

Tratamiento del donante de órganos en Muerte Encefálica

Autores:

Dr. Nicolás Tommasino.
Dr. Andrés Lopetegui.
Dr. Raúl Mizraji.
Dr Daniel Chafes.
Dr. Pablo Curbelo.

El presente trabajo es una actualización de las Pautas de mantenimiento del donante de órganos y tejidos del INDT publicado en marzo de 2003.

Coordinación de Trasplantes
Instituto Nacional de Donación y Trasplante
de Células, Tejidos y Órganos.

M.S.P. - Facultad de Medicina - Universidad de la República.

Contenido

1. Principales alteraciones fisiopatológicas vinculadas a la Muerte Encefálica

- 1.1. Alteraciones del sistema nervioso autónomo
- 1.2. Alteraciones cardiovasculares
 - 1.2.1. Hipotensión arterial
 - 1.2.1.1. Hipovolemia
 - 1.2.1.2. Colapso vasomotor (shock neurogénico)
 - 1.2.1.3. Disfunción miocárdica
- 1.3. Cese completo de la respiración espontánea
- 1.4. Shock
- 1.5. Pérdida del control de la temperatura corporal
- 1.6. Alteraciones endócrinas
 - 1.6.1. Criterios diagnósticos de diabetes insípida neurogénica
- 1.7. Alteraciones hidroelectrolíticas
- 1.8. Alteraciones hematológicas
- 1.9. Activación de la cascada inflamatoria

2. Tratamiento del donante en Muerte Encefálica

- 2.1. Cuidados generales
- 2.2. Monitoreo
- 2.3. Objetivos terapéuticos
 - 2.3.1. Perfusión de órganos a trasplantar
 - 2.3.1.1. Saturación venosa de oxígeno
 - 2.3.1.2. Lactato
 - 2.3.1.3. Diferencia arteriovenosa de CO_2
 - 2.3.1.4. Manejo del volumen circulante efectivo – Precarga
 - 2.3.1.5. Tratamiento de las arritmias
 - 2.3.1.5.1. Bradiarritmias
 - 2.3.1.5.2. Taquiarritmias
 - 2.3.1.6. Manejo de la resistencia vascular periférica y la contractilidad – Apoyo vasopresor e inotrópico
 - 2.3.2. Oxigenación
 - 2.3.2.1. Cuidados de la vía aérea
 - 2.3.2.1.1. Realización del test de apnea en donantes pulmonares
 - 2.3.2.2. Estrategia ventilatoria en donantes pulmonares
 - 2.3.3. Estabilidad cardiovascular
 - 2.3.3.1. Administración de corticoides sistémicos
 - 2.3.3.2. Evitar y tratar la hipotermia – Control de la temperatura corporal
 - 2.3.4. Homeostasis del medio interno
 - 2.3.4.1. Tratamiento de la diabetes insípida de origen central
 - 2.3.4.2. Hiperglicemia de estrés
 - 2.3.4.3. Control de la función renal, manejo de fluidos y electrolitos
 - 2.3.4.3.1. Diuresis
 - 2.3.4.4. Tratamiento de otras disonías
 - 2.3.4.5. Tratamiento de la anemia
 - 2.3.4.6. Control de la coagulación
 - 2.3.5. Evitar el PCR
 - 2.3.6. Traslado
 - 2.3.7. Control intraoperatorio del donante

3. Reflexiones finales

4. Literatura citada

ANEXO I. Consideraciones respecto a la hemodilución



Prólogo

El trasplante de órganos sólidos es uno de los mayores logros de la medicina moderna brindando una nueva oportunidad a pacientes afectados por patologías graves y frecuentemente fatales¹. Es el tratamiento de elección para estadios terminales de disfunción de órganos como riñón, hígado, páncreas, corazón, pulmón e intestino delgado.

Sabemos que para el equipo asistencial la supervivencia del paciente es lo más importante y la muerte habitualmente es considerada el fin del esfuerzo terapéutico. Sin embargo en pacientes en ME potenciales donantes de órganos y tejidos la muerte lejos de significar el fin de los esfuerzos determina el inicio inmediato del tratamiento del donante.



La muerte del individuo lejos de significar el fin de los esfuerzos de resucitación determina el inicio inmediato del tratamiento del donante.

Es conveniente modificar la clásica terminología de “mantenimiento o soporte del donante” por “tratamiento del donante”². Esta nueva denominación incide concretamente en la necesidad de una actitud proactiva ante los importantes cambios fisiopatológicos que se generan^{3,4} y consecuentemente en la futura viabilidad de los órganos a trasplantar⁵.

El tratamiento del donante está orientado a asegurar la viabilidad de los órganos a trasplantar manteniendo una adecuada oxigenación y perfusión tisular; para esto deben ser corregidas las múltiples alteraciones fisiopatológicas que se desencadenan luego de la muerte encefálica (ME).

En este documento se realiza una reseña de las principales alteraciones vinculadas a la ME, para posteriormente abordar los objetivos terapéuticos cardinales en el DOME.

1. Principales alteraciones fisiopatológicas vinculadas a la Muerte Encefálica

1. Principales alteraciones fisiopatológicas vinculadas a la Muerte Encefálica

El Grupo de Trabajo de Trasplantes de la Sociedad Española de Medicina Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), ha prestado especial interés al complejo mecanismo fisiopatológico desencadenado por el enclavamiento en la ME². La ME supone una agresión extrema al organismo en su conjunto, determina profundos cambios a nivel cardiovascular, hemodinámico, en la homeostasis del medio interno, endócrinos, metabólicos y respiratorios.

Por otra parte, destacamos la respuesta inflamatoria sistémica como un segundo motor de daño a órganos distantes⁶. La ME provocada por la herniación cerebral es el estadio final de un proceso progresivo de marcha cráneo caudal secundario al aumento de la presión intracraneana. Luego de producida la ME se desencadenan alteraciones fisiopatológicas complejas que llevan inexorablemente al paro cardíaco⁷.

El objetivo del tratamiento del donante en ME es prevenir y tratar precozmente estas alteraciones para retrasar el mayor tiempo posible el paro cardíaco, y llevar al donante en las condiciones hemodinámicas y metabólicas óptimas para la ablación de los órganos procurados.

Las alteraciones más importantes son: **a)** alteraciones del sistema nervioso autónomo (SNA); **b)** alteraciones cardiovasculares; **c)** cese completo de la respiración espontánea; **d)** shock; **e)** pérdida del control de la temperatura corporal; **f)** alteraciones endócrinas; **g)** alteraciones hidroelectrolíticas; **h)** alteraciones hematológicas; e **i)** activación de la cascada inflamatoria.

1.1. Alteraciones del sistema nervioso autónomo

Las alteraciones del SNA si bien son características del proceso de ME no son exclusivas del mismo y pueden verse en injuria neurológicas graves en pacientes que finalmente no evolucionan a ME.



Las alteraciones del SNA son características, aunque no exclusivas, de la ME.

El incremento continuo de la presión intracraneana en un estuche inextensible como el cráneo lleva a la herniación cerebral. Inicialmente se produce un aumento reflejo de la presión arterial sistémica frecuentemente asociado a bradicardia denominado reflejo de Cushing, cuyo objetivo es mantener la perfusión encefálica. Sebening et al.⁸, describieron que durante el proceso de herniación cerebral existe una primera fase hiperdinámica, denominada “tormenta adrenérgica”, que duraría unos 15 minutos. La misma se caracteriza por taquicardia con o sin hipertensión, volumen minuto cardíaco aumentado y catecolaminas plasmáticas elevadas. En esta fase, la destrucción de los núcleos simpáticos del tronco cerebral isquémico libera noradrenalina y neuropéptidos a la circulación. Por otra parte se incrementan los niveles plasmáticos de adrenalina a través de la estimulación de la glándula suprarrenal por vía de los nervios espláncnicos colinérgicos.

La influencia que tiene la actividad simpática generada durante el proceso de muerte encefálica sobre la función miocárdica pudo confirmarse mediante la cuantificación de los niveles miocárdicos de noradrenalina (a través de un sistema de microdiálisis) simultáneamente a la monitorización de la presión intracraneana en un modelo experimental animal de hipertensión intracraneana y ME. La aparición progresiva de daño encefálico mediante elevación experimental de la presión intracraneana hasta la muerte encefálica se asoció a un muy significativo aumento de la concentración de noradrenalina con un patrón de liberación bifásico, con un pico inmediatamente después de la herniación cerebral y la ME y un segundo pico de concentración 40 minutos después de ésta.

Mertes et al.⁹ y Ferrera et al.¹⁰ obtuvieron resultados similares en estudios experimentales en ME (el segundo pico se situó 60 minutos después de la ME); también pudieron constatar incrementos proporcionales de la presión arterial paralelos a la evolución de los niveles de catecolaminas.

Durante esta fase existe descenso del flujo sanguíneo coronario que puede llevar a microinfartos de miocardio, descenso de la perfusión hepática y edema pulmonar neurogénico¹¹. En nuestra experiencia en la procuración hemos encontrado infartos de miocardio extensos en pacientes jóvenes sin antecedentes de riesgo cardiovascular.

Luego de transcurrida esta etapa de liberación masiva de catecolaminas la actividad simpática, y por ende los niveles de catecolaminas circulantes, descienden y se mantienen en valores infranormales produciendo shock. La destrucción de los núcleos parasimpáticos del tronco encefálico lleva a una abolición del tono vagal luego de la muerte encefálica hecho que posee implicancia terapéutica en cuanto a la utilización de atropina.

1.2. Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares son constantes luego de la muerte encefálica, destacándose la hipotensión arterial y los trastornos del ritmo cardíaco. Las mismas son de origen multifactorial y se deben a la disregulación autonómica secundaria a la pérdida del control neuroendócrino central, alteraciones electrolíticas, hipovolemia, hipoxemia, hipotermia, catecolaminas exógenas, disfunción miocárdica, etc¹².

La ME determina una disfunción del centro vasomotor y disminución de la liberación sistémica de catecolaminas con vasodilatación y caída de las resistencias vasculares periféricas. Ello, sumado a la deshidratación secundaria a la poliuria osmótica y al déficit de hormona antidiurética (ADH), da lugar a hipovolemia e hipotensión en el potencial donante. Ambos fenómenos (poliuria e hipotensión) exigen intenso tratamiento a los efectos de garantizar la perfusión de los órganos a trasplantar.

Es bien sabido que el factor más importante en la viabilidad y funcionamiento del órgano trasplantado es alcanzar y mantener una presión de perfusión adecuada en el donante. La presión de perfusión esplácnica abdominal es la diferencia de la presión arterial media y la presión intrabdominal (PAM – PIA). Es así que uno de nuestros objetivos fundamentales durante el tratamiento del donante debe ser mantener una presión arterial media adecuada; se ha demostrado que la incidencia de necrosis tubular aguda y fallo hepático postrasplante aumentan sustancialmente cuando la presión arterial sistólica (PAS) del donante se sitúa entre 80-90 mmHg¹³.

1.2.1. Hipotensión arterial

Es la alteración hemodinámica más frecuente y se presenta en más del 80% de los donantes¹⁴. Tiene un origen multicausal; dentro de los principales factores etiológicos destacamos la hipovolemia, el colapso vasomotor (shock neurogénico) y la disfunción miocárdica.

1.2.1.1. Hipovolemia

Es prácticamente constante en los donantes y sus causas son:

- Poliuria secundaria a diabetes insípida y/o a hiperglicemia;
- Insuficiente reposición de volumen; y
- Sangrados de múltiples causas: coagulopatía, hemorragia interna o externa vinculada a trauma, etc.

1.2.1.2. Colapso vasomotor (shock neurogénico)

Se debe a la pérdida del control neuroendócrino central y disminución de las catecolaminas; produce un descenso de las resistencias vasculares periféricas.

1.2.1.3. Disfunción miocárdica

Es secundaria a: **a)** patología previa del paciente, lesión traumática o necrosis miocárdica en bandas debida a la liberación masiva de catecolaminas durante el proceso de herniación cerebral¹⁵; y **b)** la disfunción miocárdica en la ME¹⁶ se explica por el déficit hormonal, aumento del metabolismo anaeróbico, y disminución de las reservas energéticas de ATP.

1.3. Cese de la respiración espontánea

El cese completo de las funciones del tronco no solamente trae aparejado el cese de la respiración (por definición) sino que puede determinar otras alteraciones. La producción de CO₂ disminuye por la ausencia de metabolismo cerebral, la falta de tono muscular y la hipotermia. Por otra parte, en general son pacientes que han sido hiperventilados como medida de tratamiento para la hipertensión endocraneana (HTE). La alcalosis respiratoria determina vasoconstricción, broncoconstricción y aumento de la afinidad de la Hb por O₂.

Destacamos que la hipocapnia debe tenerse presente a la hora de realizar el test de apnea dado que de comenzar con PCO₂ muy bajas, el tiempo necesario para alcanzar la PCO₂ de 60 mmHg expone al donante a riesgos innecesarios.

Se debe comenzar el test de apnea en una situación de normocapnia, para ello se corregirá el patrón respiratorio en el ventilador.



Se debe comenzar el test de apnea en una situación de normocapnia, para ello se corregirá el patrón respiratorio en el ventilador.

La hipoxemia es frecuente (64%) por la aparición de edema pulmonar de origen neurogénico o hemodinámico por la falla cardíaca, el incremento de la permeabilidad pulmonar por la respuesta inflamatoria sistémica, etc. Requeriremos una PAO_2 de 100 y los parámetros del ventilador deberán ajustarse en este sentido mediante la utilización de PEEP, modificaciones de FIO_2 y volumen corriente.

1.4. Shock

Shock neurogénico, por afectación del centro vasomotor, tal como hemos mencionado previamente. Hay descenso de los niveles de catecolaminas, caída de las resistencias vasculares periféricas (RVP) y por ende disminuye el retorno venoso y la precarga. Algunos autores proponen que luego de la herniación amigdalina se produciría un shock medular a nivel de C1 que contribuiría a disminuir las resistencias vasculares periféricas¹⁷.

1.5. Pérdida del control de la temperatura corporal

En la génesis de la hipotermia confluye la lesión a nivel talámico e hipotalámico, que determina la pérdida del control de la temperatura corporal por disminución de la producción de calor y el incremento de la pérdida por vasodilatación sistémica y reposición con soluciones a temperatura ambiente. La aparición de hipotermia determina deterioro del estado hemodinámico por vasoconstricción y alteraciones en la contractilidad miocárdica¹⁸.

La hipotermia también condicionará la aparición de arritmias (retraso general de la conducción, inversión de la onda T, alargamiento del intervalo QT,

aparición de la onda J de Osborn (entre 32-33°C), fibrilación auricular y con temperatura inferior a 30° C: fibrilación ventricular), alteraciones en la función renal por disminución del filtrado glomerular y de la capacidad para mantener los gradientes de concentración tubular (“*cold diuresis*”), alteraciones de la coagulación y desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina con reducción de la liberación de oxígeno a los tejidos^{19,20}.

Los efectos adversos de la hipotermia incluyen: **a)** disminución de la contractilidad miocárdica; **b)** hipotensión; **c)** arritmias; **d)** paro cardíaco; **e)** disfunción hepática y renal; **f)** acidosis; **g)** alteraciones de la coagulación; y **h)** mayor susceptibilidad a la aparición de infecciones.

El monitoreo y control de la temperatura corporal debe ser otro de los puntos fundamentales en el tratamiento del donante de órganos.



El monitoreo y control de la temperatura corporal es un aspecto cardinal en el tratamiento del donante de órganos.

1.6. Alteraciones endócrinas

Un reciente estudio en pacientes críticos muestra que más del 70% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave presentan una disfunción hipofisaria en la fase inicial del traumatismo²¹; asimismo, sabemos que en los pacientes críticos se produce una insuficiencia suprarrenal relativa y que su tratamiento mejora el pronóstico²². Esta insuficiencia suprarrenal real o relativa parece desarrollarse en los donantes en muerte encefálica, en quienes se ha observado una disminución de cortisol, que podría disminuir la viabilidad de los órganos a trasplantar²³.

Existen además múltiples alteraciones asociadas fundamentalmente a disrupción del eje hipotálamo-hipofisario con pérdida del control normal sobre la tiroides y suprarrenales. La diabetes insípida es muy frecuente en la ME y es consecuencia del déficit de hormona antidiurética (ADH).

En la ME se suprime la producción, almacenamiento y liberación de vasopresina por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo.

En esta nueva situación el hipotálamo deja de responder a los estímulos habituales para la liberación de ADH: osmóticos (osmoreceptores hipotalámicos) y no osmóticos que provienen de los receptores de volumen pulmonar y cardíaco. Luego de 3 horas de instalada la ME, los niveles plasmáticos de ADH son prácticamente indetectables (menores a 0,1-0,5 pg/ml). Ello provoca una producción descontrolada de orina hipoconcentrada.



La diabetes insípida central tiene alta frecuencia y se debe a la pérdida de producción y liberación de hormona antidiurética.

1.6.1. Criterios diagnósticos de diabetes insípida neurogénica

Los criterios para su diagnóstico son:

- Diuresis > 4 ml/kg/hora
- Densidad Urinaria < 1005
- Osmolaridad plasmática > 300 mmol/kg
- Osmolaridad urinaria < 300 mmol/kg
- Hipernatremia

Los niveles hormonales de la adenohipófisis pueden ser normales luego de la ME, esto se debe a la preservación de la vascularización de áreas subcapsulares de la hipófisis anterior gracias al flujo aportado por la arteria hipofisaria anterior, una rama extradural de la arteria carótida interna. Por su origen extracraneal esta arteria es poco afectada por el aumento de la presión intercraneana (PIC). Es controvertido el beneficio de la suplementación de hormonas derivadas de órganos controlados por productos de la hipófisis anterior (T3, T4).

Si bien se ha demostrado la presencia de niveles bajos de T3 en ME, el patrón de hormonas tiroideas típico de la ME es T3 baja, T4 normal o baja y TSH normal. Este patrón es similar al observado en la mayoría de los pacientes críticos, y corresponde a un estado llamado síndrome eutiroides del paciente crítico^{24,25}.

No se ha podido demostrar que el aporte exógeno de hormonas tiroideas mejore la situación hemodinámica ni el metabolismo celular, así como tampoco se correlacionó con un aumento paralelo de la contractilidad en corazones disfuncionantes.

Existen estudios que demuestran aumento de la incidencia de fallo primario del injerto en pacientes tratados con hormonas tiroideas exógenas. Por lo tanto, no existe evidencia actualmente que permita avalar el uso rutinario de hormonas tiroideas en el DOME^{26,27}.

La ME no se asocia con disfunción pancreática endócrina primaria, sin embargo la hiperglicemia es frecuente en DOME. Sus causas son el aumento de la liberación de catecolaminas, alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, administración de corticoides como tratamiento del edema cerebral, infusión de grandes volúmenes de dextrosa o resistencia periférica a la insulina.

El tratamiento de la hiperglicemia en el DOME es importante con relación a la función pancreática endócrina. La evidencia experimental sugiere que altos niveles de glucosa pueden producir daño transitorio o irreversible a las células beta de los islotes pancreáticos. La corrección de la hiperglicemia disminuye esta lesión. Estudios clínicos en receptores de trasplante pancreático han demostrado que la hiperglicemia en el donante es un factor de riesgo para menor sobrevida del injerto. En DOME existe un estado de hiperinsulinemia asociado a resistencia periférica a la insulina, como lo evidencian niveles elevados de péptido C.

1.7. Alteraciones hidroelectrolíticas

La poliuria es un evento frecuente siendo sus causas principales la diabetes insípida, la administración de agentes osmóticos en el período previo a la muerte encefálica y la hiperglicemia. La pérdida de agua libre secundaria a la disminución de ADH determina la generación de hipernatremia.

La hipernatremia debe ser corregida ya que es un factor asociado al fracaso del trasplante hepático²⁸.



La hipernatremia debe ser corregida ya que es un factor asociado al fracaso del trasplante hepático.

El balance hidroelectrolítico en estos pacientes no es fácil de mantener. Las pérdidas ocasionadas por la poliuria (secundaria al déficit de ADH y a la diuresis osmótica por hiperglicemia), y pérdidas insensibles, deben ser repuestas correctamente.

La hipernatremia deberá ser tratada mediante la administración de agua libre.



Se deberá prestar especial atención a los niveles de potasio en sangre y corregirlos.

1.8. Alteraciones hematológicas

La de mayor trascendencia es la alteración de la crisis sanguínea, su etiología es multifactorial e incluye plaquetopenia dilucional, acidosis, hipotermia. La coagulopatía y CID son hallazgos frecuentes en el donante de órganos. Luego de una injuria encefálica se produce activación de la coagulación por liberación de tromboplastina tisular encefálica, que lleva a la formación de trombos con el consiguiente consumo de plaquetas y factores de la coagulación. Las transfusiones masivas pueden producir trombocitopenia dilucional y hemorragia. La hipotermia y acidosis pueden desencadenar o agravar una coagulopatía.



Luego de una injuria encefálica se produce activación de la coagulación por liberación de tromboplastina tisular encefálica.

La clínica puede incluir sangrado patológico, alteraciones de los tiempos de coagulación, trombocitopenia, hipofibrinogenemia y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF). El principal diagnóstico diferencial es la disfunción hepatocítica que también produce alteraciones de la coagulación.

Asimismo interesa destacar que la desmopresina eleva, tanto en individuos normales así como en aquellos con déficit parcial, el nivel plasmático de factor VIII y de Von Willebrand. Acorta el tiempo de sangría y el aptt²⁹.

La desmopresina no afecta el recuento de plaquetas ni la agregación plaquetaria, pero aumenta, mediante el incremento de la expresión de P-selectina, la adhesión a las paredes vasculares²⁹.

1.9. Activación de la cascada inflamatoria

Esta cascada inflamatoria, en especial generada por inmunocitoquinas, provoca una respuesta cuyo conocimiento puede ayudar a modelar la actitud terapéutica, minimizando el estado proinflamatorio con el uso de agentes inmunomoduladores. Esta estrategia de citoprotección e histoprotección podría modificar el resultado final del trasplante.

Se ha realizado una extensa revisión del tema², que pone de manifiesto la activación de una cascada proinflamatoria sumamente agresiva para los órganos intratorácicos e intraabdominales, con importantes efectos demostrados sobre la viabilidad del injerto.

Se ha propuesto que la reacción inflamatoria iniciada en el cadáver en muerte encefálica puede jugar el papel de gatillo de una reacción de rechazo agudo o crónico en el receptor^{30,31,32}. En la actualidad el grupo de trabajo compuesto por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), SEMICYUC y otras sociedades científicas han recomendado la administración de metilprednisolona en la estrategia de tratamiento del donante pulmonar.

Esta recomendación está basada en estudios descriptivos y retrospectivos³³. La revisión de las publicaciones en el ámbito experimental y clínico indica un potencial beneficio de los esteroides en el tratamiento del donante, tanto de órganos intratorácicos como abdominales³² y menor incidencia de rechazo.



La cascada inflamatoria actúa como un segundo motor de daño a los órganos a trasplantar y la administración de corticoides puede minimizarlo.

Una vez vistas las principales alteraciones fisiopatológicas corresponde analizar los principales objetivos terapéuticos en los DOME.

2. Tratamiento del donante en Muerte Encefálica

2. Tratamiento del donante en Muerte Encefálica

2.1. Cuidados generales

Siempre deberá colocarse una sonda nasogástrica para degravitar el estómago y así minimizar el riesgo de aspiración de contenido digestivo a la vía aérea. Deberán cambiarse aquellos catéteres que hubieran sido insertados bajo condiciones sub-óptimas y retirar otros que no sean necesarios (sistemas de monitoreo de PIC, drenajes ventriculares o lumbares, etc.). Las líneas arteriales deben colocarse a nivel de miembros superiores; las colocadas a nivel femoral o pedio rápidamente pierden utilidad durante la extracción de órganos por la manipulación de la aorta abdominal.

Los catéteres venosos centrales deben situarse en territorio cava superior ya que durante la extracción se realiza disección de la vena cava inferior lo que los vuelve inútiles para la administración de fluidos. Además, los catéteres venosos femorales pueden producir trombosis ilíacas con el riesgo consecuente de embolias pulmonares. Dentro de los cuidados generales deberá prestarse especial atención al tratamiento óptimo de las córneas, para lo cual es necesario la oclusión ocular, los párpados deben permanecer cerrados y con aplicaciones de apósitos fríos para minimizar las alteraciones corneales epiteliales. También se deben realizar instilaciones de colirios o soluciones lubricantes y en ocasiones antibióticos³⁴.

Destacamos que las contraindicaciones absolutas para la donación son la presencia de tumor maligno, HIV y sepsis. La sospecha de infección, que no configura una sepsis, no descarta al donante y puede continuarse con el operativo. Sistemáticamente se realizarán dos hemocultivos ellos permitirán guiar la terapéutica en los receptores. Se realizará urocultivo, cultivo de secreciones traqueales, LCR y exudado de heridas y cualquier otro cultivo que se considere pertinente; se consignarán aquellas infecciones en curso, los microorganismos involucrados y su sensibilidad, los antibióticos recibidos y la posología de los mismos, así como la duración del tratamiento. Esto resulta de vital importancia al momento del tratamiento de infecciones en el receptor.



Sepsis, tumor maligno y HIV son contraindicaciones absolutas para la donación de órganos y tejidos.

Luego de confirmada la ME se comienza con una reposición basal de SGF 200 cc/hora y el aporte de KCl 1 g/h (SGF 1000 cc + 5 g KCl (gramos es g) cada 5 horas). El aporte basal mediante SGF tiene por objetivo evitar la depleción de glucógeno hepático.



Deberá evitarse la depleción del glucógeno hepático mediante la administración de soluciones glucosadas.

Antibioticoterapia. En aquellos casos en los que el paciente se encuentre recibiendo terapia antibiótica la misma se continuará en el donante. En los casos en los que se considere pertinente podrán realizarse antibióticos de manera empírica adecuando la pauta de administración: al paciente, a las circunstancias de la ME y a la realidad de cada servicio. Las pautas más aceptadas son la administración de ampicilina sulbactam 3 g c/6 h (iv) o ceftriaxona 1 g c/12 h. En pacientes con historia de alergia a betalactámicos, se puede usar levofloxacina 500 mg/24 h iv.

Será clave el cálculo de la hemodilución a los efectos de las pruebas posteriores de compatibilidad donante receptor (Ver ANEXO I) y en caso de necesitar transfusiones deberán extraerse las muestras previamente a la administración de los hemoderivados.

2.2. Monitoreo

El monitoreo general del donante en muerte encefálica debe incluir: **a)** frecuencia y ritmo cardíaco; **b)** presión arterial sistémica por métodos invasivos; **c)** presión venosa central; **d)** saturación arterial de oxígeno por

pulsioximetría; **e)** diuresis horaria; **f)** registro de temperatura, de preferencia central; y **g)** glicemia, gasometría arterial, lactacidemia e ionograma cada 2 horas o antes si la situación clínica lo amerita.

El monitoreo hemodinámico mediante catéter de Swan-Ganz se utiliza solamente de manera excepcional, de hecho en nuestra experiencia no hemos tenido que utilizarlo. Está indicado en caso de inestabilidad hemodinámica con volemia incierta o en pacientes con acidosis persistente con evidencia de hipoperfusión tisular y elementos de disfunción miocárdica. El empleo de un catéter en la arteria pulmonar permite determinar la causa de inestabilidad hemodinámica y corregirla.

Luego de logrado el objetivo se debe retirar el catéter rápidamente para eliminar sus riesgos de producir infección, arritmias y daño mecánico al endocardio y miocardio.

2.3. Objetivos terapéuticos

Nuestros objetivos terapéuticos para el tratamiento del donante son cinco, y todas las medidas están destinadas a la consecución de los mismos; ellos son: **a)** perfusión de órganos a trasplantar; **b)** oxigenación; **c)** estabilidad cardiovascular; **d)** homeostasis del medio interno; y **e)** evitar el paro cardíaco respiratorio (PCR).

El objetivo principal en el manejo del donante de órganos en muerte encefálica es evitar el PCR y optimizar la perfusión y oxigenación de los órganos para así en block quirúrgico extraer la mayor cantidad de órganos y tejidos viables para trasplante.



La función y supervivencia de los órganos luego del trasplante se correlacionan con la correcta estabilización hemodinámica durante la fase de mantenimiento.



Los principales objetivos terapéuticos son: mantener perfusión, oxigenación, estabilidad cardiovascular, homeostasis del medio interno y evitar PCR.

2.3.1. Perfusión de los órganos a trasplantar

Como se mencionó, la hipotensión es la alteración cardiovascular más frecuente y presenta un origen multicausal. Debemos destacar que nuestro objetivo último es asegurar la perfusión de órganos.

No necesariamente las cifras de presión arterial (PA) reflejan el estado de la perfusión; son, sin lugar a dudas, un elemento cardinal que deberá insertarse en la valoración global de la hemodinamia. A los efectos de valorar la perfusión deberemos considerar parámetros tanto macro como microhemodinámicos. Dentro de los primeros la PA es un buen parámetro macrohemodinámico; asimismo, se deberán buscar exhaustivamente elementos de hipoperfusión periférica como cianosis, livideces y relleno capilar.

Deben hacerse algunas aclaraciones respecto a los clásicos parámetros microhemodinámicos utilizados en los pacientes críticos. En primer término, no hay estudios controlados sobre el monitoreo de la hemodinamia del DOME.

En la reunión de consenso de las diferentes sociedades médicas destinadas al cuidado del enfermo crítico³⁵, se definió como shock al estado en que se tiene evidencia hipoperfusión tisular, definida como elevación de lactato y/o disminución de la saturación venosa central $SvcO_2$ o la saturación venosa mixta SvO_2 .

Así pues, la definición clínica de shock va más allá de la presencia de hipotensión arterial refractaria, tal y como se había hecho clásicamente, concretándose en la presencia de disoxia tisular con pasaje de metabolismo aerobio a anaerobio con el consiguiente acumulo de lactato, iones hidrógeno y fosfatos inorgánicos; lo que da el perfil biológico de la acidosis láctica, sabiendo que el grado de hiperlactacidemia se correlaciona directamente con el desarrollo de fracaso orgánico en pacientes críticos³⁶.

2.3.1.1. Saturación venosa de oxígeno

El equilibrio entre el suministro de oxígeno y la demanda sistémica puede reflejar indirectamente el gasto cardíaco (GC) e indicar una necesidad de mejorar el volumen intravascular o la función del corazón. Una manifestación metabólica importante, producto de este desequilibrio entre transporte y consumo de oxígeno, va a ser el incremento en el grado de extracción del oxígeno contenido en la sangre arterial, parámetro que podemos cuantificar mediante la medición de la saturación de oxígeno venoso central, ya sea en la aurícula derecha ($SvcO_2$) o en la arteria pulmonar (SvO_2).

La oxigenación venosa mezclada o mixta (SvO_2) probablemente es el mejor indicador aislado de la adecuación del transporte de oxígeno global (disponibilidad de O_2 , DO_2) puesto que representa la cantidad de oxígeno que queda en la circulación sistémica después de su paso por los tejidos³⁷.

La reducción del GC, Hb o $SatO_2$ o un excesivo consumo de oxígeno puede ser parcialmente compensado por un aumento en la extracción del oxígeno por lo que se incrementa la diferencia arteriovenosa de oxígeno y disminuye la SvO_2 . Este es un mecanismo compensador temprano y puede preceder al aumento del lactato en sangre³⁸.

Existe una buena correlación y paralelismo entre la saturación venosa mezclada y la saturación obtenida con un catéter en vena cava superior ($SvcO_2$) en pacientes críticos en una variedad de situaciones clínicas³⁹. La $SvcO_2$ suele sobrestimar la SvO_2 en torno a un 5%^{40,41}. Esta correlación demostrada para los pacientes críticos no es extrapolable a los pacientes en ME hasta el surgimiento de más evidencia al respecto.

En los pacientes en muerte encefálica se anula el consumo cerebral de oxígeno, hecho evidenciado por mediciones de SvO_2 a nivel del bulbo yugular. Esta sangre oxigenada se mezcla a nivel de cava superior o aurícula derecha con la sangre proveniente de otros sectores del organismo y puede generar la idea de un consumo global reducido. Dada la evidencia actual, y la falta de estudios observacionales, no es posible determinar cuál es el valor considerado normal en pacientes en ME⁴². Es por ello que la $SvcO_2$ actualmente no se encuentra recomendada en las guías para el manejo terapéutico de estos pacientes⁴³.

Diremos sí que una SvO_2 baja (francamente menor a 70%) puede estar reflejando una situación de disminución del GC y deberán atenderse los determinantes del mismo para corregir dicha situación.

2.3.1.2. Lactato

A medida que disminuye progresivamente el transporte y consumo de oxígeno tisular existe un punto en el que la concentración de lactato aumenta^{44,45}. Por otro lado, se ha demostrado en pacientes críticos una relación entre la concentración de lactato y una situación de dependencia entre el transporte y consumo de oxígeno⁴⁴ y la presencia de valores bajos de $SvcO_2$ ⁴⁵.

Asimismo, otros mecanismos no relacionados con la hipoxia celular y el metabolismo anaerobio pueden explicar la elevación de la concentración de lactato en el enfermo crítico.

Entre esos mecanismo se encuentran: **a)** aumento del ritmo glucolítico característico de situaciones de inflamación; **b)** disminución del aclaramiento hepático del lactato; **c)** disfunción mitocondrial en el contexto de hipoxia citopática (empeoramiento de la función mitocondrial debida, por ejemplo, a la formación de óxido nítrico y peroxinitrito); **d)** disminución de la función de la piruvato deshidrogenasa (necesaria para la entrada del piruvato en el ciclo de Krebs, cuya actividad se encuentra inhibida en la sepsis); y **e)** administración de fármacos, como metformina (particularmente en insuficiencia renal), adrenalina (que induce aumento de la glucólisis), salbutamol (induce glucogenólisis y lipólisis y aumenta la producción de piruvato) e intoxicación por etilenglicol (artefacto de laboratorio), cianuro o metanol (que inhiben la cadena respiratoria).

La conferencia de consenso internacional sobre monitorización hemodinámica en el shock³⁵, estableció que: **a)** el lactato es un marcador recomendado para el diagnóstico y determinación del estadio del shock; **b)** aun considerando sus limitaciones, el lactato es un buen marcador subrogado de hipoperfusión tisular en el shock; **c)** la reducción progresiva de su concentración en sangre y la corrección de la acidosis probablemente reflejan la restauración del flujo sanguíneo de los órganos; y **d)** la determinación de lactato y exceso de bases resulta útil en pacientes en shock séptico.

El valor normal del lactato en sangre oscila entre 0,5-2,2 mmol/L, y los valores obtenidos de sangre procedente de diferentes compartimentos (sangre capilar, venosa y venosa mixta) son similares, aunque son ligeramente más elevados en la sangre venosa debido al metabolismo celular.

La concentración puede aumentar si la determinación no se realiza de forma inmediata, debido a la persistencia de glucólisis en la muestra de sangre, sobre todo en condiciones de leucocitosis elevada y aumento del hematocrito.

Para evitar este efecto se recomienda realizar antes de 15 minutos la determinación de la extracción o conservar la muestra a -4°C . La infusión de lactato de Ringer no influye en la determinación de lactato, si la extracción se realiza en un punto distante de la vía por la cual se administra.

Dado el estado de conocimiento actual no es posible realizar recomendaciones acerca de la utilización de la normalización de los niveles de lactato como un objetivo terapéutico en los pacientes en ME⁴³. Los valores de lactato mayores a 2 mmol/dl pueden indicar un estado de perfusión reducido, más aún si presentan una tendencia ascendente y pueden utilizarse como un parámetro más de valoración microhemodinámica que indique la necesidad de una reanimación más agresiva.

2.3.1.3. Diferencia arteriovenosa de CO₂

La diferencia arteriovenosa de pCO_2 (GAP CO_2) ha sido considerada un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para eliminar el CO_2 producido en los tejidos periféricos^{46,47}. De hecho, el GAP CO_2 mantiene una correlación inversa con el índice cardíaco en diversas situaciones de insuficiencia cardiovascular^{48,49}. En un estudio reciente, el GAP CO_2 ha demostrado su valor en la detección de hipoperfusión en pacientes ya reanimados en los que ya se habían alcanzado valores de SvcO_2 por encima del 70%. De acuerdo a la evidencia aportada, valores GAP CO_2 mayores de 6 mmHg podrían señalar la persistencia de hipoperfusión periférica, aun con valores normales de SvcO_2 .

Sin embargo, la utilidad de este parámetro en algoritmos de reanimación, así como su mejor valor de corte, está por explorarse al día de hoy. Hasta el surgimiento de nueva evidencia, no recomendamos la utilización del GAP CO_2 como un parámetro para guiar la terapéutica en pacientes en ME.

Al igual que el resto de los parámetros microhemodinámicos puede emplearse como un elemento más; que en el contexto del paciente, puede estar sugiriendo la necesidad de realizar acciones apuntadas al incremento del GC mediante el manejo de sus principales determinantes.



Resta determinar cuál es el rol de los clásicos parámetros microhemodinámicos en el tratamiento de los DOME.

Como vimos, el objetivo del sostén hemodinámico es mantener la perfusión de órganos y tejidos a trasplantar. Si bien no se conoce la mejor presión de perfusión, sí es claro que la hipotensión arterial es deletérea y se asocia a malos resultados. Por ende un objetivo principal será mantener una PAS mayor a 100, con PAM por encima de 65-70mm Hg¹³, que permita una adecuada perfusión de todos los órganos.

La corrección de la hipotensión es el primer escalón a lograr al momento de asegurar una buena perfusión de los órganos a trasplantar.

La PA se define como el producto de GC por la resistencia vascular periférica (RVP). Por otra parte, el GC se define como el producto del volumen sistólico (VS) por la frecuencia cardíaca (FC); entonces:

$$\begin{aligned} PA &= GC \times RVP \\ PA &= (VS \times FC) \times RVP \end{aligned}$$

En este contexto, mediante esta sencilla ecuación, podemos manejar los diferentes parámetros determinantes de la PA a los efectos de corregir la hipotensión arterial. Podemos incidir a nivel del GC modificando los principales determinantes del VS y controlando la FC; para el manejo de la RVP emplearemos inotrópicos.

Tres son los clásicos determinantes del volumen sistólico: precarga, postcarga y contractilidad.

2.3.1.4. Manejo del volumen circulante efectivo - Precarga

Para el manejo del VS será clave la optimización de la precarga. La hipovolemia es prácticamente constante, por lo que habitualmente es necesario realizar aporte de fluidos.

En nuestra experiencia, el aporte promedio requerido fue de alrededor de 1000 cc por hora durante las primeras 3 o 4 horas del tratamiento del donante.

El objetivo es mantener una precarga adecuada pero no excesiva para asegurar la estabilidad hemodinámica. La razón que justifica no sobrecargar de líquidos al donante durante la fase de tratamiento es la extrema fragilidad del pulmón a la sobrecarga hídrica tras la muerte encefálica; y la cantidad de órganos que se pierden como consecuencia del deterioro del intercambio gaseoso en las horas previas a la extracción por aumento del agua extravascular pulmonar.

En caso de que los órganos intratorácicos sean descartados de entrada se puede ser más permisivo en la reposición que cuando se requiere un cuidado expreso de éstos órganos⁵⁰.



La hipovolemia es prácticamente constante en las primeras horas del tratamiento por lo que habitualmente se debe realizar un mayor aporte de fluidos.

Una prueba sencilla para diagnosticar si la hipotensión potencialmente responderá a la administración de volumen consiste en la elevación pasiva de los miembros inferiores. Salvo que el paciente se encuentre en una hipovolemia extrema, la elevación pasiva de los miembros inferiores genera una autotransfusión de un volumen sanguíneo de aproximadamente 200-300 cc. Si el GC se eleva en los minutos posteriores a esta maniobra es un indicador de que el paciente presenta reserva de precarga; esto implica su capacidad para aumentar el GC ante el incremento de la precarga revelando un posición favorable a nivel de la clásica curva de Frank Starling.

Por otra parte, los cambios de la presión de pulso con la ventilación mecánica son un buen indicador de aquellos pacientes que van a incrementar su gasto cardíaco con la adición de volumen. Una variación de la presión de pulso mayor al 13% es un buen parámetro, y siempre que se cuente con la posibilidad de monitorizarla deberá utilizarse.

La evidencia actual sugiere que el manejo hemodinámico invasivo mediante estos índices predictores de respuesta a volumen genera mejores resultados en los receptores⁴².

Para el manejo y optimización de la precarga es útil considerar la PVC y su tendencia evolutiva. Siempre deberá tenerse en cuenta que como parámetro aislado resulta pobre para realizar el análisis del volumen circulante efectivo o la eventual respuesta a la administración de volumen. La PVC se encuentra influida por el nivel de PEEP utilizado y la compliance del sistema respiratorio (a mayor compliance mayor transmisión de PEEP a la PVC), la distensibilidad cardíaca, la presión intrapericárdica, etc.

En este contexto resulta claro que la PVC es un indicador de hipovolemia si es cero o es menor que el nivel de PEEP utilizado. Valores de PVC por encima del nivel de PEEP son de difícil interpretación y en estos casos resulta de gran utilidad ver la evolución de la misma y la respuesta a las cargas de volumen en cuanto a su valor y la respuesta en el gasto cardíaco.

La reposición enérgica con volumen, si bien es necesaria, trae consigo distintas complicaciones, como el desarrollo de edema pulmonar²⁰, sobrecarga cardíaca y congestión hepática. El edema pulmonar secundario a sobrecarga de volumen puede hacer a los pulmones inadecuados para el trasplante. Además del pulmón, el páncreas es un órgano susceptible de presentar edema tisular. La PVC normal y niveles bajos de PEEP ayudan a mantener un adecuado gradiente de perfusión hepático.



El edema pulmonar secundario a sobrecarga de volumen puede hacer a los pulmones inadecuados para el trasplante.

La reposición deberá realizarse con soluciones cristaloides isotónicas (suero fisiológico, suero Ringer-Lactato) y eventualmente coloides, a razón de 5 ml/kg cada 5-10 minutos hasta lograr tensiones arteriales sistólicas superiores a 100 mmHg o Presión Venosa Central alrededor de 12 cm H₂O.

El aporte excesivo de soluciones que contengan glucosa puede ocasionar hiponatremia e hiperglicemia, con el consiguiente aumento de la poliuria y modificaciones de la osmolaridad intracelular.

Por otro lado, la reposición con soluciones ricas en sodio (suero bicarbonatado molar, salino hipertónico), en pacientes con la osmolaridad plasmática aumentada por la restricción hídrica, puede ocasionar hipernatremias difíciles de corregir. La hipernatremia es, por otro lado, un factor pronóstico negativo de la función del injerto hepático²⁹.

En este contexto, la solución de Ringer Lactato, con menor concentración de sodio, puede ser una buena opción. Las pérdidas urinarias deberían reponerse basándose preferentemente en las pérdidas calculadas de electrolitos por orina.



La hipernatremia es un factor pronóstico negativo de la función del injerto hepático, se deberá ser cauto al momento de utilizar sueros bicarbonatados en el potencial donante hepático.

Una de las principales causas de hipovolemia en estos pacientes es la poliuria secundaria a la diabetes insípida de origen central (DIC).

El tratamiento adecuado con desmopresina disminuye la producción de orina y es un pilar fundamental para conseguir la correcta repleción del volumen intravascular y el manejo de la hemostasis hidroelectrolítica (este tema se tratará más adelante).



El tratamiento con desmopresina es un pilar fundamental para conseguir la correcta repleción del volumen intravascular y el manejo de la hemostasis hidroelectrolítica.

En este punto corresponde agregar el papel fundamental del ecocardiograma como una herramienta de monitoreo hemodinámico. Se deberá solicitar al ecocardiografista estado de FEVI y volúmenes sistólicos y diastólicos finales del VI.

Resulta clave conocer las medidas de la vena cava inferior y si presenta colapso durante las diferentes fases del ciclo respiratorio. Interesa asimismo relevar el estado del ventrículo derecho, la medida de la presión sistólica pulmonar y saber si existe insuficiencia tricuspídea.

El ecocardiograma permitirá conocer el gasto cardíaco y el volumen sistólico, así como la resistencia vascular periférica. Todos estos parámetros nos permitirán una mejor optimización de la volemia, hecho clave en los donantes cardíacos. En éstos deberán maximizarse los esfuerzos para lograr la menor dosis de inotrópicos posible.



En donantes cardíacos deberán maximizarse los esfuerzos para lograr la menor dosis de inotrópicos que cumpla los objetivos hemodinámicos

El ecocardiograma permitirá descartar la presencia de endocarditis en los pacientes con fiebre y stroke. Podrá incluso realizarse transesofágico, en caso de que se considere pertinente.

2.3.1.5. Tratamiento de las arritmias

Se ha mencionado que la frecuencia cardíaca es otro determinante principal del gasto cardíaco; entonces, el control de las arritmias resulta clave.

Es frecuente la presencia de taquicardia sinusal como manifestación de una disminución profunda del volumen circulante efectivo.

Las arritmias se tratarán según los protocolos habituales de la American Heart Association (AHA), con la salvedad de la resistencia a la atropina mostrada por estos pacientes dada la abolición del tono vagal como un fenómeno secundario a la muerte encefálica.

En el donante en muerte encefálica es frecuente la aparición de trastornos del ritmo: bloqueos auriculoventriculares de diferente grado, bradiarritmias y taquiarritmias tanto de origen ventricular como supraventricular.

2.3.1.5.1. Bradiarritmias

La más frecuente es la bradicardia sinusal; si aparece durante la fase inicial de la herniación cerebral es parte del reflejo de Cushing (HTA y bradicardia), y no requiere tratamiento salvo que se asocie a hipotensión arterial o evolucione a la asistolia. Si se presenta con marcada hipotensión arterial la droga de elección es la dopamina en perfusión a dosis beta estimulantes, y en caso de no obtener la respuesta se debe asociar adrenalina.

Excepcionalmente puede ser necesario implantar un marcapaso transitorio (MPT) cuando existe una bradiarritmia que no responde a fármacos.

Recordemos que en la muerte encefálica el tono vagal está abolido por la destrucción del núcleo ambiguo, por lo que estas bradicardias son resistentes a la atropina^{50,51}. La hipotermia es inductora de bradicardia y en estos casos el tratamiento de elección, asociado al tratamiento antiarrítmico, es la aplicación de medidas de recalentamiento interno y externo.



En la muerte encefálica hay resistencia a la atropina por lo que ésta no deberá utilizarse para el tratamiento de las bradicardias.

2.3.1.5.2. Taquiarritmias

Es frecuente su aparición; la etiología es multifactorial (alteración miocárdica por contusión o isquemia, hipovolemia, hipoxemia, alteraciones hidroelectrolíticas, hipotermia, alteraciones neuroendócrinas, aumento de las catecolaminas endógenas circulantes durante e inmediatamente después de la muerte encefálica a lo que se suma el efecto de catecolaminas administradas para el sostén hemodinámico).

Se debe intentar siempre un abordaje etiológico de estas complicaciones; de requerirlo, el tratamiento farmacológico es similar al de los pacientes que no se encuentran en situación de muerte encefálica. La amiodarona es la droga de elección para las taquiarritmias tanto ventriculares como supraventriculares. En el caso de presentarse con morfología de torsades de pointes, no olvidar que la terapéutica es el sulfato de magnesio.



Amiodarona es la droga de elección para las taquiarritmias tanto supra como ventriculares. Deberán evitarse los glucósidos cardíacos, los inhibidores de los canales de calcio y los beta bloqueantes.

No deben usarse inhibidores de canales de calcio por sus efectos inotrópicos negativos, así como tampoco se recomienda el uso de glucósidos cardíacos ya que pueden inducir la aparición de otras arritmias.

Deberán evitarse asimismo los betabloqueantes, especialmente en los potenciales donantes cardíacos, punto que abordaremos más adelante.

Una vez repuesta la volemia y controladas las arritmias, se atenderán los restantes determinantes del GC; de no conseguirse los objetivos hemodinámicos planteados, deberá recurrirse a la administración de fármacos vasopresores.

2.3.1.6. Manejo de la resistencia vascular periférica y la contractilidad – Apoyo vasopresor e inotrópico

La noradrenalina (NA) es el fármaco más aceptado para el manejo de la resistencia vascular periférica y es el que deberemos emplear por su menor efecto taquicardizante y generar menor vasoconstricción esplácnica.

Dosis mayores a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ se asocian a intensa vasconstricción en el lecho esplácnico y requiere la asociación con otro vasopresor, en general adrenalina a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ ⁵².

En caso de hipotensión asociada a bradicardia se puede utilizar la dopamina; como es bien sabido, su efecto es dosis dependiente. La evidencia clínica actual descarta los clásicos efectos nefroprotectores adjudicados en el pasado a la dopamina y debe tenerse en mente su potencial arritmogénico.

En cuanto a la dopamina, puede utilizarse a dosis beta adrenérgicas (5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$), ya que se ha comprobado que la administración de dosis de hasta 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ por menos de 24 hrs no determinan lesiones histológicas cardíacas que comprometan significativamente al corazón trasplantado, ni se refieren aumentos de la mortalidad postoperatoria⁵³.

En un estudio aleatorizado multicéntrico, realizado por De Backer et al. (SOAP II)⁵⁴, publicado en el 2010, que randomiza 1679 pacientes en estado de shock de distintas etiologías (séptico, hipovolémico y cardiogénico) a recibir dopamina versus noradrenalina como primer elección para restaurar la hemodinamia, se demostraron más eventos arrítmicos y mayor mortalidad para el shock cardiogénico con dopamina.



La noradrenalina es el fármaco de elección como vasopresor en los donantes de órganos en muerte encefálica.

En aquellas situaciones donde la pérdida de tono vascular a pesar de elevadas dosis de vasopresores nos impida alcanzar los objetivos hemodinámicos, deberá plantearse la utilización de bajas dosis de vasopresina. Esto es particularmente importante en los donantes cardíacos, pacientes en los cuales deberá procurarse disminuir al máximo posible la dosis suministrada de NA⁵³.

En un estudio sobre 80 donantes de órganos, Venkateswaran et al. fueron capaces de reducir o eliminar la NA al adicionar dosis bajas de vasopresina⁵⁵. De hecho las guías canadienses de soporte del donante recomiendan la vasopresina como el vasopresor de primera elección en DOME⁵⁶.

La dobutamina posee propiedades inotrópicas y cronotrópicas, y su indicación queda reservada a situaciones en las que el gasto cardiaco cae por debajo de los límites normales con una precarga adecuada.

El rango terapéutico de la dobutamina es 2 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, sola o asociada a un vasopresor para lograr una presión de perfusión.

Asimismo es una opción válida para el apoyo inotrópico en pacientes con contusión miocárdica, ya que permitirá la reducción de la dosis de vasopresores a niveles no deletéreos para la perfusión de los órganos.

El uso de vasopresores deberá realizarse a la menor dosis que satisfaga los objetivos hemodinámicos, por sus efectos vasoconstrictores que pueden eventualmente comprometer la perfusión de órganos sólidos, sobre todo hígado y corazón; de ahí la importancia de medir objetivamente el estado

circulatorio a través del ecocardiograma con cálculo de resistencias mediante doppler.

Dosis altas de vasopresores pueden causar arritmias, aumentar el consumo de oxígeno miocárdico y comprometer así la calidad de los órganos a trasplantar; por lo tanto es obligatorio realizar un chequeo continuo de su indicación y dosis y comunicar a los equipos quirúrgicos acerca de las dosis y el tiempo de empleo.

Debemos recordar que frecuentemente la inestabilidad hemodinámica puede ser secundaria a hipotermia, alteraciones endócrinas y del medio interno que son factores que debemos corregir si buscamos obtener una función cardiocirculatoria adecuada.

El aporte de drogas vasopresoras a elevadas dosis durante largos períodos de tiempo puede comprometer la calidad de los órganos a trasplantar (fundamentalmente corazón); por otra parte, algunos autores⁵⁷ sugieren que el uso de catecolaminas a bajas dosis en el donante podría reducir el rechazo agudo y mejoraría la supervivencia del injerto renal.

Para asegurar la función renal postrasplante se debe mantener una presión de perfusión sistémica adecuada, una diuresis de 1 a 2 ml/kg/h, minimizando el uso de vasopresores. Se deben evitar las drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos) o que tengan efecto en la perfusión renal (AINES).

Por último, y dentro del control hemodinámico, mencionamos la hipertensión que, aunque suele ser autolimitada y circunscrita al periodo de enclavamiento, puede producir daños orgánicos en especial en el tejido miocárdico, por lo que en ocasiones, si es importante y prolongada, puede ser necesario tratarla, en vistas a disminuir el daño miocárdico potencial de la HTA aguda en el proceso de ME.

La tormenta simpática puede asociarse a gran daño miocárdico evidenciado por troponinas muy elevadas por necrosis en banda de las miofibrillas.

En algunas situaciones esta situación es equivalente a un IAM y es una de las principales causas de fallo primaria del injerto cardíaco. Dado que el mecanismo de la HTA se enmarca en el cuadro desencadenado por la tormenta autonómica, el fármaco de elección sería el nitroprusiato de sodio.

Los beta bloqueantes deberán evitarse ya que dificultan mucho la salida de bomba en corazones denervados en caso que el paciente sea donante cardíaco. Los receptores de trasplante cardíaco son pacientes que alcanzan esta etapa en fases terminales de su insuficiencia cardíaca, que se encuentran recibiendo elevadas dosis de betabloqueantes, digitálicos, amiodarona, etc.

Estos fármacos producen una disfunción sinusal a la salida de bomba en el corazón denervado que presenta down regulation de los receptores beta con afectación de la adenilciclasa y sólo es capaz de responder a las catecolaminas circulantes y no de las terminales miocárdicas. En los casos de donantes no cardíacos pueden emplearse con cautela los beta bloqueantes de acción corta como el esmolol, a dosis de 250 µg/kg en 1 minuto, seguida de un mantenimiento de 25-50 µg/kg/minuto hasta controlar el cuadro o bien labetalol (2 mg/minuto IV o 20 mg iniciales seguidos por 80 mg cada 10 minutos, hasta conseguir el control tensional, con una dosis máxima de 300 mg. Su acción comienza en menos de 5 minutos y dura entre 3 y 6 horas).

Procurar no alterar la frecuencia cardíaca fisiológica de la denervación es muy importante ya que es necesaria para preservar la ley de Frank Starling; una vez que se sobredistingue el VD se asocia a falla hemodinámica a veces imposible de tratar.

El reflejo intrínseco de Bainbridge, con el que los corazones normales al aumentar el volumen de fin de diástole incrementan también la frecuencia cardíaca, aquí no está presente. Este es uno de los elementos por los que debe evitarse la distensión excesiva del VD ya que la frecuencia cardíaca no interviene entonces para compensar con el reflejo de Bowditch: efecto en escalera con el que "a más frecuencia más inotropismo reflejo".

2.3.2. Oxigenación

Todos los donantes en muerte encefálica se encuentran en ARM dado el cese de la respiración espontánea como un hecho cardinal en la muerte encefálica.

El objetivo es mantener una PaO_2 por encima de 100 mm Hg con PaCO_2 normal, a los efectos de asegurar una correcta entrega de O_2 a los tejidos. Se debe tener presente que la disponibilidad de oxígeno (DO_2) depende fundamentalmente del contenido arterial de oxígeno y del gasto cardíaco; por tanto, para mantener una oxigenación adecuada es necesario corregir los valores de hemoglobina y gasto cardíaco.

El primer paso dentro del manejo ventilatorio es suprimir la hiperventilación terapéutica, en caso de que la misma se haya utilizado en el tratamiento de la injuria encefálica aguda.

Los parámetros ventilatorios deben ajustarse de forma de mantener un $\text{pH} = 7,40$; $\text{PCO}_2 = 35\text{-}45$ mm Hg. Los cuidados de la vía aérea incluyen aspiración de secreciones traqueales para asegurar la toilette bronquial, minimizar los riesgos de atelectasia e infección aún cuando los pulmones no se empleen para trasplante.



El objetivo en el manejo respiratorio es mantener una PaO_2 por encima de 100 mm Hg con PaCO_2 normal con la utilización del menor nivel de FiO_2 posible.

Se debe usar la menor FiO_2 que asegure la oxemia deseada. Se utilizará un nivel de PEEP mínimo de 5 cm de H_2O y la presión plateau debe ser menor de 30 cm de H_2O . De existir hipoxemia puede intentarse elevar los niveles de PEEP o aumentar la FiO_2 ; en donantes no candidatos a ablación pulmonar se prefiere aumentar la FiO_2 ya que el aumento de PEEP puede agravar el compromiso hemodinámico.

En donantes potenciales de pulmón se debe evitar el atelectrauma y la toxicidad por oxígeno por lo que la primera maniobra es aumentar la PEEP (la misma se titulará de acuerdo a mecánica pulmonar tal como se explica más adelante).

El mantenimiento del donante de pulmón sigue las pautas del mantenimiento general del donante multiorgánico, destinadas a conseguir estabilidad hemodinámica y una oxigenación adecuada.

La instauración de la muerte encefálica y las alteraciones fisiopatológicas producidas durante el enclavamiento producen graves alteraciones endocrinas y una intensa reacción inflamatoria que puede afectar al tejido pulmonar.

Como se ha comprobado en variedad de modelos experimentales, hay lesión alveolar y edema pulmonar histológico muy similar a los causados por la ventilación mecánica.

El desarrollo de procesos inflamatorios tiene una gran importancia en los resultados clínicos del trasplante pulmonar; de hecho, no es infrecuente que los receptores de trasplante pulmonar provenientes de donantes en muerte encefálica desarrollen bronquiolitis obliterante, una manifestación de rechazo crónico. Zweers et al.⁵⁸ realizaron investigaciones experimentales en animales a los que se les generaba un incremento de la presión intracraneal hasta desarrollar muerte encefálica; y pusieron en evidencia que en los pulmones de estos animales se generaba un significativo flujo de leucocitos, expresión de moléculas de adhesión celular y expresión del ARNm de citoquinas.

Cuando estos pulmones se trasplantaron y se examinaron luego del trasplante (se compararon con un grupo control en el que se trasplantaron pulmones donados por animales que no se encontraban en muerte encefálica), se comprobó que la función pulmonar era significativamente peor en el grupo de pulmones provenientes de animales en muerte encefálica que en el grupo control.

Otro hallazgo interesante fue que los estudios histológicos de los órganos mostraron signos más obvios de rechazo, incluyendo grave hiperplasia intimal. El ARNm de la interleuquina 6 estuvo también significativamente elevado en los injertos pulmonares provenientes de donantes en ME en comparación con el grupo control.

Son varias las razones por las que el pulmón es el órgano más frágil y, por lo tanto, el que menos veces se logra obtener con criterios de validez para el trasplante: **a)** los pacientes politraumatizados muchas veces asocian traumatismo torácico, con hemo y/o neumotórax, contusión pulmonar, etc. (Es importante recalcar que la lesión de un solo pulmón no contraindica la donación del pulmón contralateral); **b)** infecciones en relación a la asistencia respiratoria mecánica; **c)** edema pulmonar de causa neurogénica o por excesivo aporte de volumen durante la fase de estabilización hemodinámica; **d)** por último, la pérdida de la ventilación espontánea facilita la aparición de zonas de colapso pulmonar (atelectasias) que alteran el intercambio gaseoso y aumenta el riesgo de infección.

A las pautas generales del tratamiento del donante se añaden algunas específicas encaminadas a incrementar la obtención de pulmones válidos para el trasplante que se encuentran minuciosamente detalladas en una revisión sobre el mantenimiento del donante pulmonar⁵⁹: **a)** cuidados de la

vía aérea; y **b)** estrategia ventilatoria en donantes pulmonares y **c)** uso de corticoides a altas dosis.

2.3.2.1. Cuidados de la vía aérea

a) Aspiraciones endobronquiales con baja presión, en estrictas condiciones de asepsia, realizadas a través del diafragma de la pieza en T, y sólo cuando sea necesario. Evitar aspiraciones frecuentes e innecesarias, que someten a los pulmones a situaciones de contaminación y de desreclutamiento alveolar por despresurización de la vía aérea. Si se obtienen secreciones purulentas, se debe realizar una tinción de Gram y enviar una muestra para cultivo para comprobar si hay agentes patógenos.

b) En caso de atelectasia, realizar drenajes posturales, y broncoscopia precoz siempre que se considere necesario; en este caso, siempre deberán enviarse muestras profundas para bacteriología. Mantener la cabecera de la cama del paciente incorporada 30°. Se debe mantener el balón de la sonda traqueal lo más alto posible para prevenir la lesión traqueal en zonas de posible anastomosis.

2.3.2.1.1. Realización de test de apnea en donantes pulmonares

Las medidas destinadas a tratar de obtener los pulmones para el trasplante deben iniciarse desde el momento en que se establece la sospecha de muerte encefálica. Para constatarla es necesario comprobar la ausencia de actividad del tronco del encéfalo y, por lo tanto, la realización del test de apnea.

El mantenimiento del donante pulmonar debe contemplarse desde la realización del test de apnea, procurando realizarlo con la colocación de una válvula con 10 cm de H₂O de PEEP en la rama espiratoria del tubo en T⁶⁰, para evitar la despresurización con el consiguiente colapso alveolar.

Otra opción, que se utiliza frecuentemente en nuestro medio, es realizar el test de apnea “modificado”. Se realiza una “hipoventilación controlada”, disminuyendo la frecuencia respiratoria a 4 respiraciones por minuto, sin alterar el resto de los parámetros del ventilador.

Se puede así mantener presión positiva en la vía aérea, minimizando el riesgo de hipoxemia, y se evalúan los movimientos respiratorios con el paciente conectado al ventilador.

Una vez que la PaCO₂ llega a 60 mm Hg, si los movimientos respiratorios

no son evidentes, se desconecta al paciente durante un minuto. La ausencia de movimientos respiratorios durante el transcurso de la prueba determina que la prueba de apnea es positiva para el diagnóstico de ME. De aparecer movimientos respiratorios, se tratará de una prueba de apnea negativa para el diagnóstico de ME.

Otra estrategia que puede ser de ayuda para minimizar el tiempo empleado en la realización del test de apnea es la monitorización de la presión parcial de dióxido de carbono mediante sistemas transcutáneos, ya que cuando estos sistemas muestran unos valores de $P_{tc}CO_2$ de 60 mmHg, predicen una $PaCO_2$ de 60 mmHg⁶¹. Una vez realizado el test de apnea, y constatada la ausencia de movimientos respiratorios, el objetivo debe ser mantener la $PaCO_2$ dentro de los valores normales de 35-45 mmHg.

2.3.2.2. Estrategia ventilatoria en donantes pulmonares

a) Realizar **ventilación protectora** de forma similar a la propuesta en el paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA). Utilizar volúmenes corrientes pequeños: de 6-7 ml/kg de peso ideal. De esta forma se disminuye la presión alveolar y el daño relacionado con la ventilación mecánica⁶².

b) Utilizar la FiO_2 mínima que asegure una PaO_2 alrededor de 100 mmHg o una $SatO_2$ por encima del 95%.

c) Utilizar el valor de PEEP óptimo, es decir aquel que permita utilizar una FiO_2 más baja para una PaO_2 en torno a 100 mmHg. El valor de PEEP deberá individualizarse para cada paciente siendo lo ideal realizar una titulación en base a criterios de mecánica pulmonar mediante la realización de una curva de PEEP - *compliance*. El valor de PEEP se situará dos centímetros de H_2O por encima de la PEEP que determina la mejor *compliance*.

Si es necesario, debe recurrirse al empleo de maniobras de reclutamiento respiratorio⁶³. La otra estrategia de titulación de PEEP que puede eventualmente utilizarse en estos casos es la propuesta por ARDS Task Force.

En nuestra opinión la misma no debe utilizarse de rutina y siempre que sea posible la PEEP se titulará por criterios de mecánica pulmonar.

d) Mantener una presión *plateau* por debajo de 30 cmH_2O para minimizar el

daño pulmonar por hipertensión en la vía aérea (barotrauma).

e) El pH debe estar entre 7,35 y 7,45 para evitar el daño pulmonar derivado de la alcalosis respiratoria y conseguir la correcta homeostasis.



En donantes pulmonares se deberá: realizar ventilación protectora, utilizar la menor FIO₂ posible, optimizar el valor de PEEP y mantener la presión plateau por debajo de 30 cm de H₂O

2.3.3. Estabilidad cardiovascular

La inestabilidad hemodinámica está presente en 80% de los pacientes con ME; y es la causa de la pérdida de hasta 10% de los donantes⁶⁴. Si bien la mayoría de los pacientes que presentan hipotensión logran estabilizarse con NA y volumen, la dosis de vasopresores empleada es un factor de riesgo de disfunción cardíaca en el receptor.

Dos son los pilares fundamentales para obtener la estabilidad cardiovascular:

a) administración de corticoides; y b) prevención y tratamiento de la hipotermia.



Los dos pilares fundamentales para obtener la estabilidad cardiovascular son la administración de corticoides y la prevención y tratamiento de la hipotermia.

a) Administración de corticoides sistémicos.

La insuficiencia corticoesteroidea relacionada con la enfermedad crítica (CIRC)⁶⁵ se define como la inadecuada actividad corticoesteroidea a nivel celular para la gravedad de la enfermedad que cursa el paciente.

Se trata de una insuficiencia suprarrenal relativa y ocurre como resultado de una disminución de la producción de corticoides suprarrenales y/o una resistencia tisular a los glucocorticoides.

Se manifiesta por la falta de contrarregulación de los factores de transcripción proinflamatorios mediados por el complejo glucocorticoide-receptor a nivel celular que puede afectar el balance entre las vías proinflamatoria y anti-inflamatoria provocando disfunción inmune, metabólica, vascular y multiorgánica.

Los pacientes en ME sufren de ISR absoluta o relativa. Responden mejor las ISR primarias (definidas por la no respuesta a la administración de ACTH exógena) que las secundarias (cortisol plasmático bajo). También se detectó una respuesta positiva a la administración de corticoides en los pacientes que no presentaban niveles bajos de cortisol plasmático, revelando una resistencia periférica a la acción de corticoides.

Los esteroides administrados a los pacientes en ME actúan en varios aspectos de interés clínico. Disminuyen la liberación de radicales libres y mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral y diferentes interleuquinas (IL); asimismo, disminuyen la activación de neutrófilos, reduciendo los fenómenos inflamatorios sistémicos, la lesión pulmonar y el fracaso multiorgánico.

El interés en la respuesta inflamatoria sistémica es cada vez mayor desde el punto de vista clínico y a modo de ejemplo citamos que concentraciones elevadas de IL-8 en el lavado broncoalveolar del donante conllevan grave disfunción pulmonar y aumento de la mortalidad en el receptor⁶⁶.

Según la evidencia disponible actualmente se utiliza, tan pronto como sea posible, metilprednisolona (15 mg/kg) en los 10 a 20 minutos luego del momento del diagnóstico de la ME en el donante de órganos, seguido de una perfusión de 100 mg/hora para mejorar la situación hemodinámica y minimizar el efecto deletéreo que tiene la activación de la cascada inflamatoria sobre los órganos a trasplantar.

Destacamos que en caso específico de donantes pulmonares algunos grupos preconizan la utilización de dosis aún mayores de metilprednisolona.

Recientemente se ha publicado un trabajo que compara los resultados obtenidos administrando la clásica pauta de metilprednisolona a 15 mg/kg con la administración de 300 mg de hidrocortisona en dosis única.

Los autores concluyen que los resultados en cuanto a control de glicemia, oxigenación, estabilidad hemodinámica y número de órganos trasplantados es similar en ambas pautas⁶⁶.

Los potenciales efectos beneficiosos inmunomoduladores, así como su bajo costo y la ausencia de efectos adversos, justifican la recomendación de dosis bajas de hidrocortisona para el manejo hemodinámico de estos pacientes.

Por otra parte, en otro trabajo, prospectivo, se demostró que la suplementación con corticoides, aún a bajas dosis, mejora la estabilidad hemodinámica de los pacientes en ME y permite disminuir la dosis de vasopresores utilizada. Robin ha demostrado la disminución de las dosis requeridas de NA en las 3 horas subsiguientes a la administración de 50 mg de hidrocortisona.

El otro elemento clave para conseguir la estabilidad hemodinámica es evitar o tratar la hipotermia.

b) Evitar o tratar la hipotermia. Control de la temperatura corporal

La hipotermia se presenta muy frecuentemente en estos pacientes y es una causa mayor de inestabilidad. Debe prevenirse y por ende la primera medida a implementar ante el contacto con un paciente en muerte encefálica es evitar la pérdida de calor.

Se debe minimizar la superficie corporal expuesta mediante la colocación de mantas térmicas o en caso de no disponer de ellas mantas múltiples con bolsas de agua caliente entre ellas cuidando no provocar quemaduras locales. Se adecuará la temperatura ambiente (aire acondicionado).

En caso de hipotermia moderada a severa se aplicarán medidas de recalentamiento interno y externo:

- Líquidos IV calientes (Cristaloides) hasta 41°C;
- Calentamiento de los humidificadores de cascada del respirador; y
- Lavado gástrico y vesical con soluciones calentadas.

La prevención y el tratamiento precoz de la hipotermia constituyen un objetivo terapéutico fundamental en estos casos.

La temperatura central se debe mantener en el donante de órganos por encima de 35°C mediante la utilización de soluciones intravenosas calentadas, la humidificación y calentamiento de los gases respiratorios, así como el uso de mantas eléctricas o aislantes.

2.3.4. Homeostasis del medio interno

2.3.4.1. Tratamiento de la diabetes insípida de origen central

La existencia de una poliuria hipotónica es un punto cardinal en el diagnóstico de la diabetes insípida de origen central (DIC). Cuando la producción de orina supere los 200-250 ml/hora (3-4 ml/kg/hora), en ausencia de diuresis secundaria a glucosuria o empleo de agentes osmóticos como el manitol, deberán emplearse análogos de la ADH.

La DESMOPRESINA o dDAVP (1 deamino-8 D arginina vasopresina), análogo sintético de la hormona antidiurética nativa (arginina vasopresina) tiene una acción selectiva sobre los receptores V2 con efecto antidiurético potente y prolongado y prácticamente nulo efecto vasopresor (relación efecto antidiurético/presor de 2000 a 3000:1) y es la droga de elección para el tratamiento de la DIC⁶⁷.

El efecto antidiurético comienza luego de 15 minutos, y se mantiene durante 6 a 24 horas dependiendo de la dosis. La vida media plasmática es de 2-3 horas. Su administración suele realizarse en forma de bolo intravenoso de 0,03-0,15 µg /kg con una dosis de mantenimiento de 1 a 2 µg cada 8 a 12 horas titulando para lograr una diuresis de 100 ml/hora. Otra forma de administración es de 2 µg en 15 minutos y 2 µg en infusión en 24 horas (la ampolla de 1 ml contiene 4 µg).

Puede administrarse por vía intranasal a dosis cinco veces superiores⁶⁷. 2 disparos nasales cada 12 horas (cada disparo tiene una dosis de 100 µg), lo cual puede asociarse o no a la forma intravenosa. Luego de la administración intranasal de desmopresina, la concentración plasmática máxima se obtiene luego de 50 minutos aproximadamente, por lo que este tiempo deberá esperarse antes de realizar nuevas administraciones.

La administración subcutánea o intramuscular no es aconsejable debido a la absorción errática del fármaco en estos pacientes con una perfusión periférica (muscular y tejido subcutáneo) que puede ser muy variable en función de su estado hemodinámico y temperatura corporal.

2.3.4.2. Hiperglicemia de estrés

La hiperglicemia es frecuente (57%) y sus causas incluyen hipotermia, fármacos adrenérgicos, corticoides y reposición con sueros glucosados. La glicemia por encima de 2,5 g/L debe corregirse con insulina cristalina.

Si la hiperglicemia persiste luego del bolo inicial, deberá instituirse una infusión continua comenzando con 0.5 a 2 U/hora y realizando ajustes en función de los valores de glicemia capilar.

Es prudente mantener la glicemia entre 100 y 200 mg/dl en DOME. El control de la glicemia también permite controlar la cetoacidosis y la diuresis osmótica. Es de vital importancia la prevención de hipoglicemias severas que lleven a la depleción del glucógeno hepático, factor que se asocia a falla del injerto.

2.3.4.3. Control de la función renal, manejo de fluidos y electrolitos

2.3.4.3.1. Diuresis

Si la diuresis es menor a 1 ml/kg/hora luego de la reposición de volumen adecuada se deben usar diuréticos de asa (furosemide). La reposición de los electrolitos debe ser guiada por los niveles plasmáticos y por las pérdidas urinarias. Cuando la diuresis excede 300 ml/hora se debe valorar la glicemia. Si la misma es mayor a 200 mg/dl se debe corregir con insulina cristalina iv. En caso que la glicemia sea menor a 200 mg/dl se debe administrar desmopresina.

Diuresis osmótica: el manitol debe discontinuarse de inmediato luego del diagnóstico de muerte encefálica. Es fundamental recordar que la reposición con fluidos siempre debe incluir sueros glucosados con el fin de evitar la depleción de las reservas de glucógeno hepático que se relaciona con la función normal del hígado luego de ser trasplantado (aporte basal de SFG más iones).

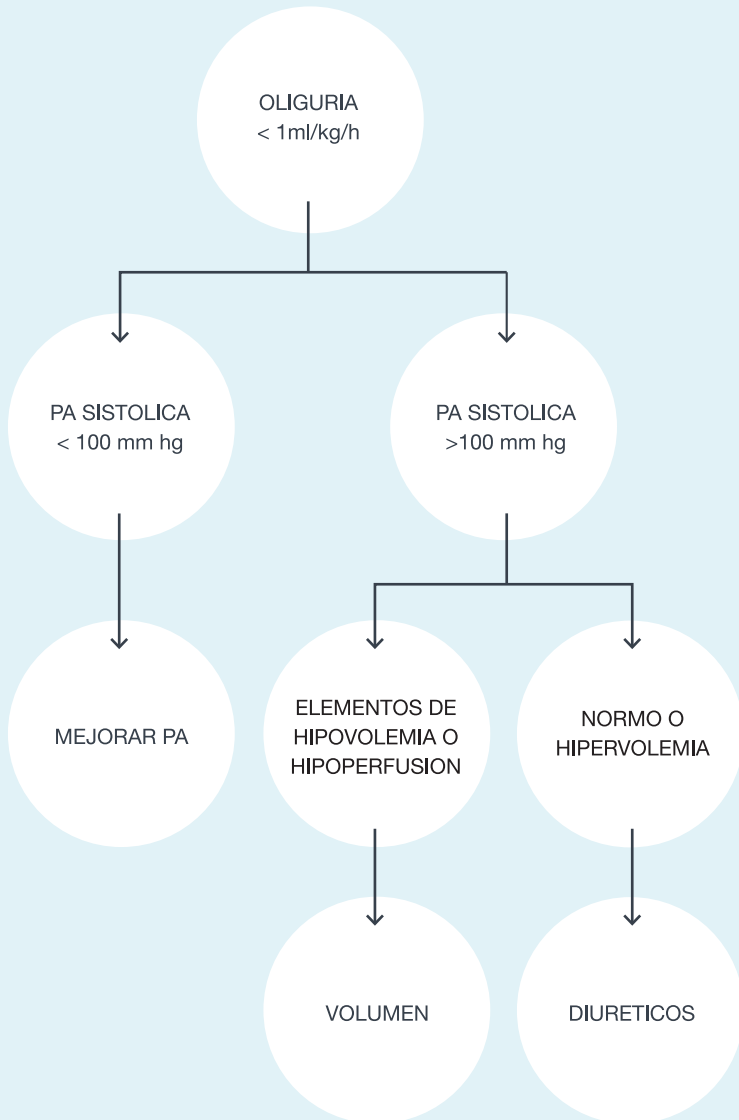
Manejo del donante de órganos

Control del medio interno



Manejo del donante de órganos

Control del medio interno



En la fase inicial de la resucitación y durante la reposición basal del donante deben administrarse soluciones con bajo contenido de sodio a un ritmo de infusión de 200 ml/hora como mínimo, mientras la diuresis se mantenga en 1 a 2 ml/kg/hora. Si la diuresis es mayor se debe administrar una cantidad de fluidos similar a las pérdidas urinarias en la última hora.

Debe tenerse en cuenta que durante las primeras horas del mantenimiento pueden ser necesarios ritmos de reposición de hasta 1 litro/hora.

La hipernatremia puede ser especialmente nociva para el funcionamiento del injerto hepático y se debe prevenir, o corregirla si ya se ha producido en el contexto de una diabetes insípida⁶⁸.

Para su corrección, que habitualmente resulta muy dificultosa, se utilizarán sueros hipotónicos por vía endovenosa y/o aporte de agua bidestilada por sonda gástrica.

La corrección se realizará en base al cálculo del déficit de agua libre mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit de agua libre (L)} = (\text{Na real/Na deseado} - 1) \times 0,6 \times \text{peso (kg)}$$

2.3.4.4. Tratamiento de otras disonías

Si bien la hipofosfatemia e hipocalcemia pueden disminuir la contractilidad miocárdica, habitualmente no requieren reposición específica. La hipokalemia siempre deberá corregirse siendo la normokalemia uno de los objetivos fundamentales a conseguir.

En caso de hipokalemias refractarias al tratamiento deberá valorarse la posibilidad de una hipomagnesemia asociada y corregirla.

2.3.4.5. Tratamiento de la anemia

Puede observarse caída del hematocrito por sangrados y hemodilución. Las recomendaciones actuales con respecto a la transfusión de sangre en los pacientes críticos cifran el umbral de transfusión en torno a los 7 g/dl de Hb⁶⁹, y este umbral se eleva a 9 g/dl en pacientes considerados con necesidades especiales (cardiopatía isquémica, etc)⁷⁰.

Hasta ahora ningún estudio basado en donantes de órganos ha determinado las necesidades reales de transfusión, y por lo tanto nos basamos en las recomendaciones emitidas por expertos como las de Crystal City, que siguen indicando la cifra de hemoglobina deseable en 10 g/dl⁷¹. Se debe tener la precaución de extraer muestra sanguínea para marcadores virales y estudios de histocompatibilidad previos a la reposición con hemoderivados.

No deberán transfundirse hemoderivados si la Hb es mayor a 10 o bien si se encuentra entre 7 y 10 g/dl y el paciente presenta estabilidad hemodinámica sin evidencia de hipoperfusión tisular. Valores menores a 7 exigen corrección y deberá tenerse la precaución de extraer las muestras para tipificación HLA previo a la administración de hemoderivados.

2.3.4.6. Control de la coagulación

Debemos recordar que el abordaje de estos pacientes, más allá de todas las consideraciones previas, es el de un preoperatorio. Por ende deberán corregirse aquellos determinantes mayores de sangrado y previo al ingreso a block son deseables valores de TP mayores a 50%, Kpvt menor a 50 y un recuento plaquetario mayor a 50.000.

El tratamiento de la coagulopatía se basa en el uso de plaquetas, plasma y crioprecipitados⁷⁰, además de la corrección de la alteración subyacente (hipotermia, acidosis, sangrado, etc.).

2.3.5. Evitar el PCR

La incidencia de PCR era de hasta un 25% de los donantes durante el tratamiento. En los últimos años la optimización en el manejo de los cadáveres a corazón latiente ha permitido disminuir estas cifras y ya en nuestro medio la incidencia es menor al 4 % de los donantes luego que la coordinación toma contacto con el donante.

El cumplimiento de los cuatro objetivos mencionados previamente: perfusión, oxigenación, estabilidad cardiovascular, corrección de hipotermia y corrección de disonias (especialmente las alteraciones del potasio) son los puntos fundamentales para cumplir nuestro quinto y primordial objetivo que es evitar el PCR del donante. Destacamos que la vía final común de la muerte encefálica es el PCR y que nuestras acciones destinadas al tratamiento del donante lo que hacen es retrasar el mayor tiempo posible el PCR.

En caso de presentarse un PCR se deben instaurar inmediatamente las medidas de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada, según los algoritmos habituales de la AHA.

Vale recordar la refractariedad de las bradiarritmias al tratamiento con atropina, por lo que en caso de presentarse, tiene indicación el uso de adrenalina, dopamina y/o dobutamina a dosis habituales.

La hipotermia puede ser una causa de FV refractaria, por lo tanto debe ser prevenida en todos los casos, y en caso de instalarse se debe corregir la temperatura corporal rápidamente.

Si el paciente presenta un PCR, de no retomar circulación espontánea a pesar de las medidas de RCPA implementadas y si el equipo de ablación se encuentra preparado, se debe intentar llevar a block quirúrgico en reanimación continua para realizar la ablación renal.

2.3.5.1. Traslado

El traslado del donante a block quirúrgico es un período crítico en el mantenimiento; es el momento donde ocurren la mayoría de los paros cardíacos. Las medidas de sostén se deben mantener en su totalidad durante el traslado.

Deben evitarse todos los retrasos que puedan ocurrir desde que el paciente sale de la unidad hasta que llega a sala de operaciones, e iniciar el traslado cuando los equipos de extracción y el anestesista se encuentren en el block.



El traslado del donante a block quirúrgico es el momento donde ocurren la mayoría de los paros cardíacos.

Las medidas de sostén se deben mantener en su totalidad durante el traslado.



Si ocurre un PCR en el traslado se debe llevar al donante rápidamente a block, en reanimación continua, para realizar la ablación renal y de tejidos.

2.3.5.2. Control intraoperatorio del donante

Al inicio de la cirugía se mantiene todo el soporte circulatorio y ventilatorio hasta que los órganos son perfundidos y enfriados. Los puntos principales del mantenimiento deben revisarse con el anestesiista.

La cirugía equivale a una intervención toracoabdominal mayor y puede durar varias horas. Durante la incisión cervical puede aparecer taquicardia e hipertensión secundarias a reflejos espinales. Debe considerarse la pérdida aumentada de calor por las incisiones. Debe usarse vecuronio o pancuronio para inhibir las contracciones musculares reflejas.

Se debe mantener la administración de fluidos. Todos los órganos a ser extraídos son disecados y su pedículo es liberado. El mantenimiento finaliza cuando se inicia la perfusión de los órganos.

Los órganos son perfundidos in situ con solución de conservación para remover la sangre y enfriar los órganos a 4 a 7°C, temperatura a la cual se preservarán hasta su implantación.

El cuidado del donante termina cuando se induce el paro cardíaco previo a la extracción.



3. Reflexiones finales



3. Reflexiones finales

La coordinación de trasplantes en Uruguay es un sistema organizativo nuevo destinado a conseguir un enfoque integrado de la donación de órganos en la que nada debe dejarse al azar. Su implementación en el país puede considerarse que recién se inicia, y las tasas de donación se mantendrán y subirán en la medida que se encuentren los profesionales adecuados para la gestión.

Lo mucho y lo bueno obtenido en estos años es el producto del esfuerzo de mucha gente, donde las Unidades de Terapia Intensiva y todo su personal han jugado un rol fundamental.



4. Literatura citada



4. Literatura citada

1. Belloso a, Puppo C, Chafes et al. Pauta de mantenimiento de donantes de órganos y tejidos. INDT. Marzo 2003.
Disponible on line en http://www.indt.edu.uy/?S=materiales_didacticos.
2. J.M. Domínguez - Roldan, C. García Alfaro, P.I. Jiménez González, F. Hernández Hazañas, M.L. Gascón Castillo y J.J. Egea Guerrero. Muerte encefálica: repercusión sobre órganos y tejidos. *Med Intensiva*. 2009;33(9):434–441.
3. Selck FW, Deb P, Grossman B. Deceased organ donor characteristic and clinical interventions associated with organ yield. *Am J Transplant*. 2008;8:965-974.
4. Salim A, Velmahos G, Brown C, Belzberg H, Demetriades D. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J Trauma*. 2005;58:991-994.
5. Arbour R. Clinical management of the organ donor. *AACN*. 2005;16:551-580.
6. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand*.2009;53:425–35)
7. Belzberg H, Shoemaker WC, Wo C, Nicholls T, Dang A, Zelman V, et al. Hemodynamic and oxygen transport patterns after head trauma and brain death: implications for management of the organ donor. *J Trauma*.2007;63:1032-1042.
8. G. Szabo, T.Hackert, C.Sebening, C.Friedrich, S. Haghl. Modulation of coronary perfusion pressure can reverse cardiac dysfunction after brain death. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67: 18-26.
9. Mertes PM, Carteaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, et al. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation*. 1994;57:371–378.

- 10.** Ferrera R, Ovize M, Claustrat B, Hadour G. Stable myocardial function and endocrine dysfunction during experimental brain death. *JHeartLungTransplant*. 2005; 24:904–911.
- 11.** Shivalkar B, VanLoon J, Wieland W, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*.1993;87:230–239.
- 12.** Bugge JF. Brain Death and its implication for the management of potential organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 Nov_; 53 (10) 1239 - 1250.
- 13.** Cooper D, Rosendale J, Kauffman H. Hormonal resuscitation therapy in the management of the brain-dead potential organ donor. *International Journal of surgery*, volume 6, Issue1, page 3.
- 14.** Seller-Perez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebron-Gallardo M, Fernández-Ortega JF, Arias-Verdu D, Mora-Ordoñez J. Donantes de órganos en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2004;28:308-315.
- 15.** Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, Charretier P, Gregorie H, Devaux Y, et al. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation*. 2006;82:1031-1036.
- 16.** Ruiz Bailen M, Rucabado Aguilar L, Lopez Martínez A. Aturdimiento miocárdico neurogénico. *Med Intensiva*. 2006; 30:13-18.
- 17.** Robertson KM, Cook DR. Preoperative management of the multiorgan donor. *Anesth Analg* 1990; 70: 546-555.
- 18.** Harari A, Regnier B, Rapin M et al. Hemodynamic study of prolonged deep accidental hypothermia. *Intensive Care Med* 1975; 1: 65-70.
- 19.** Gil A. Diagnostico clínico de la muerte encefálica. En: Esteban A, Escalante JL. *Muerte Encefálica y donación de órganos*. Imprenta de la Comunidad de Madrid. Conserjería de Sanidad y Asuntos Sociales.1995:53-56.

- 20.** Soifer BE, Gelb AW. The multiple organ donor. *Ann Int Med* 1989; 110: 814-823.
- 21.** Pérez Ale M, Flores Cordero JM, Rincón Ferrari MD, García Gómez S, Sánchez Olmedo J, Murillo Cabezas F, et al. Valoración del eje hipotálamo-hipofisario en la fase precoz del traumatismo craneoencefálico grave. *Med Intensiva*. 2008;32:411-409.
- 22.** Cooper M, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348:727-734.
- 23.** Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, Milou E, Ilias I, Stavrakaki K, et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med*. 2003;31:1113-1137.
- 24.** Stocker I. Intensive care of the multiorgan donor. *Eur J Trauma* 2000;26:53-61.
- 25.** Roels L, Pirenne J. Effect of triiodothyronine replacement therapy on maintenance characteristics and organ availability in hemodynamically unstable donors. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 1564-1566.
- 26.** Novitzky, D Cooper. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988;45:32-3.
- 27.** Rech TH, Moraes RB, Crispim D, Czepielewski MA, Leitao CB. Management of the brain-dead organ donor: a systematic review and metaanalysis. *Transplantation*. 2013 Apr 15;95(7):966-974.
- 28.** Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ashii T, Lee MC, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative grafts function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transplant Surg*. 1999;5:421-428.
- 29.** Kaufmann JE, Visher UM: Cellular mechanisms of the hemostatic effect of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 682-689.

- 30.** Goes N, Urmson J, Ramassar V, Halloran PF. Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response. Evidence for induction of interferon gamma, transforming growth factor-beta1, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, interleukin-2, and interleukin-10. *Transplantation*. 1995;59:565–572.
- 31.** Kusaka M, Pratschke J, Wilhelm MJ, Ziai F, Zandi-Nejad K, Mackenzie HS, et al. Activation of inflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. *Transplantation*. 2000;69:405–410.
- 32.** Avlonitis V, Wigfield C, Golledge H, Kirby J, Dark J. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:83-90.
- 33.** Venkateswaran R, Patchell V, Wilson I, Mascaro J, Thompson R, Quinn D, et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:278-286.
- 34.** Escudero D, Taboada F, Valledor M, Blanco A, Español V. Estudio prospectivo sobre el mantenimiento de 62 donantes de órganos. *Medicina Intensiva* 1993; 17(1):184.
- 35.** Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med*. 2007;33:575-590.
- 36.** Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *AmJSurg*. 1996;171:221-226.
- 37.** Schlichtig R. O₂ uptake, critical O₂ delivery, and tissue wellness. En: Pinsky MR, Dhainaut JF, editores. *Pathophysiologic foundations of critical care*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
- 38.** Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child*.2003;88:46-52.

39. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.*2004;30:1572–1578.
40. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest.* 2004;126:1891-1896.
41. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1336-1343.
42. Powner DJ, Doshi PB. Central venous oxygen saturation monitoring: role in adult donor care? *Prog Transplant.* 2010 Dec;20(4):401-405.
43. Westphal GA, Caldeira Filho M, Fiorelli A, et al. Guidelines for maintenance of adult patients with brain death and potential for multiple organ donations: the Task Force of the Brazilian Association of Intensive Medicine the Brazilian Association of Organs Transplantation, and the Transplantation Center of Santa Catarina. *Transplant Proc.* 2012 Oct;44(8):2260-2267
44. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *JAppl Physiol.*1977;42:228-234.
45. Friedman G, DeBacker D, Shahla M, et al. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med.* 1998;24:118-123.
46. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:597-604.
47. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005;31:818-822.
48. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med.*1990;18:585-590.

- 49.** Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH. Increased venousarterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *CritCareMed.* 1994;22:121-125.
- 50.** Pierre A, Keshavjee S. Lung transplantation: donor and recipient critical care aspects. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:339-344.
- 51.** Bodenham A, Park GR. Care of the multiple organ donors. *Int Care Med* 1989; 15: 340-348.
- 52.** Robertson KM, Cook DR. Preoperative management of the multiorgan donor. *Anesth Analg* 1990; 70: 546-556.
- 53.** Nixon JL, Kfoury AG, Brunisholz K, et al. Impact of high-dose inotropic donor support on early myocardial necrosis and outcomes in cardiac transplantation. *Clin Transplant.* 2012 Mar-Apr;26(2):322-327.
- 54.** De Backer D et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.
- 55.** Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, et al. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J.* 2009 Jul;30(14):1771-1780.
- 56.** Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *Can Med Assoc J* 2006;174: S13-30
- 57.** Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, et al. Effects of Donor Pretreatment With Dopamine on Graft Function After Kidney Transplantation.- A randomized controlled trial.- *JAMA.* 2009;302(10):1067-1075.
- 58.** Zweers N, Petersen AH, Vander Hoeven JA, De Haan A, Ploeg RJ, De Leij LF, et al. Donor brain death aggravates chronic rejection after lung transplantation in rats. *Transplantation.* 2004;78:1251-1258.
- 59.** Del Rio F, Escudero D, De la Calle B, Gordo Vidal F, Valentín Paredes M, Núñez JR. Evaluación y mantenimiento del donante pulmonar. *Med Intensiva.* 2009;33:40-50.

- 60.** Levesque S, Lessard M, Nicole P, et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway-pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med.* 2006;34:2213-2216.
- 61.** Vivien B, Marmion F, Roche S, Devilliers C, Langeron O, Coriat P, et al. An evaluation of transcutaneous carbon dioxide partial pressure monitoring during apnea testing in brain-dead patients. *Anesthesiology.* 2006;104:701-707.
- 62.** Mascia L, Zavala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, et al. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: An international observational study. *Crit Care Med.* 2007;35:1815-1820.
- 63.** Moran I, Zavala E, Fernandez R, Blanch L, Mancebo J. Recruitment manoeuvres in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl.* 2003;42:51-60.
- 64.** Nicolas-Robin A, Barouk JD, Amour J, et al. Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients. *Anesthesiology.* 2010 May;112(5):1204-10.
- 65.** Marik PE, Pastores SM, Annane D et al. (June 2008). Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 36 (6): 1937–1949.
- 66.** Dhar R., Cotton C., Coleman J, et al. Comparison of high- and low dose corticosteroid regimens for organ donor management. *Journal of Critical Care* (2013) 28, 111.e1–111.e7
- 67.** www.Presinex®.
- 68.** Cabrera CA, Manalich M, Valero R, Sanchez-Ibanez J, García LC, Herranz R, et al. Dificultades en el diagnostico de la muerte encefálica y en el proceso de obtención de órganos para el trasplante. En: Esteban A, Escalante JL. Muerte Encefálica y donación de órganos. Imprenta de la Comunidad de Madrid. Conserjería de Sanidad y Asuntos Sociales. 1995:267-270.

- 69.** Herber PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999;340:409-417.
- 70.** Herrera-Gutiérrez ME, Fernández-Ortega JF. Guía transfusional práctica en el paciente crítico. En: Leal Noval SR, editor. *Medicina crítica práctica, sangrado, transfusión y alternativas a la transfusión en el paciente crítico.* Barcelona: Edikamed; 2006. pp.41-50.
- 71.** Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from de cadaver donor. *Am J Transplant.* 2002;2:701-711.



ANEXO I

Consideraciones respecto a la hemodilución

ANEXO I

Consideraciones respecto a la hemodilución

Dada la gran cantidad de volumen que en ocasiones es necesario aportar para mantener la hemodinamia y la viabilidad de los distintos órganos, sumado a las posibles pérdidas sanguíneas asociadas a la causa de muerte, en ocasiones se presenta un estado de hemodilución que además de acarrear coagulopatías severas, hace técnicamente imposible la determinación de serologías virales para enfermedades infecto-contagiosas.

La hemodilución disminuye la titulación de los marcadores serológicos por debajo de los niveles de sensibilidad de las diferentes técnicas, siendo causa de falsos negativos. Por ello es necesario realizar el cálculo de la hemodilución, mediante las fórmulas propuestas por la Food and Drug Administration (FDA).

En los casos en los que se sospecha hemodilución se recomienda realizar los marcadores serológicos en:

- Muestra obtenida previa a la transfusión/reposición.
- Muestra obtenida a las 24 horas de la transfusión/reposición.

En caso de no ser posible ello deberá considerarse la validez de la muestra mediante el cálculo de la hemodilución:

- a) volumen total de sangre transfundida en las 48 horas previas a la extracción de las muestras de sangre;
- b) volumen total de coloides en 48 horas previas a la extracción de las muestras de sangre. (dextrano, plasma, plaquetas, albúmina, otros); y
- c) volumen de cristaloides trasfundidos en la hora previa a la muestra de sangre:
 - Volumen plasmático (VP) (ml) = peso del donante (kg) / 0,025
 - Volumen sanguíneo (VS) (ml) = peso del donante (kg) / 0,015

Una vez determinados los volúmenes, deberán contestarse las siguientes preguntas:

¿Es $B + C$ mayor que VP ? ¿Es $A + B + C$ mayor que VS ?

Si el volumen plasmático no es superado por $B + C$ y el volumen sanguíneo no es superado por $A + B + C$, no existe hemodilución y las muestras de sangre pueden ser extraídas y procesadas con seguridad.

De lo contrario, las determinaciones serológicas deberán realizarse en muestras de sangre previas a la transfusión o bien el potencial donante deberá rechazarse.



Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

4° Piso - Av. Italia s/n - C.P. 11600

Montevideo - Uruguay

Teléfonos (598 2) 4872815

Fax: (598 2) 4872815

Email: contacto@indt.edu.uy - procura@indt.edu.uy

www.indt.edu.uy