo de las células. Si bien así hibernadas consumen la menor cantidad de oxígeno posible persiste cierto sufrimiento celular que puede culminar en muerte celular.

Tambien se sabe que pueden formarse especies reactivas del oxígeno aún durante la isquemia fría. Los tiempos transcurridos por el órgano en isquemia fría tienen suma importancia como así tambien las características de las soluciones empleadas, uso de antioxidantes en las mismas, etc. La reoxigenación aporta  $O_2$ , un sustrato capaz de ser reducido por la cadena respiratoria mitocondrial plenamente reducida, con sus electrones prestos a ser cedidos al oxígeno para formar anión superóxido( $O_2^-$ ). Este radical libre de oxígeno podrá constituirse en la especie iniciadora de otros tales como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo (HO)



La secuencia de cambios intracelulares observada en la isquemia tras la falta de ATP es la privación del mismo para el accionar de la bomba de sodio, también denominada Na-K-ATPasa de las membranas (normalmente extruye el sodio y conserva al potasio). Por consiguiente su falla conduce a la despolarización de la membrana citoplasmática que activará canales de calcio voltaje dependientes y permitirá la penetración intracelular de calcio, al que la célula no puede manejar en estas condiciones. Esto agrega activación de proteasas celulares con capacidad destructiva.



La constitución fosfolipídica de las membranas y su proporción de ácidos grasos poli-insaturados en relación a los mono-insaturados es un determinante estructural importante en el comportamiento de las membranas y un verdadero marcapaso del metabolismo, ya que determina la pérdida insensible de iones en sentido antifisiológico y obliga a mayor trabajo de las bombas para corregirlo. La estructura de las membranas celulares está determinada por la ingestión de nutrientes a lo largo de la vida del sujeto, el tipo de vida, la exposición a factores de riesgo y a la enfermedad, sustancias pro-oxidantes, causa de muerte etc. Evidentemente influyen en forma muy importante sobre la fisiología de las membranas, pero es poco lo que el médico puede hacer por modificar las membranas durante el mantenimiento del potencial donante.

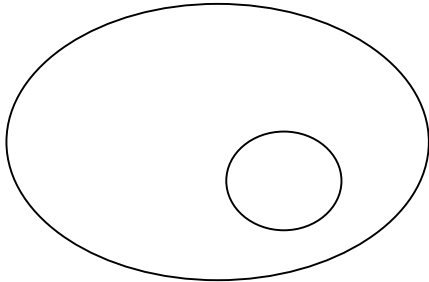
### **Necrosis**

Es la clásica forma de muerte celular descrita por los patólogos desde el uso del microscopio. En la necrosis las células mueren en forma aguda y sus organelas se hinchan, se pierde completamente la estructura y se produce la ruptura de las membranas, se fragmenta el núcleo celular en forma desordenada y los restos celulares diseminados desencadenan una respuesta inflamatoria local. La disminución grave de los niveles energéticos celulares es clave para ir hacia la necrosis, ya que la hipoxia extrema detiene la producción de ATP mitocondrial y no deja alternativas. La isquemia es una clásica situación que puede llevar a la necrosis de los tejidos, pero también el daño generado durante la reperfusión contribuye a ella. En cierta forma ciertos eventos que conducen a la necrosis son iniciadores también del otro tipo de forma de muerte, la **apoptosis**.

### **Apoptosis**

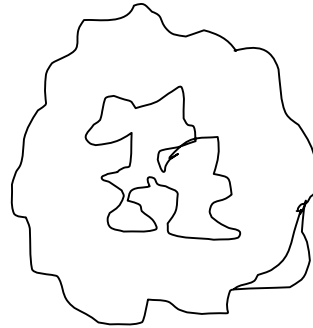
En 1972 los patólogos de la Universidad de Aberdeen (Escocia) dirigidos por Kerr describieron un tipo de muerte celular que ocurría durante el desarrollo embrionario para mantener la arquitectura tisular y también en los estados patológicos. Difería de la necrosis en la evidencia morfológica. Las células se arrugaban, presentaban vesiculación, condensaban su contenido, fragmentaban el núcleo que terminaba constituyendo los cuerpos apoptóticos. Estos eran fagocitados por las células vecinas, sin dejar rastros inflamatorios. Ante la necesidad de definir el proceso con un nuevo nombre consultaron a su profesor de griego y acuñaron el término apoptosis que significa pétalos u hojas que caen. Unos años antes, en 1966, al describir la inhibición de la síntesis de ARN en la metamorfosis de los anfibios y ante la posibilidad de inhibir la muerte celular se pensó que la muerte podía regularse y que correspondía a lo que en 1964 Lockshin y William habían denominado “muerte celular programada” durante el desarrollo. En la década de 1980 a 1990 se caracterizó a la apoptosis desde el punto de vista genético. Pudo demostrarse en un sencillo nematode, el gusano *Caenorhabditis elegans*, que existían genes capaces de controlar y ejecutar un programa de muerte celular. Si bien esto era necesario para el desarrollo del gusano se observó que además algunos de estos genes están altamente conservados en la evolución de las especies. En las células de los mamíferos las proteasas de la familia de proteínas ICE (similares a la enzima de conversión de I L1, están involucradas en la muerte por apoptosis y están codificadas por genes muy similares a los ancestrales del gusano.

**NECROSIS**

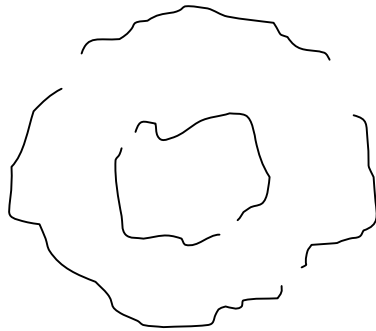


**Hinchazón celular Ausencia de ATP  
Desenergización celular**

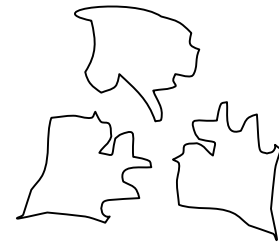
**APOPTOSIS**



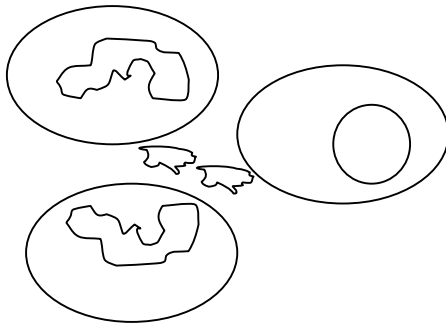
**Arrugamiento celular Presencia de ATP**



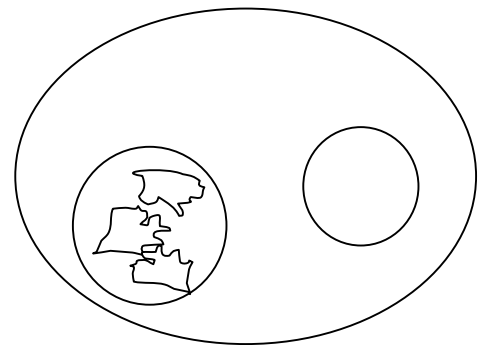
**Disrupción de la membrana citoplasmática**



**Fragmentación nuclear( endonucleasas)**



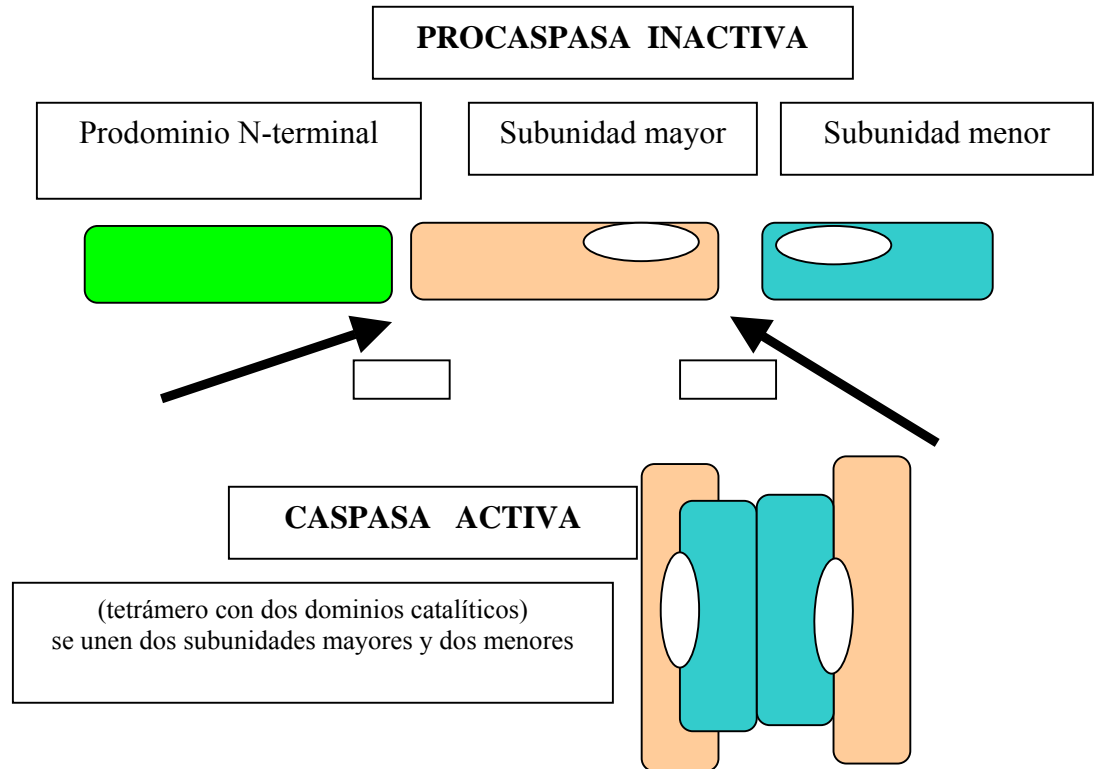
**Restos celulares Reacción inflamatoria local**



**Formación de cuerpos apoptóticos  
Fagocitosis por las células  
vecinas sin dejar rastros**

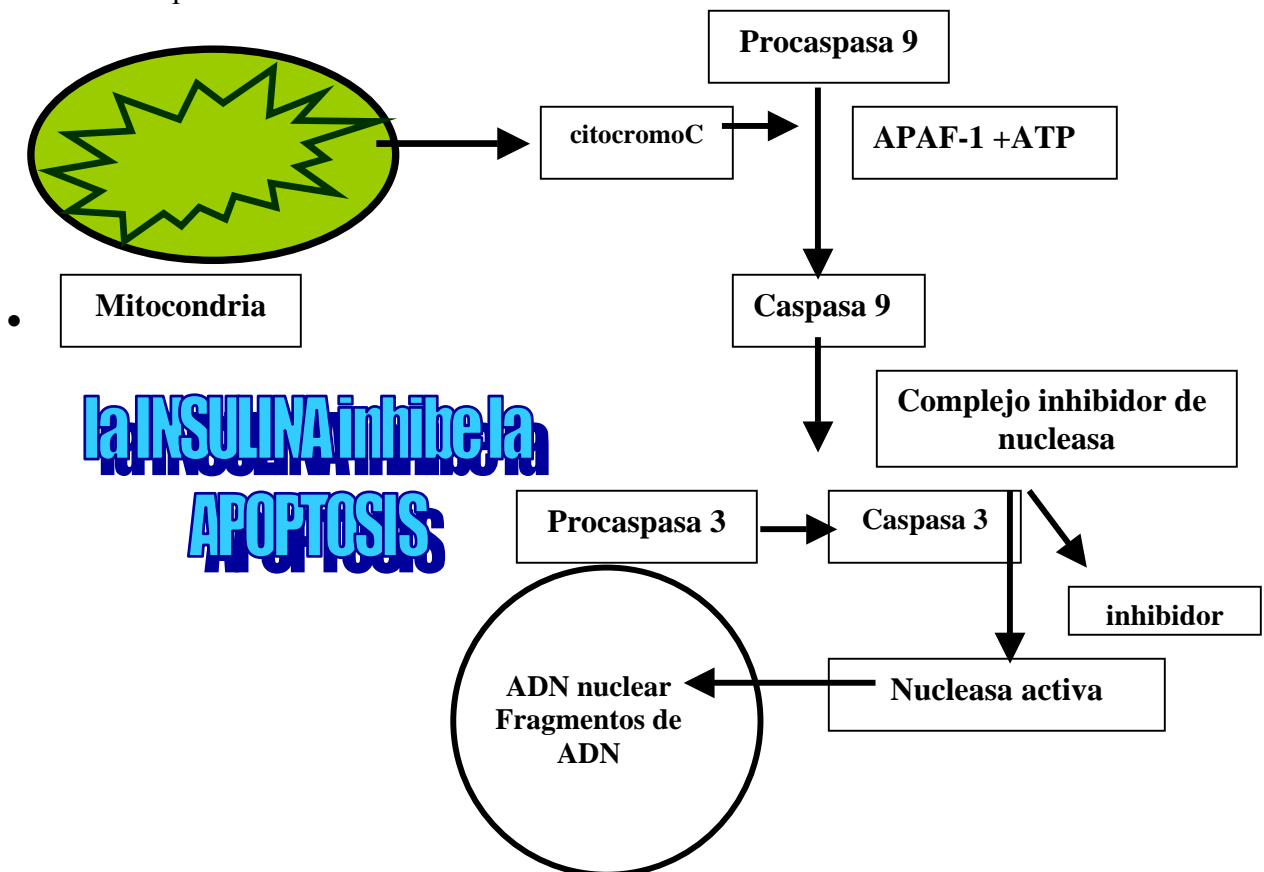
La apoptosis ha demostrado ser un mecanismo muy importante en la disfunción de los órganos implantados y también se la postula como un marcador para el descarte de órganos. En este sentido la activación de las vías apoptóticas e inflamatorias parece jugar un rol importante en el fracaso del trasplante cardíaco tal como mostraron los trabajos de Emma Birks y colaboradores del Royal Brompton Hospital de Middlessex. Los corazones que no pudieron ser implantados por presentar fracción de acortamiento menor al 30 % (medidas por ecocardiograma trans-esofágico), presión arterial sistémica media menor a 50 mmHg y presión en aurícula izquierda mayor a 14 mmHg exhibían una actividad de moléculas ejecutoras de muerte (pro-apoptóticas) significativamente más alta que los corazones transplantados. Hallaron actividad aumentada de caspasa 9, niveles de pro-caspasa 3 y sus productos de degradación elevados, así como actividad aumentada de la nucleasa activada por caspasa. También observaron que el sustrato de la caspasa 3, la poli ADP ribosa polimerasa era mayor en los corazones descartados.

Las caspasas son así llamadas porque son proteasas ricas en cisteína que atacan uniones de aspartato vecinas al dominio catalítico. Son una familia de proteínas que residen constitutivamente en el citosol celular como pro-enzimas de una sola cadena y que son activadas hacia su función de proteasas al ser clivadas en subunidades mayores y menores. Luego de un segundo clivaje se remueve el dominio N-terminal (prodominio), lo que les permite ensamblarse en un tetrámero con dos sitios activos. Las caspasas de por sí activan a otras pro-caspasas y se establece un sistema proteolítico de cascada que termina degradando proteínas estructurales de la célula como los filamentos de actina (andamiaje del citoesqueleto) y la laminina nuclear e inactivando enzimas reparadoras del ADN o activando nucleasas que degradan el ADN.



Es importante mencionar que las caspasas son activadas por caspasas y también por otras enzimas como las granzima B, que cliva puntos de la cadena proteica adyacentes al aminoácido aspartato. Una vez que se ha formado el tetrámero activo las caspasas ejercen actividad hidrolítica sobre otras proteínas buscando el sitio donde haya aspartato. Además de las proteínas estructurales ya mencionadas las caspasas afectan también enzimas reguladoras de la transcripción de genes, enzimas que intervienen en la transmisión de señales, quinasas que fosforilan proteínas, etc. La activación del sistema de caspasas también puede darse a través de activación de receptores de las citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) o la IL 1 o receptores de tipo fas que activan las llamadas proteínas de muerte (proteínas ICE).

Durante la isquemia ocurren además fenómenos mitocondriales muy importantes, tales como la apertura de un canal o poro denominado poro de transición de permeabilidad, que permite la salida de calcio y del citocromo C. Esto se considera hoy como un punto clave en la activación de caspasas. Durante la reperfusión en la misma mitocondria se producen especies reactivas del oxígeno capaces también de abrir el poro de transición de permeabilidad. La apoptosis requiere de ATP como fuente de energía para poner en marcha la maquinaria de muerte programada y de allí que si bien se inicia en el período isquémico necesita del ATP generado en la reperfusión para completarse. Una de las medidas terapéuticas que forma parte de la resuscitación hormonal, la **insulina**, es una poderosa herramienta **inhibidora de la apoptosis**. Para esto último además también se cuenta con fármacos del tipo de la trimetazidina que puede ser administrada en la solución de conservación, como ya han ensayado Hauet y cols experimentalmente en riñones autotransplantados.



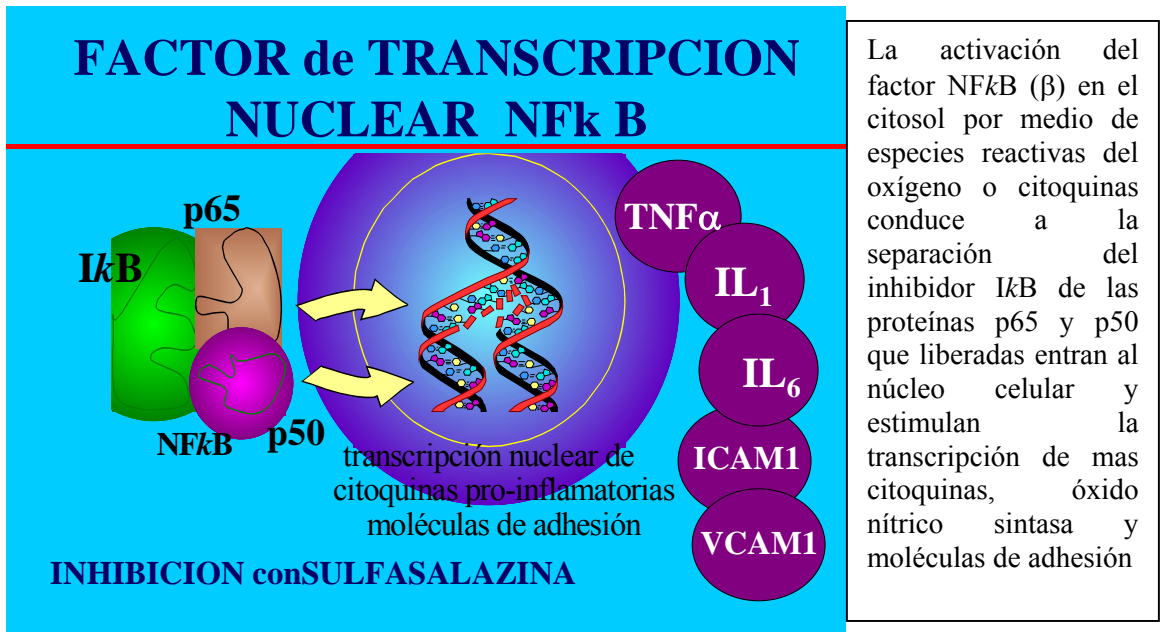
Otra estrategia para evitar la apoptosis podría ser frenar a las caspasas además de inhibir el megacanal o poro mitocondrial. En modelos murinos de isquemia-reperfusión renal Daemen y cols reportaron que la inhibición de la apoptosis mediante factores de crecimiento de tipo insulínico (IGF1) e inactivadores de caspasa administradas antes de la perfusión, previenen los fenómenos inflamatorios asociados al daño de la isquemia-reperfusión. Los autores interpretaron que la apoptosis es un evento crucial que puede iniciar la inflamación y que puede ser detenida inhibiendo la apoptosis.

En el campo de la genética de la apoptosis se le ha atribuido al **gen p53** (proto-oncogen) rol regulador o frenador de la proliferación celular. En el área de la transplantología el grupo de Peter Ward de la Universidad de Michigan estudió en el riñón el papel de **p53** en la apoptosis tras el fenómeno de isquemia-reperfusión y además su modificación por la acción del óxido nítrico. Trabajando en modelos de isquemia-reperfusión en el trasplante renal en ratas utilizaron nitroprusiato de sodio como dador exógeno de óxido nítrico. Se demostró una infra-regulación (down regulation) de la expresión del gen **p53** y disminución del fenómeno de apoptosis en el riñón isquémico a través de los **efectos anti-apoptóticos del NO**, que resultaron nefroprotectores. Como vemos el uso de un viejo fármaco con reconocidas propiedades vasodilatadoras y promotoras del flujo vascular como el nitroprusiato de sodio puede resultar ser un novedoso tratamiento anti-apoptótico, siempre y cuando no estemos ante un fenómeno de vasoplejía durante el mantenimiento. En forma muy reciente Kusaka et al de la Univ de Fujita (Japón) han observado la expresión de una proteína inducida por interferón gamma ( $IFN\gamma$ ) denominada **IP-10** en riñones de donantes, que funciona como una quimioquina capaz de reclutar neutrófilos y otras células inflamatorias, que se amplifica cuando el órgano es implantado estimulada por los fenómenos de isquemia-reperfusión. La suprarregulación de IP-10 puede predecir la lesión inicial del implante renal, la función retardada, los cambios proapoptóticos y hasta la toxicidad provocada por los inhibidores de la calcineurina que se utilizan en la inmunosupresión (ciclosporina).

### **Inflamación e Isquemia- reperusión. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica**

El proceso de isquemia pone en marcha el fenómeno de disfunción del endotelio, que modifica sus propiedades anti- adherentes frente a las células circulantes. Esto se atribuye a la menor producción de óxido nítrico y a una mayor expresión de moléculas de adhesión tales como selectinas e integrinas. El aumento de expresión de ICAM (molécula de adhesión intercelular) se observa tempranamente en el momento de la muerte del donante, particularmente a nivel renal, y tal como se ha mencionado está asociado a un estado de mayor estimulación adrenérgica. La expresión de las moléculas de adhesión en el endotelio y en los distintos tipos de glóbulos blancos (polimorfonucleares, monocitos y linfocitos) inicia el rolling de las células circulantes (rodamiento) sobre el endotelio, seguida de la diapédesis y luego de la secreción de mediadores químicos de la inflamación: autacoides (agentes autofarmacológicos), citoquinas, etc. La cascada inflamatoria continúa con la activación del endotelio, de los glóbulos blancos y del sistema de complemento. A partir de la muerte encefálica se observa liberación de sustancias procoagulantes al torrente circulatorio, como el factor tisular y ciertos fosfolípidos, que contribuyen a la coagulación intravascular y a la disminución de flujos en la microcirculación sumando mayor isquemia al deterioro circulatorio existente. La producción de especies reactivas del oxígeno, aún en pequeñas cantidades, también funciona como señal de inflamación que activa factores de transcripción nuclear como el

NFκB. En este sentido se conoce desde hace algunos años que varias citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNFα), las interleuquinas 1 y 6 (IL1, IL6), las moléculas de adhesión intercelular como ICAM-1 y enzimas tales como la óxido nítrico sintasa inducible, etc. son sintetizadas luego de la activación redox del factor de transcripción nuclear NFκB. El peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) es uno de los principales activadores del NFκB que parece tener un papel relevante en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En los estudios de Sun y cols. en isquemia-reperfusión cardíaca se demostró la activación de NFκB en el endotelio durante la isquemia y se responsabilizó a la generación de radicales libres. Dado que existen fármacos con reconocida acción inhibitoria sobre el NFκB como la sulfasalazina, ésta se ha empleado para paliar las consecuencias de la reperfusión. En transplantes cardíacos en la rata Feeley y cols. observaron reducción del edema, necrosis de contracción miocárdica en bandas y disminución de la expresión de moléculas de adhesión tales como ICAM y VECAM con el uso de sulfasalazina. Se sabe además que este fármaco cuando se combina con la ciclosporina agrega sus efectos inmunomodulatorios a la acción inmunosupresora y que dicha asociación previene el rechazo del transplante cardíaco en animales (Wanders et al ).



La interleuquina 6 (IL6), una conocida citoquina proinflamatoria con capacidad de estimular la síntesis hepática de proteínas reactantes de fase aguda y por ende de otras citoquinas proinflamatorias, puede liberarse desde el cerebro dañado. Minambres y cols. del Hospital de Santander han determinado el gradiente transcraneal de IL6 entre la sangre carotídea y la yugular en potenciales donantes, atribuyendo a los valores elevados de la misma un papel en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los trabajos de los autores alemanes como Plenz y su grupo asignan al sistema del complejo IL6-receptor de IL6-gp 130 una parte importante de responsabilidad en la disfunción de los corazones a

transplantar. Otro estudio alemán, el de Wagner y cols., desde Berlín, ha relacionado a los valores elevados de procalcitonina de más de 2 µg/ml con el aumento de la mortalidad en el trasplante cardíaco por falla del implante, con una especificidad de 95% y una sensibilidad del 50%. La molécula precursora de la calcitonina ha sido identificada como un marcador de inflamación sistémica, particularmente asociado a la sepsis de origen bacteriano.

La presencia de hipoxia y de altos niveles de catecolaminas durante el proceso de muerte encefálica parece ser responsable de la activación de otro factor de transcripción nuclear en el corazón de los donantes, tal como el **EGR-1** (early growth response factor) que inicia una respuesta celular de producción de factores de crecimiento (similares a los de la hipertrofia miocárdica) del tipo de PDGF (platelet derived growth factor), factores de coagulación y moléculas de adhesión, que contribuyen a la muerte celular y son motivo de disfunción cardíaca aguda tal como publicaron White y cols.

## MUERTE ENCEFALICA

FACTOR de TRANSCRIPCIÓN NUCLEAR EGR-1  
(early growth response)

ESTIMULO

Hipoxia - Catecolaminas

Injuria

RESPUESTA

Factores de Crecimiento (PDGF)

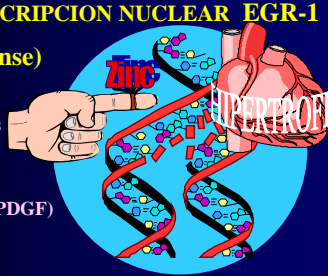
Coagulación

Moléculas de Adhesión

Muerte Celular

Disfunción miocárdica Aguda- Catecolaminas Muerte Cerebral

White M et al - Circulation 1995



El EGR-1 es un factor de transcripción que posee las clásicas estructuras llamadas dedos de zinc que reconocen a los genes a transcribir. desencadena respuestas semejantes a las observadas en los corazones hipertróficos en los corazones donados.

### Trastornos de la Coagulación

Durante la muerte encefálica se produce la liberación de material neuronal y endotelial al torrente sanguíneo. Entre los productos que se vuelcan se describe particularmente la tromboplastina o factor tisular en los traumatismos craneoencefálicos (especialmente por arma de fuego) y en la hemorragia cerebral. Se dice que un 30 a 90% de los donantes presenta algún trastorno bioquímico de la coagulación y que cuando se expresa algún síndrome clínico, éste ocurre después de las 48 horas de diagnóstico de muerte.

La coagulación intravascular diseminada (CID) sin expresión clínica, con fibrinopéptidos y productos de degradación del fibrinógeno aumentados es un fenómeno no poco frecuente, aunque generalmente autolimitado, que no impide la prosecución del operativo y que no es contraindicación para obtener los órganos. En general la presencia de fibrinólisis es de carácter secundario pero se han descrito casos de fibrinólisis primaria luego de muerte cerebral por traumatismo craneal.

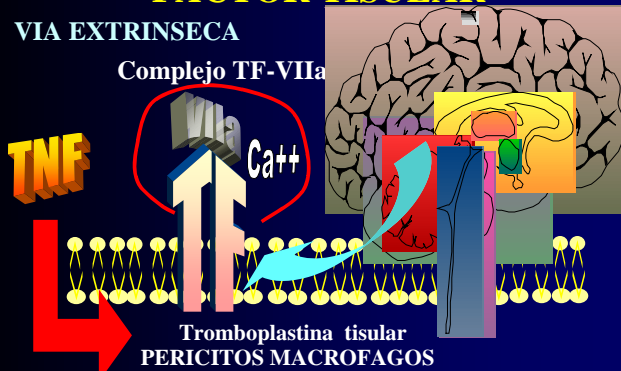
Cuando la CID se expresa clínicamente con sangrado profuso y la causa de muerte está ligada a reacciones transfusionales con hemólisis grave, hepatopatía severa, sepsis grave etc., deberá ser cuidadosamente analizada la capacidad de donación.

También debe tenerse en cuenta si se administra desmopresina o vasopresina la relación entre la vasopresina y algunos factores de la coagulación como el VIII y el von Willebrand cuya secreción endotelial es estimulada por la hormona.

Un estudio reciente de Matthay y cols., que analiza pulmones rechazados, hace hincapié en la alta prevalencia de trombos arteriales en la circulación pulmonar. El 35% de estos donantes exhibe evidencias macroscópicas o microscópicas de trombosis o infartos pulmonares. Es sabido que los politraumatizados tienen mayor riesgo de embolia grasa, de reconocida acción procoagulante.

<p><b>MUERTE ENCEFALICA</b> <b>COAGULOPATIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Es común (≈ 80%)</li><li>• Manifestación bioquímica aislada &gt; 90%</li><li>• Aumenta la incidencia clínica después de 48 hs</li><li>• Más frecuente en politraumatizados (riesgo de embolia grasa)</li><li>• Traumatismo craneano y Herida por arma de fuego: liberación masiva de factor tisular</li></ul> 	<p>Los trastornos de coagulación en el donante son habitualmente un fenómeno de laboratorio.</p> <p>La liberación de factor tisular es más común en las lesiones encefálicas por armas de fuego, que llevan elevada morbimortalidad</p>
---	---

La activación de la vía extrínseca de la coagulación es un fenómeno asociado a la muerte celular y a los procesos de inflamación concomitantes. Se observa particularmente en los pacientes con graves heridas penetrantes por armas de fuego

<p><b>MUERTE ENCEFALICA</b> <b>FACTOR TISULAR</b></p> <p>VIA EXTRINSECA</p> <p>Complejo TF-VIIa</p>  <p>Tromboplastina tisular PERICITOS MACROFAGOS</p>	<p>La tromboplastina de los tejidos o factor tisular (TF) es el receptor del factor VII de la coagulación, el principal representante de la denominada vía extrínseca de la coagulación. Esta se activa cuando TF y VII forman un complejo ligador de calcio. El factor de necrosis tumoral (TNF) reconocida citoquina proinflamatoria aumenta la expresión de TF en las células del pericito de la microcirculación y en los macrófagos.</p>
--	---

### **Precondicionamiento**

En el campo de la cardiología se sabe desde hace varios años que cuando un tejido se somete a períodos breves de isquemia y posterior reperfusión se encontrará luego en mejores condiciones de tolerar una nueva isquemia mas grave, prolongada y potencialmente dañina. El resultado será la existencia de necrosis pero mucho menor. Esta situación ha merecido el término de precondicionamiento (preconditioning). Se han identificado varios mecanismos probables que pueden operar en este fenómeno, particularmente el sistema relacionado con receptores de adenosina y los canales mitocondriales de potasio sensibles al ATP. A través de estos caminos hoy existe la posibilidad de un precondicionamiento farmacológico que se está ensayando en el campo de la transplantología experimental. En la isquemia se produce la liberación de adenosina secundariamente a la hidrólisis del ATP y ésta se liga a distintos subtipos de receptores celulares que han sido denominados  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ . Los receptores  $A_1$  están relacionados con respuestas vasoconstrictoras, particularmente sobre las arteriolas aferentes del riñón y los receptores  $A_{2A}$  se encuentran expresados en las células endoteliales y en los neutrófilos activados. La adenosina se liga a los receptores  $A_{2A}$  y reduce la liberación de las especies reactivas del oxígeno ( $O_2^-$  y  $H_2O_2$ ) que contribuyen al daño inflamatorio. Se han visto durante la isquemia-reperfusión en pulmón, corazón y riñón que la adenosina exhibe efectos protectores sobre los tejidos. Los estudios de Okusa et al demostraron que la activación farmacológica selectiva de los receptores  $A_{2A}$  reduce la injuria por isquemia reperfusión en el riñón de ratas. Esto ocurre a través del acúmulo de AMPc en dosis menores a las necesarias para provocar efectos sistémicos y puede administrarse durante la isquemia y aún en la reperfusión. Utilizando la misma vía del AMPc algunos trabajos han referido buenos resultados en el trasplante hepático en ratas tras el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa III como el milrinone. Este fármaco se utiliza en humanos como inotrópico y vasodilatador pero no aún para aumentar el AMPc y lograr la protección de órganos y tejidos ante la isquemia.

Las publicaciones relacionadas con el precondicionamiento isquémico asignan cada vez mas importancia a la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP ( $K_{ATP}$ ) de la membrana mitocondrial por su rol protector del daño celular. Los canales existentes en la membrana plasmática, que juegan un rol en la vasodilatación no parecen tener un papel importante en la citoprotección ante la isquemia.

Los canales  $K_{ATP}$  mitocondriales tienen dos subunidades, una es un canal de potasio rectificador de flujo y la otra la ligadora de ATP y de sulfonil-ureas (hipoglucemiantes orales). Tanto el ATP en muy pequeñas cantidades como la glibenclamida lo inhiben y la falta de ATP y ciertos fármacos (nicorandil, diazóxido) lo abren. El resultado de la apertura es el flujo de potasio a la matriz mitocondrial que aumenta el volumen de la mitocondria y disipa el potencial eléctrico de la membrana desacoplando la transferencia de electrones, previniendo la hidrólisis del ATP. El mismo aumento de volumen mitocondrial resulta en acciones antiapoptóticas.

Los animales que hibernan liberarían opioides endógenos transportados por la albúmina plasmática que activarían estos canales luego de ligarse a receptores delta ( $\Delta_1$ ) de la membrana celular.

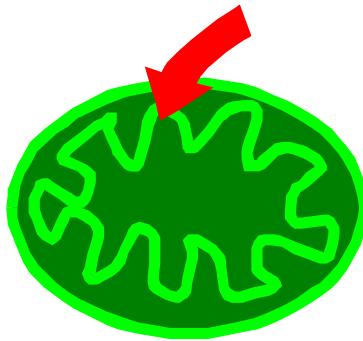
En forma semejante podría operar la morfina como agente de precondicionamiento farmacológico a nivel del corazón según los trabajos de Kevelaitis. En este sentido podría proponerse a los opioides como protectores de tipo hibernante de órganos y tejidos. El

óxido nítrico producido tras la inducción de la iNOS por un análogo del lípido A de la endotoxina bacteriana o a través de la activación de receptores de tipo A<sub>1</sub> de adenosina, sería el mediador de efectos cardioprotectores a través de la activación de los canales de K-ATP sensibles ( Xi y Zhao ). Por otra parte hoy se conocen fármacos que estimulan en forma más directa estos canales y que resultan protectores del daño por isquemia-reperfusión tales como el nicorandil y el diazóxido. Otros productos como los hipoglucemiantes orales del tipo de la glibenclamida son bloqueantes del canal de K-ATP sensible.

## Precondicionamiento isquémico-farmacológico

apertura de canales  
K- ATP sensibles

adenosina  
opioides  $\delta_1$   
óxido nítrico



nicorandil  
diazóxido

En el campo de la hepatología también se ha estudiado el efecto protector del precondicionamiento sobre la injuria por mecanismos de isquemia-reperfusión. Los estudios de Carmen Peralta desde Barcelona realizados en ratas y cerdos atribuyen un rol importante al óxido nítrico como mediador final de la adenosina en la citoprotección hepática. La adenosina estimula la liberación de NO desde las células endoteliales. La administración exógena de NO a través de dadores de NO, no solo protege a los hepatocitos sino que disminuye la infiltración de neutrófilos y su activación (daño por especies reactivas del O<sub>2</sub>). Las acciones vasodilatadoras del NO en estos modelos podrían cumplir un rol adicional, ya que contrarrestan la acción de la endotelina liberada, tal como se observó en estos estudios. Los autores proponen algunas estrategias terapéuticas adicionales mediante el uso de antagonistas del receptor de la endotelina como el bosentan. No solo observan que pueden modularse los efectos deletéreos de la endotelina en el hígado tras la isquemia-reperfusión sino que también se reduce la infiltración neutrófila y el edema a nivel del pulmón.

### Cambios Respiratorios

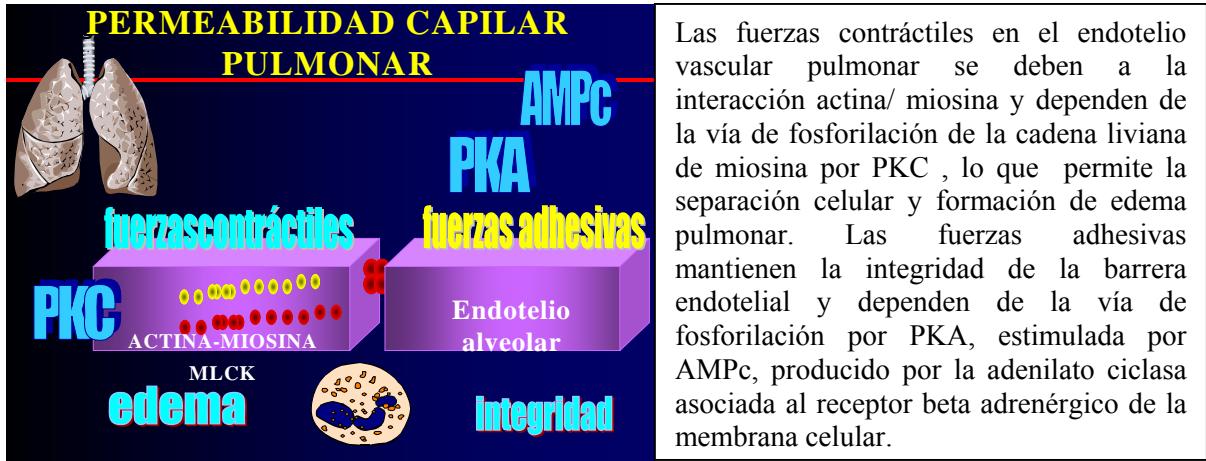
Los fenómenos autonómicos asociados a la muerte encefálica (edema neurogénico) sumados a la administración de líquidos y la asistencia respiratoria mecánica obligada, colocan al pulmón en una situación de vulnerabilidad, lo que es atestiguado por la baja procuración de pulmones (20%). La presencia de hipoxemia en casos de muerte encefálica de causa traumática se ha reportado en más del 40% de los casos en algunas series recientes. Hoy se sabe que existen cambios inflamatorios asociados a la isquemia-

reperusión y una alta incidencia de trombosis en la circulación pulmonar en el donante. Las consecuencias de la tormenta adrenérgica en las fases tempranas de la muerte encefálica se asocian con edema pulmonar neurogénico por aumento de la permeabilidad capilar y expresión aumentada de moléculas de adhesión y de citoquinas proinflamatorias particularmente el factor de necrosis tumoral (TNF). Por otra parte el volutrauma y barotrauma provocados por la ARM contribuyen en forma importante a la pérdida de unidades funcionantes y uno de los éxitos de la terapia intensiva respiratoria ha sido evitarlo mediante el reclutamiento alveolar con presiones mucho mas bajas que las empleadas hace unos años atrás. Además, las catecolaminas que se utilizan en el mantenimiento, ofrecen acciones beneficiosas a nivel pulmonar. En este sentido, la dopamina a nivel de los pulmones provoca estimulación de la bomba de Na/K (ATPasa) a través de la estimulación de receptores dopaminérgicos de tipo D<sub>1</sub> y de esa forma contribuye a despejar el intersticio pulmonar mediante el clearance alveolar de agua y sal .

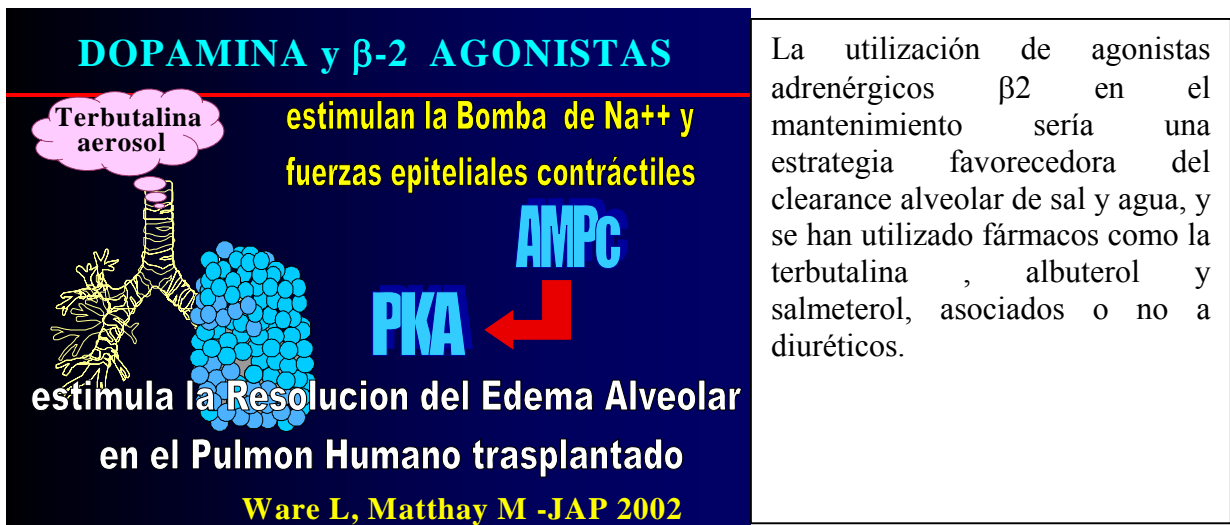


La dopamina utilizada en el mantenimiento del donante estimula la Na/K ATPasa o bomba de sodio en el polo basal de los alveolocitos pulmonares y favorece el aclaramiento del líquido alveolar (edema pulmonar) a través de la estimulación de receptores dopaminérgicos de tipo D<sub>1</sub>

Los trabajos de Dudek y García de la universidad Johns Hopkins de Baltimore sobre la regulación de la permeabilidad vascular pulmonar a través de cambios en el citoesqueleto, han demostrado que la estimulación de la vía de fosforilación de la proteínaquinasa C, que estimula la quinasa de la cadena liviana de miosina en el endotelio pulmonar (MLCK) determinan la contractilidad de la actina y la miosina del endotelio pulmonar y facilitan la separación de las células alveolares y el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar



En el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial intervienen fuerzas adhesivas PKA dependientes favorecidas por la estimulación de la adenilato ciclasa y el receptor beta adrenérgico. Inspirados en las investigaciones expuestas Matthay y Ware observaron que la administración de terbutalina con efectos beta 2 adrenérgicos disminuye el edema en pulmones transplantados y otros autores confirmaron experimentalmente el concepto utilizando albuterol y salmeterol (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos).

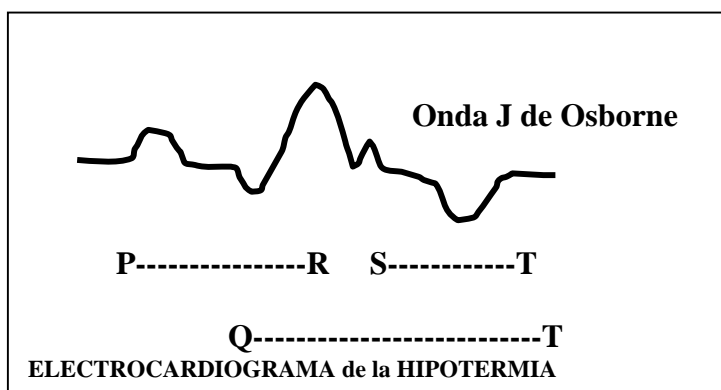


### Alteraciones de la Termorregulación

La presencia de hipotermia es un fenómeno casi constante en el potencial donante con graves lesiones neurológicas (lesión del centro termorregulador hipotalámico). Se define a la hipotermia por el registro de temperaturas corporales centrales menores a  $35^{\circ}C$  , que no son registradas por el termómetro clínico si no por el termómetro de laboratorio o por termocuplas colocadas en el recto. Se considera hipotermia **leve** entre  $32-35^{\circ}C$ , **moderada** entre  $28-32^{\circ}C$  y **severa** a la de menos de  $28^{\circ}C$ .

Debemos recordar que el diagnóstico de muerte encefálica no puede realizarse con temperaturas menores a 32.5 °C, y para que realizarlo el potencial donante debe ser recalentado.

Las consecuencias fisiopatológicas de la hipotermia pueden ser graves ya que compromete la actividad eléctrica del miocardio, propendiendo a arritmias auriculares (fibrilación) y ventriculares (fibrilación por debajo de 30 °C). Las manifestaciones más frecuentes son: inversión de la onda T, prolongación del PR, QT, onda J de Osborne y elevación del ST entre 32° y 33°. Esto tiene gran valor práctico durante el monitoreo de los donantes en la UTI. La depresión miocárdica y la hipotensión pueden estar en parte relacionadas con la hipotermia.



La desviación de curva de hemoglobina hacia la izquierda contribuye a la disminución de la oferta de oxígeno a los tejidos (hipoxia), a través de la alteración del 2-3 difosfoglicerato (2-3-DPG). A nivel renal disminuye la capacidad de reabsorción de agua y agrava la poliuria a menudo debida a la diabetes insípida central. En el estado ácido-base, los protocolos varían en función de la temperatura, la pCO<sub>2</sub> en forma directa y el pH en sentido inverso. Se ha visto el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) en las hipotermias profundas y otras alteraciones hematológicas asociadas a hipotermia incluyen: granulocitopenia, hemoconcentración y plaquetopenia .

#### **Alteraciones endocrino-metabólicas**

Si bien se conocen desde hace muchos años es en forma reciente que las medidas de resuscitación hormonal se incluyen en los programas de tratamiento agresivo.

#### **Déficit de Vasopresina**

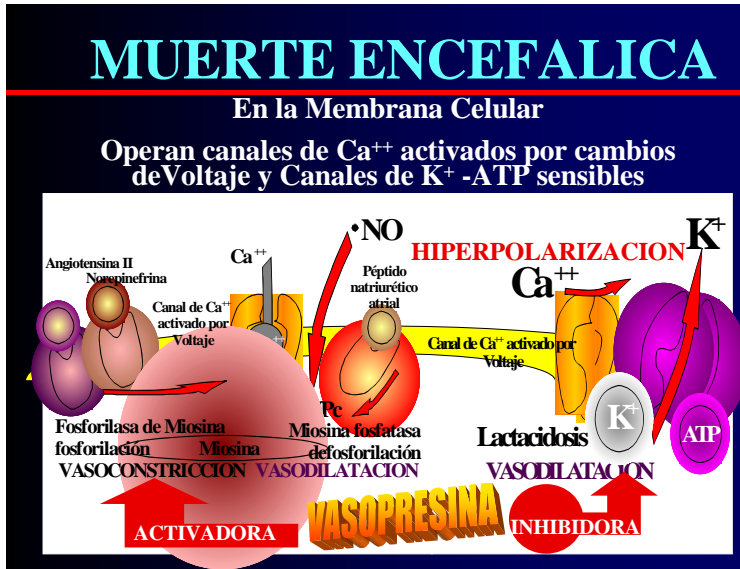
Las lesiones productoras de la muerte encefálica suelen tener un profundo compromiso de las áreas hipotalámicas y neurohipofisarias involucradas en la síntesis y almacenamiento de la vasopresina u hormona antidiurética (ADH), tales como los núcleos supraquiasmático o paraventricular y causan un típico síndrome de diabetes insípida cuyos signos característicos son la poliuria, hipotensión arterial e hipernatremia. Las estadísticas indican que el síndrome de falta de ADH ocurre en más del 70% de las muertes encefálicas. Se sabe que los receptores renales V<sub>2</sub> del túbulo colector son más sensibles a la falta de vasopresina circulante que los receptores vasculares de tipo V<sub>1</sub>, por lo que casi siempre se evidencia antes la poliuria que la hipotensión en las lesiones cerebrales que llevan a la muerte. La circulación del potencial donante prácticamente enfrenta la ausencia de acción de vasopresina circulante.



Sin embargo un trabajo reciente de autores brasileños no encontró diferencias significativas entre los valores séricos de vasopresina en pacientes en muerte encefálica y otros con grave lesión neurológica.

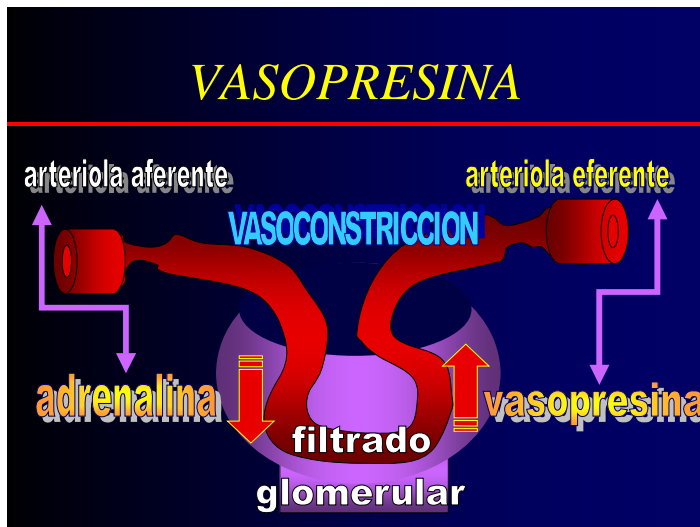
El clásico trabajo de Chen et al de la universidad de Columbia sostuvo que los donantes hemodinamicamente inestables presentan deficiencia de vasopresina circulante y que recuperan las respuestas presoras cuando se les administra en forma terapéutica vasopresina en bajas dosis (0.04 - 0.1 U/min). En el 40 % de esos donantes y merced a la vasopresina se pudo discontinuar la administración de catecolaminas y en otro 40 % disminuir el requerimiento de las mismas. El comportamiento es similar al de los sujetos que tienen baroreflexos alterados y que muestran una respuesta exquisitamente hipersensible a la acción vasoconstrictora de la vasopresina, en dosis que no modificarían la presión arterial en sujetos normales. Entre otros factores relacionados a las acciones de la vasopresina (ADH) cabe destacar que la hormona inactiva en forma directa a los canales de potasio sensibles al ATP (canales  $K_{ATP}$ ) en el sarcolema del músculo liso vascular y también frena el aumento del GMPc inducido por el óxido nítrico y el péptido natriurético auricular, es decir que se opone a la vasodilatación consiguiendo vasoconstricción. Además resensibiliza a los receptores de angiotensina II y alfa adrenérgicos.

A nivel renal la vasopresina manifiesta sus acciones antidiuréticas a través de la síntesis de acuaporinas (canales de agua) en el túbulo colector, acción mediada por receptores  $V_2$  asociados a la adenilato ciclasa. En el glomérulo renal la vasoconstricción provocada por la vasopresina se ejerce sobre la arteriola eferente a diferencia de las catecolaminas que lo hacen en la arteriola aferente. La diferencia estriba entonces en que la vasopresina mantiene el filtrado glomerular.



La vasopresina actúa sobre receptores vasculares  $V_1$  y bloquea los canales de potasio ATP sensibles o dependientes ( $K_{ATP}$ ) facilitando la despolarización y apertura de canales de calcio que permiten el ingreso del mismo para la contracción del músculo liso vascular. Las sulfonil ureas (hipoglucemiantes orales) tienen acciones semejantes.

Tal como hemos mencionado al comienzo el cuadro de diabetes insípida, presente en una alta proporción de potenciales donantes, se caracteriza por osmolaridad plasmática  $> 300$  mOsm/kg de agua, densidad urinaria menor a 1.005, poliuria superior a 4 ml/kg/h, osmolaridad urinaria  $< 300$  mOsm/kg de agua y cuando la reposición de fluidos es inadecuada se presentan signos clínicos de deshidratación e hipotensión arterial

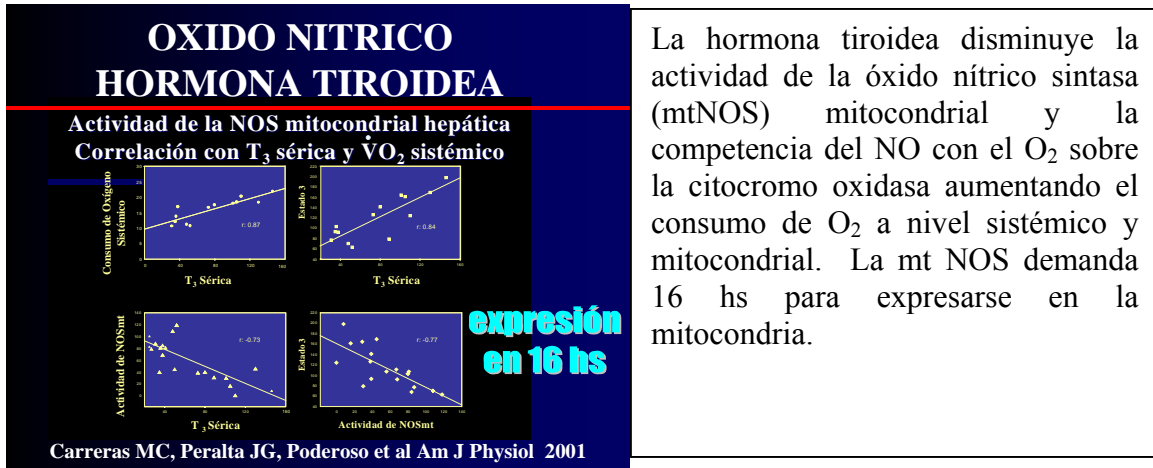


La vasopresina en bajas dosis mantiene el filtrado glomerular a diferencia de las catecolaminas y evita la isquemia a nivel glomerular y sus consecuencias deletereas.

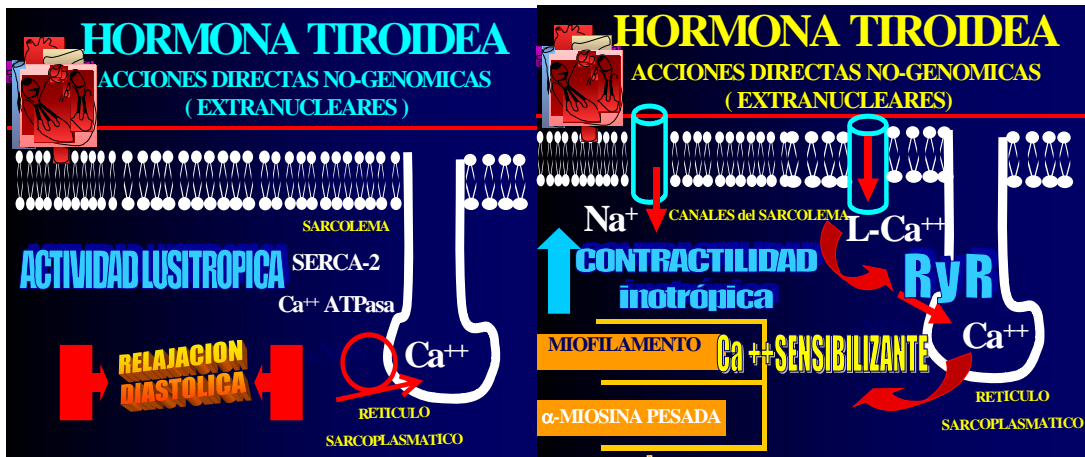
### Hormona Tiroidea

La hormona tiroidea interviene en numerosas acciones sobre el metabolismo y sobre el aparato cardiovascular. Hoy sabemos que regula el consumo de oxígeno a nivel mitocondrial por medio de los efectos recíprocos de la óxido nítrico sintasa mitocondrial, una enzima que produce óxido nítrico (un gas, que es un radical libre del nitrógeno y que compete con el oxígeno) y citrulina a partir de un aminoácido como sustrato: L-arginina.

Las acciones metabólicas mitocondriales demandan efectos genómicos (nucleares) de la hormona que opera a través de receptores nucleares y se observan luego de las 16 horas de administración de la hormona tiroidea.



La administración de T3 o de T4 por vía endovenosa produce efectos hemodinámicos inmediatos (minutos) a través de la ligadura a receptores (aún no clonados) localizados en la superficie celular. El aumento del volumen minuto cardíaco tras la infusión IV de hormonas tiroideas se debe a las acciones sobre canales de sodio y calcio y sobre la bomba de sodio en la membrana plasmática..



En el retículo sarcoplasmático T3 opera sobre canales de calcio de tipo rianodínico y sobre la bomba de calcio (Serca A<sub>2</sub>). Es decir que posee acciones lusitrópicas: favorece la relajación muscular, lo que va seguido de una mejor disponibilidad del calcio citosólico. A nivel cardíaco esto se traduce en una mejoría de la función diastólica. La acción sobre los canales de sodio y los canales de tipo L de calcio en la membrana se asocia a la función de los canales o receptores de calcio rianodínicos: RyR (liberación de calcio desde los túbulos del retículo sarcoplasmático inducida por la entrada de calcio a la célula) a lo que se agrega una acción sensibilizante sobre el miofilamento contráctil que consigue acciones inotrópicas.

Estas acciones han sugerido que puede incluirse a las hormonas tiroideas en la resuscitación hormonal, particularmente en el donante cardíaco.

En la muerte encefálica, así como en otras situaciones críticas (cirugía a corazón abierto y by pass cardiopulmonar), se ha descrito un síndrome tiroideo denominado **síndrome de enfermos eutiroides** (sick-euthyroid syndrome) en el que se detectan valores séricos disminuidos de triiodotironina libre (FT3) (low T3 syndrome), tiroxina libre (T4) normal, tirotrófina (TSH) normal y aumento de T3 reversa (T3R) por mayor conversión desde T4, disminución de proteína transportadora (TBG) y menor ligadura a la misma. Novitzky y Cooper en la Univ. de Tampa, publicaron éxitos terapéuticos con la administración intravenosa de T3 en los donantes cardíacos. Invocaron la restauración del metabolismo hacia el tipo aeróbico como mecanismo principal y atribuyeron sus efectos a la actividad de la adenin-nucleótido translocasa y al mayor aprovechamiento del piruvato, glucosa y palmitato por la mitocondria. En el hospital Papworth (Reino Unido) administraron hormona tiroidea asociada a un pack hormonal, en el tratamiento del donante inestable. El conjunto de medidas incluía metilprednisolona, insulina, vasopresina y triiodotironina.

Jeevanandam y su grupo de la Univ. de Temple, en Filadelfia utilizaron en forma selectiva a la T3 como terapia de reemplazo solo en los casos en los que se detectó deficiencia de la misma. En el intento por revertir la disfunción miocárdica en donantes con fracción de acortamiento promedio de 40% y con inestabilidad hemodinámica luego de dosis altas de inotrópicos, los mencionados autores utilizaron dosis únicas de 0.6 µg/kg en bolo, dos horas antes de la ablación cardíaca ó 0.2 µg/kg en bolo luego una infusión de 0.4 µg/kg en 6 horas. Los resultados referidos fueron: menores presiones de llenado ventricular y mayor estabilidad hemodinámica. La infusión terapéutica de T3 como ya se ha expresado, puede producir ingreso de Ca<sup>++</sup> en el retículo sarcoplasmático, con mayor actividad de miosina miocárdica y actividad ATPásica, sensibilizando el aparato contráctil a la acción del calcio, por lo que ha sido recomendada en aquel potencial donante de corazón que no responde a la expansión con líquidos y catecolaminas. Otros efectos directos de la hormona tiroidea en el corazón transplantado incluyen la regulación de la expresión de los genes de la bomba de sodio (Na-K- ATPasa), pero demandan mas tiempo que el requerido en un operativo de procuración de órganos. Como sucede con otro tipo de medidas en la reanimación del donante, otros autores consideran como controvertida a la administración de hormona tiroidea en el trasplante hepático. En el terreno experimental Imberti y colaboradores de la Univ de Pavia publican efectos nocivos en el hígado de la rata sometido a isquemia, almacenado en frío y reperfundido, tras la administración de T4. Se le atribuye un aumento de la susceptibilidad a las lesiones de isquemia- reperfusión y mala tolerancia a la isquemia fría durante el almacenamiento.

Un estudio muy reciente realizado en Alicante por Perez-Blanco et al solo encontró como efecto benéfico del tratamiento con T3 a la disminución de la lactacidemia en 52 donantes cadavéricos. No obtuvieron mejoría hemodinámica (determinado por cateter de Swan-Ganz), ni restauración aeróbica (medida por tonometría gástrica) ni aumento de la concentración de nucleótidos de adenina en las biopsias de corazón, hígado, páncreas y pulmón. Las dosis utilizadas de triiodotironina fué un bolo inicial de 1 µg/kg de peso y luego infusión continua de de 0.006 µg/kg/h.

### **Hormonas anterohipofisarias**

La función del lóbulo anterior de la hipófisis suele estar preservada porque la glándula recibe irrigación desde arterias hipofisarias inferiores extracraneanas (circulación persistente) y mantiene un reservorio hormonal residual que preserva la secreción hormonal basal. Se han encontrado valores normales de prolactina, cortisol, hormona de crecimiento (GH), gonadotrofinas (LH y FSH) etc., por lo que no todos los componentes de los paquetes terapéuticos mencionados serían justificables. También ha sido descrita la producción de factores hormono-símiles extraglandulares. Es importante remarcar que la terapéutica con dopamina inhibe la secreción de aldosterona, de tirotrófina y la deiodinasa que convierte T4 en T3.

### **Cortisol**

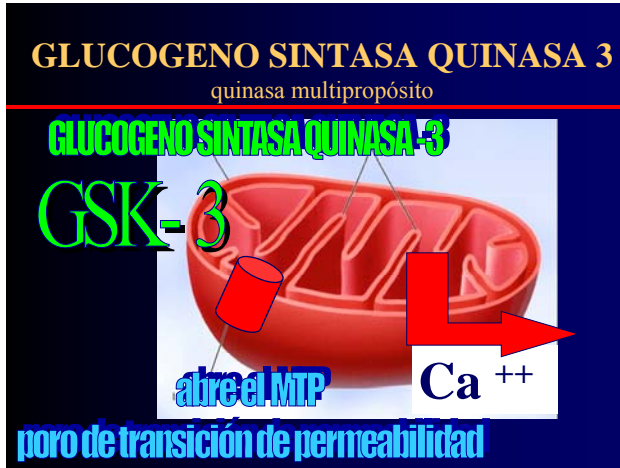
La secreción de cortisol suele afectarse en todas las situaciones de stress. No obstante la administración de corticoides en pacientes críticos ha quedado supeditada a las reservas cortico-adrenales. En el caso de la sepsis, tomada como modelo de respuesta inflamatoria sistémica, se siguen actualmente los criterios de Annane, que determina el cortisol plasmático y luego administra ACTH sintética (synachten 1mg IV) observando la respuesta. En el paciente en muerte encefálica, aquellos que no superan los valores de cortisol de 18 µg/dl a los 30 minutos de la prueba con 1 mg de synachten, que constituyen el 76% de los donantes, se consideran como no respondedores y estaría autorizada la infusión de corticoides. La UNOS según la publicación de Rosendale et al incluye en el protocolo de resuscitación hormonal a la metilprednisolona (15 mg/ kg en bolo), pero con un criterio anti-inflamatorio.

En un trabajo alemán muy reciente de la universidad de Berlin, dirigido por Pratschke se determinó la expresión de citoquinas pro-inflamatorias en el hígado antes y después de la administración de un bolo inicial de 250 mg de corticoides y luego se dieron a razón de 100 mg/h hasta la laparotomía. La transcripción hepática y los valores séricos de IL-6, IL-10, TGFβ, TNFα disminuyeron, lo que fue considerado como un efecto beneficioso.

### **Hiperglucemia- Insulina**

Se observa hiperglucemia en aproximadamente el 40% de los potenciales donantes. Está asociada a la tormenta catecolamínica y al desarrollo de hormonas contrarregulatorias o resistencia periférica a la insulina, promoviendo refractariedad de los receptores a la insulina por desacople. A todo esto se suma el aporte terapéutico de dextrosa. Por otra parte se describe una disfunción pancreática que provoca una falla en la liberación temprana de insulina. El aporte de soluciones con elevada concentración de dextrosa durante la reanimación con fluidos contribuye a la hiperglucemia. Cuando la poliuria en el donante excede los 2 ml/kg/h debe cuidarse la administración de soluciones dextrosadas y se aconseja ante hiperglucemias francas diluir los líquidos. Trabajos muy recientes realizados en pacientes críticamente enfermos (Van Den Berghe et al) reportaron que la hiperglucemia suele ser causa favorecedora de complicaciones tales como infecciones graves, falla multiorgánica y muerte y que el control ajustado de la glucemia entre 80-110 mg/dl (promedio 103±18 mg/dl) mediante tratamiento intensivo con insulina resultó significativamente beneficioso. En ese estudio se disminuyó 41 % la insuficiencia renal aguda y la necesidad de hemodiálisis con la insulino terapia controlada. El mismo grupo ha hecho hincapié en las acciones antiapoptóticas de la insulina y en la protección de la

función endotelial a través de la estimulación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). La insulina favorece la fosforilación de la glucógeno sintasa quinasa (GSK-3) e inhibe la apertura del poro de permeabilidad mitocondrial. Esto impide la salida de citocromo c desde la mitocondria al citosol y previene la activación de las caspasas que intervienen en el proceso de apoptosis.



La inhibición de la glucógeno sintasa quinasa por la insulina a través de su fosforilación, detiene la apertura del megacanal o poro de permeabilidad mitocondrial. Se inhibe la salida de calcio y del citocromo c y se previene la apoptosis, al no activarse las caspasas citosólicas.



La insulina se comporta como una hormona anti apoptótica además de vasodilatadora y promotora de flujo sanguíneo a los tejidos.

### Transtornos minerales

#### Hipocalemia – Hipomagnesemia- Hipofosfatemia

En los donantes que han pasado por la etapa terapéutica antiedema cerebral característica del neurointensivismo, que utiliza diuréticos osmóticos del tipo del manitol y fármacos natriuréticos, a menudo asociada a corticoesteroides, no es infrecuente hallar valores plasmáticos de potasio menores a 3.5 mEq/l. Las determinaciones urinarias ayudan al diagnóstico fisiopatológico de la pérdida, pues valores de potasio <30 mEq/l denotan

pérdidas extra-urinarias tales como diarreas, etc. y  $>30$  mEq/l indican que se pierde por la orina. El uso de hiperventilación como terapéutica anti edema cerebral aumenta los riesgos arritmogénicos de la hipopotasemia en el donante. Debe mencionarse que un factor de riesgo de complicaciones frente al test de apnea por aumento artificial de  $\text{CO}_2$  para el diagnóstico de muerte encefálica es la hipopotasemia  $< 3$  mEq/l (25% de las complicaciones, de un total de 9.6% de complicaciones totales según Melano y cols). La hiperpotasemia, en presencia de acidosis metabólica no es tan frecuente en el donante, pues existen acidosis causadas por ácidos orgánicos (generados durante la isquemia) que intercambian escasamente  $\text{H}^+$  por  $\text{K}^+$  a nivel de la membrana celular. Además la poliuria existente suele deplecionar el potasio corporal. Los valores de magnesio plasmáticos  $<1.4$  mEq/l (1.8mg/dl) suelen agravar la pérdida de potasio a nivel tubular por ser el  $\text{Mg}^{++}$  un cofactor de la bomba de sodio tubular (Na-K-ATPasa). En los casos de diabetes insípida suelen coexistir con valores de fosfato  $< 3.5$  mg/dl .

### **Hipernatremia**

Los valores plasmáticos de sodio  $>145$  mEq/l suelen asociarse a las pérdidas hipotónicas de líquidos ocasionadas por la diabetes insípida en donantes que son hidratados en forma insuficiente. En el caso del donante hepático los equipos suelen rechazar a los hígados que fueron sometidos a hipernatremias  $>160$  mEq/l , que podrían provocar disfunción hepática primaria en el hígado transplantado por la hipertonía extracelular. En un estudio relativamente reciente de la Universidad de Pittsburgh se confirmó que es mayor la pérdida de implantes (33%) en quienes no corrigen la hipernatremia mayor a 155 mEq/l versus quienes tienen natremias menores o las corrigen antes de la procuración del órgano. Este trabajo de Totsuka et al insiste en la relevancia de la corrección terapéutica de la hipernatremia . En la población pediátrica sometida a trasplante hepático se cree que en gran parte la hipernatremia puede estar relacionada a mayores volúmenes de sangre transfundida.

## **MANTENIMIENTO DEL DONANTE A CORAZON BATIENTE**

### **Cuidado del potencial donante**

Si bien la actividad del Coordinador Hospitalario de transplante (CHTx) comienza en la detección de paciente con lesión neurológica y la determinación del score de Gasgow, el trabajo de mantenimiento se inicia con el diagnóstico clínico de muerte.

En ese momento el CTX es el **responsable** de la conducción del mantenimiento del cadáver, coordinado en forma conjunta con el médico de guardia las actividades para tal fin.

**El objetivo central es alcanzar valores considerados normales**

### **1) Manejo Hemodinámico**

#### **\* Hipertensión**

Es mencionada inicialmente no por su frecuencia en el mantenimiento sino durante la instauración de la muerte encefálica. Puede ser frecuente la crisis hipertensiva debido a la liberación masiva de catecolaminas (tormenta adrenérgica). Deben ser tratadas por que pueden producir lesiones hemorrágicas y/o microinfartos en órganos como el corazón y pulmón.

El objetivo es mantener una TAM < de 90 mmHg cuando el donante es hipertenso, pero siempre por encima de 65-70 mmHg. La TAM debe ser medida por un catéter intraarterial (gold Standard), puede ser determinada con un dispositivo no invasivo o calculada por la siguiente fórmula (menos recomendado):  $PS + PD \times 2 / 3$

**¿Cuándo iniciar tratamiento de la Hipertensión?:** cuando la TAS se mantiene > 95 mmhg durante 30 min. Y el tratamiento consiste en reducir o discontinuar la medicación vasopresora, es recomendable el uso de Beta Bloqueantes IV: Labetalol 10 mg en bolo cada 20 min hasta alcanzar una TAM de 65 mmhg, Propanolol o Enalapril IV, si no es posible utilizar Vasodilatadores IV.

#### **\* Hipotensión**

El hallazgo mas habitual en el potencial donante es la **hipotensión (80%)** ya sea por perdida del tono vasomotor que causa vasodilatación, por disminución de la contractilidad miocárdica o hipovolemia **absoluta** (por inadecuada resucitación, por transferencia de liquido al intersticio, por disminución de la presión coloidosmotica, por restricción hídrica, por el uso previo de manitol, diuréticos, por hiperglucemia o diabetes insípida no tratadas) o **relativa** (perdida del tono vasomotor con el incremento de la capacitancia venosa, hipotermia tratada con medidas de calentamiento periférico, etc.). se deberá discontinuar con agentes hipotensores si se estaban utilizando previamente.

La primer medida que se debe tomar es la reposición rápida y enérgica de la volemia. El tipo y cantidad de líquidos a administrar dependerá de cada caso individual, teniendo en

cuenta factores como diuresis, ionograma., glucemia, debiendo realizarse bajo estricto control de la PVC o en alguno casos de la PCP.

Previamente a iniciar el tratamiento deben controlarse las hemorragias con reposición de sangre y/o hemoderivados para mantener un Hto. superior a 30 %, discontinuar con la medicación hipotensora y evaluar el volumen intravascular (monitoreo de PVC que sea mayor de 8 cm H<sub>2</sub>O).

Una vez corregidos esos factores la corrección de la hipovolemia debe **iniciarse siempre con la infusión de líquidos cristaloides**: solución de Ringer lactato, solución salina normal 0.9% o *coloides*, albúmina al 5%, gelatinas, no se recomienda el uso de almidón (HES) o dextran 40 por que puede inducir injuria de las células tubulares epiteliales renales o *la combinación de ambos* en una proporción de 65/35 % respectivamente, utilizando expansiones de 5 ml/kg. (350 ml para 70 kg) cada 5 a 10 min. (Miret y col.) El objetivo es conseguir una **TAM no menor a 65 mmHg** con una PVC optima entre 8 a 12 mmHg (10/15 cm. H<sub>2</sub>O) y una diuresis alrededor de 1 ml/k/h.

Una estrategia mas liberal con los líquidos (balances positivos) puede realizarse cuando hay contraindicaciones evidentes para la donación pulmonar, en caso contrario se recomienda una estrategia restrictiva (PVC 8 mmhg).

Una vez recuperado el déficit de volumen, se debe mantener en forma continua el aporte de fluidos, con soluciones acordes al Ionograma y la glucemia.

A continuación se detalla un esquema para la administración de fluidos.

PVC	>5	5-10	11-15	> 15
VOL mL/h	1000	500	250	NO

**Cuando los objetivos de perfusión no se alcanzan** con la expansión y el potencial donante no presenta otras causas a corregir (isquemia miocárdica, neumotórax, hemorragia digestiva, reacción alérgica a la transfusión, etc.) se deben adicionar vasopresores. Pero no debemos olvidar que el 70 a 90 % de los potenciales donantes pueden ser exitosamente manejados con resuscitación con líquidos (precarga) y bajas dosis de vasopresores. Se comienza utilizando dopamina o noradrenalina, hasta las dosis máximas especificadas, no hay un consenso aún de cual es superior. Sin embargo Miret y col. sugieren el uso de noradrenalina con dopamina a bajas dosis (5 µg/Kg/min) para mantener el flujo renal y la utilización prolongada de noradrenalina debe ser sustituida por epinefrina por producir un menor grado de isquemia.

#### **Protocolo Vasopresor de rutina**

- 1) Comenzar con dopamina a 5 µg/kg/min
- 2) Seguir aumentando hasta alcanzar la TAM deseada
- 3) Dosis máxima de dopamina 10 µg /kg/min
- 4) Si no se logra la TAM deseada con la dosis máxima de dopamina comenzar con
- 5) Noradrenalina a 0.5 µg /kg/min
- 6) Dosis máxima de noradrenalina 0.25 µg /kg/min

El uso de dobutamina estaría indicada cuando hay caída del Vol. minuto cardiaco (< 2.5 l/ min) y una precarga adecuada, alternativamente se puede titular a ciegas cuando la corrección de la PVC y el uso de dopamina/noradrenalina fracasan en la corrección de la

TAM y se sospecha disfunción cardíaca. (contusión miocárdica, ICC dilatada previa). De todas maneras el uso adecuado de Dobutamina reside en la determinación del volumen minuto. A todos los pacientes considerados potenciales donantes cardíacos les debería realizar una evaluación ecocardiográfica para medir la fracción de eyección.

Los protocolos 1 y 2 muestran los algoritmos propuestos en el manejo hemodinámico en el donante cardíaco.

El objetivo del manejo hemodinámico es alcanzar la **normovolemia** manteniendo la TAM (presión de perfusión) y diuresis en los valores predeterminados.

En aquellos que evolucionan a la muerte encefálica se produce un desacople autonómico-cardiovascular, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, bajos niveles o baja actividad de vasopresina, disminución de las reservas de cortisol, aumento de la resistencia a insulina y síndrome del enfermo eutiroideo. Debido al desarrollo de estos cambios fisiopatológicos, se ha recomendado la terapia de reemplazo hormonal en aquellos pacientes en quienes no se ha podido estabilizar hemodinámicamente con las medidas arriba mencionadas.

Se recomienda:

- 1 - Metilprednisolona 15 mg / Kg
- 2 - Insulina 1 U / Hr. como mínimo
- 3 - Vasopresina 1U bolo , seguida de 0.5-4 U/hr
- 4 - T3 4µg en bolo IV seguido de 3µg/hr en infusión continua o T4 20 µg en bolo y 10µg/hr en infusión continua.

## 2) Glucemia

### \* Hipoglucemia

Cuando la glucemia sea inferior a 75 mg/dL (4.2mmol/l) debe ser tratada con 20 ml de dextrosa al 50 % ó 40 ml al 25 %, controlando a los 30 min y de ser necesario repetir la dosis.

### \* Hiperglucemia

Es frecuente hallar hiperglucemia en los potenciales donantes. Las causas más frecuentes están relacionadas al uso de corticoides, de soluciones glucosadas, a la administración de catecolaminas, a menor secreción de insulina por el páncreas, y a resistencia periférica a la insulina. Produce una mayor pérdida de volumen debido a la diuresis osmótica que ocasiona, pudiendo inducir además acidosis metabólica y cetosis.

El tratamiento consiste en retirar las soluciones glucosadas e iniciar Insulina para corregir cada 4 hs. vía SC cuando la glucemia permanece por encima de 250 mg/dl (12.5 mmol/l). (ver Tabla ) Lo recomendable es realizar Insulina IV, iniciando el tratamiento con 0,1 U/kg/h., monitoreando la glucemia en forma horaria, idealmente con bomba de infusión continua.

**Tabla**  
Uso de INSULINA SC

Glucemia mg/dl	Insulina SC / U
100 - 150	NO
151 - 175	8
176 - 200	12
201 - 225	16
Mayor De 225	Administrar Insulina IV

### 3) Temperatura

#### \* Hipotermia

La muerte encefálica causa pérdida de la regulación térmica en el donante y la hipotermia es la consecuencia principal, el objetivo es mantener el cuerpo entre 36°C - 37.5°C. Es recomendable registrar la temperatura central, ya sea a través de un catéter en la arteria pulmonar, temperatura esofágica, vesical o rectal (si la hipotermia no es severa o sea menor a 35°C).

No debe utilizarse el control de temperatura axilar o bucal.

Cuando la temperatura desciende hasta 32°C aparece en el ECG, la onda J de Osborn, ya graficada y por debajo de 30°C se presenta fibrilación auricular y parada cardíaca por fibrilación ventricular.

**Se debe** minimizar la superficie expuesta del cuerpo, **adecuar** la temperatura ambiente (aire acondicionado) **y usar como tratamiento de calentamiento:**

- 1) Mantas térmicas o mantas múltiples con bolsas de agua caliente entre ellas cuidando no provocar quemaduras locales
- 2) Líquidos IV calientes (Cristaloides) hasta 41°C
- 3) Calentamiento de los humidificadores de cascada del respirador hasta 38.5°C

#### \* Hipertermia

Es menos frecuente la elevación de la temperatura corporal, si bien en la fase final de destrucción del centro termorregulador del hipotálamo pueden aparecer picos febriles transitorios. Se debe tratar retirando los medios de calentamiento, nunca enfriar el gas inspirado (produce parálisis ciliar), si persiste agregar paracetamol 500 mg por SNG cada 4 hs.

### 4) Anemia

**OBJETIVO: Mantener el Hto por encima de 30%**

Si el potencial donante ha recibido previamente transfusiones, solicitar a hemoterapia que tenga disponible 2 U de glóbulos rojos sedimentados (GRS).

Si el Hto es menor de 30%, transfundir rápidamente con 2 U de GRS. El control del Hto. se realiza a los 60 min de realizada la transfusión, y se repite si el Hto es menor de 30%. Si el Hto. persiste bajo se deben analizar las posibles fuentes de pérdida o la hemólisis.

### 5) Coagulación

**OBJETIVO: alcanzar valores normales.**

Tiempo protrombina menor 14.5 seg., recuento de plaquetas > 150.000/mm<sup>3</sup> y Tiempo Parcial de Tromboplastina 35.6 seg., Fibrinogeno (150 – 350 mg/dl).

La disfunción plaquetaria puede deberse al uso previo de aspirina, heparina, clopidogrel o dipiridamol. Se debe tratar cuando el recuento sea menor de 65.000 /mm<sup>3</sup>, con un pack de plaquetas (5-6 unidades) y controlar a la hora.

Si el TP y TTP son mayores de 15 y 38 seg. respectivamente analizar:

- Si el potencial donante ha recibido Heparina IV y el PTT es mayor de 75 seg. se debe utilizar protamina o infundir 4 U de Plasma Fresco Congelado (PFC) y repetir la medición a los 30 min.
- Si persiste elevado se puede administrar un nuevo ciclo de PFC.

- Si presenta una coagulopatía con descenso del fibrinógeno (< 100 mg/dl) administrar 6 U. de crioprecipitado y evaluar nuevamente el coagulograma a la hora, incluyendo fibrinógeno.

**NUNCA DEBE OLVIDARSE QUE ANTES DE TRANSFUNDIR DEBEMOS OBTENER UNA MUESTRA PARA SEROLOGIA.**

## 6) Ventilación mecánica

El manejo respiratorio se complica frecuentemente por la existencia de injuria pulmonar primaria o por la presencia de edema pulmonar neurogénico asociado a otras complicaciones, lo que se refleja en una baja tasa de procuración pulmonar (20%).

**Cuando se realiza el diagnóstico clínico de muerte encefálica, se replantea la estrategia ventilatoria. El objetivo de la ventilación mecánica es alcanzar una saturación de O<sub>2v</sub> > 95%, con la menor Fi O<sub>2</sub> posible (ideal < 40%).**

Se recomienda:

- \* Ventilación controlada por Volumen (VCV)
- \* PCO<sub>2</sub> entre 35-40 mmHg
- \* Ph arterial 7.35 – 7.45
- \* Volumen Corriente (Tidal) 8-10 ml/kg peso ideal
- \* PEEP (presión positiva de fin de espiración) > 5 cm H<sub>2</sub>O
- \* Presión Plateau (meseta) < 30 cm H<sub>2</sub>O
- \* Patrón de flujo desacelerado
- \* Ventilación por minuto 8-10 l/min
- \* Flujo pico 60 l/min.

Cuando la presión plateau es mayor de 30 cm H<sub>2</sub>O se sugiere utilizar PCV (Ventilación controlada por Presión), para alcanzar los mismos objetivos.

Si se realizan cambios en la estrategia ventilatoria, se deben controlar a los 30 min. con una muestra de gases en sangre.

Realizar broncoscopia con el objetivo de evaluar la anatomía, realizar cultivos y toilette de secreciones .

Se recomienda prevenir las atelectasias, realizar manobras kinésicas a tal fin y técnicas de expansión pulmonar.

## 7) Manejo de Electrolitos

### \* Sodio

- **Hipernatremia: Sodio Plasmático mayor a 150 mEq/l**

Es la anomalía mas frecuente y se asocia a poliuria. La poliuria puede ser consecuencia no solo de diabetes insípida sino que puede obedecer a la diuresis fisiológica posterior a la expansión, a diuresis osmótica inducida por manitol, hiperglucemia o diuréticos. La poliuria post expansión no conduce a hipotensión a diferencia de las demás causas.

## **Alarma: cuando la diuresis es > 5ml/kg/hora**

Si luego de suspender los diuréticos, manitol o de corregir la glucemia, el potencial donante permanece poliúrico (diuresis 300 ml/hr. o 4 ml/ Kg/hr), con natremia mayor a 150 meq/l, osmolaridad urinaria < 300 mosm/l ó densidad urinaria < a 1005, se diagnostica *Diabetes Insípida*.

**Tratamiento:** Iniciar con 1µg de desmopresina IV (amp. 4µg) e iniciar la reposición ml a ml con solución salina al medio (agua destilada 500 ml mas 10 ml ClNa al 20%, 34 mEq) , si en la próxima hora la diuresis no declina por debajo de 200 ml/ hora dar una segunda dosis de 1µg de desmopresina

**OBJETIVO: Mantener una diuresis entre 75/100 ml/h (1 ml/kg/h).**

### **- Hiponatremia: Sodio Plasmático por debajo de 133 mEq/l**

En general se debe a disminución del LEC o al aporte de soluciones hipotónicas, si además hay hiperglucemia debe corregirse el sodio según la siguiente fórmula: *1.6 mEq/l por cada 100 mg de glucosa*.

El tratamiento se realiza con la reposición de ClNa al 3% (Sol Fisiol. 500 ml + 50 ml Cl Na al 20%) a una ritmo de infusión de 40 ml /h y nuevo control en 3 hs.

#### **\* Potasio**

### **- Hiperpotasemia**

**Debe tratarse cuando los niveles sean superiores a 5.8 mEq/l**

Se asocia a hemólisis de la muestra (pseudohiperpotasemia), destrucción tisular en los politraumatizados e insuficiencia renal. Si se sospecha hemólisis se debe realizar una nueva determinación.

Iniciar el tratamiento con Sol de dextrosa al 5% + 15 U de insulina corriente. Se puede adicionar bicarbonato de sodio 1 mEq/Kg.

### **- Hipopotasemia**

**Deben tratarse cuando el potasio sea menor a 3.4 mEq/l**

Esta asociada a poliuria y déficit en el aporte. Se inicia el tratamiento con la infusión de 20 mEq/l de Cl K por hora y nuevo control a la hora de la infusión. Se repite la dosis hasta alcanzar el nivel deseado.

#### **\* Cloro y Bicarbonato.**

No se trata en forma independiente

#### **\* Magnesio**

### **-Hipomagnesemia**

**Debe tratarse cuando ese menor a 1.5 mg/dl**

Se asocia al uso de diuréticos, a hipopotasemia y a pérdidas por SNG. Se trata con sulfato de Magnesio 4 gr en 2 hs y se controla al finalizar la carga. Se puede repetir si persisten bajos los niveles de Mg

- **Hipermagnesemia**

No se trata en forma independiente

\* **Fósforo**

- **Hiperfosfatemia**

No se trata en forma independiente

- **Hipofosfatemia**

**Debe tratarse cuando la fosfatemia es menor a 2.2 mg/dl**

Administrar 30 mEq de fosfato de sodio o de potasio durante 3 hs y controlar al finalizar la infusión. Se puede repetir la dosis de ser necesario.

\* **Calcio**

Preferentemente se debería tratar solo el calcio ionizado, dado que el calcio total puede descender por sobrecarga de volumen, hemodilución o hipoproteinemia.

- **Hipocalcemia**

**Iniciar el tratamiento cuando el calcio ionico es menor a 4.4 mg/dl**

Administrar gluconato de calcio 10 ml al 10%, en **bolo lento** y controlar a la hora.

**8) Alteraciones del Estado Acido- Base**

Se recomienda mantener el Ph sanguíneo dentro de parámetros normales (7.35 - 7.45). En caso de acidosis metabólica se administra bicarbonato de sodio 0.5 mEq/kg., lentamente.

**VI.- ALGORITMO DE MANEJO DEL P.D.**

**Primeras medidas:**

- 1 - Discontinuar las ordenes medicas previas e iniciar un mantenimiento basal con solución fisiológica y dextrosa (fisioglucosado) mas 20 mEq de potasio a 75 ml hora (basal)
- 2 - Se recomienda el trabajo en conjunto con una enfermera dedicada exclusivamente al mantenimiento del cadáver
- 3 - Colocar un catéter arterial para registro continuo de la TAM (de preferencia en el miembro superior), una via venosa periférica de gran calibre (14-16 G) e Introdutor en una vena superior, ECG continuo, Sat O2 continua y ETCO2 si esta disponible.
- 4 - Se medirán en forma horaria TAM, diuresis, FC, Temp., PVC, PW y OC.
- 5 - Resetear el respirador
- 6 - Posición de la cabecera a 30 - 40°

- 7 - Aspiración de las secreciones pulmonares en forma rutinaria y con técnica aséptica, de preferencia con la maniobra de 2 operadores.
- 8 - Mantener la Temperatura por arriba de 36.° C
- 9 - Mantener los dispositivos de compresión neumática si los hubiere.
- 10 - Tomar un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones e incluir V7-8 V3R V4R
- 11 - RX torax.

### ALGORITMO DE MANTENIMIENTO

Tomar al ingreso del paciente 20 ml de sangre para serología

### ALARMAS

<b>TAM</b>	<b>&lt; 70 o &gt;170</b>
<b>FC</b>	<b>&lt; 60 o &gt;130</b>
<b>Temperatura</b>	<b>&lt; 36.5 o &gt; 37.8</b>
<b>Diuresis</b>	<b>&lt; 35 ml/h o &gt; 250 ml/h</b>
<b>PVC PW</b>	<b>&lt; 8 o &gt; 18 mmHg</b>

### ADMINISTRAR

**Bloqueantes H<sub>2</sub> o inhib de la Bomba H<sup>+</sup>**  
**Lágrimas artificiales en los ojos cada 1 hora**  
**Nebulizar con β<sub>2</sub> adrenérgicos ó Atrovent**  
**Drogas Vasoactivas según protocolo**  
**ATB que recibía al inicio mantenimiento**

### NO ADMINISTRAR

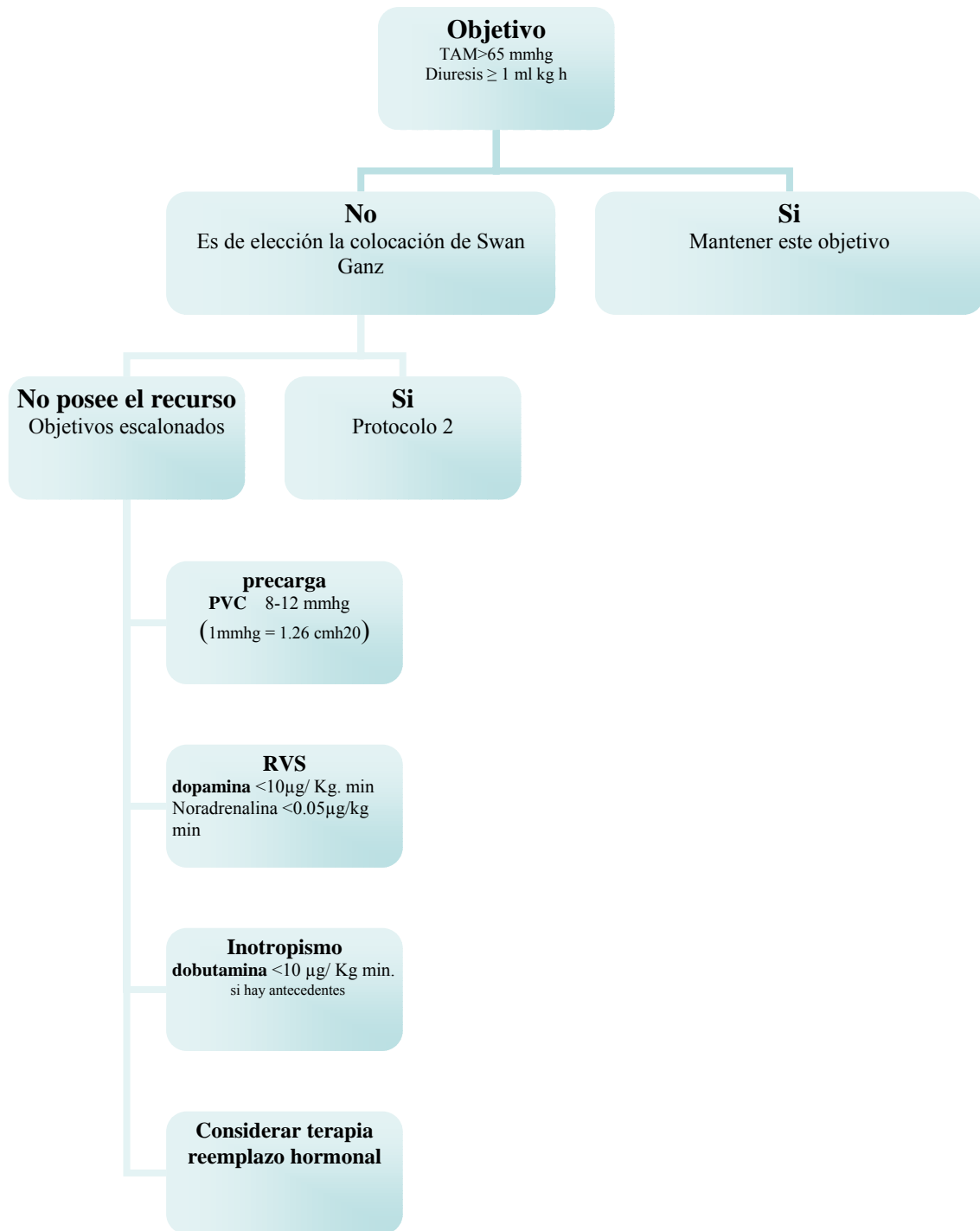
**Anticonvulsivantes**  
**Analgésicos**  
**Laxantes**  
**Antieméticos**  
**Antihipertensivos**  
**Heparina sc**  
**Manitol o diuréticos**

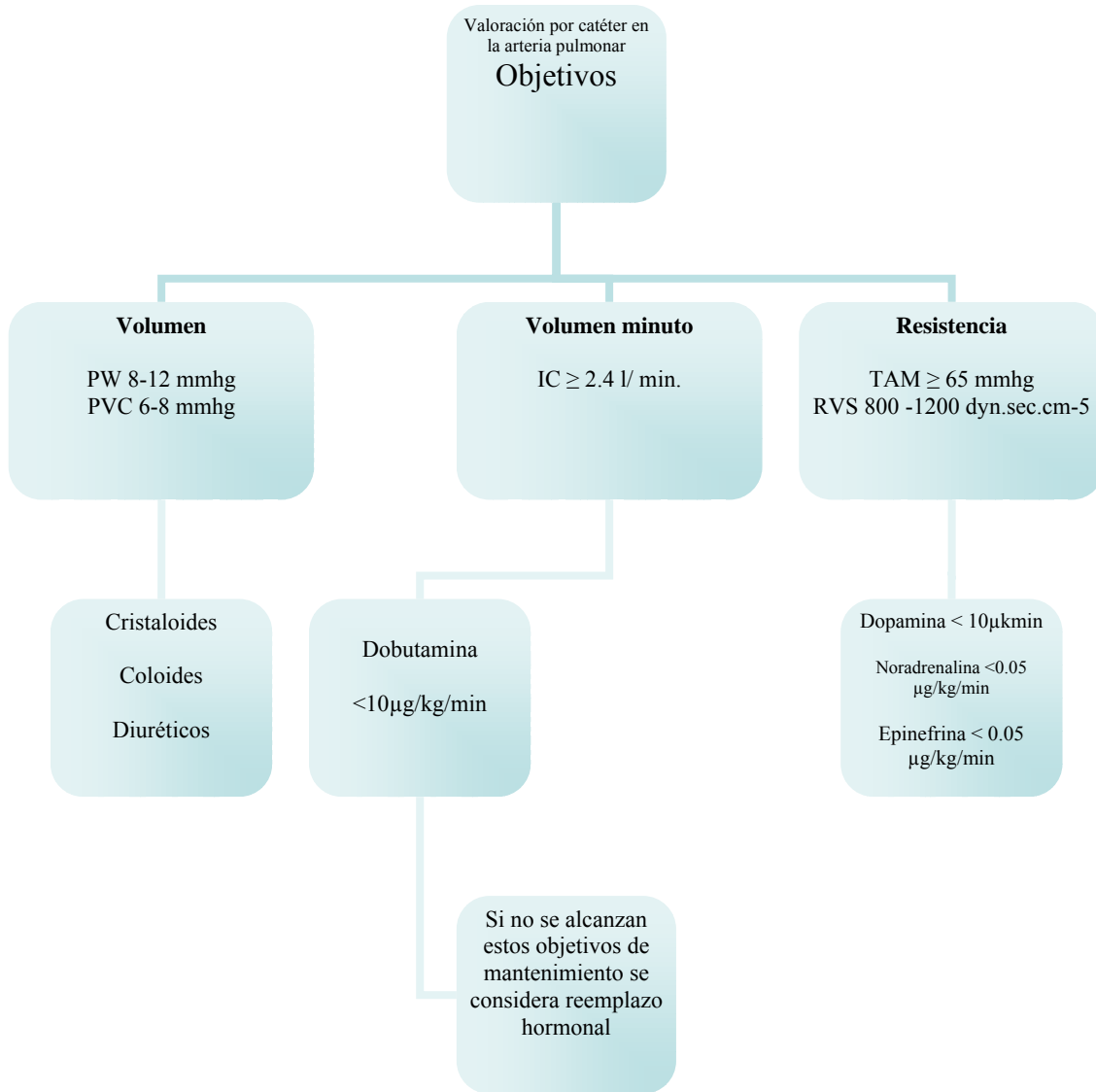
## LABORATORIO

Además de la rutina de inicio de operativo se deberán hacer los siguientes controles

### MONITOREOS

<b>Cada 4 hs</b>	Gases Ionograma (Na, K, Ca, P, Mg) Hemograma (Hto, Blancos, Plaquetas) TQ / Kpt
<b>Cada 2 hs</b>	Hemogluco test
<b>Cada 1 h</b>	Diuresis PVC PW OC Temp.
<b>Continuo</b>	TAM ECG Oximetría de pulso





## **VII.- SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS DONANTES DE ORGANOS**

### **Introducción**

Los criterios de aceptación de donantes de órganos con fines de trasplante se han ido ampliando a lo largo de los años en razón de que la experiencia adquirida ha demostrado que la supervivencia del injerto/receptor no se ve afectada, sea por sé o por haber adoptado medidas terapéuticas adecuadas en el receptor. El “órgano ideal” debe ser definido hoy en forma integradora teniendo en cuenta las características tanto del donante como del receptor y todos los procedimientos que se realizan desde la obtención hasta la asignación y el trasplante. Es así que un órgano ideal es aquel que tiene un adecuado funcionamiento en el receptor sin que transmita enfermedades adicionales.

### **Selección**

La pesquisa de contraindicaciones es el pilar fundamental a la hora de aceptar o no un donante de órganos. Para ello será necesario llevar adelante una sistemática de evaluación que se inicia como todo acto médico, con un exhaustivo examen físico y un profundo interrogatorio en el entorno, a lo que se agregan una serie de estudios complementarios, algunos de los cuales son generales, otros específicos para la evaluación de la función de cada uno de los órganos y en otros casos especiales.

- 1) Historia Clínica
- 2) Examen físico
- 3) Exámenes de laboratorio
- 4) Serología
- 5) Estudios complementarios

### **Historia Clínica**

Además de los datos filiatorios evaluar motivo de internación, causa de muerte, tiempo de internación y ARM

Mediante el interrogatorio familiar, que en estos casos es indirecto y que debe ser realizado a los familiares, amigos y/o convivientes de la persona fallecida, interrogar sobre conductas sociales: antecedentes de drogadicción (drogas inhalatorias o inyectables), otras conductas de riesgo para HIV, antecedentes de tabaquismo, alcoholismo, patología infecciosa, aguda o crónica, enfermedades neoplásicas, enfermedades sistémicas como hipertensión arterial: tiempo, controles, medicación, repercusión orgánica (cardiovascular y renal), Diabetes: tipo, duración, tratamiento, repercusión de la misma en órganos blancos

### **Examen Físico**

Debe ser exhaustivo y minucioso, haciendo hincapié en:

- Tatuajes, piercings, lesiones sugestivas de administración de fármacos endovenosos.
- Estado hemodinámico en las últimas 24 hs (ver protocolo de mantenimiento).
- Estado Respiratorio, tipo de respirador, FiO<sub>2</sub>, Vol. Cte., tipo de secreciones.
- Estado Infectológico: hipertermia, focos infecciosos. Tto. ATB previo.
- Fondo de ojos (debe ser realizado en todos los potenciales de órganos)
- Presencia de fiebre, con la causa posible o probada.

- Requerimiento de transfusiones, cantidad y recabar datos de la última
- Peso, talla y perímetros axilar, xifoideo y umbilical, largo esternal y de fémur.

### **Laboratorio**

Debe incluir como mínimo los siguientes estudios:

- Hematocrito, recuento de glóbulos blancos, urea, glucemia, creatinina, ionograma ( Na, K, P, Mg ), plaquetas. Clearance de creatinina calculado.
- Hepatograma: GOT, GPT, fosfatasa alcalina, Gama GT, LDH.
- Amilasemia, CPK y CPK Mb
- Coagulograma: tiempo de protrombina, KPTT
- Gases en sangre / Estado ácido base.
- Sedimento urinario ( proteinuria, presencia de cilindros)
- En mujeres en edad fértil realizar test de embarazo

Si el donante permaneció internado por más de 24hs realizar en forma rutinaria

- Urocultivo
- Hemocultivo

Cultivo de secreciones respiratorias ( minibal)

### **Detección serológica**

- Anti HIV
- Anti VHC
- AgHBs
- IgM antiHBc
- Anti HBc total y Anti HBs (según los casos)
- Brucelosis
- Sífilis
- HTLV 1-2
- CMV
- Toxoplasmosis
- Chagas

### **Estudios complementarios**

- EEG y de ser necesario Ecocardiograma
- Rx. De Tórax
- Ecografía de Abdomen
- Otros estudios complementarios que puedan ser necesarios

### **CRITERIOS GENERALES de EXCLUSIÓN de DONANTES**

Quedarán excluidos como donantes todos aquellos fallecidos que presenten alguna de las patologías que se resumen a continuación:

a) **NEOPLASIAS:**

- Se excluirá como donante a todo aquel que haya padecido o padezca una enfermedad neoplásica con tratamiento y sin criterios de curación, salvo:
- Se excluirán todos los PD con enfermedades neoplásicas actuales salvo:
  - Tumores de piel de bajo grado, salvo melanoma (exclusión absoluta )
  - Tumores de órganos sólidos de bajo grado con más de diez años documentados de intervalo libre de enfermedad (evaluar tipo de tumor y estudios realizados en el último año)
  - Carcinoma in situ de cuello uterino
  - La ONT está revisando estos criterios y ha elaborado un Consenso que fue aprobado en octubre 05.
- Durante la ablación toda lesión sospechosa de tumor debe ser biopsiada
- Las normas Europeas proponen aceptar donantes con tumores del SNC con el diagnóstico histológico del mismo, según el listado que a continuación se detalla.

**TUMORES del SNC que CONTRAINDICAN la DONACIÓN**

- Astrocitoma anaplásico ( grado III )
- Glioblastoma multiforme
- Meduloblastoma
- Oligodendroglioma anaplásico
- Ependimomas malignos
- Pineoblastomas.
- Meningiomas anaplásicos y malignos
- Sarcomas intracraneales
- Tumores de células germinativas ( excepto teratomas bien diferenciados)
- Cordomas
- Linfomas cerebrales primarios

**TUMORES del SNC que NO EXCLUYEN la DONACIÓN**

- Meningiomas benignos
- Adenomas pituitarios
- Schwannoma del acústico
- Craneofaringiomas
- Quiste epidermoide. Quiste coloide del tercer ventrículo
- Papilomas del plexo coroideo
- Hemangioblastomas
- Pineocitomas
- Oligodendrogliomas de bajo grado
- Ependimomas
- Teratomas bien diferenciados
- Astrocitomas de bajo grado ( grado I y II)
- Gliomatosis cerebral

b) **INFECCIONES**

Son contraindicaciones absolutas la infección por HIV, infección por Virus de la Hepatitis Delta y por HTLV I y II, Tuberculosis activa, enfermedades virales agudas como causa o complicación de la enfermedad actual, enfermedades Neurodegenerativas familiares y por Priones, infección con disfunción orgánica múltiple o por gérmenes multirresistentes. Otras infecciones específicas constituyen contraindicaciones relativas y se desarrollan cada una por separado en el capítulo siguiente.

c) **LEGALES**

- Embarazo en curso
- Antecedentes de Internación Psiquiátrica
- Anencefálicos

d) **OTRAS CONTRAINDICACIONES**

- Enfermedades de etiología desconocida
- Síndrome de Guillain Barre, Síndrome de Reye
- Enfermedades sistémicas autoinmunes
- Enfermedad vascular aterosclerótica avanzada
- Desconocimiento de antecedentes

e) **CONTRAINDICACIONES RELATIVAS**

En estos casos se deberá valorar la función de cada uno de los órganos y decidir en consecuencia, en última instancia y ante la duda se pueden ofrecer a los equipos de trasplante y serán ellos quienes tomen la decisión final.

- \* Colagenopatías
- \* Edad
- \* Diabetes con afectación orgánica
- \* Consumo crónico de fármacos ( hepato o nefrotóxicos)
- \* Alcoholismo crónico
- \* Inadecuada perfusión y/u oxigenación
- \* Hipertensión arterial con repercusión sistémica
- \* Diátesis hemorrágica
- \* Hepatitis B y C

f) **Criterios de Exclusión Pediátricos específicos:**

Cualquier donante pediátrico que esté incluido en los apartados anteriores deberá ser excluido.

Los niños nacidos de madres con infección con HIV o madres que cumplen con los criterios de exclusión anteriormente citados deberán ser rechazados como donantes, hasta que el riesgo de transmisión de la infección pueda ser definitivamente excluido en el niño:

- ◇ Niños mayores de 18 meses: nacidos de madres con infección o riesgo de HIV, Hepatitis B o C, que no han seguido con lactancia materna en los últimos 12 meses y cuyos tests, el examen físico, y la revisión de la historia médica no indican evidencia de infección para HIV, o virus B pueden ser aceptados como donantes.
- ◇ Niños mayores de 18 meses, que han nacido de madres con infección o riesgo de infección para HIV, Hepatitis B o C, o han seguido con lactancia materna en los últimos 12 meses, no deben ser considerados como donantes, independientemente de los resultados de los tests serológicos.

**VIII.- CRITERIOS INFECTOLOGICOS OPERATIVOS**

**¿Cómo evitar la transmisión de microorganismos patógenos o potencialmente patógenos que puedan tener implicancias directas en el injerto?**

A la hora de tomar decisiones nos enfrentamos ante algunos problemas que a menudo pueden presentarse en la práctica diaria.

No obstante debemos recordar que existen microorganismos que se transmiten con el órgano o tejido pero son tolerados por el receptor o bien controlados por la terapéutica o la profilaxis, por lo que solo tenemos que conocer su presencia en el donante. Mientras que otros contraindican en forma absoluta la donación. El consenso Español de 2004 sobre Transmisión de Infecciones realiza algunas consideraciones que hemos resumido en los párrafos siguientes:

***Los objetivos de la investigación microbiológica y serológica son básicamente*** conseguir la viabilidad del injerto y la evolución normal del enfermo trasplantado y predecir posibles complicaciones en el receptor. No debemos olvidar que las pruebas que se realicen deben cumplir ciertos requisitos tales como adecuado control de calidad, deben ser realizadas en suero o plasma, deberán usarse reactivos homologados, deben seguirse estrictamente las instrucciones del fabricante y deberán actualizarse los reactivos (última generación, máxima especificidad y sensibilidad).

Los resultados pueden ser analizados según el siguiente algoritmo:

## Algoritmo Decisiones Serológicas



**Es importante tener en cuenta que:**

**UNA SEROLOGÍA POSITIVA PARA HEPATITIS B O C NO CONSTITUYE UNA CONTRAINDICACION ABSOLUTA.**

Los órganos de donantes con el antígeno de superficie de la Hepatitis B o con anticuerpos positivos para Hepatitis C (hígado, riñones o corazón) se pueden trasplantar a receptores con el mismo virus.

### Hepatitis B (VHB)

#### **Causas de patrón serológico anti HBc (+) aislado**

Causa	Motivos	Riesgo de contagio
Defecto de la prueba	Falso + antiHBc Falso - antiHBs	
Infección reciente VHB (antes de la aparición de antic HBs)	Periodo de ventana	
Convalecencia tardía (desaparición de antic HBs)	Ac antiHBc remanentes	Dudoso
Infección crónica sin nivel detectable agHBs	Portador con bajos niveles de Ag o virus mutante	Si
Supresión en la producción de AgHBs por sobreinfección delta	Causa específica de antiHBc aislado	Si

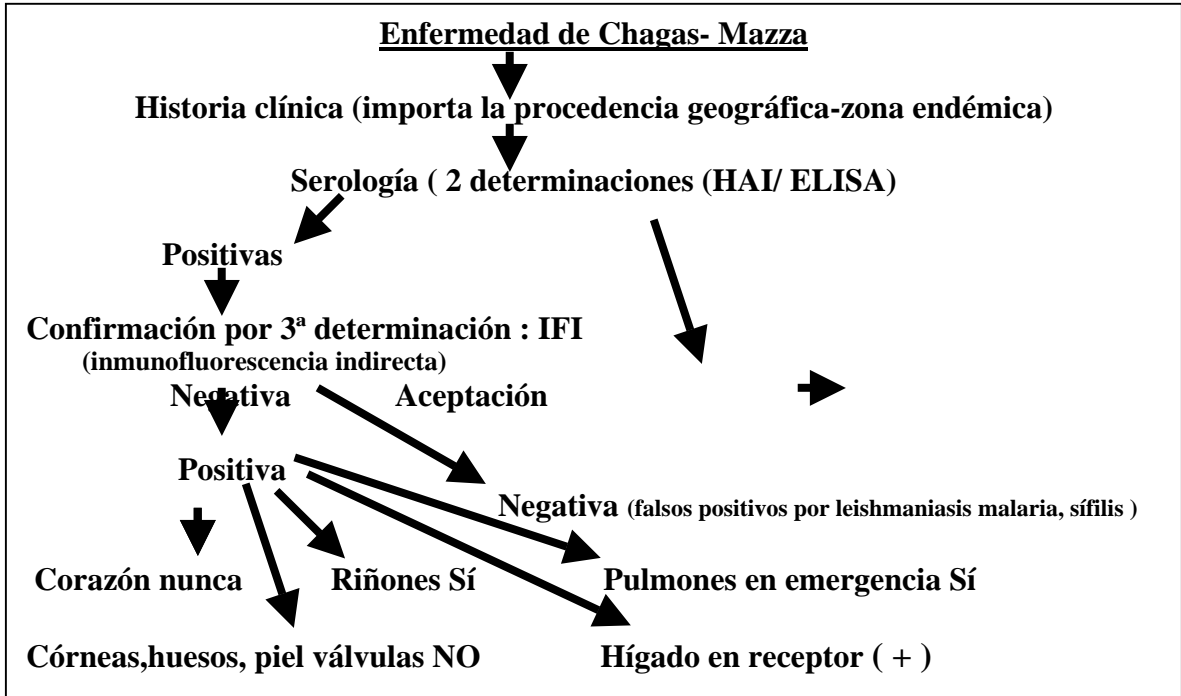
**Conductas a seguir para órganos irrigados y tejidos**

HBSAg	Anticore	AntiHBSAg	Situación	Continuación del OP.	Distribución	Consentimiento
+	+	-	Infección aguda o crónica	No	No	No
+	-	-	Infección aguda o crónica	No	No	No
-	+	-	Infección pasada o presente con niveles subdetectables de Ag (1)	Si	Si	Si
-	+	+	Inmunidad por infección previa	Si	Si	Si
-	-	+	Inmunidad por vacunación previa	Si	Si	Si

(1) Hígado: Ofrecer para Emergencias Nacionales en receptores AntiHBSAg positivo  
 Riñón y otros órganos similares: Solo en receptores con antiHbsAg positivo

**Enfermedad de Chagas Mazza**

**Algoritmo de decisiones**



### **Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)**

Deberemos extremar los recaudos en relación al examen físico y el interrogatorio ante la sospecha de factores o conductas de riesgo para HIV.

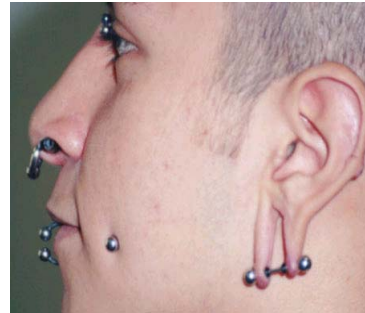
Tener siempre en cuenta que:

- Cualquier donante al que se le realicen determinaciones y se obtengan resultados positivos de anticuerpos contra el HIV tipos 1 y 2 deberá ser rechazado.
- Deberán utilizarse reactivos de 3<sup>a</sup> ó 4<sup>a</sup> generación para reducir el período de latencia entre 15/25 días. Puede utilizarse el Ag p24 (está incluido en los test de 4<sup>a</sup> generación) como prueba complementaria para reducir el período de latencia a 14 días.
- La técnica PCR lo reduce a 11 días. Pero no es recomendable para donantes de órganos.

### **Factores de riesgo para infección vírica en el donante**

- Tatuajes y piercing
- Hemodilución (por falsos negativos)
- Factores de riesgo de infección oculta por virus en los donantes

### **Tatuajes y piercing**



**En la toma de decisiones resulta importante** conocer la procedencia del tatuaje/piercing. Si la antigüedad es mayor a tres meses no hay que tener ninguna consideración especial. Pero ante el desconocimiento y en situaciones de emergencia será necesario avisar a los equipos de trasplante. Eventualmente añadir PCR a las determinaciones habituales para disminuir el riesgo del periodo de ventana.

### **Hemodilución**

**Puede ser responsable de falsos negativos en la serología.**

- La transfusión o la infusión en ausencia de pérdida de sangre no suele ser suficiente para negativizar los marcadores serológicos.
- Cuando exista pérdida de sangre asociada a transfusión o infusión y no se disponga de una muestra adecuada, debería valorarse si el grado de hemodilución es suficiente para alterar los resultados serológicos.
- Es necesario obtener las muestras de sangre antes de la infusión de sangre/plasma/critaloideas que lleven a hemodilución, de no ser posible se debería esperar 24 hs. para repetir las determinaciones (confirmando que en el momento de las nuevas serologías no exista ya hemodilución).

### **Factores de riesgo de infección oculta por virus en los donantes**

- Relaciones sexuales con múltiples parejas en los últimos 6-12 meses
- Drogadicción i.v. en los últimos 2 años
- Compañeros sexuales con serología viral positiva en los últimos 6 meses
- Permanencia en prisión en los últimos 3 meses.

**SE CONSIDERARA CADA CASO INDIVIDUALMENTE  
SE INFORMARA DE LA SITUACION A CADA UNO DE LOS EQUIPOS**

## **IX.- ASPECTOS INFECTOLOGICOS en la PROCURACION de ORGANOS y TEJIDOS - INTERPRETACIÓN ACTUAL**

### **Introducción**

El reconocimiento de infecciones presentes en el potencial donante es de capital importancia porque los agentes patógenos pueden ser transmitidos al receptor, modificarle su inmunidad, determinar la pérdida del implante y hasta contribuir a la muerte del receptor. En casos menos frecuentes pueden inducir el desarrollo de neoplasias. Debe tenerse muy en cuenta que el receptor es un paciente que ha de ser inmunodeprimido farmacológicamente, que ha sido expuesto a procedimientos invasivos incluyendo el quirúrgico y por lo tanto las infecciones siempre pueden seguir un curso más grave. Dada la celeridad con que se suceden los acontecimientos que llevan a la muerte del donante y la necesidad de reducir los tiempos de isquemia, no se cuenta con demasiado tiempo, pero en la mayoría de los casos puede ser suficiente para construir un perfil serológico-infectológico útil para descartar o confirmar la utilización del o los órganos procurados, es decir el establecimiento de criterios de selección de donantes.

El riesgo de aceptar un órgano proveniente de un donante infectado estará condicionado por la urgencia del requerimiento del órgano, de la disponibilidad de órganos, la etiología de la infección y las posibilidades de éxito terapéutico sobre la misma. La presencia de infección no es por tanto una contraindicación formal de donación y en ciertos casos debe ser tratada en forma intensiva ya en el donante, como es el caso de las infecciones bacterianas agudas.

La evaluación virológica, bacteriológica y parasitológica de los donantes se efectúa corrientemente a través de serología, cultivos y métodos de biología molecular. La obtención de la muestra de sangre del donante para serología o cultivos siempre debería efectuarse antes de cualquier transfusión de sangre o de grandes hemodiluciones por fluidos. En este último caso algunos autores recomiendan proceder a la hemoconcentración de las muestras mediante ultrafiltrado hasta alcanzar concentraciones de albúmina o proteicas normales antes de efectuar la serología.

Las determinaciones requeridas han emergido de reuniones de consenso de comités ad hoc integrados por infectólogos de reconocido prestigio en nuestro medio y consisten en serología para.

- 1) retrovirus: HIV ( I y II ) y HTLV (I y II)
- 2) citomegalovirus (CMV)
- 3) virus de hepatitis B y C
- 4) Toxoplasmosis
- 5) sífilis(VDRL)
- 6) brucelosis ( R de Huddleson)
- 7) tripanosomiasis de Chagas.
- 8)

Los receptores deben tener un seguimiento y control estrecho desde el punto de vista infectológico. La positividad de algunas pruebas en el receptor permite algunas licencias para la aceptación de órganos infectados por la misma cepa del agente patógeno.

Pero además de las pruebas de laboratorio que constituyen un requisito formal requerido por las autoridades de contralor como el INCUCAI y las jurisdicciones regionales, es muy importante en el acto de procuración recabar datos epidemiológicos en la forma mas completa posible, particularmente en sujetos con filiación desconocida hallados en la vía pública o con estigmas de inóculos, tatuajes u otras conductas ó hábitos de riesgo.

### **Evaluación Viroológica**

Los virus son agentes patógenos intracelulares con capacidad de daño tisular a través de mecanismos directos de muerte celular o indirectos mediados por la respuesta inflamatoria-inmunológica o por acciones de inmunomodulación. En el momento actual la evaluación virológica es mayormente indirecta a través de la detección de anticuerpos de tipo IgG o IgM (serología), pero cuando es necesario definir con mas precisión la existencia de periodos de ventana diagnóstica o descartar resultados positivos falsos se recurre a la detección de proteínas virales o a secuencias del ácido nucleico viral por PCR ó RT-PCR.

Cuando son necesarios estos estudios, que por cierto demandan un tiempo que puede resultar crítico considerando la isquemia, el coordinador debe anticiparse al problema y extraer la muestra con el primer diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos o aun antes de instalarse el síndrome de ME.

### **Retrovirus : HIV y HTLV**

La identificación en 1979 de los **virus linfotrópicos humanos (HTLV)**, como agentes patógenos vinculados a síndromes linforreticulares y enfermedades degenerativas crónicas y luego en 1983 el descubrimiento del **virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (HIV)** ha representado un gran avance no solo en el terreno de la infectología si no en el campo de la inmunología, de la genética y la oncología. Los virus mencionados, agrupados como **retrovirus** son virus de ARN de una sola cadena pero en disposición diploide, que reciben esta denominación por ser originalmente copiados de una plantilla genética de ARN por medio de una enzima característica denominada **transcriptasa inversa ó reversa** que genera un ADN a partir del ARN viral de cadena simple. Retro significa inverso o al revés o para atrás, respecto a la transmisión del flujo de información genética, ya que este virus forma ADN copiando un ARN, a diferencia de los virus clásicos, que copian ARN de un ADN. Luego mediante otra enzima, la integrasa, incorporan a este nuevo ADN como ADN proviral en el núcleo de las células infectadas. La transcriptasa inversa es una ADN polimerasa que depende del ARN y al que se encuentra complejada dentro del core viral ó núcleo viral. La capacidad de integrarse el ADN proviral al ADN del núcleo de las células huésped hace que perdure allí durante largo tiempo, se propague a las células hijas si éstas se dividen y que además pueda evadir la remoción por el sistema inmune.

Por otra parte algunos retrovirus penetran en las células luego de ligarse a receptores proteicos conocidos: CD4 (HIV) o desconocidos (HTLV) en la superficie de las células del sistema inmune como los monocito-macrófagos y linfocitos, células de Langerhans de piel y microglía del sistema nervioso central, lo que explica su tropismo por estos tejidos y las consecuencias patológicas encontradas.

### **Virus linfotrópicos humanos (HTLV)**

La fuente de estos retrovirus humanos no es bien conocida y el conocimiento de algunos virus simianos ha sugerido la transmisión enzoótica al ser humano. La transmisión sexual, la de madre a hijo in útero, perinatal o durante el amamantamiento, la transmisión parenteral por la inoculación en el drogadicto y la vía transfusional por sangre han sido bien documentadas.

Los HTLV no están estrechamente relacionados con el HIV, aunque pueden asociarse. No suelen causar depleción de linfocitos T colaboradores (T helper), tienen escasa capacidad inmunodepresora y no provocan síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El trasplante de órganos es una fuente potencial de transmisión de estos virus, aunque las referencias en la literatura son muy escasas. En Francia en 1996 se reportaron 7 casos positivos por técnicas de aglutinación entre 4230 potenciales donantes, de los que solo 2 casos pudieron confirmarse por Western blot. Se sabe que los períodos de incubación y latencia de estos virus son sumamente prolongados, décadas para los linfomas y años para la paraparesia espástica.

Las enfermedades asociadas con HTLV-I son la leucemia/linfoma de células T en el adulto, leucemia linfocítica de células B, mielopatía asociada a paraparesia espástica tropical, polimiositis, dermatitis, artritis, síndrome de Sjögren, neumonitis intersticial, uveítis, cáncer de pulmón a células pequeñas y cáncer cervical invasivo.

Las enfermedades asociadas con HTLV-II son leucemia, de células T vellosas o de grandes granulocitos, mielopatía atáxica, micosis fungoide, asma, glomerulopatía y enfermedad pulmonar. Las formas agudas de estas hemopatías suelen ser de naturaleza agresiva con infiltraciones cutáneas como el síndrome de Sezary, con crecimiento explosivo de las células tumorales, hipercalcemia y desarrollo de infecciones oportunistas. Se han descrito áreas endémicas de HTLV-I en el sur de Japón, en África ecuatorial (pigmeos) e islas del Caribe. El HTLV-II parece provenir del Asia por poblaciones que cruzaron el estrecho de Bering y descendieron por toda la costa oeste de América hasta el noroeste argentino. Estos datos habrán de ser considerados particularmente durante el interrogatorio sobre la epidemiología del donante. La **serología positiva es de por vida** y los anticuerpos anti- HTLV- I y II pueden detectarse por técnicas de aglutinación de partículas o enzimoimmunoanálisis (ELISA) de tercera generación. Las técnicas de confirmación o descarte de falsos positivos consisten en el Western blot o PCR, no disponibles fácilmente y demandantes de valioso tiempo. Actualmente el **resultado positivo** en la serología de **HTLV-I-II** constituye una **contraindicación absoluta** para la donación, debiendo suspenderse el operativo o la distribución de órganos y tejidos. Las publicaciones más recientes desde áreas endémicas como Japón refieren que el mayor riesgo es oncogénico, lo que fue particularmente observado en trastornos linfoproliferativos (de células tipo B y T) en transplantados renales (PT-LPD: post-transplantation-lymphoproliferative-disorders). En algunos de ellos se observó coinfección de HTLV-I con virus de Epstein Barr .

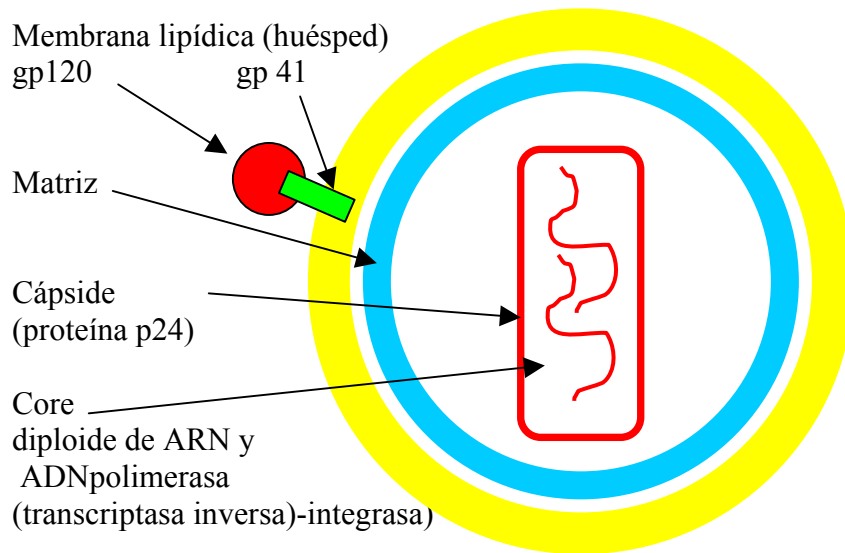
El estado de inmunodepresión terapéutica, especialmente si es intenso, provee un estímulo para la linfomagénesis a través de la activación de estos virus oncogénicos.

### **Virus (HIV) del Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (SIDA)**

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es un retrovirus de la subfamilia de los lentivirus con ARN diploide de cadena simple. La transmisión interhumana por células o fluidos infectados, ya sea por vía sexual, inóculos con material infectado, transfusiones de sangre o hemoderivados, cirugías, procedimientos odontológicos, parto o la vía placentaria han sido reportados. Antes de 1985 se documentaron transmisiones por transplante de riñón, corazón, hígado, páncreas y hueso. Hasta hace unos pocos años enfermar de SIDA era inexorablemente mortal por la gran cantidad de infecciones oportunistas secundarias a la depresión inmunológica. La penetración del virus HIV al sistema inmune a través de la ligadura de su proteína gp 120 a las proteínas CD4 de monocitos-macrófagos y linfocitos T colaboradores (T helpers), células de Langerhans de la piel, foliculares de los ganglios y microglía de sistema nervioso, marca la selectividad en la fisiopatología de la inmunodepresión. Hasta hace poco, desde la infección por HIV a la muerte por SIDA transcurrían unos 10 años, hoy los cócteles antivirales tienen capacidad de borrar las copias de ácido nucleico viral de la sangre. Hoy surgen nuevas preocupaciones como evitar la dislipemia vinculada al tratamiento antiviral que puede facilitar trastornos cardiovasculares ateroscleróticos. En el futuro cercano las nuevas vacunas serán el gran aporte en la prevención y el transplante de médula ósea asoma como una gran promesa de curación.

En el campo de la procuración no podemos exponer al receptor a que adquiera un agente viral inmunodepresor (HIV) sumamente peligroso, que no será normalmente neutralizado por las defensas de un receptor farmacológicamente inmunodeprimido. Hoy se identifican dos tipos principales de HIV: I y II. El virus HIV-II, más emparentado con los virus simianos del África occidental tiene 40-50% de homología con el HIV-I, carece del gen vpu pero agrega el vpx, tendría una incubación más prolongada y menor virulencia. Ambos tipos comparten antígenos que son detectados por los anticuerpos.

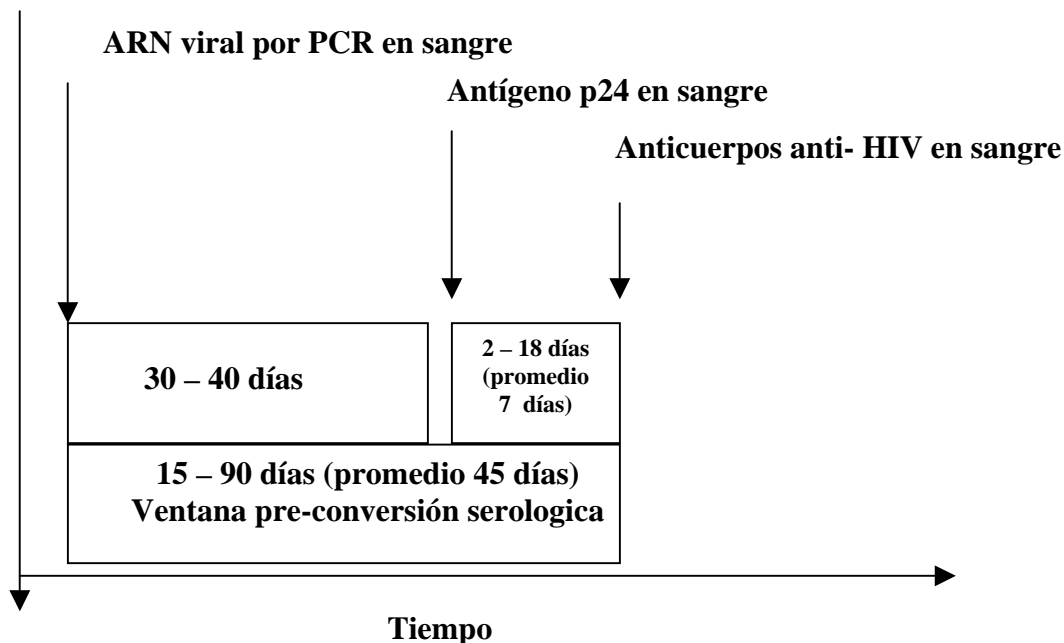
#### **I. Estructura de un retrovirus HIV**



La detección de **anticuerpos anti- HIV-I y II es mandatoria en el potencial donante**, por ser el marcador mas sencillo y económico de la penetración del virus. Habitualmente se utiliza el método ELISA de 3ª generación (aún no se hace en todas partes por métodos de 4ª generación, que al ser mas sensibles adelantan unos 11 días el diagnóstico).

Pero debe tenerse en cuenta que el desarrollo de estos anticuerpos específicos ó **seroconversión del HIV** demanda desde 2 semanas hasta 12 semanas (3 meses) y según el HIV Seroconversion Study Group del Center for Disease Control (CDC) el **promedio es de 45 días** desde el contacto infeccioso, motivo por el cual si el donante adquirió la infección y se encuentra en ese período de ventana con serología negativa o **período de ventana de pre-seroconversión** no puede ser detectado. De ser necesario se dispondrá de otras medidas diagnósticas. La aparición del **antígeno p24** de la **cápside viral del HIV** se detecta mas tempranamente, entre **2-18 días antes** (promedio 1 semana) que los anticuerpos anti HIV-I y II. La antigenemia p24 se detecta por ELISA y en un estudio sobre infección primaria por HIV en la India efectuado por investigadores del Johns Hopkins de Baltimore la prevalencia del **Ag p24 (+)** en sujetos **HIV(-)** seronegativos fue solo del 1.5 %. Los anticuerpos anti-p24 aparecen después de la 6ª semana y pueden dar lugar a complejos antígeno-anticuerpo que dificultan la determinación del antígeno p24, lo cual ha obligado a su desnaturalización mediante ácido o por calor para mejorar el método de detección, lo que mejora su sensibilidad a casi el 100%. La confirmación de la positividad de los anticuerpos anti-HIV por Western blot ó los métodos moleculares que determinan el ácido nucleico viral (reacción de polimerasa en cadena o PCR) demandan un tiempo que suele exceder en nuestro medio a los de la procuración y además tienen costos bastante mayores.

#### Contagio por virus HIV



Debido a la imposibilidad de garantizar en un cien por ciento la ausencia de infección por la serología que se efectúa al donante y debido a la gravedad que implica la transmisión

del HIV, se debe considerar en la evaluación la anamnesis a los familiares o acompañantes cercanos y una cuidadosa exploración física. Se deberán considerar conductas de riesgo para HIV así como para otras enfermedades relacionadas con transmisión sexual (virus B y C). Estos factores no siempre constituyen un criterio absoluto de exclusión:

- 1) Antecedentes carcelarios y/o correccionales en los últimos 6 (seis) meses.
- 2) Drogadicción por vía endovenosa o nasal (importante realizar un buen examen físico)
- 3) Relación sexual con múltiples parejas en los últimos 6/12 meses.
- 4) Transfundidos en los últimos 3 (tres) meses,
- 5) Conviene interrogar sobre intervenciones quirúrgicas.
- 6) Hemofílicos que hayan recibido concentrados de factores de la coagulación en los últimos 3 (tres) meses.
- 7) Hijos de madre HIV (+) ó con riesgo de serlo o que hayan sido alimentados con leche materna en los últimos 12 mese. Los menores de 3 años con estos antecedentes no deberán ser aceptados como donantes independientemente de los resultados de su test serológico.

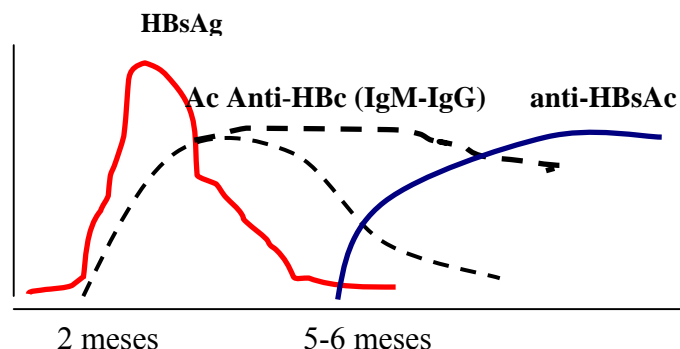
Se deben considerar como criterios relativos de exclusión a donantes con tatuajes de dudosa procedencia, lo que podrá ser revelado por una anamnesis detallada con la familia, la semiología del tatuaje y el tiempo de su realización (más de 3 meses) y el antecedente de aspirar solo cocaína recabado en forma fehaciente. Ante un potencial donante con serología negativa (-) y conductas de riesgo se puede solicitar la detección del Ag-p24, que forma parte de la partícula viral e identifica ese pequeño grupo de donantes infectados por el HIV que aún no desarrollaron anticuerpos, pero parece achicar la ventana preserológica solo un tiempo relativamente corto (2-18 días, 1 semana en promedio). La posibilidad de falsos negativos en la serología puede ocurrir comunmente en dos situaciones: la infección reciente en la que aún no se detectan anticuerpos (período ventana o hemodilución en donantes a los que se les practicaron transfusiones masivas). Como hemos ya mencionado las muestras de sangre deben ser tomadas antes de cualquier transfusión o infusión y conviene que sea apenas se llega al lugar de la denuncia. Ante un resultado de **anticuerpos anti-HIV positivo (+)** se **suspende el operativo** de procuración y/o la distribución de órganos y tejidos.

### **Virus de la Hepatitis B (HBV)**

Es uno de los agentes patógenos virales causantes de hepatitis aguda y crónica, que resulta único entre ellos porque contiene ADN en su núcleo ó core . Puede permanecer alojado en los pacientes cursando un estado de portador ó carrier y ser causa de hepatitis crónica del mismo modo que los virus C y D. HBV pertenece a la familia de los hepadnavirus que además de ser considerado como un agente de transmisión sexual o venéreo ( la vía mas comun) se transmite tambien por la vía parenteral con lo cual las transfusiones de sangre o hemoderivados, así también como el trasplante de órganos y tejidos suponen un riesgo de infección.

La partícula de Dane ó virión completo infectante consta de una cubierta lipídica en la que se alojan las proteínas que componen el antígeno de superficie **HBsAg** , primer marcador de la presencia del virus en sangre. El core o nucleocápside está formado por el agregado de dímeros de la proteína que compone el antígeno core: **HBcAg**. El **antígeno e: HBeAg** se encuentra ligado al Ag core por puentes disulfuro y habitualmente su presencia en circulación se ve en individuos HBVsAg positivos e indica alta infectividad del suero por replicación activa. Los mencionados antígenos generan una respuesta de anticuerpos. En

orden cronológico el **HBsAg** aparece en la sangre a las 2 semanas del ingreso del virus y luego desaparece a los 4-5 meses, luego de lo cual (varias semanas o meses después) aparecen los anticuerpos antiHBs (**HBsAc**). En ese plazo intermedio la presencia de anticuerpos anti-core es el marcador de infección. Estos anticuerpos son de tipo IgM anti-HBc los primeros meses y luego aparecen los IgG anti-HBc que persisten durante varios años .



La presencia del HBsAg en el potencial donante: **HBsAg positivo (+)** por sí sola determina que existen virus en sangre: infección aguda o reactivación de una hepatitis crónica. La presencia de anticuerpos anti-core de tipo IgM es un marcador de infección presente y si es de tipo IgG expresa contacto previo con el virus HVB. Es decir que indica enfermedad presente o pasada. Un **donante con anticuerpos anti-core positivos transmite la hepatitis B** al receptor hepático HBsAg negativo en un 72% de los casos. La positividad anti-core en forma aislada, puede deberse a la ventana (HBsAg -, antiHBsAc-) como se observa en la figura precedente, infección crónica, tests poco sensibles y/o específicos para el HBsAg, convalecencia tardía con pérdida de anticuerpos anti-HBsAc o supresión de la producción de anticuerpos anti-HBsAc en la sobreinfección agregada por virus delta.

Los anticuerpos anti-core se detectan más sensiblemente aún en portadores del virus con baja cantidad de virus pero potencialmente infectantes. La posibilidad de **falsos positivos** en la determinación de Ac anti-core, como en la del HbsAg en donantes no suele exceder el 6% en algunas series y se recomienda la determinación de DNA viral por técnicas de hibridización.

La presencia de anticuerpos anti-HBsAg significa que el donante es inmune (por haber superado la infección, por vacunación previa o pasivamente si recibió gamma globulina hiperinmune: HBIg no infecta y por lo tanto se puede realizar la distribución de órganos y tejidos).

Su solicitud no es mandatoria para todos los potenciales donantes, se realiza cuando estamos en presencia de un resultado HBsAg (-) en presencia de HBcAc (anti-core +) y de esta manera definimos cual es la situación infectológica del donante y la repercusión que tendrá en la posterior distribución de los órganos. Los métodos utilizados para detectar el antígeno HBsAg son ELISA-monoclonal y los anticuerpos anti-core por MEIA (enzimoinmunoensayo con micropartículas).

Dada la escasez de órganos y que se necesita ampliar el pool de donantes pueden incluirse potenciales donantes con infección previa por virus B, para trasplantarlos en receptores específicos.

En el transplante de riñón se cree que es la sangre residual en el riñón donado y no el tejido renal el responsable de la transmisión del virus al receptor. En este sentido el lavado intenso con líquidos de perfusión disminuiría sensiblemente la transmisión del HBV.

Conviene tener presente durante la procuración que algunas áreas del mundo son endémicas para el HBV como Hong Kong y Arabia Saudita, con un elevado número de portadores en los que el 10% de los potenciales donantes son HBsAg positivos y los demostrados como efectivamente infectantes son aquellos con antígeno e positivo (HBeAg +). Junto al HBV no es infrecuente la coexistencia del virus D de la hepatitis (HDV) denominado agente delta en co-infección o también como super-infección. El HDV es considerado un virus satélite constituido por un ARN defectuoso que requiere la ayuda de un hepadnavirus (HBV) para ser infectante y provocar lesiones en el hígado. El antígeno D se expresa en el hígado y pocas veces en la sangre, por lo que su detección se hace por los anticuerpos anti-HDV. La hepatitis D es endémica del Mediterráneo (norte de África, sur de Europa, medio oriente) en donde se transmite por contacto y siempre asociada al HBV. En el norte de Europa, USA y áreas no endémicas se transmite por vía parenteral en hemofílicos y drogadictos. Las migraciones han determinado brotes explosivos en Brasil y algunas villas sudamericanas.

Como se ha mencionado más arriba los portadores crónicos de anticuerpos anti-HDV pueden aclarar el HBVsAg en un alto porcentaje y se asocian también con supresión de la replicación del virus C si también coexiste. Habitualmente no se piden determinaciones de HDV en la procuración. En estos últimos años se ha descrito la existencia de hepatitis por un nuevo virus G (HGV), detectado en el 3% de los donadores de sangre y en el 19 % de las hepatitis fulminantes, es más frecuente en pacientes con hepatitis por virus B: 24 % o mayormente por virus D, 42 %.

### **Virus de la Hepatitis C (HCV)**

Constituye la causa más importante de hepatitis no A no B transmitida en forma parenteral y la transmisión por contacto es menor del 5%. El virus C es un virus ARN de una sola cadena que pertenece a la familia flaviviridae. Hoy se sabe que la prevalencia del HCV entre los donantes cadavéricos es mayor que entre los donantes de sangre, probablemente incidan algunos factores de riesgo tales como adicción a drogas inyectables, promiscuidad sexual y alcoholismo. Se sabe que HCV es transmitido por la vía del transplante, y que 15- 100% de los recipientes de órganos de donantes positivos, según distintas técnicas desarrollan la hepatitis. Los métodos de detección habitualmente utilizados son anticuerpos anti HCV por ELISA de segunda generación que van dirigidos a los antígenos c100, c200 y c22 del HCV. En nuestro medio utilizamos un método ELISA 2 con micropartículas: MEIA para el screening de anticuerpos en el potencial donante.

Es sabido que la aparición de los anticuerpos ocurre entre 1- 3 meses después de la infección por el virus C, aunque se describen casos de 1 año o más. Por lo tanto su negatividad no descarta en forma absoluta la existencia del virus en la fase temprana, o en sujetos inmunodeprimidos por algún motivo, dado que lo que se detectan son anticuerpos. No obstante, en términos generales es una técnica de detección altamente sensible. Por otra parte su positividad si bien es tomada como signo de infectividad no es absoluta. En los sujetos con anticuerpos negativos en los que hay fuerte sospecha de infección el método standard más sensible de detección es la RT-PCR, que detecta viremia del HCV pero demanda un tiempo que no siempre es posible en la procuración con órganos cadavéricos. Existen áreas del mundo con elevada prevalencia serológica como Egipto con 20 % en algunas ciudades. En algunas publicaciones se insiste en que puede haber un elevado número de falsos positivos anti-HCV entre los donantes, a pesar de lo cual la tendencia general es aceptarlos solo ante situaciones de necesidad imperiosa de órganos y no en

situaciones electivas. Si bien en una época se justificó el uso de dichos órganos en sujetos HCV positivos en la suposición de que una superinfección por una cepa distinta de virus no agregaría daño, hoy se sabe que la infección previa no brinda inmunidad para defender ante la nueva. La detección del virus por PCR es la forma de certificar la presencia pero valgan los comentarios emitidos mas arriba. Nuestra conducta es no distribuir órganos de donantes HCV(+) , excepto en condiciones de Emergencia Nacional para hígado, corazón y pulmón y se deja el criterio de aceptación para receptores positivos a criterio de cada centro.

### **Hepatitis A (HVA)**

La hepatitis A da cuenta del 93% de los casos de hepatitis aguda en la Argentina, incluyendo 7 % de casos clínicos atípicos, es la mayor causa de hepatitis fulminante y la causa de daño hepático que motiva el 20% de los trasplantes en niños en nuestro país (mas frecuente que en países europeos como Francia: 10%). El virus A (HVA) es un picorna virus de ARN no encapsulado, mayormente transmitido por la ruta fecal-oral de persona a persona, contacto sexual y a través de agua y comida. La viremia, según datos del CDC de Atlanta, tiene una duración promedio de 95 días (rango 36- 391 días) y su duración supera al pico enzimático (transaminasas) en 79 días. Habitualmente se utilizan los anticuerpos anti-HVA de tipo IgM para el diagnóstico de hepatitis A en el período sintomático pero como se sabe la viremia aparece hasta 30 días antes de los síntomas. La detección de los virus en sangre se hace como en otros virus ARN con RT-PCR (técnica de reacción de polimerasa en cadena/transcriptasa inversa). Los anticuerpos de tipo IgG aparecen luego, tienen que ver con la neutralización inmunológica y persisten toda la vida. Si bien según los grandes números estadísticos HAV no constituye un factor de riesgo infectológico de peso para el receptor de trasplantes, algunas situaciones posibles merecen cierto análisis. Según estudios de la Mayo Clinic solo 24% de los pacientes que reciben trasplante de hígado tienen desarrollada inmunidad frente al virus A antes de transplantarse y la pierden el 18 % el primer año y el 29 % al segundo año de ser transplantados, muy probablemente en relación con la inmunosupresión. En alguna ocasión se ha planteado la utilización de un hígado de muy reciente implante en un receptor transplantado por una hepatitis fulminante y que desarrolla muerte cerebral en el postoperatorio del implante. ¿Será oportuno usar ese órgano para un nuevo receptor, sabiendo que provino de un donante con viremia, aunque se trate de un virus A, pero con un genio capaz de haber provocado una hepatitis fulminante ?. ¿ La posible administración de gamma globulina podrá resolver el dilema ?. La prudencia y los datos disponibles darán la respuesta.

### **Citomegalovirus (CMV) o virus de inclusión citomegálica o HHV-5**

El CMV es un beta-herpes virus de la familia herpesviridae (herpes humano-5) constituido por ADN lineal de doble cadena, siendo el ser humano el único reservorio. Una vez adquirido el virus establece un estado de latencia dentro de los tejidos y permanece indefinidamente en forma silente. Tiene una alta prevalencia en la población general (seroprevalencia: 40-90%) y es el agente patógeno mas comúnmente aislado luego del trasplante de órganos sólidos.

El 80 – 100 % de los receptores seronegativos desarrollan la infección primaria luego de recibir órganos provenientes de donantes seropositivos y el 50-80 % de ellos presentan la enfermedad. Desarrollan la infección activa pos-trasplante un importante número de

receptores, estimado en más del 60% de los trasplantes renales, que es sintomática en más del 20%. Esta es la mayor causa de morbilidad por agentes oportunistas durante las primeras 14 semanas que siguen al trasplante e influye en forma importante en costos y en internación hospitalaria. La infección por CMV produce los síndromes infecciosos más graves en los receptores de trasplante pulmonar, hígado, riñón y corazón. En los trasplantados de médula ósea la neumonía por CMV es la infección que más a menudo pone en riesgo la vida del receptor. Aquellos que se han infectado eliminan virus por saliva, orina, lágrimas, leche materna, espermatozoides y secreciones vaginales. No obstante los contactos casuales no parecen ser suficientes para transmitir la infección por CMV.

Si bien los receptores celulares a los que el virus se liga para penetrar a la célula están poco definidos, las proteínas del complejo de histocompatibilidad de clase I (MHC-I o HLA-I) y un receptor de 30 kd en los fibroblastos parecen ser los sitios más probables.

Como en otros contagios en el receptor se plantea cuál es la fuente de transmisión del virus, si son las células del órgano implantado o la sangre contenida en él. En esta alternativa se sabe que al virus se lo puede encontrar dentro de leucocitos como ocurre en los contagios por transfusión de sangre. Sin embargo en los estudios experimentales se ha demostrado que el virus se transmite menos efectivamente por transfusiones que por los órganos trasplantados. Los factores relacionados con la inmunidad del huésped cumplen un rol muy importante en la susceptibilidad a la infección por el citomegalovirus.

Según el Dr. Ho quien revisó 1276 casos de CMV en el trasplante renal, el 84% de los trasplantados seropositivos desarrolla la enfermedad por CMV, independientemente del estado del dador, pero sin embargo la incidencia de desarrollo de la enfermedad en los receptores seronegativos es del 53%, mayormente por adquisición de dadores seropositivos (**infección primaria**). La inmunosupresión farmacológica en el receptor reactiva sus virus latentes luego del trasplante (**reactivación de la infección**). En los receptores seropositivos también puede ocurrir la **re-infección**, que parece tener el doble de frecuencia que la reactivación y mayor gravedad clínica. Estas dos últimas situaciones integran la **infección secundaria**.

En el trasplante renal la infección por CMV tiene efectos directos provocando enfermedad general aguda e indirectos por sus efectos inmunomodulatorios que influyen en el rechazo agudo, en la disfunción crónica del injerto y en la producción de síndromes linfoproliferativos. La presencia del virus en sangre puede ser confirmada por PCR y el antígeno CMVpp65 en los leucocitos. El **antígeno pp65** es utilizado desde hace más de diez años por el Hospital Nacional de Noruega para monitorear las infecciones por CMV en el receptor y guiar el tratamiento antiviral. El CMVpp65 tiene un alto valor predictivo negativo de enfermedad (99%) pero un valor predictivo positivo mucho menor (40%). Su sensibilidad es equiparable a la brindada por los kits comerciales de PCR.

Los estudios serológicos solicitados **hoy y aquí** a los donantes incluyen **anticuerpos anti-CMV de tipo IgM e IgG** por métodos de enzimoimmunoensayo con micropartículas (**MEIA**). Como en otras infecciones los anticuerpos de tipo IgM (+) son anticuerpos de reacción rápida que denotan presencia de infección aguda pero desaparecen en 2 a 3 meses.

Los anticuerpos de tipo IgG (+) nos señalan infección pasada. En términos generales los donantes positivos son aceptados aunque algunos centros no lo hacen, particularmente para trasplante de intestino (mayor afectación del implante por lesión directa del CMV). En la política de distribución de **órganos y tejidos**, los provenientes de donantes **seronegativos** tanto IgM como IgG o aquellos sin infección actual, IgM (-) con IgG (+),

**se distribuyen** sin problema y dada la alta prevalencia de CMV en la población general en la práctica se intentan utilizar los órganos de los seropositivos en receptores seropositivos o con mayor riesgo en seronegativos adecuando las medidas de inmunodepresión y terapéutica antiviral según los órganos y los distintos esquemas de los centros de trasplante.

### **Otros virus de la familia Herpesviridae**

Los miembros de la familia herpesviridae de tipo simplex (HHV-1 y 2) son altamente transmisibles y luego de su localización inicial cutáneomucosa se acantonan en el sistema nervioso, particularmente en los ganglios sensitivos. Su transmisión mediante el trasplante se ha referido muy esporádicamente y se cree que puede ser debido a la penetración dentro de las terminaciones nerviosas de los órganos y su posterior diseminación.

Se sabe que algunos miembros de la familia herpesviridae (citomegalovirus o HHV-5, virus de Epstein Barr o HHV-4 y los HHV 6 y 8) son virus ADN altamente transmisibles con elevada capacidad de invasión de los tejidos hemo-linfáticos y de permanecer en estado de latencia en las células del sistema inmune. Algunos de ellos han incorporado en su genoma los códigos de síntesis de algunas citoquinas inmunomoduladoras como la interleuquina 10 (IL-10) en el caso del virus Epstein Barr . Esto puede agregar una mayor disminución de las defensas anti- infecciosas y anti-proliferativas a las enfermedades de base (ej. portadores de HIV) o a los pacientes tratados con inmunodepresores como es el caso de los pacientes transplantados. En un estudio suizo se refirió una prevalencia de seropositividad del 6.4 % para el virus herpes humano-8 (HHV-8) y en un ensayo francés resultó del 8% en los receptores de trasplante renal antes del trasplante. También se demostró la transmisión del HHV-8 desde los dadores a través del trasplante. El HHV-8 ha sido relacionado particularmente con el sarcoma de Kaposi, con la enfermedad de Castleman y linfomas. En los transplantados renales HHV-8 positivos la incidencia del Kaposi fue del 28 % cuando en los trasplantes de riñón en general no suele ser mayor del 2.3 %. En el análisis epidemiológico-geográfico de los dadores se detectó una alta prevalencia de HHV-8 (30-50%) en los países del norte de Africa, datos a tener en cuenta durante la procuración.

El herpesvirus humano-6 (HHV-6) así como el HHV-7 son comúnmente detectados en forma temprana en la infancia y su transmisión por la saliva se ha demostrado en los jóvenes. La infección por HHV-6 causa fiebre y leucopenia en el transplantado y se superpone con la infección por CMV (aunque parece comenzar primero) lo que hace que su diagnóstico no sea sencillo. Se cree actualmente más en la reactivación del virus en el receptor positivo que en su transmisión.

En nuestro medio aún no existen resoluciones de consenso sobre la necesidad del diagnóstico serológico en el dador ni en la política de distribución de órganos provenientes de dadores que portan estos miembros de la familia herpesviridae.

### **Enfermedades Bacterianas**

En el potencial donante se plantea rescatar los diagnósticos serológicos de algunas bacterias causantes de enfermedades crónicas que pueden ocasionar infecciones graves en el receptor tras la inmunosupresión y además se intenta la identificación de gérmenes

adquiridos en la unidad de cuidados intensivos mientras se efectúa el mantenimiento hemodinámico y su sensibilidad a la antibioticoterapia.

### Sepsis

En 1992 en la conferencia consenso Americana Europea en la que participaron el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, con el fallecido Roger Bone como Chairman, se definieron los criterios de Sepsis, Sepsis Severa, SIRS y SDOM.

**SIRS** (síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) fue definido como la presencia de 2 de los siguientes hallazgos clínicos: Temp > 38°C o < 36°C, frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, hiperventilación evidenciada por una frecuencia respiratoria > 20/m. o una PCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg., recuento de Blancos > 12,000 o < 4000.

**Sepsis** fue definido como la presencia de infección (documentada o sospechada) mas SIRS. Por infección se entiende el proceso patológico causado por la invasión de tejido, cavidades o fluidos normalmente estériles, por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos. **Sepsis severa** fue definido como la presencia de sepsis mas disfunción orgánica, hipo perfusión o hipotensión.

**Shock séptico** fue definido como hipotensión (TAS < 90 mmHg o TAM < 60 mmHg), apesar de una adecuada resucitación de volumen.

Se modifico la definición de Falla multiorgánica desarrollado por Knaus W, adoptándose Disfunción multiorgánica, a aquellos órganos que cuya función se aleja de lo considerado normal en 2 o mas órganos. Posteriormente se desarrollaron distintos scores para tabular estas definiciones: MODS , SOFA , LODS , etc.

Estas definiciones fueron revisadas en el 2001 en un consenso y publicadas en Critical Care Medicine en el 2003, donde se concluyo que las definiciones de 1992 siguen aun vigentes. Se propuso un sistema de estaficación emulando el sistema progresivo TNM para la clasificación de tumores, desarrollado por Pierre Denoix en 1946, el sistema PIRO (predisposición, infección, respuesta y disfunción orgánica).

Si bien un potencial donante puede cumplimentar los criterios de SIRS, es reconocido que este síndrome es poco específico y puede ser desencadenado por causas no infecciosas. Por lo tanto se aconseja una cuidadosa evaluación en la selección, a fin de no descartar potenciales donantes, mas aún con los cambiantes criterios de donantes con criterios expandidos.

**Conclusión: En la selección de potenciales donantes la presencia de disfunción multiorgánica o sepsis no controlada con terapia antimicrobiana es un criterio de exclusión.**

En el potencial donante que habitualmente lleva horas ó días internado en UTI y que suele estar instrumentado en forma múltiple, las posibilidades de contaminación de vías y accesos venosos y de la vía aérea son un hecho corriente. Los hemocultivos suelen revelar gérmenes intrahospitalarios de distinta virulencia según la flora local vigente o predominante en ese momento (gram positivos y/o negativos sensibles o resistentes a los antibióticos en forma parcial o multirresistentes). Los donantes con germen identificado en los hemocultivos son tratados según el antibiograma y el operativo de procuración continúa hasta la ablación y se recomienda en el receptor continuar la antibioticoterapia

durante 15 días. En el caso de que en el hemocultivo se aísle un germen multirresistente se decide la suspensión. Desde ya que si el foco iniciador de la sepsis está bien identificado en un órgano potencialmente transplantable como el pulmón, éste será rechazado. En caso de sepsis con falla multiorgánica el deterioro de la microcirculación y de los endotelios en general conduce a la decisión de suspender el operativo para los órganos irrigados.

### **Sífilis**

Es una vieja enfermedad venérea de curso crónico que resulta de la infección por treponemas típicamente contraída por relaciones sexuales promiscuas, por vía transplacentaria o en forma neonatal, que ha renacido en los tiempos del SIDA, del intercambio de sexo por droga (crack y cocaína) y de la inmunosupresión farmacológica en los transplantados.

La endarteritis obliterativa que consiste en un engrosamiento proliferativo concéntrico endotelial y fibroblástico es el cambio anatomopatológico común a todos los estadios de la sífilis, por lo que es imprescindible diagnosticarla.

El Treponema Pallidum no suele sobrevivir más de 24/48 horas en las condiciones de almacenamiento de la sangre de banco, pero se sabe que un inóculo tan pequeño como 4 treponemas puede establecer la infección.

El primer pantallazo para su detección tal como se hace para los donantes de sangre es la prueba standard **no treponémica** denominada **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory) en la que el suero es calentado a 56°C y se prueba su capacidad de flocular una suspensión de antígenos lipídicos. Los anticuerpos detectados son los reagínicos o no treponémicos, de tipo IgG e IgM dirigidos contra un antígeno lipídico (más rápidos y baratos) y los anti-treponémico específicos que son los que establecen la existencia de alta probabilidad de infección. Los tests utilizaron como antígenos a la cardioplipina que provenía de extractos crudos vacunos de hígado y corazón por lo que las reacciones positivas falsas eran muy comunes. Hoy se utilizan preparaciones de cardioplipina-colesterol-lecitina mucho más puras. Algunos laboratorios detectan los anticuerpos reagínicos mencionados con tiras de RPR (Rapid Plasma Reagin), ART (Automated reagin Test) o TRUST (Toluidine Red Unheated Test).

El fenómeno de prozona ocurre en cerca del 2% de los infectados, en particular en la sífilis secundaria (también en el embarazo pero no es el caso de la procuración de órganos), por lo que deberán hacerse las diluciones pertinentes en las poblaciones de riesgo como pacientes sospechosos de venéreas o drogadictos. Una elevada prevalencia y los títulos de anticuerpos más altos se detectan en los estadios tempranos de latencia y en la sífilis secundaria. La presencia de falsas reacciones positivas suelen ocurrir ante estímulos inmunológicos fuertes como infecciones bacterianas o virales agudas, endocarditis bacteriana, neumonía a neumococo y crónicas tales como hepatopatía crónica, lepra, etc. También luego de vacunaciones, en hipergammaglobulinemias y crioglobulinemias o enfermedades autoinmunes. En los mayores de 70 años puede ser positiva falsa hasta en un 10 %. En hasta un 25% de pacientes no tratados puede haber una VDRL o aún la RPR negativas (falsos negativos) pero también existen quienes tienen VDRLs persistentemente positivas (falsos positivos biológicos) a pesar de haber sido correctamente tratados (VDRL crónica persistente). Si los títulos son mayores de 1:4 en los ya tratados podría darse ser el caso de que la infección persista activa o que hubo

reinfección. Entre los tests que detectan anticuerpos específicos antitreponema, el **FTA-abs** es el método estándar por inmunofluorescencia indirecta y utiliza antígenos de *T. pallidum* aislados de testículos de conejo. Aunque es **específico** el test FTA-abs es **poco sensible** en la enfermedad temprana. Salvo en un 10% de pacientes, especialmente los que han sido tratados tempranamente, una vez que resulta positivo en general, queda así de por vida. En algunas enfermedades por espiroquetas como la enfermedad de Lyme pueden darse falsos positivos de FTA-abs con VDRL negativa. En el lupus eritematoso sistémico ambas pueden ser positivas falsas. La palabra final en esos casos la puede dar el test TPI, hoy en día muy poco disponible. La enfermedad de Chagas - Mazza resulta de la interacción entre la inmunidad del huésped y la presencia del parásito *Tripanosoma cruzi* y en los donantes que tienen VDRL positiva se debe realizar una FTA abs para confirmar el resultado de la primera. No constituye una contraindicación para la donación ya que puede realizarse tratamiento en el receptor.

### **Brucelosis**

La brucelosis es una zoonosis causada por las *Brucellas suis*, *abortus* y *melitensis*, pequeños cocobacilos gram-negativos aeróbicos, capaces de sobrevivir en forma intracelular y evadir la destrucción intracelular dentro de los polimorfonucleares. Representa un riesgo en ciertas ocupaciones como granjeros, veterinarios y personal de laboratorios. La transmisión interhumana es poco habitual. Las bacterias pueden localizarse dentro de órganos ricos en elementos del sistema reticulo-endotelial como el hígado, bazo y médula ósea, de allí que determine ciertos riesgos en el campo de la transplantología.

El lipopolisacárido bacteriano denominado **S-LPS** es el mayor determinante de la virulencia de la brucella y su cadena o **antígeno O** resulta responsable de la respuesta de anticuerpos (diagnóstico serológico). Desde 1897 se usan los tests séricos de aglutinación (SAT) que miden anticuerpos aglutinantes sin especificar los isotipos de inmunoglobulina presentes.

Los anticuerpos IgM aparecen durante la primera semana de la infección y son seguidos por los IgG luego de la segunda semana. Los títulos de IgM declinan con el tiempo y los títulos de IgG también con el tratamiento, cuando eso no ocurre significa recaída de la infección o el curso crónico de la misma. El diagnóstico serológico mediante los test de aglutinación pone en evidencia la presencia de altos títulos de anticuerpos específicos.

Los standards de la FAO equiparan a 100 UI/ml con títulos de 1/80, para definir la positividad de las reacciones de aglutinación. La infección activa muestra títulos mayores a 1:160. La reacción de Huddleson es la prueba serológica de aglutinación en tubo (SAT) de lectura rápida, más clásica y la más frecuentemente utilizada. El test de Rosa de Bengala es también una prueba de aglutinación rápida para un screening pero siempre debe ser confirmado por la serología de aglutinación (SAT). Los falsos-negativos pueden resultar del fenómeno de prozona y los falsos-positivos pueden deberse a reacciones cruzadas con anticuerpos contra *Yersinia*, cólera o tularemia. Las reacciones falsas negativas o positivas se evitan si se diluye el suero más allá de 1:320. Más raramente la presencia de los llamados anticuerpos bloqueantes dan reacciones negativas identificables por el test de Coombs.

Cuando los tests de aglutinación son equívocos el enzimoimmunoensayo (ELISA) para Brucella puede ser el procedimiento definitivo; permite discriminar los dos tipos de anticuerpos Ig M e IgG.

En la brucelosis hay compromiso multiorgánico con el desarrollo de granulomas inespecíficos, anomalías en la función hepática, etc. Si bien es rara, la neurobrucelosis (meningoencefalitis, mielopatía, hemorragia subaracnoidea, manifestaciones psiquiátricas) ha sido descripta como complicación tardía del trasplante renal. La política actual ante el resultado de una **serología positiva** consiste en **suspender** el **operativo** de procuración y/o distribución de órganos.

### **Enfermedad de Chagas**

La enfermedad de Chagas- Mazza resulta de la interacción entre la inmunidad del huésped y la presencia del parásito *Tripanosoma cruzi* dentro del organismo. La primera publicación que refiere la presencia del tripanosoma en circulación en la sangre de un receptor de riñón data de 1977 y se sabe de los riesgos que implican los donantes seropositivos ya que el trasplante constituye una nueva vía de transmisión de la enfermedad. Sabemos que es una infección de alta prevalencia endémica en nuestro país, particularmente en áreas rurales pobres del noroeste y centro del país. Es importante por lo tanto saber la procedencia del potencial donante (ubicación geográfica), a través de una correcta anamnesis a la familia o allegados. En nuestro medio una revisión de 7 años de experiencia en un hospital general. (1989 -1996) reveló que 17 % de los transplantados de riñón tenían enfermedad de Chagas y que se produce reactivación de la misma por la inmunodepresión en el 21 % de los casos.

Un relevamiento reciente efectuado en el INCUCAI por Falcon-Perez y Marino(1996-2001) demostró una seroprevalencia de 0.49% de Chagas entre los potenciales donantes. El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos de tipo IgG que se ligan en forma específica a los antígenos del parásito. Existen varios tests serológicos sensibles como la fijación de complemento, la inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación indirecta y el enzimoimmunoensayo (ELISA). La existencia de resultados positivos-falsos se ha observado en pacientes con malaria, leishmaniasis, síphilis etc. Debido a esta falta de especificidad se recomienda que se realicen dos o tres tests convencionales para aceptar su positividad. La aplicación de métodos de biología molecular (PCR) y ciertos métodos de examen directo como el strout se han practicado en algunos centros de trasplante en nuestro medio para el seguimiento de los pacientes transplantados con órganos provenientes de donantes seropositivos. La PCR permite la detección de pequeño número de organismos, es aún mas sensible que el examen microscópico de la sangre, pero como se ha referido es un método no aplicable en la procuración por cuestiones de tiempo.

En el estudio del donante se utilizan corrientemente dos determinaciones serológicas: la hemaglutinación (**HAI**) y el **ELISA**. Si son positivos se confirma con un tercer método, la inmunofluorescencia indirecta (**IFI**).

Deben tenerse en cuenta algunas consideraciones tales como que los métodos ELISA y HAI no pueden ser informados como positivo (+) débil y en caso de dudas se deberá realizar un tercer método que es confirmatorio como el IFI. La determinación por ELISA puede tener una “zona gris” en la lectura del resultado, que depende del título de corte (medido por densidad óptica), que varía según los parámetros elegidos por cada laboratorio y que suele ser del 15 al 20 % de ese título. Si el resultado de la determinación

se encuentra incluido en esa zona se debe recurrir a otro método confirmatorio. La HAI tampoco puede dar un resultado positivo (+) débil, ya que es una titulación y según el corte que determine el laboratorio, por encima de ese parámetro será positivo y por debajo de ese valor será negativo.

En la actualidad se nos refiere que ninguna de las determinaciones serológicas mediante los kits comerciales disponibles para enfermedad de Chagas en nuestro medio dan reacción cruzada, excepto con la Leishmaniasis. En los neonatos con bilirrubina elevada cuando se utiliza el método del Látex puede dar el resultados positivos-falsos y se debe recurrir al ELISA .

**No es contraindicación para la donación de riñones** , aún en receptores negativos. En el caso de corazón está clarísimo que no se distribuirán por la casi segura miocardiopatía potencial. En el caso de los pulmones pueden distribuirse tanto los de donantes como receptores positivos en emergencia.

### **Toxoplasmosis**

El protozoo parásito *Toxoplasma gondii* es causante de una zoonosis ampliamente extendida por el mundo pero con poca frecuencia produce enfermedad humana salvo en áreas endémicas. En el recién nacido y en los individuos inmunodeprimidos (T deprimidos) se convierte en una amenaza contra la vida. En este sentido se exponen los transplantados de médula ósea y de órganos sólidos. La afección por el toxoplasma produce coriorretinitis, linfadenitis, miocarditis y polimiositis. La incidencia de anticuerpos contra el toxoplasma aumenta con la edad en los humanos, es mas baja en las regiones frías o áridas y en países como El Salvador y Francia, la prevalencia de la seropositividad es muy alta ( 75% en la cuarta década de la vida ). La seroprevalencia en las mujeres que esperan niños es mayor del 50% en algunas regiones de America Central y del Sur. La transmisión por el transplante de órganos desde los seropositivos ha sido bien documentada en corazón, pulmón, hígado, riñón y médula ósea: en este caso con frecuencia se debe a recrudescimiento de una infección latente. El principal método diagnóstico es la serología que demuestra la presencia de anticuerpos específicos contra *T. gondii*. La detección de anticuerpos de tipo IgG es la mas corrientemente utilizada ya sea mediante la clásica reacción de Sabin- Feldman (no se hace a menudo por necesitar toxoplasmas vivos), el enzimoimmunoensayo (ELISA), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o la hemaglutinación indirecta (HAI). Los anticuerpos aparecen entre 1 a 2 semanas, hacen un pico hasta el segundo mes, declinan en 1-2 años , pero pueden persistir de por vida en títulos bajos. Los tests de inmunofluorescencia indirecta pueden dar resultados falsos positivos en los portadores de anticuerpos antinucleares y falsos negativos si el título de IgG es bajo. El ELISA para IgG es el método mas usado , aunque cuando es necesario pueden determinarse los IgM por ELISA o por IFI. No siempre es posible discriminar la agudeza de la afección a través de los métodos de IgM porque en algunos casos estos anticuerpos pueden persistir aún años después de la infección inicial. Como en otras afecciones la presencia de anticuerpos bloqueantes puede dar falsos negativos. También se hacen tests de aglutinación que resultan sensibles a los anticuerpos IgM. El método **ISAGA** (Immunsorbent Agglutination Assay) es específico y sensible, detecta IgM que se liga en fase sólida a taquizoitos del toxoplasma, no requiere conjugado de enzimas como el ELISA y es mas sensible que el IFI para IgM. Los procedimientos que detectan anticuerpos séricos de tipo IgA solo son útiles para el diagnóstico de

toxoplasmosis aguda en el recién nacido o la embarazada y no se usan en la selección del donante de órganos. En el campo del trasplante de órganos son importantes los perfiles serológicos tanto del receptor como del donante. Es preciso monitorizar a los receptores negativos en busca de toxoplasmosis diseminada si el potencial donante es positivo. Se deben determinar IgM y IgG y según los resultados establecer que:

- IgM / IgG son negativos se puede continuar el operativo sin riesgo de infección
- IgM (-) / IgG (+) implica infección latente por lo tanto el donante puede transmitir la enfermedad pero el operativo no se suspende ya que se puede evitar la transmisión con tratamiento profiláctico y en caso que la enfermedad se desarrolle, resulta tratable
- IgM (+) con IgG (+) implica infección aguda o subaguda.

La resolución 270/ 99 dice: “ No existen restricciones para la distribución e implante de órganos de donantes con serología positiva para trasplante cualquiera sea el estado serológico del receptor”.

## **X.- CRITERIOS DE SELECCIÓN POR ORGANOS**

### **1) Criterios de Selección Renal**

#### **Criterios de exclusion generales**

- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Neoplasias malignas con capacidad metastatizante.
- Sepsis e infecciones diseminadas no controladas con terapia antimicrobiana (incluidas bacterias, virus y hongos).
- Fracaso multiorgánico.
- Enfermedades raras como el Creutzfeldt-Jakob, las causadas por priones como el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y el insomnio familiar fatal. Por el riesgo de transmitir estas enfermedades es prudente descartar como donantes a los individuos tratados con hormonas derivadas de la pituitaria de cadáver.

#### **1) Criterios de selección específicos de donantes renales**

- No deberán presentar insuficiencia renal crónica (creatinina sérica mayor de 2 mg/dl ni proteinuria en rango nefrótico).
- La insuficiencia renal aguda de etiología reversible no contraindica la donación .
- La visualización del órgano y una biopsia, si es preciso, pueden ser decisivas .

#### **Donantes con criterios expandidos**

- En un análisis de datos de UNOS en el año 2000 se observó que la sobrevida del injerto de los pacientes trasplantados con riñones provenientes de donantes cadavéricos mayores de 60 años fue de 50%, comparada con la sobrevida de 70% de los injertos de donantes entre 19 y 45 años.
- Los riñones de donantes muy jóvenes también se asociaron con peores resultados, probablemente relacionados con complicaciones técnicas y trombosis del injerto .
- Según los criterios de la UNOS (noviembre 2001), son marginales los donantes que tienen 60 o más años, y los que tienen entre 50 y 59, si presentan al menos dos de los siguientes factores de riesgo: accidente cerebrovascular como causa de muerte, cualquier historia de hipertensión o creatinina sérica > 1.5 mg/dl previa a la ablación .

Sabemos que los riñones de donantes mayores presentan una pérdida de nefrones ligada a la edad y a patologías como la hipertensión arterial y la diabetes, que con frecuencia inciden en estos donantes y, además de ser factores etiológicos del daño vascular cerebral que les produjo la muerte, causan lesiones estructurales renales. Las pruebas de función renal que habitualmente usamos en la clínica, como la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina, o los marcadores de daño glomerular como la proteinuria, no son capaces de detectar con exactitud el grado de pérdida de nefrones. Valores normales de creatinina sérica no descartan totalmente la existencia de insuficiencia renal, sobre todo en pacientes con una masa muscular baja. Además, pueden aparecer alteraciones transitorias de estos parámetros, sin que existan daños renales irreversibles, simplemente por problemas funcionales relacionados con la inestabilidad hemodinámica que se produce en la muerte encefálica .

La decisión de usar un riñón de donante con criterios expandidos es compleja dado que existen datos que sugieren que estos riñones tienen mayor frecuencia de fallo primario, función retardada del injerto, rechazo y mayor susceptibilidad a la injuria por preservación, nefrotoxicidad por drogas e hipertensión postrasplante. El riesgo relativo de diálisis luego del trasplante es 1.5 veces mayor en los receptores de los riñones de donantes >55 años en comparación con los donantes menores de esa edad. Además estos riñones con criterios expandidos requieren mayor gasto de recursos. Se estima que estos riñones tienen una sobrevida de 6-8 años, comparada con 10-12 años para los ideales también procedentes de donantes fallecidos.

Se ha observado que los riñones de donantes añosos tienen un tiempo de isquemia fría más prolongado antes de ser trasplantados. Al utilizar estos riñones se debe tratar de disminuir el tiempo de isquemia fría, lo cual mejorará los resultados al disminuir la incidencia de función retardada del injerto y por consiguiente la estadía hospitalaria y los costos .

En el año 2001 Nyberg y colaboradores en la Clínica Mayo en Rochester, Minnessota, desarrollaron un sistema de escore para donantes en muerte encefálica, basado en la edad del donante, la causa de muerte, antecedentes de hipertensión y diabetes, clearance de creatinina, tiempo de isquemia frío y placas en la arteria renal. En el año 2003 propusieron un nuevo escore revisado que enfatiza fuertemente la edad del donante, pero también se incluye la historia de hipertensión, el clearance de creatinina, la incompatibilidad HLA y la causa de muerte (accidente cerebrovascular como factor de riesgo). En esta serie de 34.324 pacientes que recibieron trasplante renal cadavérico se observó que a medida que aumentaba la edad del donante disminuía la sobrevida del injerto. Se encontró una disminución del CICr de más de 6 ml/min por cada década. En los pacientes trasplantados con riñones de donantes de menores de 30 años el CICr fue de 60 ml/m. o mayor, en cambio en los receptores de riñones de donantes mayores de 60-65 años, fue menor a 40 ml/m. y menor a 35 ml/m. en los mayores de 70 años .

Este escore revisado fue aplicado retrospectivamente a una gran cohorte de pacientes del registro de la UNOS. Se determinó que un escore del donante mayor a 20 puntos se asoció con peores resultados y por lo tanto se utilizó para definir a los donantes marginales. Para determinar si la estratificación utilizada en este sistema es superior o no a la determinación de los criterios para donantes marginales mencionados más arriba, se realizó una revisión retrospectiva de 49.111 donantes cadavéricos de la base de datos de la UNOS. La puntuación va de 0 a 39 puntos. Un puntaje de 20 o mayor define al donante como marginal. Los resultados en los receptores fueron analizados por ANOVA o el método de Kaplan-Meier. La puntuación de este escore fue el predictor más significativo de la función renal y supervivencia del injerto a los 5 años (Ver tabla).

Actualmente es claro que los riñones de edades  $< 10$  ó  $\geq 55$  años se han asociado con una disminución en su supervivencia. Los riñones de donantes añosos quizás deberían trasplantarse en receptores de edades similares, dado que éstos requieren menos inmunosupresión .

**Sistema de puntuación para donantes renales cadavéricos adultos.**

Tabla 1

<b>VARIABLE</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>I. EDAD</b>	
< 30	0
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
≥ 70	25
<b>Historia de Hipertensión arterial</b>	
NO	0
sí, pero de duración desconocida	2
≤ 5 AÑOS	2
6-10 AÑOS	3
> 10 AÑOS	4
<b>Clearance de Creatinina (ml/min.)</b>	
≥ 100	0
75-99	2
50-74	3
< 50	4
<b>II. HLA Mismatch, N° de Antígenos</b>	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3
<b>Causa de Muerte</b>	
NO ACV	0
ACV	3
<b>Puntaje Total (Rango)</b>	0-39
No Marginal	0-19
Moderadamente Marginal*	20-29
Severamente Marginal	30-39

\* Los riñones moderadamente marginales pueden beneficiarse con un tiempo de isquemia corto.

**Diabetes e Hipertensión Arterial.**

Aunque las complicaciones vasculares de esta enfermedad pueden alcanzar a múltiples órganos, entre los que se encuentra el riñón, si este daño aún no se ha producido, no debe existir ninguna contraindicación para la donación. Un diabético sin proteinuria y con función renal normal puede ser un perfecto donante renal. Hay experiencias publicadas que han llegado más lejos, trasplantando riñones de diabéticos que, aunque tenían función renal normal, ya presentaban lesiones glomerulares típicas de esta enfermedad. Estos

injertos funcionaron perfectamente y además se produjo una regresión de las lesiones de esclerosis glomerular.

En los donantes con antecedentes de diabetes y/o hipertensión arterial debemos extremar el análisis de la función renal (creatinina sérica al ingreso y/o aclaramiento de creatinina calculado) y de la glomeruloesclerosis en la biopsia pretrasplante y, si concluimos que existe una mermada masa renal, nos plantearemos seleccionar receptores de mayor edad y/o la realización de doble trasplante en un solo receptor .

### **Biopsia renal como marcador de la viabilidad.**

A la hora de decidir la utilización de los riñones de un donante añoso, tras considerar la función renal y el aspecto macroscópico de estos órganos (tamaño adecuado y una superficie lisa y vasos sin lesiones ateroscleróticas irreparables), el punto decisivo será el porcentaje de glomérulos esclerosados que muestre la biopsia preimplante. Se aconseja trasplantar por separado los riñones con menos del 20% de glomeruloesclerosis. Para los que tienen porcentajes mayores al 20% se aconseja implante doble en un solo receptor .

En algunos centros, para valorar la viabilidad renal de acuerdo a la biopsia se utiliza el índice de Remuzzi, en el que se evalúa el grado de esclerosis glomerular, de atrofia tubular, fibrosis intersticial y engrosamiento vascular en la biopsia renal, otorgándosele a cada uno de estos ítems una puntuación de 0 a 3. La puntuación total oscila entre 0 y 12.

A continuación se describe en la siguiente tabla:

### **Índice de Remuzzi**

	Esclerosis glomerular total	Atrofia tubular	Fibrosis intersticial	Estrechamiento arterial o arteriolar
0%	0	0	0	AUSENTE 0
<20%	1	1	1	GROSOR PARIETAL < 50% DEL DIAMETRO DE LA LUZ 1
20-50%	2	2	2	GROSOR PARIETAL = 50% DEL DIAMETRO DE LA LUZ 2
>50%	3	3	3	GROSOR PARIETAL > 50% DEL DIAMETRO DE LA LUZ 3

Si los cambios son focales, para las lesiones vasculares el grado final está dado por la lesión más severa presente

	Grado final		
BUENO	0-3	LEVE	TX UNICO
MARGINAL	4-6	MODERADO	TX DOBLE
NO APTO PARA TX	6-12	GRAVE	

## **2) Criterios de selección hepática**

Además de las contraindicaciones absolutas para la donación que comparten todos los donantes de órganos, el hígado se descartará en cualquier donante que presente daño estructural crónico de cualquier etiología .

No existe una definición bien aceptada de lo que constituye un donante marginal o un hígado marginal, ni se han establecidos puntos de corte en la literatura .

Generalmente, esto implica una situación en la que existe un alto riesgo de ausencia de funcionamiento primario del hígado trasplantado o una función disminuida inicialmente.

Las características del donante que pueden aumentar el riesgo incluyen la edad del donante, la esteatosis hepática, el tiempo prolongado de isquemia y los donantes a corazón parado. En varios centros se ha observado que los hígados obtenidos de donantes mayores de 50 años pueden ser trasplantados, si no hay factores de riesgo adicionales, con resultados similares a los vistos con donantes menores de 50 años. Pero es crucial minimizar otros factores de riesgo en estos donantes, tales como isquemia prolongada o esteatosis hepática. Existen también datos convincentes de que el riesgo de recurrencia de la hepatitis C es mayor con los donantes mayores.

La esteatosis hepática se caracteriza por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, fundamentalmente centrolobulillar. Puede verse principalmente en donantes obesos, de edad avanzada, diabéticos, con historia de etilismo o aumento en los niveles de colesterol, triglicéridos o ambos. Generalmente, los hígados con menos de 30% de esteatosis pueden ser usados sin dificultad. Los hígados con moderada esteatosis (hasta 30-60%) pueden también ser usados con éxito, especialmente si el tiempo de isquemia puede ser muy corto. El patrón de esteatosis también puede influir en el resultado, teniendo mejor pronóstico la microesteatosis que la macroesteatosis. Los hígados con más de 60% de esteatosis tienen un riesgo aumentado de disfunción primaria o falta de funcionamiento, y son excluidos para ser trasplantados.

En un estudio realizado en Asturias, España, se evaluó el valor diagnóstico de la TAC abdominal sin contraste para diagnosticar la esteatosis grave. Se observó que cuando la diferencia de densidad entre el hígado y el bazo fue superior a 20 unidades Hounsfield (el hígado más hipodenso debido a la esteatosis), en la biopsia hepática se observó una esteatosis superior al 50%. En otro estudio realizado con donantes vivos se encontró que la TAC abdominal sin contraste predijo con exactitud el grado histológico de esteatosis macrovesicular.

La situación hemodinámica (hipotensión, parada cardíaca previa, dopamina a dosis > a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) es una contraindicación relativa, como así también la hipoxemia, la hiperbilirrubinemia o los aumentos de transaminasas.

En un estudio se observó que cuando se encontraron más de 3 criterios para donante marginal (edad > de 60 años, tiempo de isquemia fría > 10 horas, altas dosis de inotrópicos, hipernatremia > 155 meq/L, estancia en UTI > a 4 días, con soporte respiratorio, creatininemia > 1.2 mg/dl o índice de masa corporal > 30), se observaron efectos deletéreos en la función inicial del injerto.

La edad mayor de 60 años es actualmente una contraindicación relativa, existiendo una serie de trasplantes con donantes octogenarios, con buenos resultados. En este estudio se concluye que los hígados octogenarios pueden ser trasplantados siempre que se logre un tiempo de isquemia corto y una cuidadosa evaluación del donante. Sin embargo, la recurrencia de la hepatitis C se asocia a una mayor mortalidad en estos donantes, por lo cual existe la alternativa de no asignar estos hígados a pacientes con serología positiva para la hepatitis C.

### **Análisis macroscópico y microscópico del hígado del donante.**

La visión macroscópica y microscópica del hígado y su histología siguen conservando una importancia crucial a la hora de aceptar o desechar este órgano para trasplante. El hígado debe tener un color sonrosado (no pálido, ni congestivo), una consistencia blanda, una superficie lisa y un borde agudo. Si resultan dudosos los datos macroscópicos, se recurre a la biopsia hepática que nos tiene que descartar hepatopatías crónicas, y datos de isquemia

como necrosis hepatocitaria y además nos dará información sobre el porcentaje de hepatocitos con esteatosis.

### **Hígados de donantes con serología positiva para la hepatitis C.**

A pesar de los dilemas planteados en función del órgano a trasplantar y de la situación del receptor, la actitud recomendada es que los órganos VHC positivos sean considerados únicamente en el caso de receptores también VHC positivos. Los resultados de estos trasplantes, a corto plazo, no difieren de los obtenidos en los receptores VHC positivos con donantes VHC negativos. La incidencia de una recidiva de la hepatopatía C en ambos grupos fue similar .

### **Bipartición del hígado (“split liver”)**

Se estima que un 20% de los hígados de donantes cadavéricos podrían ser divididos para dos receptores. Cuando se realizan reducciones del lóbulo izquierdo en el donante adulto o este lóbulo no es usado, se pierden posibles injertos.

Al dividir un hígado para trasplantar a un adulto y a un niño, los resultados son comparables a los obtenidos al trasplantar un órgano completo. Con esta técnica se divide un hígado cadavérico en un segmento lateral izquierdo para un receptor pediátrico y un segmento derecho (triple) para un receptor adulto.

Para que un hígado cadavérico pueda ser dividido se propusieron los siguientes criterios que debe cumplir el donante (criterios de Crystal City Meeting on Cadaver Donors):

- Edad > 10 y > 45 años.
- Hemodinámicamente estable.
- Estancia en UTI < 5 días.
- Transaminasas aumentadas < 5 veces, natremia < 170 y esteatosis < 20%.

### **3) Criterios de selección de corazón**

Las **contraindicaciones absolutas** son las mismas que las para la donación de cualquier órgano. Para corazón específicamente será una contraindicación absoluta la presencia de cualquier tipo de cardiopatía (valvular, isquémica, etc.). En España, a diferencia de otros países, las contraindicaciones para la donación cardíaca no se han relativizado, debido a la escasa presión que ejerce la lista de espera .

#### **Contraindicaciones relativas:**

- Edad > 45 años en mujeres  
> 40 años en hombres.
- Factores de riesgo de enfermedad coronaria (HTA, DBT, tabaquismo).
- Paro cardíaco previa.
- Dopamina > 10 µg/Kg /m
- Peso donante/receptor menor o superior al 80 y 120% respectivamente.
- Isquemia fría prevista > 4-5 horas.

**Los criterios macroscópicos** para determinar la viabilidad del corazón son: ausencia de hemopericardio, contractilidad viva, tacto de coronarias sin ateromas.

El principal problema para no aceptar el corazón en donantes mayores es la enfermedad coronaria que puede existir en ellos. Evaluar la enfermedad coronaria presenta la dificultad de ser un procedimiento complejo en el donante en muerte encefálica .

En otros países como Estados Unidos la lista de espera ejerce una gran presión y se sabe que muchos pacientes fallecen antes de trasplantarse. Según un informe los criterios estrictos han limitado el número de pacientes colocados en lista de espera a 6.000-8.000, estimándose que al menos 25.000 pacientes por año podrían beneficiarse con el trasplante. Es por ello que se han desarrollado y publicado criterios expandidos para la donación cardíaca, que se enumeran a continuación.

**Modificación de los criterios vigentes según el grupo de trabajo reunido en Crystal City (2001).**

<b>CRITERIO</b>	<b>MODIFICACIÓN</b>
<b>EDAD</b>	Los donantes de $\geq 55$ años pueden ser usados selectivamente, aunque la hipertrofia ventricular coexistente y el largo tiempo de isquemia puede incrementar el riesgo de mortalidad en el receptor.
<b>TAMAÑO</b>	A pesar del riesgo aumentado que se asocia con los donantes pequeños, un adulto masculino de talla normal ( $\geq 70$ Kg) es adecuado para la mayoría de los receptores.
<b>HIPERTROFIA DEL VI</b>	Una leve hipertrofia del ventrículo izquierdo (espesor de la pared $\leq 13$ mm por ecocardiograma sin criterios de hipertrofia en el ECG) no contraindica la donación, particularmente con tiempos de isquemia cortos.
<b>LESIONES VALVULARES</b>	Ciertas lesiones, como la insuficiencia mitral o tricuspídea leve o moderada o una válvula aórtica bicúspide con funcionamiento normal pueden ser susceptibles a la reparación “en banco” previo al trasplante.
<b>LESIONES CONGÉNITAS</b>	Ciertos tipos de lesiones, como la comunicación interauricular tipo ostium secundum, pueden ser tratables con reparación “en banco”.
<b>ANGIOGRAFÍA CORONARIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Donante masculino de 35-45 años y femenino de 35-50 años: realizar angiografía si existe historia de consumo de cocaína o más de 3 factores de riesgo para enfermedad coronaria.</li> <li>b. Donante masculino de 46-55 años y femenino de 51-55 años: se recomienda angiografía coronaria.</li> <li>c. Edad &gt; 55 años: angiografía coronaria fuertemente recomendada.</li> </ul>
<b>ENFERMEDAD CORONARIA</b>	Los corazones con enfermedad coronaria leve deben considerarse para receptores con urgencia relativa.

**Ecocardiografía.**

Se recomienda en determinadas circunstancias: donante de más de 45-50 años; antecedentes de hipertensión arterial, reanimación cardíaca reciente, traumatismo torácico grave reciente, dosis importantes de fármacos vasoactivos (dopamina > 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ ; NorAdr > 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ ).

En el reporte del grupo de Crystal City se reconoce la efectividad de la ecocardiografía como screening de anomalías anatómicas del corazón, pero se advierte que su uso para determinar la viabilidad fisiológica no está apoyado por la evidencia.

Existe evidencia de que los donantes jóvenes que presentan disfunción del VI, pueden recuperar la misma a lo largo del tiempo durante el mantenimiento y luego del trasplante.

### **Enzimas cardíacas.**

Existe alguna evidencia de que la elevación de las enzimas cardíacas se asocia a mayor requerimiento de inotrópicos luego del trasplante, y mayor posibilidad de rechazo del órgano. Sin embargo, muchos donantes cardíacos tienen elevación de las enzimas, sin evidencia de disfunción ventricular por criterios hemodinámicos o de imagen.

Los niveles elevados de enzimas cardíacas aisladamente de los demás criterios, no contraindican la donación.

### **Donantes con positividad para el virus de la hepatitis B y C.**

Dada la escasez de órganos y la ausencia de repercusión significativa en la supervivencia a corto plazo (3-5 años) del receptor, algunos autores han planteado que podría ser aceptable el trasplante de órganos de donantes anti-VHC positivos en casos de pacientes de extrema gravedad.

Los órganos de donantes Ag HBs positivo deben ser excluidos de forma habitual, aunque excepcionalmente se han utilizado órganos Ag HBs positivo para receptores en condiciones de extrema urgencia.

## **4) Criterios de selección de pulmón**

Los donantes pulmonares tienen un riesgo aumentado de presentar lesiones durante su estadía como pacientes neurocríticos y en el período de muerte encefálica, por la tendencia a presentar aspiración y atelectasias. Además la tormenta adrenérgica asociada a la muerte encefálica lleva a la disrupción de la integridad capilar y el consiguiente edema pulmonar. Los donantes pulmonares que han sufrido un trauma torácico pueden presentar contusiones múltiples. A todo ello se suma el riesgo de neumonía asociada al ventilador inherente a la intubación y ventilación mecánica.

Además de los criterios absolutos que contraindican la donación de cualquier órgano, para el caso del pulmón también son excluidos los donantes que no cumplan los siguientes criterios:

- Edad menor de 55 años.
- Radiografía de tórax normal en el lado a extraer (la contusión o hemotórax contralateral no contraindica la donación).
- $PO_2 > 300$  mmHg con  $FiO_2 = 1$ , PEEP = 5 cm  $H_2O$  durante 5 minutos.
- Ausencia de aspiración.
- Fibrobroncoscopia sin evidencia de secreciones purulentas.
- No historia previa de neoplasias o enfermedades sistémicas.
- No historia de tabaquismo.
- Ausencia de traumatismo, contusiones o cirugía previa en el pulmón a extraer.

Estos son los criterios clásicos. Según algunos autores no se justifica ampliar estos criterios ya que la lista de espera pulmonar no ejerce tanta presión y los resultados del trasplante aún son mejorables.

En cambio para otros autores los criterios para la donación pulmonar desarrollados tempranamente no han sido rigurosamente evaluados. Cada uno de los criterios estándar

para la donación pulmonar actualmente en uso debe ser cuestionado mediante la obtención y análisis de datos multicéntricos de una base de datos bien diseñada. Mientras algunos de esos criterios tienen buen sentido (por ejemplo: radiografía de tórax sin infiltrados y ausencia de broncoaspiración) casi todos los demás son controvertidos, a menudo ignorados y no basados en datos de investigación convincentes .

La disponibilidad de donantes pulmonares adecuados es la mayor limitación para el incremento del número de trasplantes .

Datos multicéntricos han demostrado que el uso de corazones y pulmones de donantes mayores de 50 años incrementa el riesgo perioperatorio en comparación con los obtenidos de donantes menores. Si los órganos procedentes de estos donantes van a ser trasplantados, hay que estar conscientes de la fuerte interacción entre la edad del donante y el tiempo de isquemia. La combinación de donantes añosos y largos tiempos de isquemia predice malos resultados .

La historia de tabaquismo ha sido una contraindicación absoluta para la donación pulmonar. No obstante, aplicando criterios expandidos, se han trasplantado pacientes con pulmones provenientes de donantes fumadores de más de 20 paquetes por año, con resultados equivalentes a los obtenidos de donantes no fumadores .

La optimización de la selección y el manejo del donante debería incrementar el número de potenciales donantes.

Los resultados de los trasplantes pulmonares con donantes a corazón parado han sido excelentes, como se describe en la experiencia del Hospital San Carlos de Madrid .

## **6) Criterios de selección de Páncreas**

El principal determinante de las devastadoras complicaciones de la diabetes está dado por el tiempo total de exposición a elevados niveles de glucemia . Por consiguiente, establecer métodos seguros y efectivos para lograr y mantener la normoglucemia tendrá implicaciones sustanciales para la salud y la calidad de vida de los individuos diabéticos.

Del donante cadavérico puede obtenerse el páncreas completo o aislarse los islotes del mismo. De un donante vivo puede extraerse un segmento pancreático distal. También existe el autotrasplante de islotes, que es el método de elección para tratar la insuficiencia endocrina que sigue a la pancreatectomía total.

Actualmente, la única manera de restaurar una normoglucemia sostenida sin el riesgo asociado de hipoglucemia es reemplazar los islotes de células beta, ya sea por el trasplante de un páncreas vascularizado o por la infusión de islotes pancreáticos.

Existen tres categorías de receptores pancreáticos:

1. Pacientes en insuficiencia renal terminal con diabetes, que reciben un trasplante simultáneo de páncreas y riñón.
2. Trasplante pancreático en pacientes con insuficiencia renal terminal a los que ya se les ha realizado un trasplante renal con anterioridad.
3. Trasplante solamente de páncreas para pacientes diabéticos sin insuficiencia renal.

La mayoría de los trasplantes pancreáticos que se realizan son los comprendidos en la primera categoría. Concomitantemente, también ha habido un aumento en el número de trasplantes pancreáticos aislados para tratar a aquellos pacientes que no tienen nefropatía

avanzada y tienen problemas en el manejo de su diabetes, que justifican la inmunosupresión. Estos pacientes también podrían ser candidatos para el trasplante de islotes pancreáticos.

Por consiguiente los pacientes diabéticos tratados con insulina exógena y que tienen una historia de complicaciones frecuentes y severas, con problemas clínicos incapacitantes y fracaso persistente de la insulino terapia deben ser considerados para trasplante.

### **Criterios de selección del donante pancreático**

- Ausencia de antecedentes de alcoholismo.
- Ausencia de antecedentes personales y familiares de diabetes.
- Amilasa en sangre cercana a la normalidad.
- Edad < 55 años.

En cuanto al aspecto macroscópico, el páncreas no debe estar severamente edematoso, ni presentar hemorragias, ni hematomas peripancreáticos ni desgarros capsulares. La ateromatosis del donante puede dificultar las anastomosis vasculares y es un sólido motivo para el rechazo del órgano.

### **Trasplante de islotes pancreáticos.**

Es una alternativa terapéutica que está aún en desarrollo. El futuro del trasplante para tratamiento de la diabetes actualmente está focalizado en la infusión de islotes pancreáticos en la vena porta, lo cual constituye una alternativa terapéutica menos invasiva. Este procedimiento elimina la necesidad de la revascularización quirúrgica del injerto pancreático.

Más recientemente el incremento de la masa de islotes trasplantados y la reducción del efecto diabetogénico de las drogas inmunosupresoras ha mejorado marcadamente el éxito de los trasplantes de islotes pancreáticos. Shapiro y col. han demostrado la reversión de la diabetes en siete pacientes con DBT tipo I con el trasplante de islotes e inmunosupresión con daclizumab, sirolimus y dosis reducidas de tacrolimus. Esta nueva estrategia establece una potente inmunosupresión, evitando los corticoides y reduciendo la dosis de tacrolimus, reduciendo el efecto diabetogénico de estas 2 últimas drogas.

### **7) Criterios de selección de intestino**

Para la donación de intestino se consideran los mismos criterios que para los donantes de páncreas con dos condiciones:

- 1) el donante debe pesar el 50% del peso del receptor
- 2) las dosis de dopamina no deben superar las 10 o 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ .

## **XI.- ROL DEL COORDINADOR HOSPITALARIO**

*“En esta época de cambios radicales, los que aprenden son los que heredan el futuro.  
Los que saben todo suelen estar equipados para vivir en un mundo que no existe”.*

Mensaje dejado por manos anónimas en la sede de Representación de OPS/OMS (Perú).

El Programa Federal de Procuración de Órganos surge como una respuesta operativa, metodológica y filosófica, a la problemática de la Procuración de Órganos en el País. Teniendo entre tantos otros objetivos los de incorporar en las agendas sanitarias provinciales esta problemática, e introducir la Actividad de Procuración y/o el Proceso Donación – Trasplante; como una actividad asistencial más dentro de las Instituciones y en la Comunidad Sanitaria, a través de la acción de un médico con particular dedicación en el marco institucional, con ***Conocimiento de la Dinámica Institucional, Reconocido y valorado por sus pares y con experiencia en Terapia Intensiva.***

La acción del CHT debe tener al menos dos líneas de acción definidas:

Por una parte, aplicar los protocolos de seguimiento y detección tanto para los donantes o potenciales donantes bajo criterios neurológicos de muerte (Protocolo G7), como aquellos que fallecen bajo criterios cardiorrespiratorios (Protocolo de Comunicación Obligatoria de Obitos).

Por otra parte debe introducir en la dinámica hospitalaria la actividad de Procuración, promoviendo un compromiso formal de la institución en su conjunto, a partir de la información, educación y participación de los diferentes actores institucionales.

Este último proceso, tal vez el más importante; es la acción necesaria, cotidiana, de trabajo formal e informal; a los fines de establecer una red en donde el crecimiento de la procuración pueda sustentarse. Para esto, *el CHT debe lograr articular la actividad hospitalaria con sus necesidades y su problemática, y con las necesidades y la problemática de la Actividad de Procuración.*

No hay pautas esquemáticas posibles para recomendar, porque cada institución presenta una realidad y una particularidad que requieren ser diagnosticadas y evaluadas a los fines de poder implementar estrategias que en un proceso dinámico de monitoreo y reevaluación nos permita dinámicamente establecer las bases de un cambio profundo en el compromiso institucional.

El CHT debe ser un ***“estratega político institucional*** “en esta actividad.

El Proceso de Gestión debe ser elaborado a partir de herramientas que nos permitan operar sobre una realidad caótica, inestable, desorganizada y contradictoria, como la que suelen presentar nuestros hospitales en general, reconociendo los potenciales o latentes conflictos de poder que en todo espacio o ámbito de trabajo existen y sobre los cuales debemos operar de una manera dinámica a los fines de hacer protagonistas a los diferentes estamentos hospitalarios (Dirección – Departamentos – Servicios Asistenciales – Médicos – Enfermeros – Psicólogos – Trabajadores Sociales - Personal Administrativo ).

No podemos instrumentar líneas de acción a partir de un supuesto de modelo organizado en donde todos los estamentos funcionan eficazmente, con un compromiso efectivo y concreto en el Proceso Donación Trasplante.

El CHT debe generar un sistema de Gestión en donde se asegure la producción calificada, para garantizar el sistema y la realización de sus trabajadores.

La creación de un Grupo de Trabajo con amplia participación de los diferentes estamentos hospitalarios puede ser una herramienta útil para la labor del CHT.

Una Propuesta es trabajar sobre los lineamientos de la *Planificación estratégica*, que nos permite de forma dinámica operar en estas condiciones y hacer adecuadas “lecturas” de cada una de nuestras realidades.

### **Marco Conceptual**

La Planificación estratégica surge como una alternativa a la concepción racionalista y normativa de la planificación y de la arquitectura del poder de las organizaciones más ligado a cómo “deben ser” las cosas que al análisis de cómo son en realidad, a la concepción instrumentalizada y cosificada del trabajo humano implícito en la concepción de “Recursos” humanos, dando lugar a la gerencia o administración de un “Recurso” más como las máquinas, los insumos, el dinero, etc. Es la posibilidad de conceptuar el campo de una manera diferente: una concepción estratégica de la planificación de Salud y de Recursos Humanos que detecte que *en los espacios sociales el impulso transformador no surge de “arriba para abajo” o de “abajo para arriba” sino desde donde se puede, desde donde se generen las propuestas más innovadoras o las estrategias más exitosas*. Además los Recursos Humanos no están “dentro” de las organizaciones, sino que más bien “son” las organizaciones y estas organizaciones son recortes de la estructura social donde la coacción, la cooperación, la competencia o el conflicto forman parte de una dinámica de alta especificidad aunque a la vez son atravesadas por los determinantes más amplios de la sociedad en su conjunto a la que contribuyen a construir”. Mario Rovere (Posicionando. Capítulo I. Planificación Estratégica de Recursos Humanos en Salud. OPS/OMS 1993).

### **Planificación Estratégica de Recursos Humanos en Salud**

Puede definirse o delimitarse como la planificación intencionada de intervenciones que diferentes instituciones, actores o fuerzas sociales realizan sobre el proceso de desarrollo de recursos humanos en salud, considerando como un objeto de transformación socialmente determinado. Estas intervenciones, a su vez, son valoradas en función de su contribución, positiva o no, a mejorar la cantidad, calidad y cobertura de servicios de salud y, en última instancia, de la salud de la población. (Posicionando. Capítulo I. Planificación Estratégica de Recursos Humanos en Salud. OPS/OMS 1993).

### **Proceso de Desarrollo de Recursos Humanos en Salud**

“...Es un proceso de constitución de los actores socio-sanitarios, que avanza desde el autoreconocimiento, la organización, la legitimación (reconocimiento social), la institucionalización y la legalización (reconocimiento estatal). Debe reconocerse como un proceso dinámico y contradictorio que se encuentra histórica y socialmente determinado”.(Lazo Oswaldo)

Estas son algunas pautas a considerar a estos fines:

### **Lineamientos de Acción que guían la gestión**

- 1) Interdisciplina.
- 2) Planificación estratégica.
- 3) Desarrollo de Diálogos entre técnicos y Comunidad Intra y Extrahospitalaria.
- 4) Disminución de los niveles de Burocratización.
- 5) Motivación. Ampliación de la Capacidad de Reflexión.
- 6) Articular Autonomía y Creatividad con Responsabilidad Profesional.

### **Grupo de Gestión o Comité de Gestión como Unidad de Producción**

El modelo y el desarrollo de Gestión deben ser o estar de acuerdo con la Lógica del Proceso de Trabajo: Unidad de Producción en la Donación de Órganos. Esta Unidad debe ser una Unidad Multidisciplinaria con un proceso de Gestión Participativa, con integrantes que a partir de Orientaciones Generales, construyen un organigrama móvil.

### **Principios de Funcionamiento**

- 1 Trabajo en Red.
- 2 Principios democráticos y participativos generadores de compromisos y responsabilidades.
- 3 Desarrollo sustentable.
- 4 Planificación estratégica.

**(La “sustentabilidad” de un proyecto o un programa, significa la factibilidad de llevarlo a cabo y de sostenerlo)**

### **Organización de Acciones Generales**

- a) Se facilitarán a todos las informaciones fundamentales.
- b) Se crearán horarios para encuentros periódicos con los equipos de trabajo.
- c) Se escogerá un tiempo de reunión ordinaria dentro del período normal de trabajo.
- d) Se hará de la Reflexión y la Planificación parte del Proceso habitual de trabajo.
- e) Se discutirán necesidades, división de tareas y el papel de cada uno, para elaborar planes, modelos, programas y metas.
- f) Se transcribirán metas en indicadores y se hará que estos indicadores funcionen como analizadores de trabajo.
- g) Se considerarán datos externos e internos al equipo.

El Monitoreo Recursivo intenta ofrecer un cálculo actualizado sobre una realidad cambiante. Su carácter dinámico es imprescindible. Esto obliga a mantener la provisoriedad de las conclusiones y la constante revisión de las afirmaciones.

### **Metodología Recursiva**

- 1) Diagnóstico.
- 2) Construcción de Estrategias.
- 3) Ejecución de acciones.
- 4) Evaluación y Monitoreo.
- 5) Reformulación de estrategias.
- 6) Aplicación y monitoreo permanente.

No existe un modelo único para operar sobre una realidad cambiante. Cada uno de los CHT deberá elegir un estrategia que dinámicamente pueda dar respuestas a los conflictos y contradicciones que operan en su institución. Este modelo constituye una herramienta útil, para operar en estas circunstancias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Abhinav Humar** Maximizing the donor pool: marginal donors, splits, and living donor liver transplants. *J of Gastroenterology and Hepatology* 19, S410–S413,2004.
2. **Alonso O, Loinaz C, Moreno E, Jiménez C, Abradelo M, Gomez R, Meneu, JC, Lumbreras C and García I.** Advanced donor age increases the risk of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant International* 18 902–907,2005
3. **Aperia A.** Intrarenal dopamine : a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Ann Rev Physiol* 62 : 621-647, 2000.
4. **Arslan M., Wiesner R.H., Poterucha J:J:, Gross J.B. Zein N.N.** Hepatitis A antibodies in liver transplant recipients: evidence for loss of immunity posttransplantation. *Liver Transpl* 6 :191-5 , 2000.
5. **Arroyo Fuentes R., C. Escribano Rey, A. Fernández García, V. Fernández López, C. Ferreiro Ladra, J. García Buitrón, C. Lemos García, J. Sánchez Ibáñez, D. Vilela García.** Manual de muerte encefálica y donación de órganos.
6. **Australian and New Zealand Intensive Care Society ( ANZICS) Clinical Trials Group.** Low-dose dopamine in patients with early dysfunction : a placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 356: 2139-43 , 2000.
7. **Ayim,Clark.**Brain death”:Experience in an intensive care unit.*East Afr Med J* 1979;56:571-576
8. **Barnes P.J., Haddad E.B., Roussell J.** Regulation of muscarinic M<sub>2</sub> receptors. *Life Sci.* 60 : 1015- 21, 1997.
9. **Barone M., Fernández M.** Criterios de selección de donante en pacientes portadores de tumores de sistema nervioso central. Trabajo presentación oral en Congreso AAPROTT 2004.
10. **Bennet A., Breen TJ.** Effects of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation*; 57:871-876,1994.
11. **Benzel EC, Gross CD, Hadden TH, et al:** The apnea test for the determination of brain death. *J. Neurosurg* 1989, 71:191-194
12. **Benzel EC, Mashburn JP, Conrad S, et al:** Apnea testing for the determination of brain death: a modified protocol. *J. Neurosurg*, 76:1029-1031,1992.

13. **Bernat, James L., Culver, Charles M., and Gert.** On the definition and criterion of death. *Annals of Internal Medicine*, 1981, 94, 389-394
14. **Bollinger R.C., Brookmeyer R.S., Mehendale S.M., Paranjape R.S., Shepherd M.E., Gadkari D.A., Quinn T.C.,** Risk factors and clinical presentation of acute primary HIV infection in India. *JAMA* 278 : 2085-9, 1997.
15. **Bower W.A., Nainan O.V., Han X., Margolis H.S.** Duration of viremia in hepatitis A virus infection
16. **Birks E., Yacoub M., Burton P. S.J., Owen V., Pomerance A., O' Halloran A., Banner N., Khagani a., Latif N.** Activation of apoptotic and inflammatory pathways in dysfunctional donor hearts. *Transplantation* 70: 1498-1506, 2000.
17. **Black, P.McL.** Criteria of brain death. *Postgraduate Medicine* 1975;57:69-74.
18. **Böhm M., Kirchmayr R., Gierschik P., Erdmann E.** Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 98 : 183- 186, 1995
19. **Bonetti MG, Ciritella P, Valle G,** et al: 99mTc HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiology*, 37:365-369, 1995
20. **Boletín Neurológico** Fundación Alfredo Thomson, editorial Dr. Fernando Alvarez y respuesta al Dr. Daniel Flores, N°13-14.
21. **Buchner H, Ferbert A, Hacke W:** Serial recording of median nerve stimulated subcortical somatosensory evoked potentials (SEPs) in developing brain death. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 69:14-23, 1988
22. **Burdio Araiz**, Equipo coordinador de trasplante, Zaragoza, España.
23. **Carreras M.C., Peralta J.G., Converso D.P., Finochietto P.V., Rebagliati I., Zaninovich A.A., Poderoso J.J.** Modulation of liver mitochondrial NOS is implicated in thyroid dependent regulation of O<sub>2</sub> uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281 H, 2001.
24. **Ciocca M.** Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine suppl* 1: S71-4, 2000
25. **Claquin J., Romano P., Sellan F. et al.** Human T-Lymphotropic virus 1-2 Positive nonretrieved cerebral deaths in France 1992- 1994. *Transplant Proc.* 28 (5) : 2953, 1996.

26. **Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanreenterghem Y, Frei U.** Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* Jan;20(1):34-41,2005.
27. **Conference of Royal Colleges** and their Faculties of the United Kingdom: Diagnosis of brain death. *Lancet* 1976;2:1069-1070.
28. **Cohen G.** Caspases : the executioners of apoptosis. *Biochem. J,* 326: 1-16, 1997
29. **Cohen M., Baines C., Downey J.** Ischemic preconditioning : from adenosine receptor to K<sub>ATP</sub> channel. *Annu Rev Physiol* 62 :78-109,2000.
30. **Cotter G., Kaluski E., Blatt A., Milovanov O., Moshkovitz Y., Zaidenstein R., Salah A., Alon D., Michovitz Y., Metzger M., Vered Z., Golik A.** L-NMMA ( a nitric oxide synthase inhibitor ) is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation* 101 : 1358-1361, 2000
31. **Criterios de Selección del Donante** de órganos respecto a la transmisión de infecciones. 2ª Edición. *Rev Esp Trasp.* Vol 12 N° 4. 259-276, 2004.
32. **Curso Nacional : Coordinador Hospitalario de Transplante INCUCAI,** 1998
33. **Chatrian GE:** Electrophysiologic evaluation of brain death: A critical appraisal. In Aminoff MJ, de. *Electrodiagnosis in clinical neurology.* New York: Churchill Livingstone, 1992.
34. **Chang GJ, Mahanty HD, Ascher NL.** Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States?. *Am J Transplant* 2003; 3:1259-1263
35. **Chen J.M., Cullinane S., Spanier T., Artrip J.H., John R., Edwards N., Oz M., Landry D.** Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodinamically unstable organ donors. *Circulation* 100: II- 244, 1999.
36. **Chocair P.R., Sabbaga E., Amato Neto V., Shiroma M., de Goes G.M.** Kidney transplantation : a new way of transmitting Chagas disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 23 : 280-2, 1981.
37. **Daemen M., van't Veer C., Denecker G., Heemskerk V., Wolfs T., Clauss M., Vandenaabeele P., Buurman W.** Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest* 104 : 541-549, 1999.
38. **De Saussure P., Yerly S., Tullen E., Perrin L.H.** Human immunodeficiency virus type 1 nucleic acids detected before p24 antigenemia in a blood donor. *Transfusion* 33 : 164-167, 1993.

39. **Diaz J, Fortuno M.A., Gonzalez A., Rassa S.** Death, British Encyclopaedia page 529. Apoptosis y Enfermedades Cardiovasculares. Ediciones Ergon, 1999.
40. **Dobb GJ, Weekes JW:** Clinical Confirmation of Brain Death. *Anaesth Intens Care*, 23:37-43,1995
41. **Domen RE, Yen-Lieberman B, Nelson KA, Chua J, Sholtis W, Tyus H, Isada CM.** Use of an HBV-DNA hybridization assay in the evaluation of equivocal hepatitis B virus tests in solid organ donors. *Prog Transplant*. Mar;10:42-6, 2000.
42. **Dominguez-Roldan JM, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sanchez A, et al:** Changes in the Doppler Waveform of Intracranial Arteries in Patients With Brain-Death Status. *Transplan. Proceed*, 27(4):2391-2392,1995.
43. **Doxiadis II, Smits JM, Persijn GG, Frei U, Claas FH .**It takes six to boogie: allocating cadaver kidneys in Eurotransplant. *Transplantation*.;77 :615-7, 2004
44. **Earnest MP, Beresford R, McIntyre HB:** Testing for apnea in suspected brain death: Methods used by 129 Clinicians. *Neurology*, 36:542-544,1986
45. **Facco E, Casartelli Liviero M, Munari M,** et al: Short latency evoked potentials: new criteria for brain death? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,53:351-353,1990
46. **Facco E, Giron GP:** Multimodality evoked potentials in coma and brain death. *Minerva Anesthesiol*, 60:593-9,1994
47. **Falcon-Perez N., Marino A., Piulats E., Luna C., Abate C.A., Sínagra A., Boccardo G., Riarte A., Bacqué M. C., Peralta J.G.** Evolución del transplante de órganos y tejidos provenientes de donantes con serología positiva para Enfermedad de Chagas.Congreso de la Sociedad Argentina de Transplantes, Mar del Plata 2001.
48. **Farrell MM, Levin DL:** Brain death in the pediatric patient: Historical, sociological, medical, religious, cultural, legal, and ethical considerations. *Crit Care Med*, 21(12):1951-1965,1993
49. **Fauci A., Lane C.** Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. Chapter 309 in *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15 th edition.2001.
50. **Feeley BT, Park AK, Hoyt EG, Robbins RC.** Sulfasalazine inhibits reperfusion injury and prolongs allograft survival in rat cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 18 : 1088-95,1999.
51. **Feri M, Ralli L, Felici M, et al:** Transcranial Doppler and brain death diagnosis. *Crit Care Med*, 22(7):1120-1126,1994
52. **Fishman MA:** Validity of Brain Death Criteria in Infants. *Pediatrics* 1995,

53. **Fritsche L, Hoerstrup J, Budde K, Frei U, Kahl A, Loening S, May G, Neuhaus P, Neumayer HH, Reinke P, Schoenberger B, Schoenemann C.** Kidney transplantation at the Charite: long tradition, elderly patients and the duration of hospitalization. Clin Transpl.:171-9,2002.
54. **Francés C., Mouquet C., Marcelin A.G., Barete S., Agher R., Charron D., Benalia H., Dupin N., Piette J.C., Bitker M.O., Calvez V.** Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus-8 infection. Transplantation 69 : 1776-1779, 2000.
55. **Fundació Bosch I Gimpera.** Manual de Coordinación de Trasplantes. TPM. Les Heures-Universitat de Barcelona. Enero, 2005.
56. **Gane E., Saliba F., García Valdecasas J.C., O'Grady J., Pescovitz M.D., Lyman S., Robinson C.A.** Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. Lancet 350: 1729-33 1997
57. **García G.** Tesina -Master Internacional de Donación, Procuración y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células. "Desarrollo de un Programa de Donación, Procuración y Trasplante de Órganos y Tejidos para un Municipio". Dr.. CHT-HECA –Rosario. España. Barcelona.
58. **Gert B:** A complete definition of death, 1996
59. **Givertz M., Sawyer D., Colucci W.** Antioxidants and myocardial contractility – illuminating the dark side of  $\beta$  adrenergic receptor activation ? (editorial) .Circulation 103 : 782-783, 2001.
60. **Goodman JM, Heck LL, Moore BD:** Confirmation of Brain Death with Portable Isotope Angiography: A Review of 204 Consecutive Cases. Neurosurgery, 16(4):492-497, 1985
61. **Green D R.** Apoptotic pathways : The roads to ruin. Cell 94: 695-698,1998.
62. **Guidelines** for the determination of brain death. Report of the medical consultants on the diagnosis of Death to the President's Commission for the study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 1981;246:246:2184-2186.
63. **Guideline Three:** Minimum Technical Standards for the EEG Recording in Suspected Cerebral Death. (Guidelines Committees of the American Electroencephalographic Society). J Clin Neurophysiol, 11(1):10-13,1994

64. **Gutmann DH, Marino PL:** An Alternative Apnea Test for the Evaluation of Brain Death. *Ann Neurol*, 30(6):852-853,1991
65. **Hagl C, Szabo G, Sebening C, Tochtermann U, Vahl CF, Sonnenberg K, Hagl S.** Is the brain death related endocrine dysfunction an indication for hormonal substitution therapy in the early period ? *Eur J Med Res* 2 : 437-40, 1997.
66. **Hauet T., Goujon J.M., Vandevwalle A., Baumert H, Lacoste L., Tillement J.P., Eugene M., Carretier M.** Trimetazidine reduces renal dysfunction by limiting the cold ischemia/ reperfusion injury in autotransplanted pig kidneys. *J. Am Soc Nephrol* 11: 138-48 ,2000.
67. **Hermida J.,Ferra R.** Administración y Estrategia Katiska. Ediciones Mochi. Buenos Aires 1992.
68. **Ho M.** Human cytomegalovirus infections in immunosupressed patients. En *HoM.Cytomegalovirus : biology and infection*. Plenum Medical Book Company, New York,p 249-301, 1991.
69. **Hoshida Y., Li T., Dong Z., Yamauchi A., Hanai J., Aozasa K.** Lymphoproliferative disorders in renal transplant patients in Japan. *Int J Cancer* 91 : 869-75, 2001.
70. **Imberti R, Vairetti M, Gualea MR, Feletti F, Poma G, Richelmi P, Preseglio L , Bellomo G.**The effects of thyroid hormone modulation on rat liver injury associated with ischemia- reperfusion and cold storage. *Anesth Analg* 86 : 1187-93, 1998.
71. **Jeevanandam V.** Triiodothyronine : spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid* 7: 139-45, 1997.
72. **Jeevanandam V, Todd B, Regillo T, Hellman S, Eldridge C, Mc Clurken J.** Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacment therapy. *J Heart Lung Transplant* 23 :682-7,1994.
73. **Jeret JS, Benjamin JL:** Risk of Hypotension During Apnea Testing. *Arch Neurol*, 51:595-599,1994
74. **Jones KM, Barnes PD: MR** Diagnosis of Brain Death. *AJNR*, 13:65-66,1992
75. **Jouvet,M.:**Diagnostic électro-soucorticographique de la mort du système nerveux dans le coma avec arrêt respiratoire traites par respiration artificielle. *Press Med* 1959; 1959;67:87-88
76. **Kaufman HH, Geisler FH, Kopitnik T, et al:** Detection of Brain Death in Barbiturate Coma: The Dilemma of an Intracranial Pulse. *Neurosurg*, 25(2): 275-278,1989

77. **Kass L.** Death as an event:a commentary on Robert Morison”; Science, 1971,vol.173.
78. **Katori M., Tamaki T., Takahashi T., Tanka M., Kawamura A., Kakita A.** Prior induction of heat shock proteins by a nitric oxide donor attenuates cardiac ischemia/ reperfusion injury in the rat. *Transplantation* 69 : 2530-2537, 2000.
79. **Kevelaitis E., Oubénaïssa A., Peynet J., Mouas C., Menasché P.** Preconditioning by mitochondrial ATP-sensitive potassium channel openers. An effective approach for improving the preservation of heart transplants. *Circulation* 100 II- 345, 1999.
80. **Kono T, Nishina T, Morita H, et al.** Usefulness of low-dose dobutamine stress echocardiography for evaluating reversibility of brain death induced myocardial dysfunction. *Am J Cardiol.*;84:578–582., 1999.
81. **Lang CJG:** Apneic Oxigenation in Apnea Test for Brain Detah. A Controlled Trial. *Neurology*, 45:966-969,1995
82. **Laennec**, British Encyclopaedia, page 1874,1993.
83. **Lang CJG:** Apnea testing by artificial CO2 augmentation. *Neurology*, 45:966-969,1995
84. **Le For W.M., Shires D.L.Jr, Mc Gonigle A.F., Shires D.L.,3<sup>rd</sup>.** Hemoconcentration prior to serology testing in hemodiluted cadaver bone and tissue donors. *Clin Transplant* 4 : 297-300, 1995.
85. **Lef kowitch J H.** Diagnostic issues in liver transplantation pathology. *Clin Liver Dis* 6: 555– 570,2002.
86. **Limanond P, Raman S, Lassman C, et al.** Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Related Liver Donors: Correlation between CT and Histologic Findings. *Radiology*; 230:276–280,2004
87. **Lopez-Navidad A, Caballero F.** A rational approach to the critical points of the cadaveric donation process. *Transplant Proc* ;33:795-805,2001.
88. **Louvier N, Combes JJ, Nicolas F, et al:** Cerebral Angiography Must Have Medicolegal Value for Brain Death Confirmation in France. *Transp Proceed*, 28(1):377,1996
89. **MacMenamin JB, Volpe JJ:** Doppler Ultrasonography in the Determination of Neonatal Brain Death. *Ann Neurol*, 14:302-307,1983
90. **Machado C:** An early approach to brain death diagnosis using multimodality evoked potentials and electoretinography. *Minerva Anesthesiol*, 60:573-7,1994

91. **Machado C, Valdés P, García-Tijera J, et al:** Brain-stem Auditory Evoked Potentials and Brain Death. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 80:392-398,1991
92. **Machicao VI, Bonatti H, Krishna M et al.** Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation*; 77: 84–92. ,2004
93. **Mak S., Newton G.** Vitamin C augments the inotropic response to dobutamine in humans with normal left ventricular function. *Circulation* 103 : 826 – 830, 2001.
94. **Mandell-Douglas –Bennet .** Principles and Practice of Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> edition Churchill-Livingstone, 2000.
95. **Mannelli M., Ianni L., Lazzeri C., Castellani W., Pupilli C., La Villa G., Barletta G., Serio M., Franchi F.** In vivo evidence that endogenous dopamine modulates sympathetic activity in man. *Hypertension* 34 : 398- 402, 1999.
96. **Manyalich M, C. Cabrer, D. Paredes, A. Navarro, F. de Cabo, E. Trias, G. Páez, A. Ruiz.** Transplant Procurement Management. Curso de Introducción a la Coordinación de Trasplantes. Buenos Aires, 20-22 de agosto, 2002.
97. **Martinez-Mier G., Toledo-Pereyra L., Bussell S., Gauvin J., Vercauise G., Arab A., Harkema J., Jordan J., Ward P.** Nitric oxide diminishes apoptosis and p53 gene expression after renal ischemia and reperfusion injury. *Transplantation* 70 : 1431-1437, 2000
98. **Meier T., Knoll E., Henkes m., Enders G., Braun R.** Evidence for diagnostic window in fourth generation assays for HIV. *J. Clin. Virol* 23 :113-6, 2001.
99. **Mejia RE, Pollack MM:** Variability in Brain Death Determination Practices in Children. *JAMA*, 274(7):550-553,1995
100. **Milano A, Livi U, Casula R,** et al. Influence of marginal donors on early results after heart transplantation. *Transplant Proc.*;25:3158–3159, 1993
101. **Miret Sánchez.** Mantenimiento del donante en muerte encefálica . Coordinador Autonómico de Trasplantes ,Aragon ,España .
102. **Mohandas A, Chou SN:** Brain death. A cinical and pathological study. *J Neurosurg*, 35: 211-218,1971
103. **Mocelin A.J., Brandina L., Gordan P.A., Baldy J.L., Chieffi P.P.** Immunosuppression and circulating Trypanosoma cruzi in a kidney transplant recipient. *Transplantation* 23: 163, 1977.
104. **Mollaret,Goulon.**Le coma dépassé. *Rev Neurol* 1959, 101:3-15.

105. **Monsein LH**: The Imaging of Brain Death. *Anaesth. Intens Care*, 23:44-50, 1995
106. **Morandi P-A., Schockmet G., Yerly S., Burgisser P., Erb P., Matter L., Sitavane R. , Perrin L.** Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA in pools of sera negative for antibodies to HIV-1 and HIV-2. *J Clin Microbiol* 36 : 1534-1538, 1998.
107. **Moshé SL, Alvarez LA**: Diagnosis of Brain Death in Children. *J Clin Neurophysiol*, 3(3): 239-249,1986
108. **Nardo B, Masseti M, Urbani L, et al**, Liver Transplantation from Donor Aged 80 years and Over: Pushing the Limits. *American Journal of Transplantation*;4 1139-1147,. 2004
109. **Natov S., Pereira B.J.G.** Transmisión of disease by organ transplantation. Chapter 8 in *Organ and Tissue Donation for transplantation* edited by Chapman J., Deierhoi M. and White C .Arnold edition 1997
110. **Newell DW, Grady MS, Sirotta P, et al**: Evaluation of Brain Death Using Transcranial Doppler. *Neurosurgery*, 24:509-513,1989
111. **Newlon PG, Greenberg RP, Enas GG, et al**: Effects of Therapeutic Pentobarbital Coma on Multimodality Evoked Potentials Recorded from Severely Head-injured Patients. *Neurosurgery*, 12(6):613-619,1983
112. **Niro G.A., Gravinese E., Martín E., Garubba M., Facciorusso D., Conoscitore P., Di Giorgio G., Rizzetto M., Andriulli A.** Clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers of hepatitis delta antibodies. *Liver* 21 : 254-9, 2001.
113. **Novitzky D.** Novel actions of thyroid hormone: the role of triiodothyronine in cardiac transplantation. *Thyroid* 6 : 531-6, 1996.
114. **Nyberg S., Matasd A.,, Kremersc W, Thostensonc J , Larsonb T, Prietoe M, Ishitania MB, Sterioffa S and. Stegall M** .Improved Scoring System to Assess Adult Donors For Cadaver Renal Transplantation. *Am. J of Transplantation* ;; 3: 715–721,2003
115. **Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruett TL.** Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin. Transplant.*; 14: 386–90,. 2000
116. **Ockaili R., Emani V., Okubo S., Brown M., Krottapalii K., Kukreja R.** Opening of mitochondrial K ATP channel induces early and delayed cardioprotective effect : role of nitric oxide. *Am J Physiol* 277 :H 2425- H2434, 1999.

117. **Okusa M.D., Linden J., Macdonald T., Huang L.** Selective A<sub>2A</sub> adenosine receptor activation reduces ischemia- reperfusion injury in rat kidney. *Am J Physiol* 277 : F404 , 1999.
118. **Otero J, Escudero D, Luyando L, Seco M, Taboada F, Gonzalo J A, Muñiz G.** La Esteatosis hepática grave en el donante de órganos: valor diagnóstico de la tomografía computarizada abdominal. *Med Intensiva*;26(8):399-403,2002
119. **Ouaknine G, Kosary IZ, Braham J, et al:** Laboratory criteria of brain death. *J. Neurosurg*, 39:429-433,1973
120. **Pallis C.:** ABC of Brainstem death. London:British Medical Journal,1983.
121. **Pallis C, Prior PF.** Guidelines for the determination of death”.*Neurology* 1983;33:251-252
122. **Pallis C:** Brainstem death. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 13 (57): Head Injury. R. Braakman, editor - Copyr. Elsevier Science Publishers B. V., pp 441-496,1990
123. **Pallis C:** Death, brain death, brainstem death: the evolution of a concept. *Minerva Anesthesiol*, 60:607-9, 1994
124. **Parravicini C, Olsen S.J., Capra M et al .**Risk of Kaposi’s sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi’s sarcoma patients. *Blood* 90: 2826, 1997.
125. **Peralta C., Hotter G., Closa D., Gelpí E., Bulbena O., Roselló- Catafau J.** Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat : role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology* 25 : 934- 937, 1997.
126. **Peralta C., Bulbena O., Bargalló R., Prats N., Roselló- Catafau J.** Strategies to modulate the deleterious effects of endothelin in hepatic ischemia- reperfusion. . *Transplantation* 70 : 1761- 1770, 2000.
127. **Peralta C., Rull R., Rimola A., Delofeu R., Roselló- Catafau J., Gelpí E Rodés J.** Endogenous nitric oxide and exogenous nitric oxide supplementation in hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Transplantation* 71 : 529- 536, 2001.
128. **Peralta J.G., Del Bosco C.G., Biancolini C., Poderoso JJ.** Circulación pulmonar en la hipotermia. *Medicina* 47 : 601, 1987.
129. **Petersen L.R., Satten G.A., Dodd R., Busch M., Kleinman S., Grindon A., Lenes B.** Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness

- to development of detectable antibody. The HIV Serocconversion Study Group. *Transfusion* 34 : 283-289, 1994
130. **Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, et al:** The role of transcranial Doppler in confirming brain death: Sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology*, 40:300-303,1990
131. **Plum F., Posner,J.,** The diagnosis of stupor and coma. Philadelphia: FA Davis Company, 1980.
132. **Poderoso J.J., Peralta J.G., Lisdero C., Carreras MC, Radisic M.,Schöpfer F., Cadenas E., Boveris A.** Nitric oxide regulates oxygen uptake and hydrogen peroxide release by the isolated beating rat heart. *Am J Physiol* 43 : C112- 119, 1998.
133. **Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schernberger R, Plochl W, Soliman T, Steininger R, Muehlbacher F.** Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. *Clin Transplant*: 19: 532–536. 2005
134. **Powers AD, Graeber MC, Smith RR:** Transcranial Doppler Ultrasonography in the Determination of Brain Death. *Neurosurgery*, 24(6):884-889,1989
135. **Pratschke J., Wilhelm M., Kusaka M., Beato F., Milford E., Hancock W., Tilney N.** Accelerated rejection of renal allografts from brain-dead donors. *Ann Surg* 232 : 263- 271, 2000.
136. **President's Commission** for the Study of Ethical Problems in Medicine and Behavioral Research. "Defining Death". Medical, legal, and ethical issues in the determination of death. Washington DC, U.S. Government Printing Office, 1981.
137. **Protocolo** Nacional de Diagnóstico de Muerte Bajo Criterios Neurológicos. INCUCAI 1998.
138. **Puccetti.** Does anyone survive neocortical death? .In Zaner, ed. *Death: Beyond whole brain criteria.* Boston: Kluwer academics Publishers ,1988:75-90.
139. **RamosEmili, Sola Aoun, William E. Harmon.** Expanding the Donor Pool: Effect on Graft Outcome *Journal of the American Society of Nephrology* :volume 13 • Number 10 • October 2002 (www.unos.org)
140. **Regamey N., Tamm M., Wernli M., et al.** Transmission of human herpes virus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 339: 1358, 1998.
141. **Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenti P, Beatini M, Cole E, Milford,E Brenner B M** and The Double Kidney Transplant Group (DKG) Early Experience with Dual

- Kidney Transplantation in Adults using Expanded Donor Criteria. *J Am Soc Nephrol* 10:2591-2598, 1999
142. **Report** of the ad hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. A definition of irreversible coma. *JAMA*. August, 5, 1968, vol 205, n°6.
143. **Report** of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research: Guidelines for the Determination of Death: . *JAMA*, 246(19):2184-2186, 1981
144. **Report** of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice parameters for determining brain death in adults. *Neurology*, 45:1012-1014, 1995
145. **Riarte A., Luna C., Sabatiello R., Cingara A., Schiavelli R., De Rissio A., Maiolo E., García M.M., Jacob N., Pattin M., Lauricella M., Segura E.L., Vazquez M.** Chagas disease in patients with kidney transplants : 7 years of experience 1989- 1996. *Clin Infect Dis* 29 : 561-7
146. **Ropper AH, Kennedy SK, Russell L:** Apnea testing in the diagnosis of brain death. *J Neurosurg*, 55:942-946, 1981
147. **Rosendale JD, Chabalewski FL, McBride MA, et al.** Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol. *Am J Transplant*;2:761-8, 2002
148. **Rosner M J** , Newsome H H, Becker D P. Mechanical brain injury : the sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 61 : 76-86, 1984.
149. **Riou B, Dreux S, Roche S, Arthaud M, Goarin JP Léger P, Saada M Viars P.** . Circulating Cardiac Troponin T in Potencial Heart Transplant Donors. *Circulation* 92 : 409- 14 , 1995
150. **Rovere M.** Planificación Estratégica en Recursos Humanos en Salud. Serie Desarrollo de Recursos Humanos, No. 96 OPS, OMS, 1993.
151. **Sagedal S. ,Nordal K, Hartmann A., Degré M., Holter E., Foss A., Osnes K., Leivestad T., Fauchald P., Rollad H.** A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 70: 1166-74, 2000
152. **Saiz J.C., Sans M., Mas A., Olmedo E., Fornes X., Lopez Labrador F.X., Restrepo J.C., Costa J., Salmeron J.M., Guilera M., Ampurdanes S., Sánchez-Tapias J.M.,**

- Jiménez de Anta M.T., Rodes J.** Hepatitis G virus infection in fulminant hepatic failure. *Gut* 41 : 696-9, 1997.
153. **Salim A.** Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. Department of Surgery, Division of Trauma and Critical Care, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA 90033, USA. [asalim@surgery.usc.edu](mailto:asalim@surgery.usc.edu)
154. **Schafer JA, Caronna JJ:** Duration of apnea needed to confirm brain death. *Neurology*, 28:661-666, 1978
155. **Schnitzler MA, Whiting JF, Brennan DC, Lin G Chapman W, Lowell J et al.** The expanded criteria donor dilemma in cadaveric renal transplantation . *Transplantation*; 75: 1940-1945, 2003
156. **Schou John.** Intravenous infusion (chapter B:2) en Prehospital emergency medicine . Alix Publishing Group, Lörach, Alemania.
157. **Seasholtz T.M., Gurdal H., Wang H.Y., Johnson M.D., Friedman E.** Desensitization of norepinephrine receptor function is associated with G protein uncoupling in the rat aorta. *Am J Physiol* 273 : H 279-85, 1997.
158. **Seasholtz T.M., Gurdal H., Wang H.Y., Cai G, Johnson M.D., Friedman E.** Heterologous desensitization of the rat tail artery contraction and inositol phosphate accumulation after in vitro exposure to phenylephrine es mediated by decreased levels of G  $\alpha$ q and G  $\alpha$ i. *J Pharmacol and Exp Ther.* 283 : 925-931, 1997.
159. **Sebening C, Hagl C, Szabo G, Tochtermann U, Strobel G, Schnabel P, Amann K, Vahl CF, Hagl S.** Cardiocirculatory effects of acutely increased intracranial pressure and subsequent brain death. *Eur J Cardiothorac Surg* 9 :360-72, 1995.
160. **Shangraw RE, Winter R, Hronco J, Robinson ST, Gallaher EJ.** Amelioration of lactic acidosis with dichloroacetate during liver transplantation in humans. *Anesthesiology* 81: 1127-1138, 1994
161. **Shao Y, Ojamaa K, Klein I, Ismail- Beigi F.** Thyroid hormone stimulates Na, K-ATPase gene expression in the hemodynamically unloaded heterotopically transplanted rat heart. *Thyroid* 10: 753-9 , 2000.
162. **Sheiner P A., Mor E, Schwarts ME , Miller CM.** Use of hepatitis C positive donors in liver transplantation. *Trasplant Proc*; 25:3071, 1993.
163. **Solari L A, Lodeiro L, Raffaele M A, Cozzani C, Raffo V.** Uso de expansores en Medicina Crítica en Temas de Medicina Crítica y Terapia Intensiva de Luis Solari y colaboradores Ediciones Médicas Corrales, p 235-255, Argentina, 1998.

164. **Sturt Yougner et al.** Human Death and High Tecnology: The failure of the Whole-brain formulations. *Annals of Internal Medicine* .1983;99:252-258.
165. **Sun B, Fan H, Honda T, Fujimaki R, Lafond-Walker A, Masui Y, Lowenstein CJ, Becker LC.** Activation of NF kappa B and expression of ICAM-1 in ischemic reperfused canine myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 33 : 109-19, 2001
166. **Sutton LN, Frewen T, Marsh R, et al:** The effects of deep barbiturate coma on multimodality evoked potentials. *J Neurosurg*, 57:178-185,1982
167. **Tan WS, Wilbur AC, Jafar JJ, et al:** Brain Death: Use of Dynamic CT and Intravenous Digital Subtraction Angiography. *AJNR*, 8:123-125,1986
168. **Task Force** for the Determination of Brain Death in Children: Guidelines for the Determination of Brain Death in Children. *Pediatrics*, 80:298-300,1987
169. **Timek T, Bonz A, Dillmann R, Vahl CF, Hagl S.** The effect of triiodothyronine on myocardial contractile performance after epinephrine exposure : implications for donor heart management. *J Heart Lung Transplant* 17 : 931- 40 ,1998.
170. **Tjabbes H.** Donor screening : An overview of current regulation and practices in Europe. *Transplant Proc.* 28 (5) : 2939,1996.
171. **Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras Ishii T, Lee MC, Gutierrez J, Gerardo M, Molmenti E, Fung JJ.** Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation : effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg* 5: 421-428, 1999.
172. **Troppmann C., Dunn D.** Management of the organ donor (chapter 197) in *Intensive Care Medicine*. Rippe J.M., Irwin R.S., Fink M.P.,Cerra F.third edition 1996
173. **Tullius SG, Volk HD, Neuhaus P.** Transplantation of organs from marginal donors. *Transplantation* 2001;72:1341-1349
174. **Van Den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R.** Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 345 : 1359-67, 2001
175. **Van Donselaar C, Meerwaldt JD, Van Gijn J:** Apnoea testing to confirm brain death in clinical practice. *J Neurol Neurosur Psychiatry*, 49:1071-1073,1986
176. **Veatch:** The whole brain oriented concpet of death: an outmoded philosophical formulation *J.Thanatology* 1975,13-30.

177. **Votapka TV, Canvasser DA, Pennington DG, Koga M, Swartz MT.** Effect of triiodothyronine on graft function in a model of heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 62 : 78-82, 1996.
178. **Virchow,** British Encyclopaedia, page 2143 ,1993.
179. **Wanders A., Tufveson G., Gerdin B.** Enhancement of the effect of low-dose cyclosporin A by sulfasalazine in prevention of cardiac allograft rejection in the rat. *Tranpl Int* 5 : 155-58, 1992.
180. **Wagner W:** SEP testing in deeply comatose and brain dead patients: the role of nasopharyngeal, scalp and ear lobe derivations in recording the P14 potential. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 80:352-363,1991
181. **Walker EA:** Cerebral Death. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1985.
182. **Wertheimer, Jouvett, Descostes.** A propos du diagnostic de la mort du système nerveux dans le coma avec arrêt respiratoire .*Electroenceph Clin neurophysiol*, 1959;ii:805-808.
183. **White M., Wiechmann R., Roden R., Hagan M.B., Wollmering M., Port D., Hammond E., Abraham W. T., Wolfel E., Lindenfeld J.A. Fullerton D., Bristow M.** Cardiac  $\beta$  adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury- evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 92 : 2183- 2189, 1995
184. **Wijdicks E.** The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 344 :1215-21, 2001.
185. **Wood K, Becker BN, Mc Cartney, D'Alessandro AM, Coursin D.** Care of the potential Organ Donor , *N Engl J Med* , 351: 2730-9, 2004.
186. **Xi L., Jarrett N., Hess M., Kukreja R.** Essential role of inducible nitric oxide synthase in monophosphoryl lipid A-induced late cardioprotection. Evidence from pharmacological inhibition and gene knock out mice. *Circulation* 99 : 2157-2163,1999.
187. **Xi L., Jarrett N.C. Hess M.L., Kukreja R.C.** Myocardial ischemia/ reperfusion injury in the inducible nitric oxide synthase knock out mice. *Life Sci* &5: 935-45, 1999.
188. **Yan SF, Fujita T, Lu J, Okada K, Shan Zou Y, Mackman N, Pinsky DJ, Stern DM.** Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. *Nat Med* 6: 1355-61, 2000.
189. **Yaoita H., Ogawa K., Maheara K., Maruyama Y.** Attenuation of ischemia/ reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 97 : 276-281, 1998.

190. **Yeh T., Wechsler S., Graham L., Loesser K., Sicca D., Wolfe L., Jakoi E.** Acute brain death alters left ventricular myocardial gene expression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117 :365-74, 1999.
191. **Yousif B., Nelson J.** Neurobrucellosis- a rare complication of renal transplantation. *Am J Nephrol* 21: 66-68, 2001.
192. **Zaaijer H.** Human T-Lymphotropic virus infection : Is it a treat? *Transplant Proc.* 28 (5) : 2940,1996.
193. **Zaroff J G, , Rosengard B R, , Armstrong, WF, et al.** Consensus Conference Report. Maximizing Use of Organs Recovered From the Cadaver Donor: The Kidney Work Group., Crystal City, Va. March 28–29, 2001
194. **Zhao Y, Lo CM, Liu CL, Fan ST.** Use of elderly donors (> 60 years) for liver transplantation. *Asian J. Surg.*; 27: 114–19,2004
195. **Zhao T., Xi L., Chelliah J., Levasseur M. S., Kukreja R.** Inducible nitric oxide synthase mediates delayed myocardial protection induced by activation of adenosine A1 receptors. *Circulation* 102 : 902, 2000.