

R. 26921

1051145

T.D.
L/85

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**"UTILIDAD DE LAS TROPONINAS CARDIACAS EN LA SANGRE DEL
DONANTE COMO PREDICTORES DE MUERTE POR FALLO PRECOZ
DEL INJERTO EN EL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE CARDIACO"**

Trabajo de investigación clínica para optar al grado de Doctor,
realizado por José Eduardo López Haldón.

Sevilla, 1997

R. 26.921 LBS 1051145

S TD L/85

LIBRO DE REGISTRO DE LA
SECRETARÍA DE ESTADO DE ECONOMÍA Y HACIENDA

Sevilla, 158 del Libro

10 OCT. 1997

El Jefe del Registro de Testes,
Alvaro de Pineda

D. ANGEL MARTINEZ MARTINEZ, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, D. ANTONIO ORDOÑEZ FERNANDEZ, profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla y D. JOSE LUIS SERRERA CONTRERAS, doctor en Medicina y Cirugía

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación "Utilidad de las troponinas cardíacas en la sangre del donante como predictores de muerte por fallo precoz del injerto en el receptor de un trasplante cardíaco", ha sido realizado bajo su dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. José Eduardo López Haldón, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente certificación en Sevilla a 17 de Septiembre de 1997.

Fdo: Prof. Angel Martínez Martínez



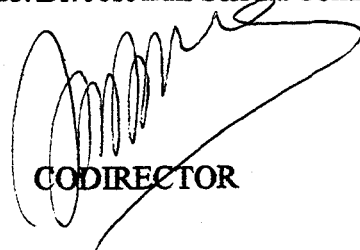
DIRECTOR

Fdo: Prof. Antonio Ordóñez Fernández



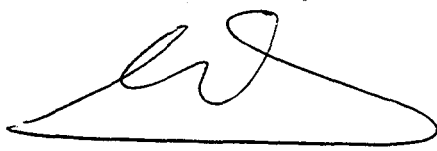
CODIRECTOR

Fdo: Dr. José Luis Serrera Contreras



CODIRECTOR

Fdo: José Eduardo López Haldón



DOCTORANDO

A mi mujer,

a mi hijo,

a mis padres.

Agradecimientos

Por t3pico que parezca esta apartado en cualquier tesis, quiero mostrar mi m3s sincera gratitud a las personas que han hecho posible la consecuci3n de este trabajo.

En primer lugar quiero agradecer al Profesor D. Angel Mart3nez Mart3nez su tarea como director de la presente tesis, su ayuda en la aportaci3n de conocimientos e ideas y sobre todo su labor diaria en el campo del trasplante y la insuficiencia card3aca, sin lo cual hubiera sido imposible realizar este trabajo.

Al Profesor D. Antonio Ord3n3ez Fern3ndez quisiera manifestarle mi agradecimiento por su direcci3n sobre los aspectos quir3rgicos de la donaci3n y el trasplante card3aco, campo en el que posee gran experiencia no s3lo cl3nica, sino tambi3n experimental. Junto con el Profesor D. Angel Mart3nez puso en marcha el Programa de Trasplante Card3aco del Hospital Universitario Virgen del Roc3o, gracias a lo cual la presente tesis es una realidad.

Al Dr. D. Jos3 Luis Serrera Contreras, Jefe del Departamento de Bioqu3mica del Hospital Universitario Virgen del Roc3o, deseo mostrarle mi gratitud por su inestimable ayuda y direcci3n en el aspecto bioqu3mico de esta tesis, as3 como por su incondicional cesi3n de todos los medios necesarios para las determinaciones de laboratorio.

Con los tres directores de esta tesis me une una amistad que seguro ha facilitado este trabajo.

Quiero tambi3n dar las gracias a Julio Marqu3s As3n y a Jos3 Manuel Jim3nez Hoyuela, m3dico residente de Bioqu3mica y m3dico nuclear respectivamente, que emplearon su tiempo y paciencia para el an3lisis de las determinaciones de laboratorio.

A mi mujer quisiera agradecerle el cari3o y la comprensi3n con que me ha soportado en estos d3as, as3 como su ayuda para crearme el ambiente de trabajo m3s favorable.

A mis padres, porque ellos me dieron todos los medios para que hoy me encuentre escribiendo estos renglones.

INDICE

Abreviaturas.....	1
Introducción.....	2
El trasplante cardíaco: evolución histórica e importancia en nuestros días.....	3
Problemas actuales en el trasplante cardíaco: la escasez de donaciones.....	6
¿Quién es el donante?: la muerte cerebral.....	10
Perspectiva histórica y concepto de muerte cerebral.....	11
Diagnóstico de muerte cerebral.....	15
La patogenia de la muerte cerebral y el modelo experimental.....	17
Epidemiología de la muerte cerebral.....	18
Alteraciones extracraneales inducidas por la muerte cerebral.....	19
Alteraciones endocrinometabólicas.....	20
Catecolaminas.....	21
Diabetes insípida.....	24
Hipotiroidismo.....	25
ACTH y cortisol.....	27
Otras hormonas adenohipofisarias.....	27
Insulina y glucagón.....	28
Alteraciones hemodinámicas.....	29
El fallo precoz del injerto en el receptor de un trasplante cardíaco.....	34
Nuevos marcadores de daño miocárdico: las troponinas cardíacas.....	36
Justificación del trabajo.....	38
Objetivos.....	41
Material y métodos.....	43
Pacientes.....	44
Determinaciones bioquímicas.....	50

Análisis estadístico.....	51
Resultados.....	52
Variables del donante.....	53
Variables del receptor.....	63
Variables del procedimiento del trasplante.....	66
Relación entre fallo precoz del injerto y variables del donante, receptor y procedimiento.....	67
Discusión.....	72
Daño miocárdico en la muerte cerebral.....	73
Hipotiroidismo en la muerte cerebral.....	75
Relación entre hipotiroidismo y daño miocárdico en el donante.....	79
Relación entre daño miocárdico en el donante y fallo precoz del injerto en el receptor.....	80
Implicaciones del daño miocárdico del donante en el antes y después del trasplante.....	81
Posibles causas del daño y la disfunción del miocardio del donante.....	83
Conclusiones.....	89
Bibliografía.....	91

Abreviaturas:

ADH: hormona antidiurética.

CPK: creatinfosfoquinasa.

ECA: enzima convertora de angiotensina.

ELISA: enzima inmunoanálisis.

FE: fracción de eyección.

FPI: fallo precoz del injerto.

GH: hormona del crecimiento.

MBa: actividad enzimática de la fracción MB.

MBm: masa de la fracción MB.

NYHA: New York Heart Association.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

TnI: troponina I cardíaca.

TnT: troponina T cardíaca.

TSH: hormona tiroestimulante.

Introducción

EL TRASPLANTE CARDIACO: EVOLUCION HISTORICA E IMPORTANCIA EN NUESTROS DIAS

La insuficiencia cardíaca es un síndrome que afecta al 1% de la población según los registros americanos¹. En base a esto, y teniendo en cuenta que no disponemos de estudios epidemiológicos en nuestro país, en España pudieran estar afectados por este padecimiento unos 400.000 habitantes. A este valor absoluto se añade el hecho de que la insuficiencia cardíaca tiene mal pronóstico. En el estudio Framingham², a los 6 años de establecido el diagnóstico habían muerto un 82% de los varones y un 67% de las mujeres. La mortalidad depende de forma clara del grado de insuficiencia cardíaca, de manera que en la insuficiencia cardíaca de grado IV existe un 50% de mortalidad anual³. Una agravante más hace que la insuficiencia cardíaca suponga un grave problema de salud pública, y es el hecho de que estamos asistiendo a un aumento de la prevalencia y del número de hospitalizaciones por este síndrome⁴.

Durante muchos años la digital y los diuréticos supusieron las únicas armas terapéuticas para esta enfermedad. Posteriormente se añadieron los vasodilatadores. Sin embargo, no es hasta 1986 cuando se informa por primera vez del beneficio que para la supervivencia tiene el empleo de un tratamiento para la insuficiencia cardíaca. Se trataba del uso combinado de hidralazina y dinitrato de isosorbida⁵. En los años siguientes se publican varios estudios multicéntricos que confirman que el empleo de vasodilatadores, concretamente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), prolonga la supervivencia⁶⁻⁹. Sin embargo, pese a la mejoría estadística de la supervivencia en los pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la mortalidad sigue siendo muy alta. Por poner un ejemplo, en el estudio CONSENSUS⁶, pese a una reducción del riesgo de muerte en un 40%, la mortalidad fue nada menos que del 26% en el grupo tratado en un seguimiento medio de sólo 6 meses. Esta mortalidad es muy similar a la que tiene el cáncer en la población general².

Al problema de la supervivencia se suma el de la calidad de vida. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presentan una limitación importante para llevar a cabo una vida normal, debido a la dificultad para desarrollar cualquier tipo de actividad, a la disnea nocturna, a los ingresos repetidos, etc. Son muchos los pacientes que pese a estar tratados con todo el

arsenal medicamentoso actualmente disponible siguen mostrando síntomas incapacitantes derivados de su enfermedad.

En definitiva, aunque se ha conseguido avanzar en la mejoría de la morbimortalidad de los sujetos con insuficiencia cardíaca, existe aún un considerable número de pacientes, muchos de ellos jóvenes, que presentan una mala calidad de vida e incluso están destinados a morir en un corto plazo de tiempo. La Medicina es capaz hoy día de ofrecer a estos pacientes una modalidad terapéutica que consigue prolongar la vida y mejorarla cualitativamente: el trasplante cardíaco.

El trasplante cardíaco es actualmente un tratamiento bien consolidado y aceptado para la insuficiencia cardíaca en estado avanzado. Para llegar a ello se tuvieron que salvar múltiples escollos. El primero fue el de definir la técnica quirúrgica. Fue Alexis Carrel¹⁰ quien, a principios de siglo, describió y realizó por primera vez un trasplante cardíaco. Lo hizo mediante experimentación animal y se trataba de un trasplante heterotópico del corazón donado en el cuello de un perro. En la década de los 50 el ruso Demikhov¹¹ realizó también en perros un trasplante heterotópico, pero esta vez intratorácico y excluyendo el corazón del receptor, de manera que el corazón donado asumía todo el trabajo circulatorio. En 1960 Lower y Shumway¹² describieron en el modelo canino la técnica quirúrgica del trasplante cardíaco ortotópico que hoy día se utiliza en humanos. Esta técnica consiste en conservar las porciones más posteriores de las aurículas del receptor, donde drenan las venas, para allí suturar las aurículas del donante.

Era necesario también disponer del soporte circulatorio durante la cirugía, es decir de la circulación extracorpórea. Fue Gibbon¹³ en 1937 el pionero en su descripción para el tratamiento del embolismo pulmonar masivo. El mismo autor¹⁴ en 1953 utilizó por primera vez una bomba de oxigenación para la cirugía cardíaca, se trataba de la corrección de un defecto interauricular. En 1955 Kirklin¹⁵ publicó ocho casos de cirugía cardíaca correctora en la Clínica Mayo, momento a partir del cual se extendió el uso de la circulación extracorpórea.

El primer trasplante cardíaco humano fue realizado en el año 1967 por el Dr. Barnard en Sudáfrica¹⁶. Este hecho despertó un gran entusiasmo inicial, de manera que muchos centros

comenzaron en los años siguientes a adherirse a la realización de este procedimiento. Sin embargo la supervivencia de los pacientes trasplantados estaba muy limitada, debido a que fallecían como consecuencia de infecciones oportunistas o de rechazo agudo del injerto. Por este motivo, en la década de los 70, la mayoría de los centros trasplantadores abandonaron la práctica del trasplante cardíaco. Este nuevo problema iba a resolverse en gran medida con la introducción en 1980 de la ciclosporina como pilar fundamental de la inmunosupresión¹⁷. Gracias a ello el trasplante cardíaco comenzó a experimentar lo que fue su verdadera y definitiva expansión, con un crecimiento exponencial del número de centros que lo llevan a cabo y del número de procedimientos realizados por año. De esta manera se ha hecho posible disponer de un tratamiento que cambia radicalmente la historia natural tan demoledora de la insuficiencia cardíaca, ya que con el trasplante ofrecemos a estos enfermos una supervivencia alrededor del 75% en el primer año y de casi el 60% a los 10 años^{18,19}. Estas cifras son sorprendentes si las comparamos con la limitada sobrevida que son capaces de ofrecer los inhibidores de la ECA en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

PROBLEMAS ACTUALES EN EL TRASPLANTE CARDIACO: LA ESCASEZ DE DONACIONES

Actualmente el trasplante cardíaco se enfrenta a grandes problemas pendientes de resolver, como son el perfeccionamiento en la terapia inmunosupresora, el descubrimiento de técnicas diagnósticas para el rechazo que eviten la realización repetida de biopsias endomiocárdicas, el evitar el daño causado por la isquemia del injerto durante su traslado y por la reperfusión, el conocer la causa y prevenir la enfermedad vascular del injerto, la cual limita la vida del receptor a medio-largo plazo, etc. Sin embargo, ninguna de estas dificultades es comparable con el hecho que supone actualmente el mayor de los escollos en la práctica del trasplante cardíaco: la imposibilidad de ofrecer un órgano a muchos enfermos que lo necesitan, debido al reducido número de donantes disponibles.

Esto es una realidad que comenzó a apreciarse cuando había transcurrido poco más de una década desde el inicio de la expansión de la técnica. En 1989 en Estados Unidos y en 1992 en España se inicia una meseta que perdura hasta nuestros días en lo que al número de trasplantes/año realizados se refiere^{18,19}. Ello supone que muchas personas mueren por no disponerse de las donaciones suficientes para cubrir la demanda que genera el síndrome de la insuficiencia cardíaca. Se ha calculado que entre 20.000 y 40.000 americanos con menos de 70 años podrían beneficiarse anualmente de un trasplante cardíaco, mientras que en este país sólo se practican 2.000 trasplantes anuales²⁰. Ello conduce a que más del 25% de los pacientes en lista de espera en este país fallecen cada año esperando un corazón. En definitiva, el trasplante cardíaco es un gran remedio que sufre de una escasa disponibilidad para aplicarlo debido al gran número de potenciales receptores frente a los pocos donantes.

¿Tiene alguna solución este problema? ¿Hacia dónde deben ir encaminados los esfuerzos? Lo que es evidente es que, a diferencia del resto de los tratamientos en Medicina, este no es un problema que se pueda solucionar únicamente con dinero e investigación, sino que es mucho más complejo. Aunque el trasplante de órganos salva muchas vidas, no existe una concienciación social plena y una solidaridad que permita el aprovechamiento de la mayoría de los candidatos a donación. El trasplante está indefectiblemente unido a la donación, sin embargo,

la atención prestada a esta última es ridícula en comparación con lo primero. Como muestra valga el hecho de que sólo un 2% de los abstracts presentados en el Congreso de la Sociedad Internacional de Trasplante de Organos de 1992 en París versaron sobre temas relacionados con la donación²¹. El trasplante es el único tratamiento que precisa de la muerte de otro ser para ser llevado a cabo. Esto supone que su práctica se encuentra absolutamente impregnada de consideraciones éticas, religiosas e incluso filosóficas. Supone, por tanto, un acto de generosidad excepcional. Sin embargo, no faltan opiniones contrarias, que consideran peligroso el que se disponga de los órganos de una persona para continuar la vida de otra. Estas voces argumentan sobre: el riesgo de expandir de forma arbitraria el criterio para el diagnóstico de muerte cerebral, el campo propicio para el comercio de órganos y la desigualdad e injusticia en el reparto de injertos entre los pacientes que esperan un trasplante²². Es evidente pues que se trata de un problema cuya dimensión fundamental es la social, encontrándose la médica en un segundo plano.

Para resolver la escasa disponibilidad de corazones a trasplantar, la primera idea que surge en la mente de cualquiera es la de intentar aumentar el número de donaciones. La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) es el organismo encargado en nuestro país, de concienciar a la población para que exista una sensibilización hacia la donación de órganos. En España el número de donaciones de órganos se ha incrementado en un 75% en los últimos años, pasando de 14 donaciones por millón de habitantes en 1989 a 25 en 1994, lo que supone la mayor tasa de donación de los países de nuestro entorno²³. Aunque todos los esfuerzos son pocos para convencer a la población de la necesidad de donar los órganos, aumentando aún más el número de donaciones no conseguiríamos nunca poder ofertar el número de injertos necesarios para todos los enfermos que lo necesitan.

Se han buscado y se sigue investigando sobre otras alternativas que eviten el hecho de tener que depender del fallecimiento de una persona en unas circunstancias muy concretas para poder resolver el problema a un paciente en insuficiencia cardíaca. Muchas esperanzas están depositadas en el xenotrasplante, es decir, el trasplante entre especies distintas, el cual permitiría disponer de cuantos corazones fuesen necesarios. En el xenotrasplante todo se mueve actualmente en el campo experimental. El trasplante entre especies concordantes y

estrechamente relacionadas ha alcanzado en poco tiempo un estado muy avanzado de conocimiento, pero múltiples factores limitan su utilidad práctica hoy por hoy. Entre estos factores se encuentran: el reducido número de especies disponibles como donantes cardíacos adecuados para el ser humano, su pequeña superficie corporal en relación con el tamaño del hombre y la oposición de un sector de la sociedad argumentando razones éticas. Las especies animales que se han propuesto e investigado para su aprovechamiento como xenoinjertos son el primate y el cerdo. Junto a los problemas anteriormente mencionados se encuentra el rechazo hiperagudo, que aparece de forma casi indefectible cuando se trasplantan órganos entre dos especies animales dispares. Hoy día sabemos que dicho rechazo se debe a activación del complemento mediada por anticuerpos²⁴. Se está trabajando de manera intensa para superar este problema. En este sentido, entre otras cosas se han creado cerdos genéticamente tratados que expresan proteínas inhibitoras del complemento humano²⁵ y se han puesto en marcha métodos para la adsorción de anticuerpos o la inhibición de la interacción entre antígeno y anticuerpo²⁶. Además, el rechazo agudo es también un gran problema en el xenotrasplante, ya que parece actuar con mayor virulencia que en el alotrasplante. Kawauchi et al²⁷ demostraron en estudios animales que para conseguir una supervivencia mínima en el receptor, había que provocar un grado de inmunosupresión muy elevado, que incluía la esplenectomía junto a un régimen de drogas inmunosupresoras muy agresivo, de manera que el precio pagado en cuanto a mortalidad por infecciones era muy alto. Esta es la situación actual del xenotrasplante, un campo prometedor donde todo se mueve en el terreno experimental y donde no se conoce cuándo, si es que alguna vez ocurre, el xenotrasplante pasará al tener una aplicabilidad en humanos.

Otra alternativa al alotrasplante son los dispositivos de asistencia ventricular, más conocidos como corazón artificial. Dos tipos de sistemas han sido propuestos y estudiados: el corazón artificial total²⁸ y el dispositivo eléctrico de asistencia ventricular izquierda²⁹. Ambos están hoy día perfectamente disponibles para el uso clínico y tienen un papel absolutamente reconocido como puente al trasplante o en el tratamiento del shock cardiogénico postcardiotomía refractario a drogas y balón de contrapulsación aórtica. Sin embargo, no existe aún un sistema mecánico que tenga utilidad como tratamiento definitivo de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. El corazón artificial total supone la sustitución del corazón nativo por una bomba que suplanta ambos hemicardios. Este concepto se encuentra en una fase

mucho más experimental, ya que se trata de que un dispositivo artificial asuma la función total del corazón. La asistencia ventricular izquierda es un objetivo más real, que consiste en conectar en paralelo y sin prescindir del propio corazón una bomba que funciona como ventrículo izquierdo. Se conoce que en muchos de los candidatos a asistencia ventricular se puede prescindir de la suplantación del ventrículo derecho, y que mantener el propio ventrículo del paciente permite disponer de una reserva en el caso de fallo del dispositivo artificial. Existen fundamentalmente dos sistemas de asistencia ventricular izquierda bien testados y desarrollados: el HeartMate³⁰ (Thermo Cardiosystems, Inc. Woburn, MA, USA) y el Novacor³¹ (Novacor Division, Baxter Healthcare Corp. Oakland, CA, USA). Existen ya decenas de casos de pacientes que han sobrevivido hasta meses con estos dispositivos esperando la práctica del un trasplante, manteniendo una aceptable clase funcional y calidad de vida³¹. Sin embargo, la durabilidad de estos sistemas es limitada, fundamentalmente debido a problemas de biocompatibilidad, trombosis, infección, fuente de alimentación, etc., que hacen que hoy día la utilidad clínica de estos aparatos sea únicamente la de puente para un trasplante cardíaco.

Una tercera alternativa al trasplante es la cardiomioplastia, que consiste en envolver el ventrículo izquierdo por el músculo dorsal ancho y estimular sincrónicamente con el miocardio a dicho músculo esquelético, con la finalidad de aumentar la función de un ventrículo deteriorado. Varios autores han informado de los beneficios, incluso a medio y largo plazo, de esta técnica, como Jegaden et al³², Bellotti et al³³ y Magovern et al³⁴, que objetivan mejoría de parámetros hemodinámicos y Borghetti-Maio et al³⁵, que aprecian una mejoría en la clase funcional de sus enfermos. Sin embargo, la cardiomioplastia se encuentra a una gran distancia en cuanto a resultados de supervivencia respecto al trasplante³⁶. Junto a ello, otros inconvenientes son: que se ha descrito una gran incidencia de muerte súbita en los pacientes tratados de esta manera³⁶, que la presencia de incluso pequeños grados de fallo ventricular derecho ensombrece drásticamente el pronóstico tras la intervención³⁷, que existe un empeoramiento de la función diastólica debido a la rigidez de un ventrículo envuelto por otro músculo³⁸, y finalmente, que se sabe que el músculo dorsal ancho sufre una infiltración grasa tras la estimulación prolongada³⁹. A todo ello se suma el hecho de que se conoce que los pacientes en clase funcional IV se benefician poco en cuanto a supervivencia, siendo los enfermos en clase II y III los más agradecidos a este tratamiento⁴⁰. Sin embargo, mucho habría que debatir sobre

si está justificado el realizar un procedimiento con tan alta mortalidad en pacientes con este grado funcional.

¿QUIEN ES EL DONANTE?: LA MUERTE CEREBRAL

Puede que en un futuro no muy lejano se encuentre una solución definitiva al problema de la escasez de donantes. Mientras tanto, en el momento presente, en los trasplantes cardíacos que se llevan a cabo en nuestros hospitales, los esfuerzos han de ir encaminados hacia el cuidado de los potenciales donantes. De esta manera conseguiremos que el corazón a trasplantar llegue al receptor en unas buenas condiciones que le permitan soportar la cirugía y el postoperatorio inmediato.

¿Quién es el donante? Es importante conocer con precisión quién y qué situación vive el donante, con vistas a poder optimizar al máximo la oferta de órganos para donaciones. Para considerar un sujeto como donante son imprescindibles tres requisitos:

1. Que se encuentre en situación de muerte cerebral.
2. Que no presente ninguna contraindicación médica para la donación.
3. Que exista un consentimiento por parte de la familia para la donación.

Estos tres requisitos han de cumplirse en su totalidad y cronológicamente tal y como se han descrito. El no cumplimiento de uno de ellos hace imposible la donación.

PERSPECTIVA HISTORICA Y CONCEPTO DE MUERTE CEREBRAL

La muerte no es en realidad un término médico sino un concepto común de uso diario. Asimismo, como parte del binomio vida-muerte, es tema que ha ocupado y ocupa la atención de la Filosofía, la Religión, la Ley, etc. Los médicos hemos tenido desde siempre la necesidad de definir la muerte para precisar el diagnóstico del más terrible de los padecimientos: el de la pérdida de la vida. Esta tarea, aunque no fácil, no ha precisado de la premura de establecer el estado de muerto en un corto espacio de tiempo, sino que tradicionalmente el diagnóstico de muerte disponía del intervalo suficiente para que se produjesen signos inequívocos de la misma. Sin embargo, junto a la necesidad científico-academicista de intentar definir el momento exacto en el que se produce la muerte, hace unas décadas, con el advenimiento del trasplante de órganos de cadáver, surgió la necesidad práctica de determinar ese momento en el que la muerte se produce. Esta necesidad proviene del hecho sobradamente conocido de que la muerte, desde el momento en que se produce, conlleva el deterioro indefectible de los órganos, de manera que un diagnóstico tardío de la misma supondría la pérdida de cualquier oportunidad para trasplantar los órganos del cadáver. El primer problema en la búsqueda de ese momento crítico en el que la muerte se produce es el hecho de que la muerte es más un proceso que un evento concreto en el tiempo⁴¹. Una serie de cambios degenerativos ocurren en el organismo, generalmente después, aunque algunos previos, al cese irreversible de la circulación y la respiración. Este proceso de degeneración se extiende no sólo por días, sino por años hasta la desintegración del esqueleto. Debido a que estos cambios suceden de una manera cronológicamente más o menos definida, el querer establecer un momento exacto dentro de este proceso y llamarlo inicio del estado de muerto no es más que una arbitrariedad. Sin embargo, por las razones anteriormente referidas, necesitamos de una definición de dicho momento, que ha de ser veraz y útil. Veraz para no dar como muertos a sujetos que realmente no lo están, y útil para que los órganos del cadáver no porten un daño irreversible que los haga inservibles para la supuesta donación. Realmente la muerte supone el cese del funcionamiento de los distintos órganos y sistemas. Este cese va ocurriendo de forma escalonada y con uno u otro orden, según sea la causa de la muerte. Sin embargo, existen tres sistemas, cuyo cese total de función conlleva indefectiblemente al advenimiento de la muerte, a menos que el daño sea reversible o incompleto. Estos son el encéfalo, el corazón y el sistema respiratorio. No cabe duda de que la pérdida total de la función

del cerebro conlleva la muerte del organismo⁴², ya que no sólo es el órgano rector de las funciones superiores, sino también del control de la respiración y la regulación del aparato circulatorio. Se conoce que la destrucción del cerebro produce apnea y vasodilatación generalizada, y que pese al soporte agresivo de estas funciones perdidas, el corazón termina por detenerse a lo sumo en una o dos semanas⁴³. Por tanto, la clave está en reconocer los sujetos que se encuentran en estado de daño cerebral completo e irreversible, es decir, en estado de muerte cerebral. La definición precoz de esta situación, el soporte artificial ventilatorio y a veces el apoyo circulatorio de estos individuos es lo que permite la práctica del trasplante de órganos sólidos en nuestros días. Aun más, no sólo el concepto de muerte cerebral tiene una validez en el campo del trasplante, sino que es también importante definirlo dado que la perpetuación en situación de muerte cerebral más allá de un tiempo razonable carece de todo propósito tanto médico como deontológico, así como supone un gasto innecesario.

Cuando en 1967 el Dr. Barnard practicó el primer trasplante cardíaco, no estaba ni legal ni médicamente consolidada la definición de muerte cerebral¹⁶. Fue en el año 1970, cuando en el estado americano de Kansas se reconoció legalmente que la determinación de la muerte se podía hacer definiendo el estado de muerte cerebral⁴⁴. Posteriormente la Comisión de Estudios para los Problemas Éticos en Medicina e Investigación Biomédica de los Estados Unidos estableció un concepto uniforme de muerte: "Muerte es el individuo que presenta un cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias, o un cese irreversible de todas las funciones del cerebro, incluyendo el tronco". Sin embargo, esta definición no establecía los criterios para definir el estado de muerte cerebral. Estos fueron establecidos por primera vez en los llamados criterios de Harvard⁴⁵ (tabla 1). Aunque estos criterios establecían la muerte cerebral, la necesidad de 24 horas como período de verificación excluía en la mayoría de los casos la posibilidad de la donación debido al deterioro de los órganos. En 1980, the President's Commission Report de los Estados Unidos, estableció unos nuevos criterios donde el período de verificación se acortaba hasta 12 horas⁴⁶ (tabla 2). Este tiempo se ha ido acortando aún más, así, en nuestro país se exigen 6 horas desde el diagnóstico para confirmar la irreversibilidad del proceso.

Tabla 1. *Criterios de Harvard para la muerte cerebral*

Falta de respuesta para el estímulo más doloroso.

Ausencia de movimiento o respiración espontánea durante 3 minutos de desconexión del respirador.

Ausencia de reflejos de los nervios craneales o tronco del encéfalo.

Electroencefalograma plano durante al menos 10 minutos y de calidad técnica adecuada (no obligatorio, valor confirmatorio).

Todos las pruebas deben ser confirmadas 24 horas más tarde, sin que hayan cambiado.

Ausencia de evidencia de hipotermia (<32,2 °C) o depresores del sistema nervioso central.

JAMA 1968; 205: 337.

Tabla 2. *Criterios de la President's Commission para la determinación de muerte cerebral y cardiopulmonar*

Muerte neurológica

Coma profundo con falta de receptividad y respuesta.

No respiración espontánea.

Ausencia de funciones del tronco del encéfalo: pupilar fotomotor, oculocefálico, oculovestibular, orofaríngeo, respiratorio y corneal.

Ausencia de factores metabólicos agravantes: sobredosis de drogas, alteraciones electrolíticas, alteraciones ácido-base o del metabolismo de la glucosa, hipotermia ($<32,2$ °C), shock.

Irreversibilidad: etiología establecida, recuperación descartada, persistencia en los exámenes repetidos.

Muerte cardiopulmonar

Cese irreversible de las funciones circulatoria y respiratoria.

JAMA 1981; 246: 2184.

DIAGNOSTICO DE MUERTE CEREBRAL

El sujeto en muerte cerebral que es donante potencial, es un paciente que ha sufrido una agresión intracraneal aguda y grave, y que se encuentra en una unidad de cuidados intensivos. Este individuo está sometido a ventilación mecánica, presenta una vía venosa central canalizada para la administración de sueros y medicación, así como para medición de presión venosa central, una sonda vesical de Folley para cuantificar la diuresis y en ocasiones métodos invasivos de monitorización hemodinámica, como un catéter de flotación en pulmonar y un catéter arterial para medir presión arterial.

De manera resumida existen cuatro pasos que se han de cumplir para la realización del diagnóstico de muerte cerebral. Estos son:

1. Prueba de una causa suficiente de daño cerebral extenso.
2. Exclusión de causas reversibles de coma.
3. Confirmación de que la conducción neuromuscular está intacta, para descartar causa periférica de falta de reflejos.
4. Confirmación de ausencia de reflejos del tronco del encéfalo.

Es importante que estos criterios se comprueben consecutivamente en el orden referido. Como prueba de daño cerebral extenso hoy día se utilizan los métodos de diagnóstico por la imagen, como la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética (RM). Si la causa de la muerte no ha sido un daño estructural macroscópico, sino funcional, como es el caso de la anoxia cerebral ocurrida tras ahogamiento o parada cardíaca, la historia y la ausencia de algún factor reversible permiten hacer el diagnóstico de daño anóxico-isquémico irreversible, que podrá necesitar en algún caso de alguna prueba complementaria de confirmación. Como segundo paso hay que excluir las causa de coma reversible, fundamentalmente el coma metabólico y la intoxicación por ciertas drogas depresoras del sistema nervioso central. También

hay que descartar la existencia de procesos que afecten la unión neuromuscular como drogas bloqueantes neuromusculares, tétanos o botulismo. En caso de duda un estimulador nervioso periférico puede ser útil para comprobar la respuesta muscular. Por último, la exploración de la ausencia de reflejos del tronco cerebral nos permitirá establecer el diagnóstico de muerte cerebral. Estos reflejos son la respuesta pupilar a la luz, el reflejo corneal, el reflejo oculocefálico (reflejo Doll), el reflejo oculovestibular, el reflejo nauseoso y el tusígeno. Tras ellos, y como último paso, hay que practicar el test de apnea. Este test consiste en apreciar la falta de movimientos respiratorios espontáneos tras desconectar temporalmente al sujeto de la ventilación mecánica. Dicho test hay que practicarlo cuidadosamente, pues una desconexión prolongada puede dar lugar a una hipoxia severa que conduzca al daño irreversible de los órganos a trasplantar. Por ello se utiliza como guía la $p\text{CO}_2$, parámetro cuya elevación provocaría en el caso de que el sujeto no esté en muerte cerebral, la realización de movimientos respiratorios, sin necesidad de alcanzar una caída significativa de la $p\text{O}_2$.

En nuestro país el Parlamento aprobó en 1979 la ley en la que se establecía el concepto legal de muerte cerebral, el cual no difiere mucho de lo considerado en EEUU y los países de la Europa Occidental⁴⁷. En esta ley la muerte cerebral es descrita como: "La pérdida total e irreversible de las funciones del cerebro". Se exige que esta muerte debe ser certificada por 3 médicos absolutamente independientes del equipo de trasplante. Deben existir los signos clínicos de muerte cerebral ya referidos, comprobando que dichos signos no sean debidos a una situación de hipotermia coma metabólico o por drogas depresoras del sistema nervioso central. En nuestro país, junto a los signos clínicos se exige la realización de 2 electroencefalogramas planos de al menos media hora de duración y separados en el tiempo al menos 6 horas. Los órganos son extraídos siempre después del consentimiento familiar.

LA PATOGENIA DE LA MUERTE CEREBRAL Y EL MODELO EXPERIMENTAL

La muerte de las células encefálicas puede ocurrir por múltiples causas: anóxica, infecciosa, tóxica, degenerativa, etc. Asimismo puede ser un proceso largo o por el contrario de corta evolución. El tipo de muerte cerebral que se aprecia en los donantes de órganos sólidos posee unas características muy peculiares. Su cronopatología es aguda, sucediendo en cuestión de horas o a lo sumo días. En cuanto a la causa, es la anoxia del parénquima encefálico lo que ocasiona la muerte del mismo. Esta anoxia puede venir ocasionada por 2 mecanismos diferentes:

1. El aumento de la presión intracraneal. La hipertensión intracraneal puede llegar a superar la presión arterial media, de forma que la perfusión arterial del encéfalo se vea anulada. Este es con diferencia el mecanismo más común de muerte cerebral en los donantes. Los procesos que provocan hipertensión intracraneal son fundamentalmente dos: la hemorragia intracraneal y el traumatismo craneoencefálico. Existe un tercer mecanismo menos frecuente en los donantes, que es la existencia de un tumor intracraneal. El cráneo del sujeto adulto es un receptáculo inextensible, donde el acúmulo de sangre en su interior o el edema e inflamación del parénquima que contiene dan lugar a un aumento de la presión interna a través de un compromiso de espacio, ya que no existe la posibilidad de expansión. Se conoce como presión de perfusión cerebral a la diferencia entre la presión arterial sistémica media y la presión intracraneal. La muerte cerebral probablemente ocurra unos instantes después del cruce de la presión intracraneal con la presión arterial media. La velocidad con que se alcanza este nivel de presión intracraneal dependerá de la rapidez del aumento del contenido dentro del cráneo, y esto a su vez depende de la velocidad y cuantía del sangrado en el caso de la hemorragia y de la magnitud del golpe y el consiguiente edema y sangrado en el caso del traumatismo craneal.

2. La hipoxemia. Esta situación viene dada ya sea por una parada cardíaca recuperada o bien por causas respiratorias. Entre las segundas cabe mencionar el ahogamiento, la inhalación de humos, el estrangulamiento, etc. En este caso, el encéfalo es un órgano más que participa de una anoxia sistémica, pero que por su condición y características sufre la muerte de manera más precoz que el resto de los órganos. Si la causa que provocó la hipoxemia es revertida en un

momento crítico, puede ocurrir que se haya provocado un daño cerebral irreversible, encontrándose preservados el resto de los órganos. Este mecanismo de muerte cerebral supone sólo un pequeño porcentaje de los donantes para trasplante cardíaco.

Para el diagnóstico de muerte cerebral se podría utilizar una validación anatomopatológica, pero ello no sería práctico ni en el marco experimental, ni mucho menos en el clínico. Existen técnicas diagnósticas que permiten objetivar la ausencia de flujo cerebral que se produce en la etiología más frecuente de muerte cerebral, que es la provocada por hipertensión intracraneal. Estas técnicas son la angiografía cerebral y la escintigrafía cerebral. Generalmente su práctica no es necesaria, salvo necesidad de aclarar el diagnóstico en situaciones dudosas. Una manera indirecta de apreciar la muerte encefálica es a través de la comprobación de la ausencia de actividad eléctrica mediante electroencefalografía.

Gran parte de lo que hoy sabemos sobre la muerte cerebral proviene de la experimentación animal. Un modelo experimental ha de reproducir de la forma más fidedigna la situación clínica. Por ello, la mayoría de los estudios experimentales animales han provocado la muerte cerebral a través de aumentar la presión intracraneal, dado que como se ha señalado éste es el mecanismo más frecuente por el que este tipo de muerte se produce en los donantes. Para ello generalmente se introduce a través de un trépano craneal un catéter con balón en la punta, el cual, una vez ubicado en el espacio epidural o subdural se infla hasta hacer la presión de perfusión cerebral igual o menor que cero, lo cual es fácil de saber monitorizando la presión arterial sistémica y la presión intracraneal⁴⁸. El momento en el que se cruzan estas dos presiones es considerado como el inicio de la situación de muerte cerebral.

EPIDEMIOLOGIA DE LA MUERTE CEREBRAL

Disponemos de algunos estudios epidemiológicos que nos dan una idea de la frecuencia, las etiologías y la tasa de donaciones que posee la muerte cerebral en España. El estudio mejor

diseñado es el de la comunidad de Madrid⁴⁹. En este estudio se objetivó que en un período de 3 años desde el 1991, un 2% de las muertes hospitalarias y un 14% de las muertes en unidades de cuidados intensivos son muertes cerebrales. En esos 3 años se registraron 855 muertes cerebrales en los 14 hospitales estudiados. De ellas un 64% eran hombres. Las causas de muerte cerebral fueron: accidente cerebrovascular un 44%, traumatismo craneoencefálico el 40%, anoxia cerebral un 11%, tumor cerebral el 4% y miscelánea un 1%. Es importante destacar el perfil distinto de los dos tipos de muertos cerebrales que con más frecuencia son donantes cardíacos: el fallecido por traumatismo craneoencefálico y el que lo hace por accidente cerebrovascular. Mientras que en el caso del primero el 76% eran hombres y la edad media era 30 años, en el segundo grupo los varones constituyeron un número menor (57%), mientras que la edad media era más elevada (49 años). De los 855 muertos cerebrales la mitad (48%) fueron utilizados como donantes de órganos, lo que supone una tasa de 28 donantes por millón de habitante al año. Las razones para la no donación fueron: contraindicaciones médicas (24%), rechazo familiar (17%), parada cardíaca tras la instauración de la muerte cerebral (9%) y otras (2%). La causa más frecuente de contraindicación médica fue la sepsis, como cabe esperar en pacientes con canulación vascular, intubación endotraqueal, sondaje vesical, etc. Como conclusión práctica de estos datos se desprende el hecho de que hay que practicar un cuidado extremo de los sujetos en muerte cerebral para evitar su infección. Asimismo hay que potenciar las campañas de concienciación social y formar adecuadamente a los médicos que se entrevistan con los familiares del sujeto en situación de muerte cerebral para así ampliar la tasa de donaciones.

ALTERACIONES EXTRACRANEALES INDUCIDAS POR LA MUERTE CEREBRAL

La muerte cerebral no es ni mucho menos una situación donde únicamente el encéfalo del potencial donante se encuentra en un estado de daño irreversible. Por el contrario, la muerte cerebral provoca numerosas e importantes alteraciones en distintos órganos y sistemas del sujeto

que la padece. Algunas de estas alteraciones son exclusivas del sujeto en muerte cerebral y otras se aprecian también en pacientes con enfermedades graves o con daño cerebral sin necesidad de que éste sea irreversible. En muchos de los casos no se conoce completamente través de qué mecanismos la muerte cerebral llega a provocar tales alteraciones. Lo que sí se sabe es que al menos algunos de estos trastornos pueden llegar a deteriorar los órganos del sujeto que se encuentra en muerte cerebral, conduciendo a la inutilidad de los mismos para el trasplante. Las alteraciones que provoca la muerte cerebral en el sujeto que la padece se pueden agrupar fundamentalmente en dos categorías: alteraciones endocrinometabólicas y alteraciones hemodinámicas.

ALTERACIONES ENDOCRINOMETABOLICAS

El problema de las alteraciones hormonales siguiendo a la muerte cerebral es algo ya conocido desde hace tiempo, tanto desde un punto de vista experimental como en humanos. Sin embargo, existe cierta disparidad entre la información obtenida de los estudios experimentales, cuando se compara con la extraída de los estudios clínicos en humanos. Esto no es de extrañar si tenemos en cuenta la manera controlada en la que se estudia la muerte cerebral en los animales, con un mecanismo uniforme de producción de la misma, un momento más o menos bien definido en el que ésta ocurre y unas mediciones antes y, de forma seriada, después de la muerte cerebral. En los estudios en humanos nos encontramos con problemas éticos, escaso número de sujetos disponibles, una variedad de mecanismos etiológicos y una dificultad para establecer el momento en el que la muerte cerebral ocurre.

Las alteraciones hormonales se pueden dividir en dos tipos según su mecanismo de producción:

1. Las asociadas con la tormenta autonómica que se produce inmediatamente tras el advenimiento de la muerte cerebral.

2. Las asociadas con la disfunción del sistema hipotálamo-hipofisario.

Catecolaminas

Son varios los estudios experimentales que demuestran que en los primeros minutos que suceden a la inducción de la muerte cerebral existe un incremento dramático en las concentraciones plasmáticas de adrenalina, noradrenalina y dopamina. La elevación de catecolaminas en sangre como respuesta a la hipertensión intracraneal fue descrita por primera vez ya en el año 1968 en un trabajo experimental realizado por Graf y Rossi⁵⁰. El grupo de Novitzky y colaboradores ha sido uno de los que más han indagado e investigado en el campo de las alteraciones que la muerte cerebral provoca en el sujeto que la padece, así como en las repercusiones que ello puede tener en el receptor de un trasplante cardíaco. Estos autores, utilizando como animal de experimentación el Chacma baboon⁵¹, un tipo de primate, objetivaron que a los 5 minutos de inducir la muerte cerebral se producía una elevación de adrenalina 11 veces por encima de los valores basales, la noradrenalina se elevaba 3 veces y la dopamina 2. Esta respuesta se ha denominado "tormenta catecolaminérgica" y probablemente sea la alteración hormonal que se ha desencadenado de manera más uniforme y repetitiva en los distintos estudios experimentales sobre muerte cerebral.

Van Loon et al⁵² correlacionaron en perros el aumento de catecolaminas en sangre con la elevación de la presión intracraneal y con la presión cerebral de perfusión. Mediante un inflado progresivo de un balón en el espacio epidural y la monitorización continua de los niveles plasmáticos de catecolaminas, encontraron que estas hormonas comenzaban a elevarse ya con presiones de perfusión cerebral positivas, en el rango de 20-30 mmHg, alcanzando el pico plasmático justamente después del momento de la muerte cerebral, es decir, cuando la presión de perfusión cerebral era ≤ 0 mmHg. Comparado con un grupo control, la adrenalina y noradrenalina se incrementaban 286 y 78 veces respectivamente.

Shivalkar et al⁵³ desarrollaron un trabajo experimental con perros donde mediante una

metodología muy precisa y bien diseñada relacionaron el perfil de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la presión intracraneal y el momento de la muerte cerebral. Estos autores monitorizaron invasivamente la presión intracraneal, la presión arterial media y realizaron determinaciones seriadas repetitivas de catecolaminas. En su estudio distinguieron dos grupos según la manera de provocar la hipertensión intracraneal y, por tanto, de alcanzar la muerte cerebral. En el primero realizaron un aumento explosivo de la presión intracraneal mediante el relleno del balón epidural con bolos de suero salino. En el segundo el inflado era progresivo mediante una perfusión continua del balón, de manera que la presión intracraneal iba ascendiendo lenta y continuadamente. En el primer grupo se apreció una elevación de catecolaminas a los 60-120 segundos de cada bolo de suero administrado. El mayor pico de catecolaminas se apreció con aquél bolo que conseguía hacer llevar a la presión intracraneal por encima de la presión arterial media, que es el momento en el que cesa totalmente la perfusión arterial cerebral y, por tanto, se considera como el instante en el que se produce la muerte cerebral. Este pico de catecolaminas suponía un incremento de adrenalina de nada menos que 750 veces los valores basales y de noradrenalina de 400 veces. Posteriormente los niveles plasmáticos de catecolaminas iban progresivamente decreciendo hasta que a los 60 minutos de haber provocado la muerte cerebral eran extremadamente bajos. En el grupo de perros con aumento progresivo de la presión intracraneal, los autores apreciaron que hasta los 50 mmHg de presión intracraneal no existió aumento apreciable de catecolaminas. A partir de ese punto y hasta que la presión intracraneal superaba la presión arterial media, las catecolaminas iban incrementándose progresivamente hasta alcanzar un pico agudo a los pocos segundos del momento de la muerte cerebral. Sin embargo en este caso, el pico, aunque importante, era menos acusado que en el primer grupo de perros, de manera que la adrenalina se elevó 175 veces sobre sus valores basales y la noradrenalina lo hizo 40 veces. Al igual que en el primer grupo, los niveles de catecolaminas iban decreciendo progresivamente hasta alcanzar valores muy por debajo de los basales. En ninguno de los dos grupos se apreció elevación de la dopamina. Con este experimento los autores demostraron que la muerte cerebral no sólo provoca un aumento dramático de las catecolaminas en plasma, sino que los niveles alcanzados serán mayores cuanto más rápidamente se eleve la presión intracraneal. Esto aplicado a los humanos podría significar que aquél sujeto que sufre un gran traumatismo craneoencefálico con hemorragia y edema de rápida progresión presentaría un pico de catecolaminas mucho más

elevado que aquél individuo que sufriera muerte cerebral como consecuencia de una hemorragia intracraneal con sangrado lento y progresivo. Este aspecto no ha sido estudiado.

Chen et al⁵⁴, utilizando perros en su modelo experimental, demuestran que a los 15 minutos de provocar la muerte cerebral la adrenalina y noradrenalina se incrementan en un 700% y 100% respectivamente con relación a los valores basales. Estos autores, a diferencia del estudio previamente comentado, encuentran que existe un gran aumento de la dopamina en un 800% respecto a los valores basales. Este pico de dopamina no se alcanzó a los pocos minutos de la muerte cerebral, como es el caso de las otras dos hormonas, sino que los niveles de dopamina fueron elevándose progresivamente hasta alcanzar el máximo a los 45 minutos. No está claro el origen de las diferencias entre estos dos estudios ni la diferencia del comportamiento en el tiempo de la dopamina respecto a las otras catecolaminas. Finalmente, apreciaron que las concentraciones plasmáticas de adrenalina decrecen tras el pico descrito, pero quedando siempre elevadas por encima de los valores basales, argumentando que esto podría ser debido a la hormona procedente de la secreción por parte de la médula suprarrenal.

Muy escasos son los estudios que analizan en humanos los cambios en los niveles plasmáticos de catecolaminas que se producen en el marco de la muerte cerebral. Estos estudios carecen de una exactitud metodológica, debido fundamentalmente a la dificultad de precisar el momento exacto de la muerte cerebral. Powner et al⁵⁵ estudiaron los niveles de estas hormonas en 15 pacientes en situación de coma cerebral. De estos enfermos 9 ingresaron o desarrollaron durante su ingreso muerte cerebral. Sólo se dispuso de determinaciones antes y después del momento de la muerte cerebral en 1 paciente, en el cual se apreció el perfil de la elevación de catecolaminas observado en los estudios experimentales.

El origen de esta descarga de catecolaminas radica a nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas que inervan el corazón⁵⁶, aunque también pudiesen provenir en una menor fracción de la médula suprarrenal⁵⁷.

En definitiva, la muerte cerebral se acompaña de una suelta muy importante de catecolaminas que no cabe duda va a tener su repercusión hemodinámica en el sujeto que la

padece. Esta respuesta hemodinámica será analizada más adelante.

Diabetes insípida

Este es probablemente el déficit hormonal donde menos controversia existe en cuanto a su ocurrencia en el contexto de la muerte cerebral. Aun así se han comunicado diferentes incidencias de este síndrome, variando desde el 8,5% al 87%⁵⁸. La hormona antidiurética (ADH) es sintetizada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y transportada a la neurohipófisis a través del tracto supraóptico-hipofisario, de manera que se almacena en el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis). Dado que la ablación del tracto supraóptico-hipofisario o de la neurohipófisis da lugar únicamente a una diabetes insípida transitoria, se deduce que la muerte cerebral debe causar la diabetes insípida a través de un daño de los mismos núcleos donde la ADH se produce, ya que el déficit de esta hormona en esta situación es definitivo.

La ADH es el principal determinante de la excreción renal de agua. Actúa a través de la reabsorción de agua en los túbulos colectores corticales y medulares, al aumentar la permeabilidad de los mismos, de manera que se produce una orina concentrada e hiperosmolar. Si existe un déficit de esta hormona se produce una falta de reabsorción de agua, dando lugar a una gran excreción de orina hipoosmolar, que puede llegar a volúmenes superiores a 1 litro/hora. Esta masiva diuresis trae como consecuencia la hiperosmolaridad del plasma, con hipernatremia severa, hipokaliemia, hipomagnesemia, hipofosforemia e hipocalcemia. La alteración en el balance de agua provoca en el sujeto en muerte cerebral una hipovolemia importante, mientras que las alteraciones hidroelectrolíticas pueden ser el terreno propicio para la ocurrencia de arritmias cardíacas. La sospecha diagnóstica en el sujeto en muerte cerebral vendrá dada por la producción de excesiva orina apreciada en la monitorización horaria de la diuresis. Para confirmar el diagnóstico basta disponer de una natriuria baja (< 10 mmol/L) en presencia de una hipernatremia.

El tratamiento de este problema ha sido bien descrito y protocolizado por Scheinkestel et al⁵⁹. Los autores aconsejan inicialmente sustituir el volumen que se ha perdido en la diuresis a base de soluciones sin sodio. En ocasiones los requerimientos suelen ser de hasta 1000 ml/hora. Hay que ser muy cautos en no proporcionar como líquido únicamente soluciones glucosadas, ya que se puede llegar a inducir una hiperglucemia, en un sujeto ya de por sí con dificultades para el manejo de la glucosa, y esa hiperglucemia a su vez dará lugar a un aumento de la diuresis. Asimismo, el uso de grandes cantidades de líquidos puede ocasionar un agravamiento de la hipotermia que padece el sujeto en muerte cerebral. Por todo ello lo recomendable es utilizar agua estéril templada a través de una vía central, de manera que el riesgo de hemólisis prácticamente no existe. En el caso de que se mantengan unas diuresis por encima de 200 ml/hora hay que administrar ADH o análogos. La ADH no está exenta de efectos secundarios, fundamentalmente vasoconstricción, lo cual puede dañar órganos a trasplantar. Este problema se ha visto sensiblemente disminuido con el uso de la desmopresina, que posee mayor poder antidiurético que la ADH y una mucho menor potencia vasoconstrictora. Junto a ello la vida media de este análogo sintético es mayor que la de la ADH, con lo que se facilita su utilización. La desmopresina puede ser usada intravenosa o por vía nasal. La reposición hormonal permitirá reducir el gasto urinario y con ello pasar a la administración de soluciones glucosadas, siempre con monitorización de la glucemia, que en ocasiones precisará de insulina para su control.

Hipotiroidismo

Esta es uno de las alteraciones hormonales más controvertidas dentro de los desórdenes endocrinológicos que se aprecian en la muerte cerebral. El desacuerdo radica no tanto en la existencia de dicha alteración, la cual parece clara, sino en las repercusiones que ella tiene en el donante y en el beneficio que reporta el tratamiento sustitutivo.

Los primeros en demostrar la existencia de un hipotiroidismo asociado a la muerte cerebral fueron Novitzky y colaboradores⁵¹. Estos autores apreciaron que la muerte cerebral en

primates provocaba un descenso precoz y progresivo de triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), de manera que a la hora, los niveles plasmáticos de estas hormonas habían caído al 50%, y a las 16 horas eran indetectables. Asimismo, no se apreciaba ascenso de la hormona tiroestimulante hipofisaria (TSH). Este estado hipotiroideo ha sido confirmado por otros autores tanto en el campo experimental⁶⁰ como en humanos⁶¹⁻⁶⁷. La incidencia de déficit de hormona T_3 es variable según los estudios, aunque generalmente se encuentra por encima del 80% de los sujetos en muerte cerebral, llegando en algunos estudios al 100%. Sólo existe un trabajo, en el terreno experimental, que no objetiva este hipotiroidismo comentado⁵⁴. En dicho trabajo, los autores documentan un descenso de los niveles de hormonas tiroideas, pero sin llegar a alcanzar el rango de hipotiroidismo. Sin embargo, ello es una excepción a la regla demostrada por una extensa investigación. Por lo general, el perfil habitual del déficit tiroideo en los sujetos en muerte cerebral es el llamado síndrome de la enfermedad eutiroidea⁶⁸. Este síndrome consiste en una falta de conversión periférica de la T_4 en T_3 , por lo que la disfunción de la glándula tiroidea no es la causante del hipotiroidismo, sino que lo es la acción deficitaria de la enzima de yodinasas de los tejidos periféricos, siendo por esto el adjetivo de eutiroideo de este síndrome. Este síndrome no es único de la situación de muerte cerebral, sino que se aprecia en otras circunstancias provocadoras de estrés, como el bypass cardiopulmonar⁶⁹, el infarto agudo de miocardio⁷⁰, el shock hemorrágico⁷¹, la sepsis⁷² o el fallo cardíaco crónico severo⁷³. En todas estas situaciones, la T_4 producida en cantidades normales por la glándula tiroidea no se metaboliza a T_3 en los tejidos periféricos, con lo cual existe un hipotiroidismo, ya que la T_3 es la hormona metabólicamente activa. Por el contrario, la T_4 se metaboliza a T_3 reversa (rT_3) que no posee actividad metabólica. Ante esta situación de hipotiroidismo, en el marco de la muerte cerebral no suele existir una respuesta hipersecretora de TSH, debido a que existe un daño en la glándula hipofisaria. Por tanto, el perfil hormonal del síndrome de la enfermedad eutiroidea es el de una T_3 baja, T_4 normal y TSH normal. El por qué del síndrome eutiroideo no se conoce. Se podría interpretar de dos maneras bien distintas. Una de ellas sería el de un desorden que entre otros acompaña al estado de muerte cerebral, y que, por tanto, su corrección reportaría un beneficio sobre los órganos a trasplantar. Otra lectura podría ser la de una adaptación metabólica del organismo ante una situación de estrés, en la cual, a través del descenso de la T_3 , se reduce el catabolismo en la medida de lo posible, para minimizar el gasto energético. Este es uno de los puntos más discutidos en el manejo del donante de órganos, y que será tratado más ampliamente

en la discusión de este trabajo.

ACTH y cortisol

En un estudio experimental en perros, Chen et al⁵⁴ objetivaron que en todos los casos, la muerte cerebral se acompañaba de un descenso de hasta niveles indetectables en las concentraciones plasmáticas de cortisol. Del mismo modo, apreciaron que existía un descenso en los niveles de ACTH. Los autores concluyen que la isquemia hipofisaria causada por la hipertensión intracraneal conduce a un hipocortisolismo primario en los sujetos en situación de muerte cerebral.

Son muchos los trabajos que, por el contrario, no han encontrado un déficit significativo de cortisol tanto en la muerte cerebral humana como experimental. Mariot et al⁶⁶ sólo apreciaron que existía un hipocortisolismo en el 16% de 120 donantes estudiados. Powner et al⁷⁴ no objetivaron depleción de cortisol en ninguno de los 30 pacientes con daño cerebral estudiados. Howlett et al⁶¹ sólo encontraron 1 caso con niveles indetectables de esta hormona en su serie de 31 muertos cerebrales. Finalmente Gramm et al⁶⁴ no apreciaron alteraciones inducidas por la muerte cerebral en los niveles de cortisol y ACTH de los donantes de su serie.

Otras hormonas adenohipofisarias

La muerte cerebral afecta de manera muy variable a las hormonas de la hipófisis anterior. Ya se señaló que el descenso de la TSH no es la causa del hipotiroidismo que se suele apreciar en estos sujetos. Los tres tipos posibles de comportamiento se han informado en distintos trabajos: ausencia de modificación de la TSH⁶², descenso en un porcentaje variable de donantes^{63,65} e incluso ascenso, como es el caso del estudio de Gramm et al⁶⁴. Estos últimos autores aprecian en un grupo de 32 potenciales donantes que, tras la muerte cerebral, la TSH

sufría un incremento 12 veces por encima de su valor basal. Algo similar ocurrió con la hormona del crecimiento (GH), que se elevó 35 veces sobre sus valores previos. Los autores concluyen que la muerte cerebral no sólo no destruye la adenohipófisis, sino que ésta puede incluso responder aumentando la secreción de determinadas hormonas estimulantes. Howlett et al⁶¹ tampoco apreciaron descenso de GH, prolactina o gonadotrofinas en 31 muertos cerebrales.

Insulina y glucagón

Masson et al⁷⁵ estudiaron mediante histología e inmunohistoquímica el páncreas de 17 donantes, sin encontrar evidencia de ninguna deficiencia. Sin embargo, el sujeto en situación de muerte cerebral desarrolla hiperglucemia con bastante frecuencia. El origen de dicha hiperglucemia es probablemente multifactorial, fundamentalmente causada por la situación de estrés y las catecolaminas endógenas y exógenas. Al mismo tiempo, la reposición volémica con soluciones glucosadas también contribuye a este trastorno. La hiperglucemia aumenta la osmolaridad plasmática empeorando la hiperosmolaridad causada por la diabetes insípida, y favoreciendo la pérdida de agua y electrolitos a través de la diuresis.

Novitzky et al⁵¹ comunicaron que lo habitual en el sujeto en situación de muerte cerebral es la existencia de un déficit de insulina. Esto no ha sido corroborado por otros estudios. Chen et al⁵⁴, en su modelo experimental en perros, aprecian que la concentración de insulina aumenta al doble a los 15 minutos de producirse la muerte cerebral, para volver a niveles algo inferiores a los basales y después presentar un segundo aumento a partir de las 4 horas con niveles hasta más de 10 veces los basales. Respecto al glucagón documentan un pico precoz tras la muerte cerebral, con posterior caída de sus niveles plasmáticos. Powner et al⁷⁴ tampoco apreciaron el descenso de insulina referido por el grupo de Novitzky, y Huber et al⁶⁰ encuentran una conducta de la insulina y el glucagón tras la muerte cerebral concordante con los niveles plasmáticos de glucosa.

Desde un punto de vista práctico hay que evitar en el donante la sobrecarga de glucosa

proveniente de la reposición volémica, y tratar la hiperglucemia con insulina, que generalmente habrá que administrar por vía intravenosa.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS

La asociación entre daño o muerte cerebral y alteraciones hemodinámicas es conocida desde hace más de un siglo. En 1881 se describió en Alemania una elevación refleja de la presión arterial como consecuencia del aumento de la presión intracraneal⁷⁶. En 1901, Harvey Cushing observó que al inyectar suero salino en el espacio subaracnoideo se producía una respuesta de hipertensión arterial y bradicardia⁷⁷. Esta respuesta ha sido conocida desde entonces con el epónimo de reflejo de Cushing. Usando una metodología similar a la de Cushing, en el año 1967, Kramer y Tuynman⁷⁸ apreciaron que tras la inyección de suero salino en el espacio subaracnoideo de perros y gatos, y llevando la presión intracraneal hasta provocar un electroencefalograma plano, es decir, hasta provocar muerte cerebral, se producía una respuesta hipertensiva severa con presiones arteriales sistólicas incluso por encima de 300 mmHg. Esto se acompañaba también de taquicardia y alteraciones en el electrocardiograma consistentes en ensanchamiento del QRS, depresión del segmento ST, inversión de la onda T, extrasistolia ventricular frecuente y rachas de taquicardia ventricular. A los 8 minutos el pulso comenzaba a enlentecerse, la presión arterial caía, la presión venosa central se mantenía elevada y en muchos casos se producía la muerte del animal en fallo cardíaco, en ocasiones acompañado de edema pulmonar. Estos autores describieron perfectamente la secuencia habitual de eventos hemodinámicos que se aprecia en los sujetos en muerte cerebral. Esta secuencia consiste en una primera fase hiperdinámica, de escasos minutos de duración, que sucede inmediatamente tras el momento de la muerte cerebral, y una segunda fase en la que se establece de forma progresiva un deterioro hemodinámico que puede llevar a la muerte del sujeto. Mertes et al⁷⁹ cuantifican con exactitud la respuesta hiperdinámica que se produce tras la muerte cerebral, encontrando que, junto al ascenso de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, se produce un aumento de la presión venosa central, de la presión pulmonar enclavada, del gasto cardíaco, de la función sistólica del ventrículo izquierdo (cuantificada mediante la dP/dt), de las resistencias vasculares

sistémicas y pulmonares y del transporte y consumo de oxígeno. Shivalkar et al⁵³ en su estudio experimental en perros aprecian esta misma respuesta hiperdinámica, así como objetivan que tras esta fase la presión arterial media va descendiendo desde 206 mmHg tras la muerte cerebral a 65 mmHg una hora más tarde. Del mismo modo la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y el índice de función sistólica dP/dt descendieron hasta valores muy bajos tras su ascenso fugaz inicial. Este deterioro hemodinámico fue más acusado cuando la hipertensión intracraneal se alcanzaba de una manera brusca en lugar de progresiva. Estos autores, basándose en su propio experimento y en los trabajos de Schrader et al^{57,80} que estudian el flujo regional cerebral, establecen la cronología patogénica de la afectación del sistema nervioso central. Afirman que el incremento progresivo de la presión intracraneal en el espacio epidural supratentorial conduce a una isquemia cerebroespinal que comienza afectando al cerebro, para seguir hacia el puente, el bulbo y la médula espinal. Cuando existe isquemia únicamente del cerebro se aprecia una caída de la presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco, que se ha atribuido a una activación vagal inicial. A medida que la isquemia se extiende al puente del encéfalo existe una mezcla de estimulación vagal y simpática, que da lugar al conocido reflejo de Cushing consistente en hipertensión arterial y bradicardia. La afectación posterior del bulbo cerebral termina por dejar isquémico el núcleo del vago, por lo que desaparece la activación vagal y se sustituye la bradicardia por taquicardia. En este punto es cuando se cumplen los criterios clínicos por los que hoy día se considera el estado de muerte cerebral. Finalmente, si la isquemia progresa hacia la médula espinal se acaba produciendo una parálisis de las vías simpáticas espinales con posibilidad de que se produzca colapso cardiovascular.

Existe clara evidencia de que la respuesta hiperdinámica inicial está causada por la tormenta simpática que se desencadena por la muerte cerebral, tal y como demuestran los trabajos de Shivalkar et al⁵³ y Van Loon et al⁵². En el primero de ellos la magnitud del reflejo de Cushing se correlacionó de una manera directa con la elevación en plasma de catecolaminas. En el estudio de Van Loon y colaboradores la medición continua de catecolaminas permitió observar cómo el ascenso de la presión intracraneal discurría paralelo al incremento de las concentraciones de catecolaminas.

Lo que hoy día permanece sin resolver es la causa del deterioro hemodinámico que acaba

produciéndose en los sujetos en muerte cerebral. La experiencia clínica de las unidades de cuidados intensivos muestra que los pacientes con daño cerebral sufren con gran frecuencia de hipotensión que precisa habitualmente de apoyo inotrópico, y que a veces lleva a la muerte de estos individuos, los cuales generalmente no presentan antecedentes de enfermedad cardiovascular. En los sujetos en estado de muerte cerebral esta hipotensión es tremendamente frecuente, más, a medida que transcurre el tiempo desde que se produce la muerte del encéfalo. No cabe duda que existen factores causantes corregibles como la hipovolemia secundaria a la diabetes insípida, pero una vez rectificadas la depleción de volumen de los sujetos con déficit de ADH, el estado de colapso hemodinámico se mantiene en muchos casos. Se podría argumentar que la caída de la tensión arterial es secundaria a la disminución de las resistencias vasculares sistémicas como consecuencia de la pérdida de la regulación vasomotora secundaria al daño del sistema nervioso central⁵³. Sin embargo son varios los trabajos que demuestran que existe una disfunción contráctil de miocardio asociada a la muerte cerebral. Seiler et al⁸¹ estudiaron mediante ecocardiografía transtorácica los corazones de 40 donantes cardíacos. Encontraron que 27 de ellos (68%) presentaban trastornos de la contractilidad segmentaria, que en 9 casos eran de carácter severo. Vedrinne et al⁸² practicaron ecocardiografía transesofágica para cuantificar la función sistólica global en 34 donantes. En un 28% de ellos se documentó disfunción sistólica. Riou et al⁸³ midieron la función sistólica también mediante ecocardiograma transesofágico en 100 potenciales donantes. Estos autores apreciaron que existía una depresión moderada de la fracción de eyección (FE), entre 30% y 50%, en 25 donantes, y una depresión severa ($FE \leq 30\%$) en 14 donantes. Sin embargo la FE no es un buen índice para el cálculo de la contractilidad del ventrículo, ya que se encuentra influida por la pre y postcarga⁸⁴, ambas muy habitualmente muy distorsionadas en los sujetos en muerte cerebral. Por ello en este contexto, para cuantificar si existe realmente una disfunción contráctil asociada o provocada por la muerte cerebral, sería deseable utilizar otros índices no dependientes de las condiciones de carga, como son la relación presión-volumen en telesístole⁸⁵ o el trabajo sistólico precarga-reclutable.⁸⁶ Utilizando este último índice D'Amico et al⁸⁷ demuestran experimentalmente que la muerte cerebral deteriora la contractilidad del ventrículo izquierdo. Bittner et al⁸⁸, con el mismo parámetro, encuentran que la contractilidad del ventrículo izquierdo se ve reducida en un 25% y la del derecho en un 30% tras la muerte cerebral. Contradictoriamente, Huber et al⁸⁹, pese a apreciar un descenso de la tensión arterial, gasto cardíaco y dP/dt , no aprecian descenso de la contractilidad, medida en

este trabajo por medio de la relación presión-engrosamiento. Esta discrepancia pudiera deberse a que estos autores inducen la muerte cerebral en su modelo experimental de una manera distinta a lo habitualmente aceptado. En lugar de provocar una hipertensión intracraneal mediante el inflado de un balón epidural o subdural, combinan la infusión de suero en la cisterna magna, junto con la caída de la presión arterial ocluyendo el retorno venoso por la vena cava inferior de forma intermitente. Esto pudiese modificar la respuesta fisiopatogénica habitual y en definitiva crear otras condiciones distintas a la existentes en el modelo habitualmente usado. En humanos este tipo de estudios se ha prodigado poco, ya que el cálculo de este tipo de índices carga-independientes es difícil, ya que requieren habitualmente de técnicas cruentas para su medición, como ocasionar oclusiones en vena cava para variar la precarga y construir las curvas presión-volumen, así como precisan de material no disponible en la práctica habitual, como el catéter de conductancia para calcular el volumen ventricular. Yokoyama et al⁹⁰ utilizando esta tecnología midieron la relación presión-volumen en 14 corazones de donantes humanos, encontrando en muchos de ellos valores concordantes con lo apreciado en estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Desconocemos hoy por hoy cuáles son las causas que ocasionan esta disfunción ventricular objetivada en un porcentaje importante de sujetos en situación de muerte cerebral. Existen trabajos de series poco numerosas donde se defiende el uso para trasplante de estos corazones disfuncionantes, argumentando que no afectan a la mortalidad del receptor⁹¹. Sin embargo, esto no es lo que reflejan los grandes registros, como el Cardiac Transplant Research Database⁹², que aporta información sobre 1.719 trasplantes cardíacos realizados en 27 centros de Estados Unidos y Canadá. Una de las características del donante que se asociaron con un incremento significativo de la mortalidad postoperatoria del receptor fue la existencia de anomalías difusas en la contracción ventricular. Esto ha llevado a que los grupos trasplantadores rechacen aquellos donantes cuyos corazones muestran una disfunción ventricular significativa. La manera por la que en la práctica habitual se valora la función contráctil del injerto en el donante es mediante la práctica de un ecocardiograma. No existe un consenso sobre cuál debe ser el límite inferior de la FE a partir del cual deban ser desestimados los donantes. Parece que la cifra admitida por algunos grupos es la de 40%⁹², aunque esto no es más que una selección arbitraria. Además, ya se ha comentado que la FE no es el método más adecuado para valorar

la función contráctil del miocardio, especialmente en el donante, donde las condiciones de precarga y postcarga pueden estar muy alteradas.

EL FALLO PRECOZ DEL INJERTO EN EL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE CARDIACO.

El trasplante cardíaco ha mejorado espectacularmente la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, de forma que con este tratamiento ofrecemos a estos enfermos una supervivencia de alrededor del 75% en el primer año^{18,19,94}. La mortalidad de los pacientes trasplantados se acumula fundamentalmente en el primer año, y dentro de éste en el primer mes. Dentro de las causas de mortalidad del primer mes, junto a las infecciones, el rechazo agudo y otras menos comunes, se encuentra el fallo precoz del injerto (FPI). Este concepto es descriptivo en sí mismo, refiriéndose a la disfunción temprana del corazón trasplantado, de causa distinta al rechazo. Dentro del apartado FPI se han incluido en todos los registros tres modalidades bien distintas: el rechazo hiperagudo, el fallo ventricular derecho por hipertensión pulmonar y el fallo del injerto de causa desconocida. El rechazo hiperagudo es un evento raro pero devastador, que de manera casi indefectible acaba provocando la muerte del trasplantado al iniciarse la reperfusión del órgano, salvo que el paciente sea sostenido con asistencia ventricular mientras espera el retrasplante. El rechazo hiperagudo se debe a la existencia de anticuerpos circulantes preformados contra el injerto donado⁹⁵. Este fenómeno puede ocurrir pese a la existencia de un crossmatch específicamente negativo frente a linfocitos del donante⁹⁶. Tras la deposición de los anticuerpos se produce fijación del complemento, agregación plaquetaria y finalmente activación e infiltrado por parte de los neutrófilos⁹⁷.

Mucho más frecuente es el fallo del ventrículo derecho del injerto asociado a la hipertensión pulmonar del receptor. Tradicionalmente se ha atribuido dicha insuficiencia cardíaca derecha a la incapacidad del miocardio derecho del donante para asumir y enfrentarse de forma brusca a las elevadas resistencias pulmonares que el receptor posee como consecuencia de su insuficiencia ventricular izquierda de larga evolución⁹⁸. Esto hace que en la evaluación pretrasplante de los potenciales receptores se consideren las resistencias vasculares pulmonares como uno de los parámetros más importantes para objetivar la idoneidad del sujeto para trasplante. Diversos trabajos^{88,99} han demostrado que el factor causante de esta insuficiencia ventricular derecha no es sólo la hipertensión pulmonar, sino también la disfunción del ventrículo derecho, que al igual que ocurre con el ventrículo izquierdo, se produce ya en el mismo donante

como consecuencia de la muerte cerebral. Este miocardio derecho insuficiente enfrentado a unas elevadas resistencias vasculares pulmonares va a claudicar y manifestar signos de fallo cardíaco que van desde los edemas hasta la muerte.

Finalmente, existe un tercer tipo de FPI, que es el de causa desconocida, y donde se produce generalmente una insuficiencia ventricular izquierda tras la intervención, de cuyo origen muy poco se sabe. Lo que sí conocemos es que el FPI es la causa más importante de mortalidad en el primer mes tras el trasplante. En un análisis de los factores de riesgo para muerte tras un trasplante, donde participaron 25 hospitales y se englobaron 911 procedimientos¹⁰⁰, el FPI fue la causa más frecuente de muerte temprana. La supervivencia de los pacientes trasplantados describe una asíntota de concavidad superior, cuya rama vertical discurre adyacente al momento inmediato tras la intervención, es decir, que la mayor mortalidad se acumula en ese corto período. En esta serie hubo 28 muertes por fallo precoz del corazón trasplantado, de las cuales 15 lo fueron por disfunción de causa desconocida, 12 por hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho y 1 por rechazo hiperagudo. El último registro de la Sociedad Internacional para Trasplante de Corazón y Pulmón¹⁸, incluye los 40.738 trasplantes realizados desde su apertura, correspondientes a 297 programas de trasplante cardíaco de todo el mundo. La curva de supervivencia tiene su declive más acusado en los días que siguen a la intervención, siendo el FPI la causa más frecuente con diferencia de esta mortalidad. En el registro más reciente de nuestra ONT¹⁹, correspondiente a los trasplantes cardíacos realizados hasta 1995 inclusive, se aprecia que el 48% de las muertes en el primer mes lo han sido por FPI, siguiéndole a distancia las muertes por infección (17%) y por rechazo (7%).

NUEVOS MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO: LAS TROPONINAS CARDIACAS

La medida de la actividad catalítica de la CPK total (CPK), de la actividad de su isoenzima MB (MBa) y del porcentaje MBa sobre la CPK han sido los marcadores bioquímicos tradicionalmente utilizados para detectar el daño y la necrosis miocárdica. Sin embargo, la especificidad de estas determinaciones en el diagnóstico del daño miocárdico presenta limitaciones, ya que la CPK se encuentra en diversos tejidos además del músculo cardíaco, como son el músculo esquelético, el cerebro, la próstata, etc¹⁰¹. Esta deficiencia en la especificidad de la CPK se vio mejorada por la cuantificación de la MBa, sin embargo no quedó completamente resuelta, ya que se ha encontrado MBa tanto en el músculo esquelético normal como en el dañado^{102,103}. Además, existen interferencias en el método que mide la MBa con las macroquinasas, adenilatociclasas e incluso la isoenzima CPK MM^{104,105}. La medida de la concentración masa de la fracción MB (MBm), y sobre todo de su porcentaje respecto a la CPK han demostrado no sufrir las interferencias metodológicas que afectan a la MBa¹⁰⁶, al mismo tiempo que parecen tener una mayor especificidad que ésta¹⁰⁷.

Lo que realmente ha supuesto un verdadero avance a la hora de detectar el daño miocárdico han sido las troponinas cardíacas. La troponina es una proteína compuesta de 3 subunidades: C, T e I, que forma parte de la estructura molecular del sarcómero de las células musculares estriadas, desempeñando un importante papel regulador en el mecanismo de la contracción muscular. Se ha demostrado que no toda la troponina se encuentra dentro del sarcómero, sino que existe una pequeña proporción a nivel citosólico¹⁰⁸. Por suerte, las subunidades T e I de la troponina (TnT y TnI) poseen una secuencia de aminoácidos diferente según pertenezca al cardiomiocito, al miocito esquelético de contracción lenta o al de contracción rápida¹⁰⁸. Esta diferencia hace que haya sido posible el desarrollo de un test de enzima inmunoensayo (ELISA) con anticuerpos monoclonales, que posee alta especificidad y sensibilidad para la detección de las isoformas cardíacas de la TnT y la TnI¹⁰⁹⁻¹¹¹. Estos dos marcadores de daño miocárdico han demostrado, en diferentes situaciones clínicas, su elevada especificidad para discernir el daño miocárdico del muscular esquelético, como se pone de manifiesto en su capacidad para diagnosticar el infarto perioperatorio^{112,113} o confirmar el origen

muscular esquelético de la elevación de la CPK en deportistas¹¹⁴. Pero, además, ambos marcadores han dado cuenta de su alta sensibilidad para la detección del daño miocárdico, como se ha visto en enfermos con angina inestable y CPK normal, donde la elevación de TnT o TnI posee además un valor pronóstico^{115,116}. La elevada sensibilidad de estos marcadores se debe al hecho de que las concentraciones plasmáticas de ambos marcadores en el suero de personas sanas son prácticamente nulas¹¹⁷, con lo que cualquier aumento plasmático de origen miocárdico va a ser detectable. En la situación concreta de los donantes se hace absolutamente necesario disponer de marcadores de daño miocárdico de total especificidad, ya que muchos de estos sujetos han sufrido un politraumatismo con la consiguiente lesión de la musculatura esquelética, a lo que se suma la posible elevación de la CPK de origen cerebral que puede ocurrir como consecuencia del daño cerebral.

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Se ha señalado que la muerte cerebral es capaz de provocar disfunción miocárdica en el potencial donante^{81-83,87,88,90}. No se conocen cuáles son los mecanismos por los que esto ocurre. La disfunción del ventrículo que aparece en el contexto de la muerte cerebral conduce a que un porcentaje nada despreciable de potenciales donantes hayan de ser rechazados para trasplante por mostrar injertos inadecuados. Esto agrava aun más el dramático problema de la escasez de donaciones, y en definitiva la falta de corazones para enfermos con insuficiencia cardíaca que morirán aguardando en las listas de espera. Todo ello hace enormemente deseable que se investigue sobre la causa de dicha disfunción miocárdica asociada a la muerte cerebral, con vistas a poder evitarla o al menos minimizarla y así disponer de un mayor número de corazones para trasplantar. Sin embargo, muy poco es lo que conocemos hoy sobre dicha posible causa, y muy poca investigación y recursos se han destinado a ese problema si lo comparamos con otras cuestiones vigentes en el campo del trasplante cardíaco, y aun más si la comparación es hecha con los tratamientos médicos para la insuficiencia cardíaca.

Dentro de los escasos esfuerzos por reconocer y tratar la causa de la disfunción miocárdica en la muerte cerebral, destacan en la literatura médica los trabajos donde se ha culpabilizado al hipotiroidismo, también asociado con la muerte cerebral, como causa de la disfunción cardíaca del donante¹¹⁸⁻¹²¹. Esto ha dado lugar a que diversos grupos trasplantadores propugnen el uso rutinario del tratamiento sustitutivo con T₃ en los candidatos a donación cardíaca¹¹⁸⁻¹²³. Estos grupos han informado del beneficio que ello tiene sobre la hemodinámica del donante y los resultados del trasplante. Sin embargo este es un tema muy controvertido, puesto que otros autores han publicado sobre la ineffectividad de este tratamiento en este aspecto^{62,63,124,125}. Todo ello hace que quede aquí un campo para una investigación seria y metodológicamente bien planteada que termine por aclarar la culpabilidad que el hipotiroidismo del donante tiene sobre su disfunción cardíaca, y, por tanto, justifique o no el uso del tratamiento hormonal sustitutivo.

Existe un trabajo de gran relevancia en el camino a recorrer para conocer el nexo entre muerte cerebral y disfunción miocárdica. Es el trabajo de Riou y colaboradores⁸³, quienes estudiando 100 potenciales donantes humanos encuentran que la vía a través de la cual se produce la disfunción del corazón del donante es el daño miocárdico. Para llegar a esta

conclusión los autores correlacionan la función sistólica, obtenida por ecocardiograma transesofágico después de normalizar las condiciones de precarga y postcarga, con los niveles de TnT. Estos autores encontraron una muy significativa correlación entre la presencia de disfunción ventricular izquierda en el donante y los niveles plasmáticos de TnT, con lo cual demostraron que esta disfunción se produce a través de un daño miocárdico. Quedaría por aclarar cuál es la causa de ese daño miocárdico. Junto a ello, estos autores apreciaron que algunos donantes sin disfunción ventricular, y, por tanto, cuyos corazones fueron aprovechados para trasplantarlos, presentaron también evidencia de daño miocárdico. El significado que ello puede tener en la evolución del receptor es desconocido.

En el apartado Introducción se ha hablado sobre el FPI como la causa más frecuente de mortalidad temprana de los pacientes trasplantados^{18,19,100}. También se nombró que el mayor porcentaje de receptores que fallecen por este problema lo hacen por disfunción del ventrículo izquierdo, sin que sepamos la causa exacta de ello. Además, en los fallecidos por FPI secundario a insuficiencia cardíaca derecha, no sólo las resistencias vasculares pulmonares elevadas provocan tal fracaso del ventrículo derecho, sino que, como bien demostraron Bittner et al⁸⁸ y Van Trigt et al⁹⁹, existe una disfunción contráctil intrínseca de dicho ventrículo. En definitiva, nos encontramos que en el postoperatorio de un trasplante cardíaco el receptor puede sufrir disfunción de uno o ambos ventrículos que lo lleve a la muerte por FPI. La causa de esta disfunción ventricular en el receptor tampoco es conocida.

Dado el estado actual de esta problemática, sería interesante disponer de algún estudio donde se analizase si existe relación entre el hipotiroidismo y el daño miocárdico en el donante, con vistas a indagar sobre el posible papel causal que el hipotiroidismo posee en dicho daño miocárdico y en definitiva en la disfunción cardíaca de la muerte cerebral. No existen trabajos que hayan estudiado la relación entre hormonas tiroideas y cuantificación de troponinas en los donantes. Por otro lado, tampoco se conoce si existe relación entre trasplantar un corazón que muestra en el donante evidencia de daño miocárdico y la ocurrencia de FPI en el receptor.

OBJETIVOS

1. Cuantificar la frecuencia y la magnitud con la que se produce daño miocárdico en los donantes de trasplante cardíaco, a través de la medida de marcadores bioquímicos de alta especificidad y sensibilidad para tal fin, como son la troponinas cardíacas T e I.
2. Definir el perfil de hormonas tiroideas en los donantes cardíacos.
3. Estudiar si existe alguna correlación entre el hipotiroidismo y el daño miocárdico en los donantes cardíacos.
4. Analizar qué otras variables del donante pueden influir en la presencia de daño miocárdico.
5. Estudiar la posible influencia que el hipotiroidismo y el daño miocárdico en el donante pueden tener en el fallo precoz del injerto del receptor.

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES

Tras poner a punto el Programa de Trasplante Cardíaco en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, el primer trasplante se practicó el 6 de Enero de 1991. Para el presente estudio consideramos los trasplantes realizados desde el 27 de Septiembre de 1992, dado que fue el momento en el que se comenzó a extraer de forma rutinaria y en cuantía suficiente el suero de los donantes para la constitución de una seroteca. En total se incluyeron los trasplantes cardíacos realizados entre el 27 de Septiembre de 1992 al 16 de Noviembre de 1995. El número de procedimientos practicados en este intervalo de tiempo fue de 49. Cuatro de esos 49 trasplantes fueron desestimados para este estudio por no disponer de la suficiente cantidad de suero del donante para las cuantificaciones bioquímicas que se tenía previsto realizar. En definitiva, los trasplantes cardíacos considerados para este trabajo fueron 45. Dentro de estos 45 trasplantes no existió ningún retrasplante, con lo cual la población a estudiar estaba compuesta de 45 donantes con sus correspondientes 45 receptores.

En cada uno de los receptores se analizó la evolución en el primer mes tras el trasplante, fundamentalmente para el análisis de la mortalidad en este intervalo de tiempo. Las causas de mortalidad fueron extraídas de las historias clínicas basándose en el diagnóstico que los médicos que asistieron a los pacientes habían establecido. Tanto estos médicos, como quien analizó las historias no tenían conocimiento del resultado de ninguna de las determinaciones bioquímicas del donante que formaban parte del estudio.

Las variables demográficas y clínicas consideradas en la población se agruparon en tres apartados:

1. Variables del donante (tabla 3).
2. Variables del receptor (tabla 4).
3. Variables del procedimiento del trasplante (tabla 5).

Tabla 3. *VARIABLES DEL DONANTE*

Sexo
Edad
Causa de la muerte cerebral
Procedencia de la donación
Local
Regional
Distancia
Necesidad de apoyo con dopamina y dosis
Grupo sanguíneo ABO
Marcadores de daño miocárdico
CPK total
MBa
MBa / CPK total
MBm
MBm / CPK total
TnT
TnI
Hormonas tiroideas
TSH
T ₄ L
T ₃ L

Tabla 4. *Variables del receptor*

Sexo

Edad

Previas al trasplante

 Tabaquismo

 Diabetes mellitus

 Hipertensión arterial

 Cardiopatía

 FE

 Clase funcional de la NYHA

 Creatinina

 Resistencias vasculares pulmonares

 Estado el día del trasplante

 ingresado

 ambulatorio

 Necesidad de inotropos intravenosos

 Necesidad de ventilación mecánica

 Necesidad de apoyo circulatorio mecánico

 Trasplante emergente

 Grupo sanguíneo ABO

Tras el trasplante

 Muerte en el primer mes

 Causa de muerte

Tabla 5. *Variables del procedimiento del trasplante*

Tiempo de isquemia

Tiempo de circulación extracorpórea

Superficie corporal receptor / superficie corporal donante

Compatibilidad grupo AB0

 igualdad

 compatibilidad

Todos los trasplantes lo fueron por la técnica ortotópica y siguieron un protocolo similar en el procedimiento que va desde la oferta del injerto del donante hasta la salida del paciente trasplantado del quirófano. En cada oferta de un injerto al equipo quirúrgico por parte de la ONT, se comprobaba que dentro de la lista de espera existía algún paciente adecuado para recibir el corazón en cuestión. Para ello se tenía en cuenta fundamentalmente la compatibilidad grupo sanguíneo AB0 y la no existencia de una diferencia superior al 20% entre las superficies corporales del donante y receptor. Junto a estas dos premisas indispensables existían otras que en algunos casos fueron consideradas. Entre ellas estaba el buscar una diferencia de superficie corporal positiva a favor del donante cuando el receptor poseía unas resistencias vasculares pulmonares elevadas, el considerar donantes límites sólo en el caso de un receptor que necesitaba un trasplante emergente, entendiéndose por donante límite a aquél que tenía varias características peyorativas como edad elevada, necesidad de dopamina a altas dosis, etc. Si el donante ofrecido era adecuado para alguno de los receptores en lista de espera, uno o dos cirujanos se trasladaban en avión al hospital de la donación. Allí se estudiaba la historia clínica, radiografía de tórax y electrocardiograma del donante, descartando cualquier dato que contraindicara la donación (antecedentes o evidencia de cardiopatía, historia de neoplasia extracraneal maligna, enfermedad infecciosa o transmisible, serología VIH o VHC positiva, etc). El cirujano también comprobaba la situación hemodinámica del donante, así como la necesidad de dopamina y la dosis precisada de ésta, ya que desde el aviso hasta la llegada del equipo trasplantador el donante podía haber sufrido un deterioro en su estado cardiocirculatorio que contraindicara la donación. En todos los centros donde se dispuso de ello se practicó un ecocardiograma transtorácico o transesofágico para calcular la FE y descartar anomalías estructurales cardíacas. Si todo era correcto se procedía a la extracción del órgano, que se realizaba en un quirófano convencional, pues no es preciso bomba extracorpórea. El corazón es siempre el primer órgano que se extrae, antes que los pulmones, hígado, riñones o páncreas. Tras una esternotomía media, el cirujano inspeccionaba de visu el corazón, en cuanto a su contracción y anatomía externa. Al mismo tiempo se palpaban las principales arterias coronarias subepicárdicas para descartar la presencia de calcificaciones importantes que traduzcan estenosis de estos vasos. Una vez comprobado esto, se administró heparina y posteriormente se clamparon las venas cava y la aorta y a continuación se introdujo una solución cardiopléctica fría e hiperpotasémica en la raíz aórtica (Plegisol®). También se administró suero salino frío tópico

para ayudar a la parada del latido cardíaco. Tras la cardioplegia se procedió a la cardiectomía que se realizó escindiendo la aorta, las venas cava, las venas pulmonares y la arteria pulmonar. Para su traslado y conservación el corazón se sumergía en una solución de suero fisiológico a 4 °C de temperatura, dentro de una bolsa de plástico. Dicha bolsa rodeada en hielo se introducía en una caja a modo de nevera para su transporte. Entretanto el cirujano que permanecía en el hospital receptor, se había encargado de avisar y preparar al receptor y poner a punto el quirófano. Una vez llegaba el injerto y el receptor estaba en el quirófano, se practicaba a éste una esternotomía media y se establecía un bypass cardiopulmonar rutinario, enfriando al sujeto hasta unos 30 °C. La cardiectomía del receptor se practicó escindiendo la aorta y arteria pulmonar por encima del plano valvular y las aurículas izquierda y derecha algo por encima del anillo aurículoventricular, con lo que el receptor iba a conservar gran parte de las aurículas, incluyendo la entrada de las venas y el tabique interauricular. El corazón del donante era extraído de su conservación y se procedía a la sutura del mismo, la cual comenzaba por la aurícula izquierda. Para ello se resecaba el casquete auricular donde entran las venas pulmonares y se procedía a la sutura de dicha aurícula. Después se abría la aurícula derecha del injerto mediante una incisión curvilínea que discurría desde la entrada de la vena cava inferior hasta la base de la orejuela derecha, consiguiendo así preservar el nodo sinusal. A continuación se suturaban las aurículas derechas y posteriormente las arterias aorta y pulmonar. Después de retirar el clampaje aórtico el corazón implantado latía espontáneamente o fibrilaba precisando de cardioversión eléctrica. Tras la colocación de marcapasos epicárdico y cierre de la esternotomía el paciente pasaba a la Unidad de Cuidados intensivos para completar los primeros días del postoperatorio.

El tiempo de isquemia del injerto se cuantificó desde el clampaje aórtico en el donante hasta el desclampaje aórtico una vez implantado el corazón en el receptor.

DETERMINACIONES BIOQUIMICAS

En cada uno de los 45 donantes el cirujano que se desplazaba para practicar la excisión del corazón donado, antes de realizar la cardiectomía procedió a la extracción de 20 cc de sangre del donante por punción de vena periférica. Dicha sangre se introdujo en tubos con sustancias activadoras del coágulo y se transportó a temperatura ambiente junto con el injerto hasta nuestro Hospital. Una vez en nuestro Centro estas muestras eran inmediatamente centrifugadas para la obtención del suero, el cual posteriormente se conservó congelado en nevera a -40°C . Una vez se dispuso del suero de los 45 donantes éstos se descongelaron para el análisis de las distintas determinaciones bioquímicas. Los parámetros que se determinaron en el suero de cada donante fueron: CPK, MBa, MBm, TnT, TnI, hormona tiroestimulante (TSH), fracción libre de la T_4 ($T_4\text{L}$) y fracción libre de la T_3 ($T_3\text{L}$).

La CPK y la MBa se determinaron mediante técnica de ELISA, mediante autoanalizador Cobas Mira Plus® (Roche). En el caso de la CPK se tomó como límite superior de la normalidad 195 U/l, siguiendo los valores habitualmente considerados por nuestro Laboratorio. En el caso de la MBa se interpretó como elevado un valor absoluto de > 10 U/l. Asimismo se calculó el cociente MBa/CPK, considerándose elevado si estaba por encima de 0,10. La MBm se cuantificó mediante técnica de ELISA con autoanalizador Opus® (Behring). Los valores superiores a $5\ \mu\text{g/L}$ fueron considerados como elevados, siguiendo las recomendaciones de la casa comercial. También se tuvo en cuenta el valor del cociente CPK / MBm, expresado en porcentaje. Cifras por encima del 3,3% fueron interpretadas como elevadas según la literatura disponible sobre esta medida en sujetos con daño muscular esquelético¹²⁶.

En el presente trabajos la TnT fue cuantificada mediante ELISA con técnica de sandwich en un paso con tecnología de estreptavidina mediante analizador Elecsys® (Boheringher Mannheim). El límite inferior de detección de este analizador es de $0,01\ \mu\text{g/L}$ y posee un rango de variabilidad inferior al 5%. El punto de corte considerado en la literatura es $0,1\ \mu\text{g/L}$ en algunos estudios¹¹⁵ y $0,2\ \mu\text{g/L}$ en otros¹¹⁰. En el presente trabajo tomamos el valor de $0,2\ \mu\text{g/L}$ ya que preferíamos aumentar la especificidad pese a quizás sacrificar en algo la sensibilidad en la detección del daño miocárdico. Este criterio fue tomado con vistas a buscar un marcador para

FPI en el receptor con mayor valor predictivo positivo que negativo en el caso de confirmarse la asociación entre daño miocárdico en el donante y FPI en el receptor. La TnI fue cuantificada también mediante ELISA con el autoanalizador Opus® (Bhering), el cual posee un límite inferior de detección de 0,5 µg/L y un rango de variabilidad menor del 8%. Para este marcador se decidió tomar como punto de corte 3,1 µg/L basándonos en los resultados de estudios que cuantifican la TnI en pacientes graves¹²⁷.

La TSH se determinó mediante IRMA ultrasensible de tubos recubiertos utilizando el analizador RIA-gnost hTSH® (Cis Bio International). El rango de normalidad para la TSH dado por el laboratorio de medicina nuclear fue de 0,12-5 µU/mL. La T₃L y T₄L se cuantificaron mediante IRMA de tubos recubiertos (DPC), siendo los rangos de normalidad de 1,5-5 pg/mL para la T₃L, y 0,7-2,2 µg/L para la T₄L.

ANALISIS ESTADISTICO

Los diversos marcadores de daño miocárdico fueron utilizados como variables dicotómicas (normal versus elevado) a la hora de analizar su asociación estadística respecto a la ocurrencia de FPI. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 , o el test exacto de Fisher cuando en las tablas de contingencias existieron celdas con menos de 5 elementos. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de la t de Student no pareada, estudiando previamente la igualdad de las varianzas mediante el test de Levine. Se utilizó el análisis de regresión y la correlación lineal para analizar la relación entre daño miocárdico e hipotiroidismo en el donante a partir de los valores de TnT, TnI y T₃L. Asimismo, también se calculó la correlación entre los distintos marcadores de daño miocárdico. Se consideró significación estadística cuando p fue menor de 0,05.

RESULTADOS

En la tabla 6 se muestran los niveles de TnT y TnI de cada uno de los 45 donantes, así como la dosis de amina precisada y la supervivencia del receptor en el primer mes. A continuación se describen las variables del donante, receptor y procedimiento, así como las relaciones entre ellas.

VARIABLES DEL DONANTE

La distribución de sexos entre los 45 donantes fue de 26 hombres (58%) y 19 mujeres (42%). La edad media de los donantes fue de $29 \pm 9,3$ años, con una edad mínima de 10 años y una máxima de 49 años.

Los resultados de las mediciones de los marcadores bioquímicos de daño miocárdico realizadas en los sueros de los donantes se muestran en la tabla 7, expresados en medidas de distribución y haciendo referencia a su elevación según el punto de corte considerado en cada uno de ellos. Como se puede apreciar la TnT estuvo elevada en 15 donantes (33%), con un valor medio de $0,49 \pm 0,35$ $\mu\text{g/L}$ y un rango de 0,22 - 1,43 $\mu\text{g/L}$. La TnI se elevó en 12 casos (24%), con una media de $5,93 \pm 4,12$ $\mu\text{g/L}$ y un rango de 3,16 - 17,7 $\mu\text{g/L}$. Hubo 8 donantes donde existió elevación de ambas troponinas, 7 que presentaron elevación aislada de la TnT y 4 con elevación únicamente de la TnI. Como se ilustra en la figura 1, existió una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de ambas troponinas en los donantes, con un coeficiente $r = 0,53$ ($p = 0,002$). Sin embargo, dicha correlación no se objetivó al comparar el resto de los marcadores de daño miocárdico con cada una de las dos troponinas, salvo dos correlaciones muy débiles y en el límite de la significación estadística que fueron entre la CPK y la TnT ($r = 0,30$, $p = 0,048$) y entre el cociente MBm / CPK y la TnI ($r = 0,029$, $p = 0,049$).

Respecto a las hormonas tiroideas, destacó que 39 de los donantes (87%) presentaron hipotiroidismo, ya que tuvieron una T_3L descendida, con un valor medio de $0,71 \pm 0,37$ $\mu\text{g/L}$ y un rango de 0,1 - 1,34 $\mu\text{g/L}$. En la figura 2 se ilustran los distintos perfiles tiroideos de los

n° de trasplante	dosis DA en D (mcg/k/min)	estatus R 1er mes	TnT (mcg/L)	TnI (mcg/L)	T3L (pg/mL)
1	0	v	0,08	6,08	0,58
2	3	v	0	1,64	0,32
3	10	v	0,26	3,03	0,1
4	0	v	0,22	4,04	0,91
5	5	v	0,06	2,12	1,34
6	0	v	0,01	1,09	1,03
7	3	v	0	1,05	1,5
8	10	v	0,03	<0,50	0,94
9	5	v	0,18	<0,50	1,03
10	10	v	0,1	2,7	1,23
11	0	v	0,01	0,88	1,99
12	10	v	0,64	11,3	0,26
13	0	v	0,28	1,63	0,18
14	4	m (inf)	1,15	17,7	1,79
16	8	v	0,51	3,61	0,1
16	0	m (inf)	0,01	1,67	0,65
17	0	v	0,33	5,13	1,13
18	0	v	0	<0,50	0,65
19	9	v	0,45	3	1,24
20	8	v	0,3	3,39	0,84
21	0	m (FPI)	0,25	4,98	0,58
22	5	v	0,02	<0,50	1,84
23	4	v	0,11	1,29	0,8
24	0	v	0,03	<0,50	0,42
26	0	v	0	<0,50	0,69
26	5	v	0	0,67	0,67
27	8	v	0,26	1,6	0,95
28	4	v	0,11	0,94	1,19
29	0	v	0,18	4,82	0,3
30	8	m (rech)	0,09	0,93	0,71
31	0	m (FPI)	1,43	0,6	1,87
32	10	v	0,14	1,46	0,67
33	6	v	0,02	4,82	1,19
34	10	v	0,48	3,16	0,53
35	12	v	0,51	1,74	1,3
36	4	v	0,01	<0,5	1,26
37	10	m (inf)	0,16	1,29	0,56
38	4	v	0,14	1,64	0,19
39	5	m (FPI)	0,32	1,09	0,79
40	4	v	0,03	<0,50	0,35
41	10	v	0	<0,50	0,55
42	6	m (inf)	0,18	1,29	0,88
43	8	v	0,03	<0,50	1,69
44	6	m (CID)	0,06	<0,50	0,86
46	4	m (inf)	0,03	5	0,1

Tabla 6. Valores de la TnT, TnI y T₃L en los 45 donantes. Se muestra la dosis de dopamina requerida por el donante (dosis DA en D) y la mortalidad y causas de la misma de los correspondientes receptores (estatus R 1er mes).

	media	DE	minimo	maximo	punto de corte	n° donantes con elevacion
CPK (U/L)	514	609	24	2636	195	27 (60%)
MBa (U/L)	23	23	2	112	20	21 (47%)
MBa/CPK (x100)	7,1	6	1	31,7	10	10 (22%)
MBm (mcg/L)	18,7	19,3	1	82	5	30 (67%)
MBm/CPK (x100)	6,1	7,4	0,6	41,3	3,3	25 (56%)
TnT (mcg/L)	0,2	0,29	0	1,43	0,2	15 (33%)
TnI (mcg/L)	2,51	3,13	0,5	17,7	3,1	12 (27%)

Tabla 7. Resultados de los marcadores de daño miocárdico expresados mediante la media, desviación estándar (DE), mínimo y máximo. Se señala también el número de donantes con elevación de cada marcador, según el punto de corte considerado en cada caso.

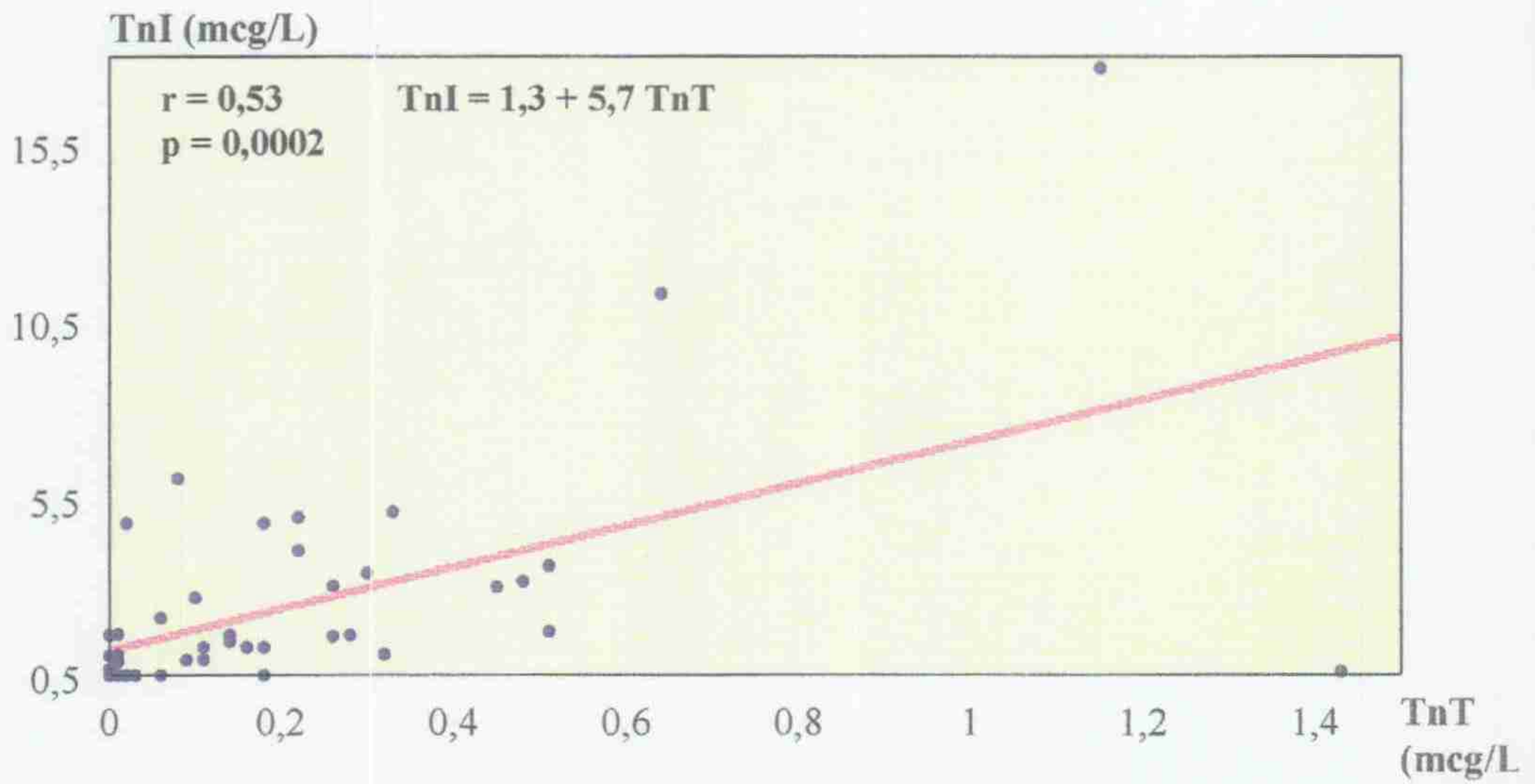


Figura 1. Recta de regresión y correlación entre los niveles de ambas troponinas cardíacas.

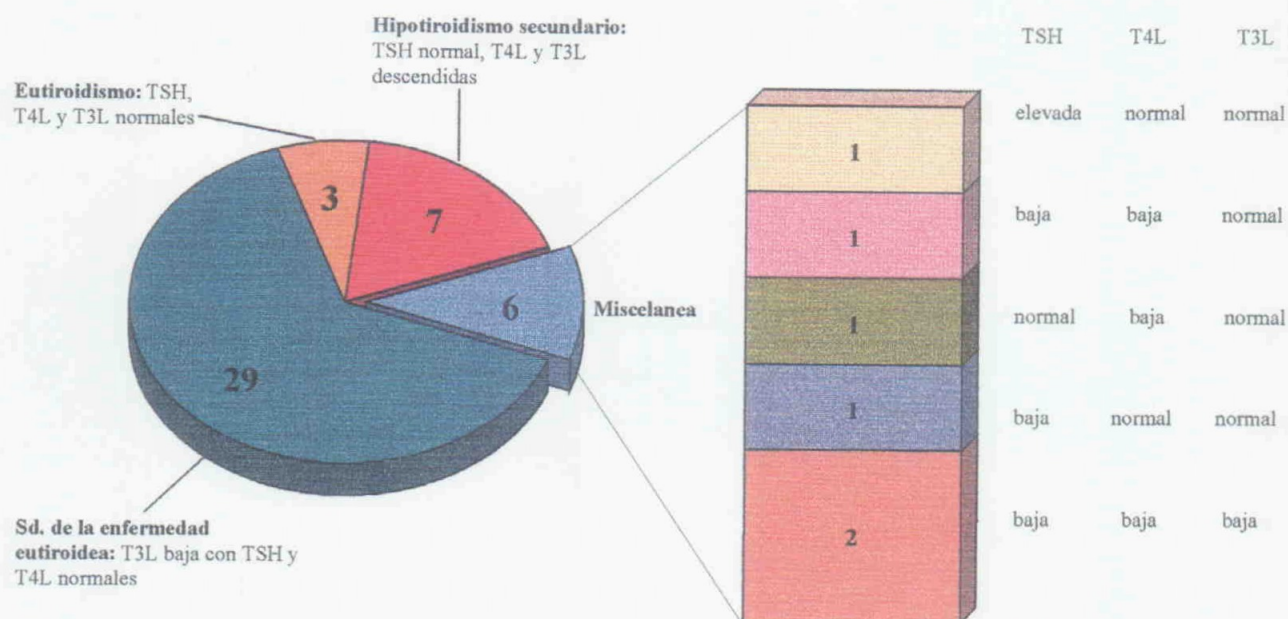


Figura 2. Representación de los diversos perfiles de hormonas tiroideas observados en los donantes.

donantes. Podemos apreciar que 29 donantes (64%) tuvieron el denominado síndrome de la enfermedad eutiroida, es decir, una TSH y T_4L no descendidas con una T_3L baja. Siete de los donantes (16%) presentaron niveles descendidos tanto de T_4L como de T_3L , con TSH normal. En sólo 3 donantes (7%) se halló un estado de eutiroidismo. Finalmente hubo 6 donantes con alteraciones de las determinaciones tiroideas de diversa índole. Cabe reseñar que existieron 2 donantes con TSH elevada, uno con síndrome de la enfermedad eutiroida y otro con niveles normales de T_4L y T_3L (hipotiroidismo subclínico).

Se analizó si existía relación entre los niveles plasmáticos en el donante de cada una de las dos troponinas y los niveles de T_3L , para de esta manera buscar la asociación entre hipotiroidismo y daño miocárdico en los donantes. Como se representa en las figuras 3 y 4 no se encontró correlación en ninguna de las dos comparaciones.

En cuanto al uso de dopamina para mantener hemodinámicamente al donante, éste se produjo en 32 de los 45 sujetos (71%). De ellos, 9 (20%) precisaron dosis por debajo de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 14 (31%) se encontraban con dosis entre 5 y 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, y en otros 9 (20%) hubo de necesidad del uso de dosis $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Se investigó la posible relación entre la dosis de dopamina requerida por el donante y los niveles de T_3L , sin que se hallara correlación alguna ($r = -0,05$, p : NS). El requerimiento de dopamina tampoco se correlacionó con los niveles de TnT ($r = 0,08$, p : NS) o TnI ($r = 0,006$, p : NS).

Las causas que provocaron la muerte cerebral fueron traumatismo craneoencefálico en 30 donantes (67%) y accidente cerebrovascular en 13 (29%). Los 2 donantes restantes (4%) sufrieron la muerte cerebral por anoxia cerebral, en ambos casos debido a ahogamiento por inmersión. Al igual que está descrito en otros trabajos⁴⁹, en esta serie de donantes se objetivaron diferencias entre aquellos fallecidos por traumatismo craneoencefálico y los que lo hicieron por accidente cerebrovascular. La edad de los primeros fue menor (25,9 vs 35,3 años, $p < 0,001$) y existió un predominio del sexo masculino en el primer grupo en comparación con el segundo (70% vs 66%, $p = 0,027$).

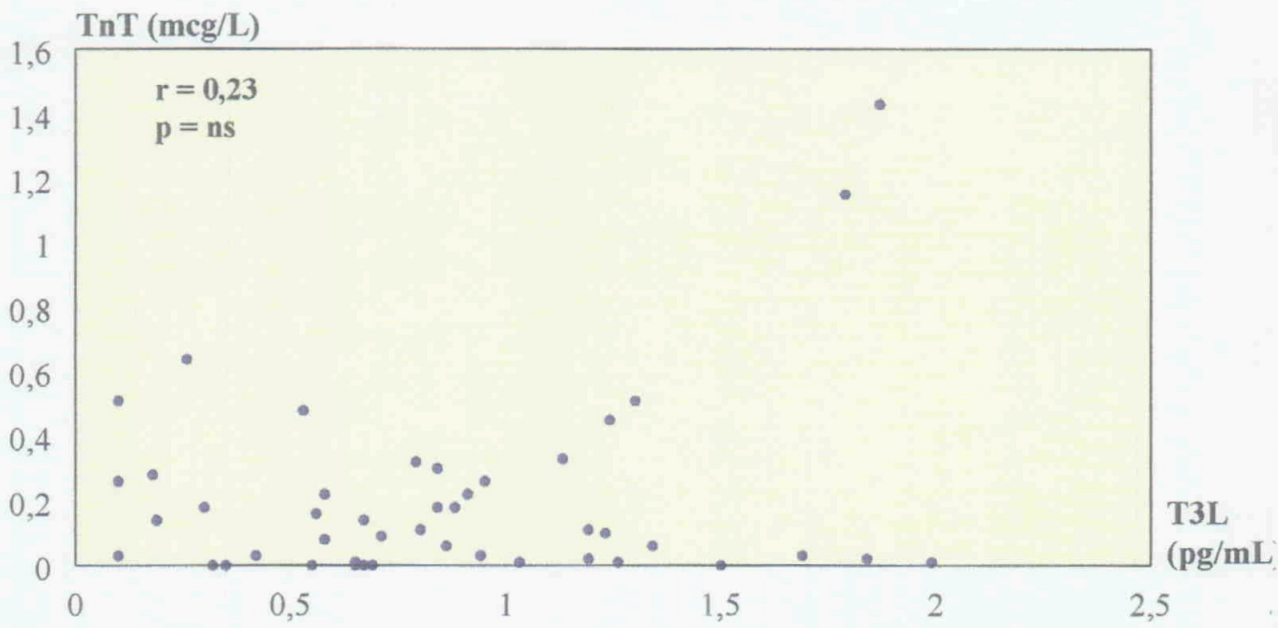


Figura 3. Nube de puntos que muestra la ausencia de correlación entre los niveles de TnT y de T₃L en el donante.

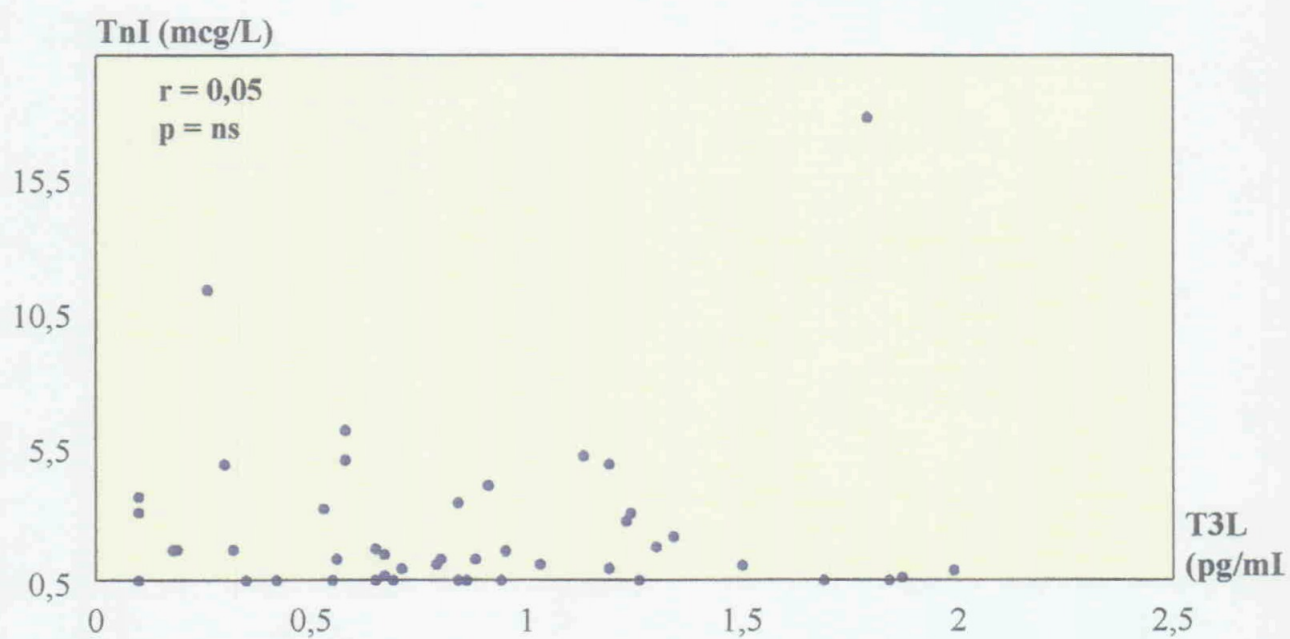


Figura 4. Nube de puntos que muestra la ausencia de relación entre los niveles de TnI y de T₃L en los donantes.

Se realizaron comparaciones de los distintos marcadores de daño miocárdico entre el grupo de donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico y el resto, con vistas a comprobar la cardioespecificidad de cada uno de estos marcadores. En la tabla 8 pueden verse los resultados de esta comparación, donde destaca que la TnT y la TnI no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. El cociente MBa / CPK tampoco demostró tal diferencia. Igualmente, el valor absoluto de la MBm, y el cociente MBm / CPK no fueron distintos entre ambos grupos, aunque las diferencias estuvieron cerca de la significación estadística, destacando que en la última medición los valores más elevados aparecieron en el grupo de donantes no fallecidos de traumatismo craneoencefálico.

La distribución de la procedencia del donante se dividió en tres grupos, según ésta fuese dentro de la ciudad de Sevilla (local), dentro de Andalucía (regional) o fuera de nuestra región (distancia). Quince donantes (33%) fueron de procedencia local, 14 (31%) regional y 16 (36%) provinieron de un centro a distancia.

La realización de un ecocardiograma para documentar la función sistólica del corazón antes de ser explantado no es un requisito obligado en la práctica del trasplante cardíaco, aunque sí deseable. En los hospitales donde esta técnica no está disponible para su realización urgente se evalúa la función del injerto a través de las variables hemodinámicas periféricas o de la monitorización invasiva, así como por medio de la inspección visual que el cirujano realiza del órgano tras practicar la esternotomía. En la presente serie, 22 de los 45 donantes (49%) se practicaron la citada exploración ultrasónica. Se apreció que la frecuencia con que esta técnica se realizó fue aumentando con el paso del tiempo, debido a la mayor disponibilidad de recursos técnicos y humanos y a la concienciación por parte de los equipos de trasplante del problema de la disfunción miocárdica asociada a la muerte cerebral. La FE media de esos 22 donantes estudiados mediante eco fue de $59,7 \pm 8,3$ %, con un rango del 45 % al 79%. Cinco de estos donantes estudiados presentaron una FE por debajo del 55%, siendo en 2 de ellos del 45%, en otros 2 del 50% y 1 del 52%.

Finalmente, el grupo sanguíneo AB0 de los donantes se repartió de la siguiente manera: 25 (56%) del grupo 0, 18 (40%) del grupo A, 2 (4%) del grupo AB y ninguno del grupo B.

	TCE (n=30)	no TCE (n=15)	p
CPK (U/L)	696 +/- 674	150 +/- 94	<0,0001
MBa (U/L)	29 +/- 26	11 +/- 8	0,001
MBa/CPK (%)	5,9 +/- 4,5	9,4 +/- 8	0,12
MBm (mcg/L)	22 +/- 21	12 +/- 12	0,08
MBm/CPK (%)	4,1 +/- 3,1	10 +/- 11,2	0,06
TnT (mcg/L)	0,23 +/- 0,29	0,16 +/- 0,31	0,48
TnI (mcg/L)	2,17 +/- 2,36	3,19 +/- 4,31	0,31

Tabla 8. Comparación de los niveles plasmáticos de los distintos marcadores de daño miocárdico entre los donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico (TCE) y el resto.

VARIABLES DEL RECEPTOR

De los 45 receptores 40 (89%) fueron varones y 5 mujeres (11%). La edad media de los receptores fue de $49,7 \pm 10,4$ años, con una edad mínima de 11 años y máxima de 62.

La mortalidad de los receptores en el primer mes queda recogida en la figura 5. De los 45 trasplantados, 10 (22%) fallecieron dentro de este período de tiempo. Tres de esas 10 muertes fueron debidas a FPI. Estas 3 muertes acontecieron de manera muy similar. En ellas los trasplantados tuvieron una salida de la bomba extracorpórea muy dificultosa, con hipotensión severa que requirió de dopamina y noradrenalina para la desconexión de la máquina de circulación extracorpórea. A la llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos los 3 pacientes permanecían en situación de shock sin respuesta al soporte inotrope y fallecieron en las horas posteriores al postoperatorio. En uno de estos receptores hubo tiempo para la realización de un ecocardiograma transtorácico que mostró una FE del ventrículo izquierdo del 30%. Sólo se practicó autopsia en uno de los 3 fallecidos por FPI, ya que los familiares de los otros 2 receptores se negaron a ello. En dicha necropsia se apreciaron signos de daño miocárdico (focos de lisis celular). El resto de las muertes fueron: 5 por infección, 1 por rechazo agudo y 1 por coagulación intravascular diseminada.

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular en los receptores, 28 de ellos (62%) eran fumadores, 14 (31%) padecían hipertensión arterial sistémica y 8 (18%) tenían antecedentes de diabetes mellitus.

La función renal de los receptores, cuantificada mediante la creatinina previa a la cirugía tuvo un valor medio de $1,13 \pm 0,33$ mg/dl, con un rango de 0,7 a 2,8 mg/dl.

En la figura 6 se representan las cardiopatías portadas por los receptores, donde se aprecia que la enfermedad cardíaca predominante fue la miocardiopatía dilatada de origen isquémico (62%), seguida por la miocardiopatía dilatada idiopática (24%), existiendo finalmente un grupo de etiologías variadas poco frecuentes. La FE media fue de $19,5 \pm 7,6$ %, con un valor mínimo de 10 % y un máximo de 43 %. En cuanto a la clase funcional para disnea, según la

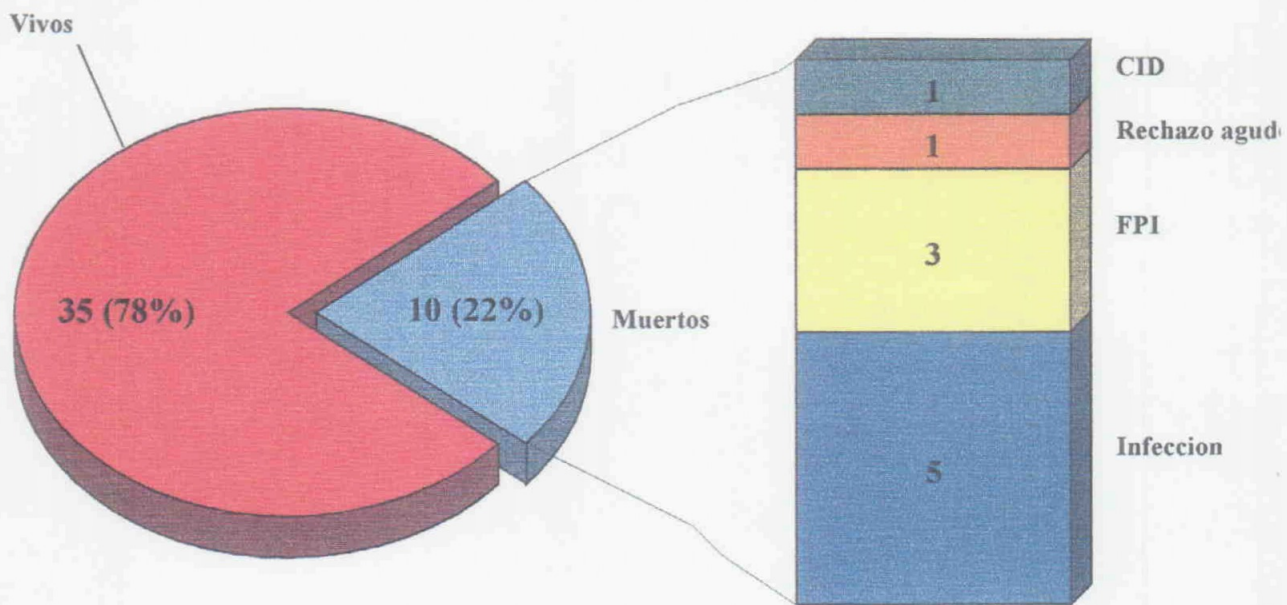


Figura 5. Causas de mortalidad en el primer mes de los receptores. FPI: fallo precoz del injerto. CID: coagulación intravascular diseminada.

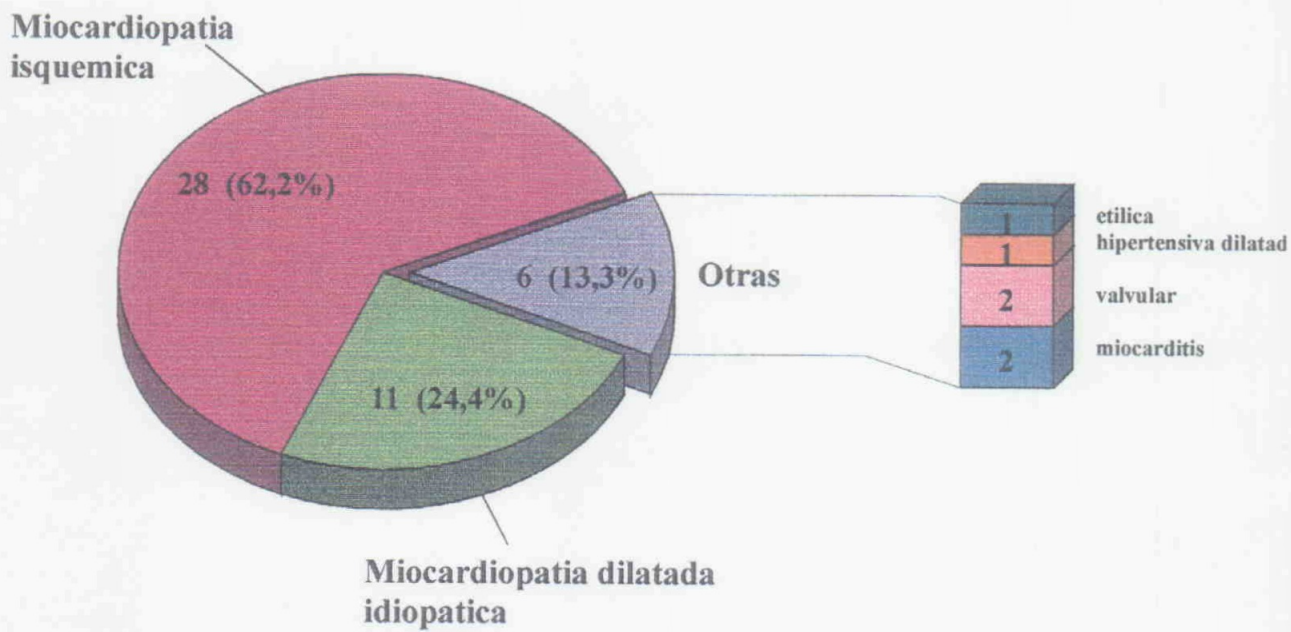


Figura 6. Etiología de las cardiopatías que llevaron al trasplante a los receptores.

clasificación de la NYHA, 17 (38%) estaban en clase IV, 20 (44%) en clase III, 3 (7%) en clase II y 5 (11%) en clase I. Estos últimos 5 pacientes fueron trasplantados por presentar angina frecuente y refractaria al tratamiento médico en el contexto de una cardiopatía isquémica con enfermedad multivaso no revascularizable.

De los 45 receptores 10 (22%) se trasplantaron encontrándose ingresados por precisar en aquél momento tratamiento hospitalario, mientras que los 35 restantes (78%) fueron avisados a su domicilio, dado que su estatus clínico permitía un control ambulatorio. Hubo 3 trasplantes (7%) emergentes. Ocho de los 10 receptores que se trasplantaron encontrándose ingresados estaban recibiendo tratamiento con inotropos intravenosos. Sólo uno de ellos precisaba además ventilación mecánica y apoyo hemodinámico mecánico con balón de contrapulsación aórtica.

La media de las resistencias vasculares arteriolares pulmonares fue de $2,27 \pm 1$ unidades Wood, con un rango que osciló entre 0,2 y 5,2 unidades Wood.

En cuanto al grupo sanguíneo AB0, 24 receptores (53%) tuvieron el grupo A, 17 (38%) fueron del grupo 0, 2 (4%) del grupo B y otros 2 (4%) del grupo AB.

VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO DEL TRASPLANTE

El tiempo de isquemia medio fue de $227,4 \pm 54,4$ minutos, con un mínimo de 130 minutos y un máximo de 352 minutos. Hubo 18 casos (40%) donde el tiempo de isquemia fue superior a 4 horas, y ninguno donde éste fuera mayor de 6 horas. El tiempo de cirugía extracorpórea fue de $210,3 \pm 131,8$ minutos, con un rango de 90 a 985 minutos.

Para comparar la diferencia de superficie corporal entre receptor y donante se utilizó el cociente superficie corporal del receptor dividido por superficie corporal del donante. La media de dicho cociente fue prácticamente la unidad ($1,01 \pm 0,12$). El valor mínimo de este cociente

fue 0,79 y el máximo 1,34, es decir, en el primer caso el receptor tenía una superficie corporal que era el 79% de la del donante y en el segundo caso la superficie corporal del receptor superaba en un 34 % la del donante.

También se analizó el cruzamiento entre el grupo AB0 de donantes y receptores. En 37 trasplantes (82%) hubo coincidencia entre los grupos de ambos sujetos, mientras que en los restantes 8 (18%) hubo compatibilidad sin coincidencia.

RELACIÓN ENTRE FALLO PRECOZ DEL INJERTO Y VARIABLES DEL DONANTE, RECEPTOR Y PROCEDIMIENTO

Con la finalidad de conocer si el daño miocárdico del donante se asociaba con el FPI en el receptor se establecieron dos grupos: receptores fallecidos por FPI y receptores vivos o muertos por otra causa. Ambos grupos se compararon en cuanto a la elevación de cada uno de los marcadores de daño miocárdico y el descenso de T_3L , reflejándose los resultados en la tabla 9. Se puede apreciar que sólo la elevación de TnT en el donante se asoció de manera significativa con la muerte por FPI en el receptor ($p = 0,032$). Los 3 receptores que fallecieron por FPI habían recibido el corazón de donantes que presentaban elevación de la TnT en suero, con valores de: 0,25, 0,32 y 1,43 $\mu\text{g/L}$. Esta asociación no ocurrió con ninguno de los demás marcadores, incluida la elevación de la TnI, cuyos niveles en estos 3 donantes fueron de 4,98, 1,09 y 0,60 $\mu\text{g/L}$ respectivamente. Tampoco el descenso de la T_3L tuvo relación con el FPI. Asimismo, también se establecieron comparaciones del resto de variables del donante, receptor y procedimiento entre ambos grupos referidos, sin que se objetivaran una asociación significativa entre alguna de ellas y la ocurrencia de FPI en el receptor (tabla 10). Como se puede observar no hubo un mayor tiempo de isquemia en los fallecidos por fallo precoz del órgano trasplantado. El uso de inotropos intravenosos en el receptor, así como la necesidad de ventilación mecánica y balón de contrapulsación aórtica previos al trasplante se encontraron cerca de la significación estadística con una $p = 0,07$.

Se compararon los trasplantes con elevación de TnT en el donante con aquellos sin dicha elevación (tabla 11), sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos.

	FPI (n=3)	no FPI (n=42)	p
CPK >195 U/L	1 (33%)	26 (62%)	ns
MBa > 20 U/L	1 (33%)	20 (48%)	ns
MBa/CPK > 10%	0 (0%)	10 (24%)	ns
MBm > 5 mcg/L	2 (67%)	28 (67%)	ns
MBm/CPK > 3,3%	0 (0%)	25 (60%)	ns
TnT > 0,2 mcg/L	3 (100%)	12 (29%)	0,03
Tnl > 3,1 mcg/L	1 (33%)	11 (26%)	ns
T3L < 1,5 pg/mL	2 (67%)	37 (88%)	ns

Tabla 9. Comparación del número de donantes con elevación de cada marcador de daño miocárdico entre los trasplantes con receptor fallecido por FPI y el resto. También se incluye la comparación de los donantes con descenso de T₃L.

Variables	FPI (n = 3)	no FPI (n=42)	p
Donante			
hombres/mujeres	2/1	24/18	0,44
edad (años)	36 +/- 13	29 +/- 9	0,18
muerte por TCE	3 (100%)	27 (60%)	0,54
dopamina > 10 mcg	1 (33%)	8 (19%)	0,49
Receptor			
hombres/mujeres	2/1	38/4	0,27
edad (años)	56 +/- 7	48 +/- 11	0,28
fumadores	2 (67%)	26 (62%)	0,45
DM	1 (33%)	7 (17%)	0,38
HTA	2 (67%)	12 (28%)	0,20
cardiopatía isq.	3 (100%)	25 (60%)	0,28
FE (%)	13 +/- 3	20 +/- 8	0,11
clase NYHA IV	2 (67%)	13 (31%)	0,22
creatinina (mg/dl)	1,2 +/- 0	1,12 +/- 0,3	0,24
RVP (unid. Wood)	2,6 +/- 4	2,3 +/- 1	0,60
ingresado	2 (67%)	8 (19%)	0,11
inotropos iv	2 (33%)	6 (14%)	0,07
ventilación mec.	1 (33%)	0 (0%)	0,07
balón aórtico	1 (33%)	0 (0%)	0,07
traspl. emergente	1 (33%)	2 (5%)	0,18
Procedimiento			
t. de isquemia (min)	241 +/- 56	226 +/- 55	0,67
t. de CEC (min)	535 +/- 425	187 +/- 40	0,29
sup. R / sup. D	0,92 +/- 0,04	1,02 +/- 0,12	0,15
igualdad ABO	2 (67%)	35 (83%)	0,45

Tabla 10. Comparación de las diferentes variables del donante, receptor y procedimiento del trasplante entre el grupo de trasplantes con receptor fallecido por FPI y el resto. TCE: traumatismo craneoencefálico, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, RVP: resistencias vasculares periféricas, iv: intravenoso, mec.: mecánica, t.: tiempo, min: minutos, CEC: circulación extracorpórea, sup. R / sup. D: superficie del receptor / superficie del donante.

Variables	TnT elevada (n=15)	TnT normal (n=30)	p
Donante			
hombres/mujeres	9/6	17/13	0,25
edad (años)	28 +/- 10	29 +/- 9	0,68
muerte por TCE	11 (73%)	19 (63%)	0,73
dopamina > 10 mcg	4 (27%)	5 (17%)	0,45
Receptor			
hombres/mujeres	13/2	27/3	0,34
edad (años)	51 +/- 9	48 +/- 12	0,42
fumadores	11 (73%)	17 (57%)	0,15
DM	2 (13%)	6 (20%)	0,29
HTA	5 (33%)	9 (30%)	0,26
cardiopatía isq.	12 (80%)	16 (57%)	0,11
FE (%)	20 +/- 9	19 +/- 7	0,62
clase NYHA IV	4 (27%)	12 (40%)	0,18
creatinina (mg/dl)	1,1 +/- 0,2	1,1 +/- 0,4	0,11
RVP (unid. Wood)	1,9 +/- 0,7	2,4 +/- 1,1	0,11
ingresado	2 (13%)	8 (27%)	0,46
inotropos iv	2 (13%)	6 (20%)	0,28
ventilación mec.	1 (7%)	0 (0%)	0,33
balón aórtico	1 (7%)	0 (0%)	0,33
traspl. emergente	1 (7%)	2 (7%)	1
Procedimiento			
t. de isquemia (min)	230 +/- 57	226 +/- 54	0,83
t. de CEC (min)	268 +/- 217	181 +/- 33	0,14
sup. R / sup. D	1,02 +/- 0,11	1,01 +/- 0,12	0,89
igualdad ABO	11 (73%)	26 (87%)	0,41

Tabla 11. Comparación de las diferentes variables del donante, receptor y procedimiento del trasplante entre el grupo de trasplantes con TnT elevada en el donante y el grupo con TnT normal. Abreviaturas igual que en tabla 10.

DISCUSSION

Este estudio demuestra que la muerte cerebral es capaz de provocar daño miocárdico en los corazones de un significativo porcentaje de donantes. Este daño miocárdico en el donante es un predictor de FPI en el receptor. Asimismo, el estado de muerte cerebral se asocia con muy elevada frecuencia a una situación de hipotiroidismo. No se ha encontrado ninguna relación entre dicho hipotiroidismo y el daño miocárdico de los donantes, así como tampoco se ha visto que el estado hipotiroideo determine la disfunción precoz del injerto tras el trasplante.

DAÑO MIOCÁRDICO EN LA MUERTE CEREBRAL

El conocimiento de que las lesiones cerebrales graves son capaces de afectar al corazón no es algo novedoso. En 1938, Aschenbrenner y Bodechtel¹²⁸ describieron los cambios electrocardiográficos que aparecían en algunos pacientes con tumores intracraneales. En la década de los 50 y 60 varios trabajos confirmaban este hecho¹²⁹⁻¹³¹, siendo los pacientes con hemorragia intracraneal aquellos que presentaban la mayor incidencia y gravedad de estas alteraciones electrocardiográficas. Estos cambios electrocardiográficos son equiparables en su morfología a los apreciados en pacientes con cardiopatía isquémica, en forma de alteraciones del segmento ST, la onda T o más raramente aparición de ondas Q^{132,133}. Lo que parece ser el substrato anatomopatológico de estas alteraciones electrocardiográficas, también se conoce desde hace décadas. El hecho de que existen cambios histológicos a nivel miocárdico en pacientes con daño cerebral fue demostrado en un estudio necrópsico de 231 fallecidos de patología neurológica central en Escocia¹³⁴. En dicha serie necrópsica se informó de la existencia de focos de miocitolisis en los corazones de algunos de los casos. Posteriores trabajos tanto clínicos¹³⁵ como experimentales^{136,137} vinieron a confirmar este hecho. El patrón anatomopatológico de daño miocárdico asociado a la muerte cerebral es muy típico y consiste en afectación focal con lesiones petequiales hemorrágicas en el subendocardio, bandas de contracción, y miocitolisis coagulativa⁵³.

También ha sido descrita la presencia de arritmias en pacientes con daño neurológico

central¹³⁸. Estas arritmias pueden ser de distinta índole: supraventriculares, ventriculares o diferentes grados de bloqueo en la conducción aurículo-ventricular¹³⁸, y pueden comprometer la vida del sujeto que padece una lesión cerebral severa, provocando incluso parada cardíaca y muerte¹³⁹.

El hecho de esta afectación cardíaca en relación con lesiones intracraneales, cobró especial importancia con el surgimiento del trasplante cardíaco. Habida cuenta de la relación daño cerebral-daño miocárdico, la pregunta fue ¿qué iba a pasar a la hora de disponer como víscera a trasplantar del corazón de un sujeto en una situación tan severa de daño neurológico como es la muerte cerebral?. Esta inquietud es perfectamente reflejada por Connor en una editorial en la revista *American Heart Journal*¹⁴⁰ en 1969, justamente a los 2 años de practicarse el primer trasplante cardíaco. Cuando el trasplante cardíaco se consolida como tratamiento en la insuficiencia cardíaca avanzada, se asiste al hecho de que muchos donantes presentan disfunción cardíaca^{81-83,90}. Con el paso del tiempo este hecho se transforma en un serio problema, dada la escasez de donantes.

La manera como habitualmente se ha documentado y cuantificado el daño miocárdico asociado a las lesiones intracraneales, ha sido histológicamente. La objetivación histológica del daño cardíaco es difícil de llevar a cabo en la práctica clínica, fuera de lo que son los estudios experimentales animales o el estudio de las necropsias humanas, salvo por la realización de biopsias endomiocárdicas, que no estarían justificadas desde un punto de vista práctico en estos sujetos. Por ello algunos autores investigaron desde muy pronto el uso de marcadores bioquímicos de daño miocárdico en este tipo de pacientes. En 1967 Dubo y colaboradores¹⁴¹ encontraron que la isoenzima muscular de la CPK estaba elevada en pacientes con daño cerebral, concluyendo que el origen de dicha elevación era el daño miocárdico, dado que no existía evidencia de lesión muscular esquelética. Otros trabajos posteriores han utilizado la CPK y sus isoenzimas para cuantificar el daño miocárdico en este tipo de enfermos^{142,143}. Sin embargo, la determinación de las isoenzimas cardíacas de la CPK carecen de una total especificidad para detectar daño miocárdico, pudiendo provenir también su elevación del músculo esquelético^{102,103}.

Las troponinas T e I cardíacas han venido a resolver el problema de la falta de

cardioespecificidad de los marcadores de daño miocárdico disponibles hasta la fecha. Riou y colaboradores⁸³, midieron la TnT en 100 potenciales donantes cardíacos y apreciaron que un considerable porcentaje de estos sujetos presentaban elevación de dicho marcador. Grant y colaboradores¹⁴⁴ encontraron elevación de la TnI en 8 de 19 donantes de trasplante cardíaco infantil, y Anderson y colaboradores¹⁴⁵ vieron que la TnT estaba elevada en algunos de los 36 donantes cardíacos de su serie. El estudio que presentamos es el primero que mide y compara ambas troponinas en donantes cardíacos. Nosotros encontramos que de los 45 donantes, 8 presentaban elevación de ambas troponinas, 7 sólo de la TnT y 4 sólo de la TnI. Junto a ello, apreciamos una correlación entre los dos marcadores, que aunque fue significativa, no puede calificarse de intensa ($r = 0,53$). Sin embargo, esta correlación no fue apreciada entre el resto de los marcadores de daño miocárdico en comparación con ambas troponinas.

El estudio de Riou y colaboradores⁸³ demostró además algo que creemos supone un gran avance en la investigación sobre la causa de la disfunción miocárdica asociada a la muerte cerebral. Estos autores comprobaron que la depresión de la FE en los ventrículos de los donantes se correlacionaba perfectamente con la elevación de la TnT. Es decir, la disfunción miocárdica asociada a la muerte cerebral se produce a través de un daño miocárdico. Los esfuerzos de la investigación en este campo han de ir pues dirigidos a encontrar la causa que provoca este daño miocárdico, para evitarla y así soslayar la disfunción cardíaca en el sujeto en muerte cerebral, para finalmente conseguir aumentar el pool de donantes.

HIPOTIROIDISMO EN LA MUERTE CEREBRAL

Mucho se ha escrito sobre las implicaciones del hipotiroidismo sobre la función cardíaca en los sujetos en muerte cerebral. Sobre lo que no parece haber dudas es en el hecho de que muchos de los sujetos en muerte cerebral están hipotiroideos. Al igual que en estudios previos^{51,61-67}, nosotros encontramos que un porcentaje muy elevado de los donantes estudiados (89%) presentaban un descenso de las concentraciones de hormona T₃L. También hemos visto

que el perfil hipotiroideo más frecuente es el del síndrome de la enfermedad eutiroidea, que se presentó en 29 de los 45 donantes. Como se ha descrito en el apartado Introducción, este perfil hormonal consiste en una concentración disminuida de la fracción libre de la T_3 , pese a que la TSH y la T_4L presentan concentraciones normales⁶⁸. Este hipotiroidismo se debe a una disminución de la conversión periférica de T_4L a T_3L . Las consecuencias que este déficit tiene sobre el organismo en general y el corazón en particular permanecen sin ser completamente esclarecidas y existen estudios en la literatura con conclusiones dispares en este aspecto. Se sabe que el hipotiroidismo crónico provoca una reducción del gasto cardíaco y volumen sistólico¹⁴⁶, empeorando la contractilidad y relajación del miocardio¹⁴⁷. Estos cambios son reversibles con el tratamiento hormonal sustitutivo¹⁴⁷. Sin embargo, la frecuencia con la que aparece insuficiencia cardíaca en los pacientes hipotiroideos es muy escasa¹⁴⁸. El hipotiroidismo de los donantes es completamente diferente al hipotiroidismo crónico visto en la práctica clínica habitual. Aquél se instaura de forma brusca y si afecta al funcionamiento cardíaco ha de hacerlo en el transcurso de horas, dado el comportamiento ya comentado de la función cardíaca en los sujetos en muerte cerebral. Existen trabajos que llegan a demostrar una disfunción cardíaca a los 5 días de la inducción experimental de hipotiroidismo¹⁴⁹. No se ha publicado ningún estudio que documente el que esta disfunción se produzca más precozmente. Junto a ello, existen interrogantes sobre si habría que corregir un estado de hipotiroidismo que podría no ser más que una adaptación metabólica del organismo para reducir el consumo de energía ante una situación de estrés⁶⁸. Pese a estas controversias, diversos grupos de investigadores han administrado clínica y experimentalmente T_3 a donantes o animales en muerte cerebral, comunicando sobre los beneficios de ello en el estado hemodinámico de estos sujetos. Experimentalmente se ha documentado que la muerte cerebral conduce a un metabolismo anaeróbico a nivel de la célula miocárdica, con un aumento en la producción de lactato y una reducción en los fosfatos de alta energía¹⁵⁰. Los autores que culpabilizan al hipotiroidismo de la disfunción miocárdica de los donantes argumentan que es a través del cambio de aerobiosis a anaerobiosis cómo el déficit hormonal provoca su efecto peyorativo sobre el miocardio. Novitzky y colaboradores¹¹⁹ comunicaron que el uso combinado de T_3 , cortisol e insulina disminuye la producción de lactato y evita el descenso de trifosfato de adenosina, fosfato de creatinina y glucógeno en las células musculares cardíacas de animales en muerte cerebral. También comunicaron sobre los mismos efectos en el campo experimental con la administración aislada de T_3 ¹⁵¹. Este beneficio del

tratamiento tiroideo sobre el metabolismo miocárdico ha sido también defendido en el marco clínico en un trabajo posterior del mismo grupo de investigadores¹⁵². Jeevanandam y colaboradores¹²¹ administraron triyodotironina a 6 donantes que presentaban inestabilidad hemodinámica y FE ventricular izquierda deprimida. Tras administrar hormona T₃ las condiciones hemodinámicas de los donantes mejoraron y la necesidad de inotropos intravenosos disminuyó. Los receptores que recibieron estos injertos sobrevivieron al postoperatorio y a la semana del trasplante la FE fue mayor del 50% en todos ellos. Los autores aconsejan pues el uso de T₃ para aumentar el pool de donantes. Votapka y colaboradores¹²², utilizando un modelo experimental en ratas, administraron T₃ o placebo de forma randomizada y ciega. Tras 2 horas de muerte cerebral, trasplantaron los corazones y comprobaron que la función del injerto en el receptor era mejor en los pretratados con T₃ que en el grupo control, en términos de presión sistólica del ventrículo izquierdo, presión telediastólica, gasto cardíaco y primera derivada del dP/dt. Los resultados de estos trabajos han llevado a que diversos grupos trasplantadores utilicen de forma rutinaria el tratamiento con triyodotironina en sus donantes¹²⁰.

Sin embargo, el uso del tratamiento con T₃ en los donantes, lejos de ser una práctica universalmente aceptada, es objeto de controversia. Sztark y colaboradores¹⁵³ no hallaron deterioro metabólico en 10 donantes pese a presentar hipotiroidismo. La mayoría de los estudios que no han demostrado beneficio del tratamiento hormonal tiroideo han sido, en términos generales, mejor diseñados metodológicamente que los que sí han demostrado tal beneficio, pues poseen casi todos ellos grupo control. García-Farges y colaboradores¹⁵⁴ administraron T₃ a 20 donantes y los compararon con 24 donantes no tratados. Encontraron que los donantes que recibieron tratamiento presentaron únicamente una tendencia hacia la normalización en el consumo de oxígeno, sin mejoría de otros parámetros metabólicos, ni en las mediciones hemodinámicas. Randell y colaboradores¹²⁴ apreciaron que el tratamiento con T₃ no disminuyó la necesidad de dopamina ni mejoró parámetros hemodinámicos o metabólicos frente al uso de placebo en una serie de 25 donantes multiórgano. Quizás el estudio más correcto metodológicamente es el de Goarin y colaboradores¹²⁵, quienes comparan 19 donantes randomizados a tratamiento con T₃ frente a 18 aleatorizados a placebo, realizando una medición ciega y seriada de parámetros hemodinámicos convencionales, volúmenes ventriculares y parámetros de contractilidad por ecocardiografía transesofágica, gases en sangre y hormonas

tiroideas. No encontraron ningún beneficio en la administración de triyodotironina pese a normalizar los niveles plasmáticos de T_3 en todos los donantes hipotiroideos tratados con la hormona, en comparación con los donantes que persistieron hipotiroideos al ser tratados con placebo. Junto a esta falta de evidencia del beneficio de la terapia con T_3 , algunos autores han señalado el daño que sobre los órganos a trasplantar podría ocasionar un hipertiroidismo yatrógeno^{154,155}.

En los donantes de nuestra serie el estado hipotiroideo no determinó la necesidad de apoyo con dopamina en el donante, ya que no encontramos ninguna correlación entre las concentraciones de dopamina requeridas y los niveles de triyodotironina en suero. No se hizo una correlación entre la T_3 y la FE del donante, ya que no se dispuso de este último dato en la mitad de los casos.

La acción de la hormona tiroidea sobre la célula miocárdica no se conoce con precisión. Se ha demostrado que a las 24 horas de la administración de T_4 existe una entrada de calcio a través del sarcolema y del retículo sarcoplásmico que no es dependiente de las catecolaminas¹⁵⁶. Los efectos a largo plazo de la terapia con T_4 parecen bien documentados, habiéndose descrito el aumento de la actividad ATPasa de la miosina tras 8 días de tratamiento¹⁵⁷. Estos efectos no explicarían el posible beneficio agudo de la terapia hormonal en el donante. Algunos autores han descrito una acción inotrópica aguda tras la administración de T_3 , cuyos mecanismos no son completamente conocidos^{158,159}. Pudiera ser que el beneficio hemodinámico del tratamiento con T_3 en donantes observado en algunos trabajos fuese debido a una acción inotropa positiva inespecífica de la hormona. Incluso algunos investigadores han comunicado sobre un aumento de la sensibilidad de los β adrenorreceptores con la administración de T_3 ¹⁶⁰, aunque otros estudios han contradicho tales conclusiones^{158,161}.

En nuestra serie de donantes sólo 3 sujetos presentaron niveles descendidos de TSH. Es de destacar que incluso 2 donantes tuvieron niveles elevados de TSH, uno de ellos con perfil de síndrome de la enfermedad eutiroidea y otro con hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T_4L y T_3L descendidas). Esto viene a confirmar lo observado en otros trabajos, donde se documenta, que pese a la muerte cerebral la hipófisis puede mantener cierta función de reserva⁶⁴.

RELACION ENTRE HIPOTIROIDISMO Y DAÑO MIOCARDICO EN EL DONANTE

Que sepamos sólo existe en la literatura médica un trabajo que analiza la relación entre daño miocárdico e hipotiroidismo en los donantes. Se trata del estudio de Montero y colaboradores¹⁶². Estos autores obtuvieron biopsias endomiocárdicas en 21 potenciales donantes y analizaron la densidad de receptores nucleares ocupados por T₃ usando anticuerpos anti-T₃ marcados con oro. El daño miocárdico fue medido histológicamente y clasificado en ligero o severo. Asimismo se tomaron biopsias en un grupo control con ausencia de daño miocárdico, donde también se cuantificó la ocupación de los receptores de T₃. Se apreció que hubo significativamente menos receptores ocupados por T₃ en los donantes con daño severo que en los que presentaban daño ligero. Al mismo tiempo la mayor ocupación de receptores se obtuvo en el grupo sin daño miocárdico (control). Por tanto, los autores del trabajo concluyeron que existe una asociación entre hipotiroidismo y daño miocárdico en los donantes.

Los resultados de nuestro trabajo no muestran tal asociación. Nosotros realizamos la cuantificación del hipotiroidismo y del daño miocárdico mediante métodos bioquímicos en sangre periférica. La biopsia endomiocárdica ha demostrado tener una baja rentabilidad diagnóstica en otras situaciones donde se produce daño miocárdico como es la miocarditis¹⁶³⁻¹⁶⁶. Entre otras razones esto puede ser debido a que la afectación miocárdica no es homogénea sino parcheada. Smith y colaboradores¹⁶⁷ demuestran que la TnI es un marcador adecuado para diagnosticar miocarditis tanto desde un punto de vista experimental como clínico. Experimentalmente se ha descrito que el daño miocárdico que aparece en la muerte cerebral es parcheado⁵³. Por todo ello la biopsia endomiocárdica podría no ser el método más adecuado para diagnosticar y sobre todo para cuantificar de forma global el daño de todo el músculo cardíaco.

Si es cierto que no hay asociación entre hipotiroidismo y daño miocárdico en el donante habrá que pensar que el trastorno hormonal tiroideo no es la causa de la disfunción ventricular que se aprecia en los sujetos en muerte cerebral, habida cuenta de la estrecha relación demostrada entre daño miocárdico y dicha disfunción⁸³.

RELACION DAÑO MIOCARDICO EN EL DONANTE Y FALLO PRECOZ DEL INJERTO EN EL RECEPTOR

En el presente estudio hemos comprobado que la existencia de una TnT elevada en el donante se asoció de manera significativa con la muerte por FPI en el receptor. Los 3 receptores que fallecieron por FPI recibieron sus corazones de donantes con niveles elevados de este marcador. En una serie más corta de trasplantes (19 casos) y en el marco del trasplante infantil, Grant y colaboradores¹⁴⁴ presentan 5 casos de receptores fallecidos por FPI. Todos ellos habían recibido el injerto de un donante con niveles elevados de TnI, de manera que hubo una asociación muy significativa entre TnI elevada en el donante y muerte por FPI en el receptor. Como señalan los autores, 5 de los 8 donantes que presentaron una TnI elevada habían sufrido muerte cerebral por el síndrome de la muerte súbita infantil, mientras que ninguno de los donantes con TnI normal fallecieron por esta causa. No cabe duda que en los casos de donantes fallecidos por muerte súbita infantil la parada cardiorrespiratoria que acontece en esta situación pudo ser la principal causa del daño miocárdico, por encima de la propia muerte cerebral. Anderson y colaboradores¹⁴⁵ cuantificaron TnT en el suero de 36 donantes cardíacos adultos. No llegaron a apreciar diferencias entre las concentraciones de TnT en el grupo de receptores fallecidos por FPI y el resto. Sin embargo objetivaron que aquellos trasplantados que requirieron adrenalina en las primeras 24 horas, recibieron sus corazones de donantes con una concentración de TnT mayor que aquellos que no precisaron de dicha amina.

En nuestro estudio, la TnI del donante no tuvo significación sobre la ocurrencia de FPI, ya que en un sólo caso de los 3 fallecidos por FPI, este marcador estuvo elevado. Pese a ello obtuvimos una aceptable correlación entre las concentraciones plasmáticas de TnT y TnI. Tanto la TnT como la TnI han demostrado poseer una gran sensibilidad y especificidad para la detección del daño celular cardíaco. Sin embargo, existen muy pocos trabajos que comparen ambos marcadores¹⁶⁸. Al igual que Grant y colaboradores¹⁴⁴, hemos considerado 3,1 µg/L como el punto de corte para la TnI, basándonos en lo publicado anteriormente por Adams y colaboradores¹²⁷. Estos autores utilizaron el ECG y los trastornos segmentarios de la contractilidad en el ecocardiograma para definir la existencia de afectación cardíaca en pacientes politraumatizados, con enfermedad muscular crónica o dializados. Sin embargo, pudiera ser que

alguno de estos enfermos presentaran daño miocárdico, sin llegar a dar manifestaciones eléctricas ni ecocardiográficas. De hecho, los trabajos que cuantifican TnI en diversas cardiopatías han considerado puntos de corte por debajo de 3,1 $\mu\text{g/L}$ para establecer la existencia de daño miocárdico^{169,170}, llegando incluso a valores de 0,4 $\mu\text{g/L}$ para la detección del daño miocárdico menor que ocurre en pacientes con angina inestable¹¹⁶. En nuestro trabajo no encontramos diferencias en los niveles de TnI y TnT entre los donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico, generalmente en el contexto de un politraumatismo, y los fallecidos por accidente cerebrovascular. Según esto último, a diferencia de lo que postularon Adams y colaboradores¹²⁷ no habría por qué considerar un punto de corte superior para la TnI en sujetos con daño muscular esquelético. En el caso de la TnT, los puntos de corte tenidos en cuenta en la mayoría de los trabajos han sido menos variables: 0,1 $\mu\text{g/L}$ ¹¹⁵ ó 0,2 $\mu\text{g/L}$ ^{171,172}. Con un punto de corte más bajo para la TnI hubiésemos considerado como TnI elevada a 2, e incluso a los 3 casos que fallecieron por FPI. Sin embargo, dado que el límite inferior de detección del autoanalizador utilizado en nuestro estudio era de 0,5 $\mu\text{g/L}$ no creímos oportuno fijar un cut-off cercano a esta cifra, ya que hubiese ocasionado una disminución de la especificidad del marcador para detectar el daño miocárdico. No sabemos sin analizando la TnI con otros analizadores que presentan mayor poder discriminativo para niveles más bajos de TnI y considerando un punto de corte inferior, hubiésemos obtenido un valor pronóstico de la TnI para FPI similar al que demostró la TnT.

IMPLICACIONES DEL DAÑO MIOCARDICO DEL DONANTE EN EL ANTES Y DESPUES DEL TRASPLANTE

Ya se ha comentado el serio problema que supone la disfunción miocárdica que aparece en algunos donantes, ya que obliga a rechazar a éstos para el trasplante cardíaco, acrecentando aun más la escasez de injertos disponibles para el cada vez mayor número de enfermos en espera de recibir un corazón. También nos hemos referido a que dicha disfunción está provocada a través de un daño miocárdico⁸³, sin que se conozca aún cuál es la causa de dicho daño. Los

efectos perniciosos del daño miocárdico en el donante no quedan aquí. Nuestro estudio y otros previos^{83,144,145}, demuestran que este daño existe no sólo en los muertos cerebrales rechazados para trasplante por disfunción cardíaca, sino también en un porcentaje de los que son aceptados como donantes al no mostrar tal disfunción o al menos no ser ésta significativa. En el trabajo que presentamos, al igual que en otros previos^{144,145}, se demuestra que trasplantar corazones con daño miocárdico puede tener repercusiones en la morbimortalidad postoperatoria del receptor, en lo que a ocurrencia de disfunción precoz del injerto se refiere. Como se muestra en los datos del último registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón¹⁸, la supervivencia de los pacientes trasplantados no ha sufrido una mejoría desde el año 1986. La mayor mortalidad se acumula en el postoperatorio inmediato, y la causa más frecuente de dicha mortalidad es el FPI, donde se engloba tanto el fallo ventricular derecho como el izquierdo. Se comentó anteriormente que en el fallo ventricular derecho tras el trasplante no sólo la hipertensión pulmonar del receptor juega un papel etiológico, sino que el daño del miocardio derecho inducido por la muerte cerebral es un factor de suma relevancia^{88,89}. Poco sabemos sobre las causas del fallo postoperatorio del ventrículo izquierdo. Lo que sí parece deducirse es que el daño miocárdico del donante, si no es protagonista, cuando menos colabora en la ocurrencia de la disfunción de uno o los dos ventrículos tras el implante del injerto. Todo esto lleva a pensar que el daño miocárdico inducido por la muerte cerebral tendría su expresión más extrema en la disfunción severa del corazón que obliga a rechazar al sujeto para donación. La expresión "menor" de dicho daño miocárdico no llegaría a provocar tal disfunción cardíaca en el donante, pero sí tendría sus repercusiones en el receptor, favoreciendo el que aparezca FPI. Probablemente el tiempo de isquemia y el daño por reperfusión terminarían por deteriorar la función de un órgano ya dañado. Esta interacción sobre el corazón entre la muerte cerebral y el tiempo de isquemia fue demostrada por Bittner y colaboradores⁸⁸, quienes apreciaron que la preservación isquémica del injerto empeoraba aun más la disfunción ventricular derecha e izquierda ocasionada por la muerte cerebral.

El llegar a conocer y poder evitar o al menos paliar la causa del daño miocárdico del donante tendría unas consecuencias de enorme relevancia en el trasplante cardíaco. Por un lado se aumentaría significativamente el número de donantes disponibles, y por otro se mejoraría la supervivencia de los pacientes trasplantados.

POSIBLES CAUSAS DEL DAÑO Y LA DISFUNCION DEL MIOCARDIO DEL DONANTE

Hemos hablado de la falta de evidencia sólida para culpabilizar al hipotiroidismo de la afectación miocárdica que acontece en la muerte cerebral. ¿Existe evidencia en la literatura médica que apoye otro mecanismo como causante?. En la Introducción nos referimos a la descarga de catecolaminas que se produce en el momento en el que la muerte cerebral acontece. Esta descarga es tan intensa que se ha denominado "tormenta de catecolaminas", dado que las concentraciones plasmáticas de estas sustancias se multiplican por cientos⁵²⁻⁵⁴. La traducción hemodinámica inmediata de ello es el conocido reflejo de Cushing, que consiste en hipertensión arterial, la cual se acompaña de taquicardia. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de las catecolaminas decaen rápidamente, de manera que en poco espacio de tiempo llegan a descender hasta incluso por debajo de los niveles basales⁵³. La suelta de catecolaminas no es exclusiva de la situación de muerte cerebral, sino que cualquier lesión cerebral de cierta entidad puede aumentar los niveles plasmáticos de estas sustancias¹⁷³⁻¹⁷⁵. No sólo la hipertensión intracraneal es capaz de provocar suelta de catecolaminas, sino también la isquemia cerebral¹⁷³. Cuando el mecanismo es la hipertensión intracraneal, la elevación en plasma de catecolaminas es proporcional al aumento de esta presión⁵², y es más acusada cuanto más rápidamente se eleva dicha presión intracraneal⁵³. En definitiva, cuanto mayor sea la agresión cerebral y más rápido evolucione la misma más se elevarán las concentraciones de catecolaminas. En nuestro trabajo no cuantificamos las catecolaminas en los sueros de los donantes, ya que éstos fueron extraídos varias horas tras producirse la muerte cerebral, por lo que los niveles de estas sustancias no serían representativos de lo ocurrido cuando ocurre el pico plasmático tras el fatal evento.

Existe evidencia de que las catecolaminas dañan el miocardio. La cardiotoxicidad de las catecolaminas fue ya reconocida en 1907 por Josue¹⁷⁶. En 1958, Szakacs y Cannon¹⁷⁷ demostraron que la infusión continua de norepinefrina en perros durante 2 semanas provocaba lesiones miocárdicas consistentes en focos de miocarditis y hemorragias subendocárdicas. Similares resultados fueron obtenidos con dosis más elevadas de norepinefrina en menos tiempo¹⁷⁸, así como también en otros animales^{179,180}. La estimulación experimental del sistema nervioso simpático también se acompaña de los mismos cambios histológicos a nivel del

miocardio, como ocurre al irritar el ganglio estrellado mecánica o eléctricamente^{181,182}. Otra evidencia del daño miocárdico causado por las catecolaminas es la afectación cardíaca que presentan los pacientes con feocromocitoma^{183,184}.

Mucho se ha investigado sobre el mecanismo por el cual las catecolaminas pueden provocar el daño miocárdico. Los estudios han sido tanto in vivo como in vitro. Los primeros tienen como inconveniente el que no es posible dissociar el efecto tóxico directo de las catecolaminas del daño cardíaco que éstas podrían causar a través de la isquemia por vasoconstricción coronaria, sobrecarga mecánica de presión, aumento de la tensión sistólica, taquicardización, etc. Los estudios in vivo permiten estudiar de forma precisa la cardiotoxicidad catecolamínica directa, pero tienen el inconveniente de prescindir de otros mecanismos que pueden jugar un importante papel en dicha cardiotoxicidad. Inicialmente se pensó que la toxicidad estaba mediada por un efecto hipóxico¹⁸⁵, debido a que el aumento del inotropismo y cronotropismo causaba un desbalance entre una demanda aumentada de oxígeno y un aporte reducido del mismo. Posteriormente se argumentó que el mecanismo podía ser un aumento de la permeabilidad de la membrana del miocito¹⁸⁶. Fue Fleckenstein¹⁸⁷ el primero en proponer un mecanismo de cardiotoxicidad catecolamínica completamente diferente: la sobrecarga celular de calcio. Según esta teoría, el calcio provocaba una activación excesiva de la ATPasa con lo que se producía un consumo aumentado y, por tanto, un déficit de fosfatos de alta energía, lo que conducía a la lesión celular. Bhagat y colaboradores¹⁸⁸ demostraron por primera vez que la sobrecarga de calcio era dependiente de la activación de los β -adrenorreceptores que mediaban la elevación del AMP cíclico, y a través de éste la entrada excesiva de calcio en la célula. Sin embargo, algunos trabajos posteriores achacaron la toxicidad catecolamínica los α -adrenorreceptores¹⁸⁹, a los radicales libres de oxígeno¹⁹⁰ o a los metabolitos de las catecolaminas¹⁹¹. El trabajo de Mann y colaboradores¹⁹² termina por confirmar el que la cardiotoxicidad de las catecolaminas está mediada por los β -adrenorreceptores. Estos autores demuestran cómo la activación de estos receptores por noradrenalina induce un aumento del AMP cíclico como segundo mensajero, y éste provoca una entrada excesiva de calcio en la célula. El calcio intracelular dará lugar a la disminución de la viabilidad de los miocitos a través de impedir la síntesis proteica y de ARN mensajero. Junto a este mecanismo de cardiotoxicidad, se ha demostrado que los corazones disfuncionantes de donantes no presentan una regulación

a la baja de los β -adrenorreceptores, como ocurre en el fallo cardíaco crónico¹⁹³, sino que existe una desensibilización o desacoplamiento de estos receptores al transmitir la señal que supone su activación¹⁹⁴. Probablemente esto ocurra como consecuencia de la toxicidad catecolamínica inicialmente inducida, cuya consecuencia final es la falta de respuesta de un aparato contráctil dañado a la estimulación del receptor.

Si es cierto que la descarga de catecolaminas es la causa del daño miocárdico que ocurre en los donantes, dicha lesión miocárdica se debería poder yugular con maniobras que bloqueen la descarga de las catecolaminas o la acción de las mismas sobre el corazón. Esto es algo que se ha demostrado en situaciones donde existe patología intracraneal aguda y severa sin que sea necesariamente muerte cerebral. Hace 25 años Hunt y colaboradores¹⁹⁵ demostraron en un modelo animal de hemorragia intracraneal que el tratamiento con propanolol conseguía aminorar las lesiones miocárdicas, de manera que sólo 4 de las 22 ratas tratadas desarrollaron lesiones miocárdicas, frente a 21 de las 46 ratas no tratadas. Cruickshank y colaboradores¹⁹⁶ realizaron un estudio aleatorizado, ciego y controlado con placebo en 114 pacientes con daño cerebral agudo a los que trataron con atenolol. En el grupo no tratado se demostró una clara relación entre los niveles plasmáticos de noradrenalina y el daño miocárdico, que fue cuantificado mediante la isoenzima MB de la CPK. Sólo un 7,4% de los pacientes tratados presentaron un cociente MB / CPK superior al 3%, mientras que ello ocurrió en el 30% de los enfermos del grupo control. Si el umbral considerado era el 6%, ningún enfermo tratado superó esa cifra, en comparación con el 16,7% de los no tratados. El atenolol redujo también la incidencia de arritmias supraventriculares y de cambios en el segmento ST y onda T.

En el marco de la donación cardíaca no existen estudios clínicos que hayan testado el efecto cardioprotector de los betabloqueantes. En el campo experimental nos encontramos con dos trabajos. El primero de ellos es el del grupo de Novitzky¹⁹⁷, quienes con un muy escaso número de primates comunican que la simpatectomía quirúrgica bilateral o farmacológica, o la denervación cardíaca, evitan el daño miocárdico producido por la muerte cerebral. No ocurrió lo mismos en los animales sometidos a adrenalectomía bilateral, vagotomía bilateral o simpatectomía incompleta. Los autores concluyen que la causa del daño miocárdico en la muerte cerebral puede ser la descarga de catecolaminas desde el sistema nervioso simpático. Por

razones que no conocemos este grupo no continuó esta línea de trabajo, sino que se centró en el hipotiroidismo como factor causante de la disfunción cardíaca de los donantes. Galiñanes y Hearse¹⁹⁸ plantearon un modelo experimental para investigar si la disfunción contráctil del miocardio del donante estaba o no mediada por factores neurohormonales o mediadores portados en la sangre. Usando ratas como animal de experimentación definieron varios subestudios. En un primer subestudio, a los 60 minutos de ocasionar la muerte cerebral, los animales fueron exanguinados y simultáneamente transfundidos algunos con sangre de ratas control y otros con sangre de ratas en muerte cerebral. Asimismo, ratas control recibieron sangre de ratas en muerte cerebral. En ningún grupo de ratas transfundidas se apreció la respuesta hiperdinámica habitual tras la muerte cerebral, así como tampoco hubo ningún cambio en el gasto cardíaco. En otro subestudio se comenzó una infusión de propanolol 6 minutos antes de la inducción de la muerte cerebral y se comparó con un grupo control al que se provocó muerte cerebral sin darle propanolol. El propanolol atenuó ligeramente la taquicardización tras la muerte cerebral, aunque no modificó significativamente el aumento de la presión arterial media respecto al valor basal. Tampoco mostró ningún efecto sobre el deterioro subsecuente de la función cardíaca que fue medida mediante la presión arterial media, el índice cardíaco, el volumen de eyección y el dP/dt máximo. Un tercer subgrupo fue sometido a simpatectomía química con 6-hidroxidopamina 20 días antes de la muerte cerebral en comparación con grupo control. Se monitorizaron los niveles plasmáticos de catecolaminas antes y 30 minutos después de la muerte cerebral, tras lo cual los corazones eran extraídos para estudiar los niveles de catecolaminas tisulares. Los niveles de catecolaminas en plasma no mostraron diferencias respecto al grupo control. Sí hubo diferencias en la concentración tisular de catecolaminas entre el grupo con simpatectomía química y aquél sin simpatectomía en favor del segundo. La simpatectomía no modificó la respuesta hemodinámica apreciada tras la muerte cerebral. Los autores concluyen que ningún factor vehiculado en la sangre, ni el sistema nervioso simpático son responsables del deterioro miocárdico que acompaña a la muerte cerebral. Este trabajo presenta una serie de limitaciones a la hora de sacar conclusiones. En cuanto a la no implicación de factores vehiculados en la sangre, no se pueden descartar las catecolaminas, ya que éstas se elevan inmediatamente tras la muerte cerebral, descendiendo posteriormente de forma rápida. En este estudio la exanguinación se hizo 60 minutos después de la muerte cerebral, momento en el que probablemente ya no existían concentraciones elevadas de catecolaminas en sangre, como lo

demuestra el hecho de que no se reprodujo la respuesta hiperdinámica al transfundir a los animales. En cuanto al betabloqueo con propanolol cabe decir algo similar, ya que el grupo tratado con el betabloqueante no llegó a experimentar claramente una abolición del reflejo de Cushing, de manera que ello sugiere que los animales no estaban completamente betabloqueados y que las catecolaminas ejercieron su acción sobre el miocardio. Finalmente, respecto a la simpatectomía química también existen dudas sobre si ésta fue completa, ya que no hubo diferencias en los niveles de catecolaminas en sangre entre el grupo simpatectomizado y el no simpatectomizado. Además esta simpatectomía tampoco abolió el reflejo de Cushing. Sí hubo una menor concentración de catecolaminas en el miocardio en el grupo simpatectomizado, pero a la luz de los resultados mostrados en el trabajo, caben dudas sobre lo adecuado de esta medida para cuantificar la intensidad de la suelta de catecolaminas, ya que en ratas no simpatectomizadas las catecolaminas en tejido cardíaco fueron iguales tanto en el grupo de muerte cerebral como en el control, cuando cabría esperar mayor concentración en las primeras.

Ya hemos comentado que no existen estudios clínicos donde se haya analizado el beneficio de tratar con betabloqueantes a potenciales donantes con fines cardioprotectores. Para ello, dado el perfil cronológico de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en relación con la muerte cerebral, idealmente habría que comenzar a administrar el betabloqueo antes de que se produjese la muerte cerebral. Esto podría plantear problemas éticos, en el momento en que estamos medicando a un sujeto vivo con vistas a proteger un órgano por si acaso muere. Sin embargo, se ha comentado que el corazón de los sujetos que no están en muerte cerebral pero padecen lesiones cerebrales agudas y severas, ya sufre los efectos adversos de las catecolaminas. De hecho, algunos de estos enfermos fallecen como consecuencia de problemas cardíacos, fundamentalmente trastornos del ritmo¹³⁹. Existen trabajos que demuestran que los niveles plasmáticos de catecolaminas determinan el pronóstico de estos pacientes¹⁷⁵. Existen ensayos donde los betabloqueantes han demostrado reducir el daño miocárdico y la incidencia de arritmias y alteraciones electrocardiográficas en este tipo de pacientes¹⁹⁶. Por tanto, pudiera ocurrir que algunos de estos enfermos tuvieran indicación para ser cardioprottegidos con betabloqueantes, no ya con vistas a futuras donaciones si la muerte cerebral acontece, sino con fines de reducir la morbimortalidad cardíaca que presentan los enfermos con daño intracraneal agudo y severo.

Lo que parece evidente y necesario es que la investigación en este problema apunte en gran medida hacia este campo. Encontrar una causa y un remedio a este problema supondría disponer de más donaciones y mejorar la supervivencia de los enfermos que reciben un corazón.

CONCLUSIONES

1. La situación de muerte cerebral, en la que se encuentran los donantes cardíacos, provoca daño miocárdico en un considerable número de ellos.
2. El hipotiroidismo es un trastorno endocrinológico que acontece en la mayoría de los donantes, predominando el perfil del síndrome de la enfermedad eutiroidea.
3. No existe relación en los donantes entre daño miocárdico e hipotiroidismo.
4. El daño miocárdico en el donante, cuantificado a través de la troponina T cardíaca, se asocia con la ocurrencia de fallo precoz del injerto en el receptor de un trasplante cardíaco.
5. El hipotiroidismo del donante no determina la necesidad de apoyo inotropeo en éste ni se asocia con un mayor riesgo de fallo precoz del injerto en el receptor.

BIBLIOGRAFIA

1. McFate Smith W. Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: Suppl A: 3A-8A.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Col Cardiol* 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A.
3. Applefeld MM. Chronic congestive heart failure: Where have we been? Where have we heading? *Am J Med* 1986; 80: Suppl 2B: 73-77.
4. Ghahli JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States. *Arch Intern Med* 1990; 150: 769-773.
5. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, et al. Effect of vasodilator therapy in severe congestive heart failure: results of a Veteran Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
7. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
8. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
9. Pfeffer M, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis R, Heltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the

- Survival and Ventricular after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 667-669.
10. Carrel A, Gutterie CC. The transplantation of veins and organs. *Am J Med* 1905; 13: 1101.
11. Demikhov VP. *Experimental Transplantation of Vital Organs*. Basil Hargh (translator). New York, Consultants' Bureau, 1962: 129.
12. Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11: 19.
13. Gibbon JH Jr. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of the pulmonary artery. *Arch Surg* 1937; 34: 1105-1112.
14. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171-178.
15. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Proc Staff Meet, Mayo Clin* 1955; 30: 201-208.
16. Barnard CN. The operation. *S Afr Med J* 1967; 41: 1274.
17. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Hunt SA, Billingham ME, Scott W et al. Cyclosporin A in cardiac allografting: A preliminary experience. *Transpl Proc* 1983; 15: 1247-1252.
18. Hosepund JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report-1997. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 691-712.
19. Arizón JM. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. Séptimo informe (1984-1995). *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 781-787.

20. Pulpón L. Situación actual del trasplante cardíaco. Introducción. Rev Esp Cardiol 1995; 48 (Supl 7): 1-2.
21. The Jean Hamburger Memorial Congress: Proceedings of the Fourteenth International Congress of the Trasplantation Society; 1992 Agosto 16-21; París.
22. Watanabe Y. Why do I stand against the movement for cardiac transplantation in Japan? Jpn Heart J 1994; 35: 701-714.
23. Matesanz R, Miranda B, Felipe C, Naya MT. Donación y trasplante cardíaco en España. Rev Esp Cardiol 1995; 48 Supl. 7: 51-59.
24. Platt JL, Bach FH. Mechanism of tissue injury in hyperacute xenograft rejection. En Xenotrasplantation. Editado por Cooper DKC, et al. Heidelberg: Springer; 1991: 69-79.
25. Langford GA, Yannoutsos N, Cozzi E, Lancaster R, ElsomeK, Chen P, Richards A, White DJG. Production of pigs transgenic for human decay accelerating factor. Transplant Proc 1994; 26: 1400-1401.
26. Cooper DKC, Good AH, Koren E, Oriol R, Malcom AJ, Ippolito RM, Neethling FA, Ye Y, Romano E, Zuhdi N. Identification of α -galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. Transplant Immunol 1993; 1: 198-205.
27. Kawauchi M, Gundry SR, Alonson de Begona J, Razzouk AJ, Bouchart F, Fukushima N, Hauck AJ, Weeks DA, Nelsen-Cannarella S, Bailey LL. Prolonged survival of orthotopically transplanted heart xenograft in infant baboons. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 779-786.
28. McCarthy PM, Fukamachi K, Fukumura F, Muramoto K, Golding LAR, Harasaki H. The Cleveland Clinic -Nimbus total artificial heart, in vivo hemodynamic performance in calves and preclinical studies. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 420-428.

29. Frazier OH. First use of an untethered, vented electric left ventricular assist device for long-term support. *Circulation* 1994; 89: 2908-2914.
30. Poirier VL, Sherman CW, Clay WC, Graham TR, Withington PS, Mariman MT, Lewis CT. Ambulatory, intermediate term left ventricular assist device use. *ASAIO Trans* 1989; 35: 452-455.
31. McCarthy PM, Portner PM, Tobler HG, Starnes VA, Ramasamy N, Oyer PE. Clinical experience with the Novacor ventricular assist device. *J Thorax Cardiovasc Surg* 1991; 102: 578-587.
32. Jegaden O, Delahaye F, Finet G, Van Der Veen F, Montagna P, Eker AL, Ossete J, Rossi R, Saint Pierre A, Mikaeloff PH. Late hemodynamic results after cardiomyoplasty in congestive heart failure. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1151-1157.
33. Bellotti G, Moraes A, Bocchi E, Arie S, Medeiros C, Moreira LF, Jatene A, Pileggi F. Late effects of cardiomyoplasty on left ventricular mechanics and diastolic filling. *Circulation* 1993; 88 (pt 2): 304-308.
34. Magovern JA; Park SE, Cmolik BL, Trumble DR, Christlieb IY, Magovern GJ Sr. Early effects of right latissimus dorsi cardiomyoplasty on left ventricular function. *Circulation* 1993; 88 (pt 2); 298-303.
35. Borghetti-Maio SA, Romano BW, Bocchi EA, Moreira LFP, Barreto ACP, Stolf NAG, Bellotti GB, Pileggi F, Jatene AD. Quality of life after cardiomyoplasty. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 271-275.
36. Magovern JA, Magovern GJ Sr, Maher TD Jr, Benckart DH, Park SB, Christlieb IY, Magovern GJ Jr. Operation for congestive heart failure: transplantation, coronary artery bypass and cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 418-425.

37. Furnary AP, Magovern JA, Christlieb IY, Orié JE, Simpson KA, Magovern JG. Clinical cardiomyoplasty: preoperative factors associated with outcome. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1139-1143.
38. Corin WJ, George DT, Sink JD, Santamore WP. Dynamic cardiomyoplasty acutely impairs left ventricular diastolic function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1662-1671.
39. Kalil R, Bocchi EA, Weiss R, Fernando B, Moreira LFP, Stolf NAG, Magalhaes AAC, Bellotti G, Jatene A, Pileggi F. MRI evaluation of chronic morfologic changes in the latissimus dorsi cardiomyoplasty. *Circulation* 1993; 88: I-513.
40. Magovern JA, Magovern GJ Jr, Magovern GJ, Palumbi MA, Orié JE. Surgical therapy for congestive heart failure: indications for transplantation versus cardiomyoplasty. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 538-544.
41. Morison RS. Process or event? *Science* 1971; 173: 694-698.
42. Korein J. The problem of brain death: development and history. *Ann NY Acad Sci.* 1978; 315: 19-38.
43. Ingvar DH, Brun A, Johansson L, Sammuellsson SM. Survival after severe cerebral anoxia with destruction of the cerebral cortex. The apallic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1978; 315: 184-214.
44. Frist WH, Fanning WJ. Donor management and matching. *Cardiology Clinics* 1990; 8: 55-71.
45. Beecher HK, Adams RD, Banger AC. A definition of irreversible coma: Ad hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968; 205: 337.
46. Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Comission

for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research: Guidelines for the determination of death. *JAMA* 1981; 246: 2184.

47. Kaste M, Palo J. Criteria of brain death and removal of cadaveric organs. *Ann Clin Res* 1981; 13: 4-5, 313-317.

48. Bittner HB, Kendall SW, Campbell KA, Montine TJ, Van Trigt P. A valid experimental brain death organ donor model. *J Heart Lung Transplantation* 1995; 14: 308-317.

49. Navarro A. Brain death epidemiology: the Madrid study. *Transplant Proc* 1996; 28: 103-104.

50. Graf CJ, Rossi NP. Catecholamin response to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1968; 49: 862-868.

51. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DKC, Frazer R, Barnard CN. Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *Heart Transplant* 1984; 4: 63-69.

52. Van Loon J, Shivalkar B, Plets C, Groffin J, Tjandra-Maga TB, Flameng W. Catecholamine response to a gradual increase of intracranial pressure. *J Neurosurg* 1993; 79: 705-709.

53. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, Tjandra-Maga TB, Borgers M, Plets C, Flameng W. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* 1993; 87: 230-239.

54. Chen EP, Bittner HB, Kendall SWH, Van Trigt P. Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death. *Crit Care Med* 1996; 24: 1352-1359.

55. Powner DJ, Hendrich A, Nyhuis A, Strate R. Changes in serum catecholamine levels in patients who are brain dead. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1046-1053.

56. Mertes PM, Carreaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, el Abassi K, Dopff C, Atkinson J, Villemot JP, Burlet C, Boulange M. Estimation of myocardial intersititial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation* 1994; 57: 371-377.
57. Schrader H, Hall C, Zwetnow NN. Effects of prolonged supratentorial mass expansion on regional blood flow and cardiovascular parameters during Cushing response. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 283-294.
58. Soifer BE, Gleb AW. The multiple organ donor: Identification and management. *Ann Intern Med* 1989; 110: 814-823.
59. Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, Butt W. Medical management of (potential) organ donor. *Anaesth Intens Care* 1995; 23: 51-59.
60. Huber TS, Nachreiner R, D'Alecy LG. Hormonal profiles in a canine model of the brain-dead organ donor. *J Crit Care* 1994; 9: 7-17.
61. Howlett TA, Keogh AM, Perry L, Touzel R, Rees LH. Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation* 1989; 47: 828-834.
62. Masson F, Thicoïpe M, Latapie MJ, Maruette P. Thyroid function in brain-dead donors. *Transpl Int* 1990; 3: 226-233.
63. Rabanal JM, Amado JA, Quesada A, Solraes G, Díaz J, Vázquez A. Estudio de la función tiroidea en el donante de órganos durante la muerte cerebral. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1992; 39: 306-308.
64. Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, Von Hammerstein B, Keller F, Dennhardt R, Voigt K. Acute endocrine failure after brain death. *Transplantation* 1992; 54: 851-857.

65. Karayalçin K, Umaña JP, Harrison JD, Buckels JA, McMaster P, Mayer AD. Donor thyroid function does not affect outcome in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 669-672.
66. Mariot J, Sadoune LO, Jacob F, Dousset B, Perrier JF, Jacob C, Strub P, Voltz C. Hormone levels, hemodynamics, and metabolism in brain dead organ donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 793-794.
67. Colpart JJ, Ramella S, Bret M, Coronel B, Dorez D, Mercatello A, Hadj Aissa A, Moskovtchenko JF. Hypophysis-thyroid axis disturbances in human brain-dead donors. *Transplant Proc* 1996; 28: 171-172.
68. Wartofsky L, Burman K. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocrine Rev* 1982; 3: 164-217.
69. Robushi G, Medici D, Fesani F, Barbosa G, Montemini M, d'Amato L, Gardini E, Borciani E, Dall'Aglio E, Salvi M. Cardiopulmonary bypass: a low T₄ and T₃ syndrome with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Hormone Res* 1986; 23: 151-158.
70. Ceremuzynski L. Hormonal and metabolic reactions evoked by acute myocardial infarction. *Circ Res* 1981; 48: 767-776.
71. Dulchavsky SA, Lucas LE, Ledgewood AM, Grabow D. Triiodothyronine (T₃) improves cardiovascular function during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1993; 39: 67-73.
72. Hadjikostova H, Nicolov NA. Changes in thyrotropic hormone, triiodothyronine and thyroxine level in endotoxin shock in rats. *Agressologie* 1985; 26: 261-263.
73. Hamilton J, Stevenson L, Luu M, Walden J. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 91-95.

74. Powner DJ, Hendrich A, Lagler RG, Ng RH, Madden RL. Hormonal changes in brain dead patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 702-708.
75. Masson F, Thicoipe M, Gin H, de Mascarel A, Angibeau RN, Favarel-Garrigues JF, Erny P. The endocrine pancreas in brain-dead donors. *Transplantation* 1993; 56: 363-367.
76. Ducker TB, Simmons RL. Increased intracranial pressure and pulmonary edema. Part 2: The hemodynamic response of dogs and monkeys to increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1968; 29: 475.
77. Cushing H. Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1901; 12: 290.
78. Kramer W, Tuyman JA. Acute intracranial hypertension: an experimental investigation. *Brain Res Bull* 1967; 6: 686.
79. Mertes PM, Burtin P, Carreaux JP, Pinelli G, Jaboin Y, Burlet C, Boulange M, Villemot JP. Changes in hemodynamic performance and oxygen consumption during brain death in the pig. *Transplant Proc* 1994; 26: 229-230.
80. Schrader H, Zwetnow NN, Mordik L. Regional cerebral blood flow and CSF pressures during Cushing response induced by supratentorial expanding mass. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 453-463.
81. Seiler C, Laske A, Gallino A, Turina M, Jenni R. Echocardiographic evaluation of left ventricular wall motion before and after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 867-874.
82. Vedrinne JM, Vedrinne C, Dorez D, Bret M, Coronel B, Colpart JJ. Transesophageal echocardiography assessment of heart in brain dead patients before harvesting. *Transplant Proc* 1995; 27: 1655.

- 83.** Riou B, Dreux S, Roche S, Arthaud M, Goarin JP, Léger P, Saada M, Viars P. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation* 1995; 92: 409-414.
- 84.** Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: Experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* 1987; 76: 1422-1436.
- 85.** Little WC, Cheng CO, Peterson T, Vinten-Johansen J. Response of the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in conscious dogs to a wide range of contractile states. *Circulation* 1988; 78: 736-745.
- 86.** Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, Tyson GS, Sabiston DC Jr, Rankin JS. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: The concept of preload recruitable stroke work. *Circulation* 1985; 71: 994-1009.
- 87.** D'Amico TA, Meyers CH, Koutlas TC, Peterseim DS, Sabiston DC Jr, Van Trigt P, Schwinn DA. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors and deterioration of left ventricular function after brain death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 746-751.
- 88.** Bittner HB, Kendall SWH, Chen EP, Davis RD, Van Trigt III P. Myocardial performance after graft preservation and subsequent cardiac transplantation from brain-dead donors. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 47-54.
- 89.** Huber TS, Groh MA, Gallager KP, D'Alecy LG. Myocardial contractility in a canine model of the brain-dead organ donor. *Crit Care Med* 1993; 21: 1731-1739.
- 90.** Yokoyama Y, Cooper DKC, Sasaki H, Snow TR, Akutsu T, Zuhdi N. Donor-heart evaluation by monitoring the left ventricular pressure-volume relationship: clinical observations. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 685-92.
- 91.** Boucek MM; Mathis CM, Kanakriyeh MS, McCormack J, Razzouk A, Gundry S, Bailey

- L. Donor shortage: use of the dysfunctional donor heart. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S186-S190.
92. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, Rodeheffer RJ, Kenzora JL. Matching the heart donor and recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 353-365.
93. Gallardo A, Anguita M, Franco M, Giménez D, Torres F, Ciudad M et al. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con muerte cerebral. Implicaciones para su selección como donantes cardíacos. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 604-608.
94. Keck BM, Bennett LE, Fiol BS, Daily OP, Novick RJ, Hosepund JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 1995; :35-48.
95. Dunn MJ, Rose ML, Latif N, Bradd S, Lovegrove C, Seymour C, Pomerance A, Yacoub NH. Demonstration by western blotting of antiheart antibodies before and after cardiac transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 806-812.
96. Trento A, Hardesty RL, Griffith BP, Zerbe T, Kormos RL, Bahnson HT. Role of the antibody to vascular endothelial cells in hyperacute rejection in patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 37-41.
97. Forbes RDC, Kuramochi T, Guttman RD, Klassen J, Knaac J. A controlled sequential morphologic study of hyperacute cardiac allograft rejection in the rat. *Lab Invest* 1975; 33: 280-288.
98. Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC, McVay RF, Blackstone EH, Karp RB. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 917-924.

99. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA. Mechanism of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg* 1995; 6: 666-676.
100. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH, Olivari MT, Kasper EK, and the Transplant Cardiologists Research Database Group. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 549-562.
101. Sacher RA, Mc Pherson RA. Widmann: Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. Ed. JIMS (Barcelona).
102. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in stracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem* 1986; 32: 1568-1570.
103. Yasmineh WG, Ibrahim GA, Abbasnezhad MA, Awad EA. Isoenzyme distribution of creatine kinase and lactate dehydrogenase in serum and skeletal muscle in Duchene muscular dystrophy, collagen disease and other muscular disorders. *Clin Chem* 1978; 24: 1985-1989.
104. Henry PD, Roberts R, Sobel BE. Rapid separation of plasma creatin kinase isoenzymes by batch adsorption with glass beads. *Clin Chem* 1975; 21: 844-849.
105. Urdal P, Landaas S. Macro creatin kinase BB in serum, and some data of its prevalence. *Clin Chem* 1979; 25: 461-465.
106. Ordoñez J, Jorba O, Mercé J, González SF. Utilidad de la determinación de la concentración masa de la creatinincinasa 2: *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 53-54.
107. Ordóñez-Llanos J, Serra-Grima JR, Mercé-Muntañola J, González-Sastre F. Ratio of creatine kinase mass concentration to total creatine kinase activity not altered by heavy physical exercise. *Clin Chem* 1992; 38: 2224-2227.

- 108.** Dhoot GK, Frearson N, Perry VS. Polimorphic forms of troponin T and troponin C and their localization in striated muscle cell types. *Exp Cell Res* 1979; 122: 339-350.
- 109.** Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 1996; 245: 19-38.
- 110.** Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay for cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386-393.
- 111.** Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992; 38: 2203-2214.
- 112.** Katus HA, Schoeppenthau M, Tanzeem A, Bauer HG, Saggau W, Diederich KW, Hagl S, Kuebler W. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J* 1991; 65: 259-264.
- 113.** Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Roman VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994; 330: 670-674.
- 114.** Collison PO, Chandler HA, Stubbs PJ, Moseley DS, Lewis D, Simmons MD. Measurement of serum troponin T, creatine kinase MB isoenzyme, and total creatine kinase following arduous physical training. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 450-453.
- 115.** Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrel FE, Califf RM, Topol EJ, for the Gusto-IIa investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.

- 116.** Antman EM, Tanasijevic ML, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fisher GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
- 117.** Wu AHB, Valdes Jr. R, Apple FS, Gornet T, Stone MA, Mayfield-Stokes S, Ingersoll-Stroubos AM, Wailer B. Cardiac troponin-T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994; 40: 900-907.
- 118.** Wicomb WN, Cooper DKC, Lanza RP, Novitzky D, Isaacs S. The effects of brain death and 24 hours storage by hypothermic perfusion on donor heart function in the pig. *J Cardiovasc Surg* 1986; 91: 896-909.
- 119.** Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DKC, Tjaalgard MA. Improved cardiac function following hormone therapy in brain-dead pigs: relevance to organ donation. *Criobiology* 1987; 24: 1-10.
- 120.** Novitzky D, Cooper DKC, Human PA, Reichart B, Zuhdi N. Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient. *J Heart Transplant* 1988; 7: 370-376.
- 121.** Jeevanandam V, Todd B, Regillo T, Hellman S, Eldridge C, McClurken J. Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 681-687.
- 122.** Votapka TV, Canvasser DA, Pennington DG, Koga M, Swartz MT. Effect of triiodothyronine on graft function in a model of heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 78-82.
- 123.** Jeevanandam V, Todd B, Hellman S, Eldridge C, McClurken J, Addonizio VP. Use of triiodothyronine replacement therapy to reverse donor myocardial dysfunction: creating a larger donor pool. *Transplant Proc* 1993; 25: 3305-3306.

124. Randell TT, Höckerstedt KAV. Triiodothyronine treatment is not indicated in brain-dead multiorgan donors: a controlled study. *Transplant Proc* 1993; 25: 1552-1553.
125. Goarin JP, Cohen S, Riou B, Jacquens Y, Guesde R, Le Bret F, Aurengo A, Coriat P. The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors. *Anesth Analg* 1996; 83: 41-47.
126. Ordóñez-Llanos J, Serra-Grima R, Gomzález-Sastre F. Diagnostic specificity of creatine kinase MB isoenzyme (CKMB) in physically active subjects. *Circulation* 1994; 89: 1447-1448.
127. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993; 88: 101-106.
128. Aschenbrenner R, Bodechtel G. Über Ekg-Veränderungen bei Hirntumorkranken. *Klin Wchnschr* 1938; 17: 298.
129. Burch GE, Meyers R, Abildskov JA. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation* 1954; 9: 719.
130. Hersch C. Electrocardiographic changes in subarachnoid haemorrhage, meningitis and intracranial space occupying lesions. *Br Heart J* 1964; 26: 785.
131. Srivastava Sc, Robson AO. Electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1964; 2: 431.
132. Koskelo P, Punsar S, Sipila W. Subendocardial haemorrhage end ECG changes in intracranial bleeding. *Br Med J* 1964; 1: 1479-1480.
133. Pfister CW, de Pando B. Cerebral hemorrhage simulating acute myocardial infarction. *Dis Chest* 1962; 42: 206-207.

134. Connor RCR. Heart damage associated with intracranial lesions. *Br Med J* 1968; 3: 29-31.
135. Greenhoot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological and physiological correlation. *J Neurosurg* 1969; 30: 521-531.
136. Burch GE, Sun SC, Colcolough HL, DePasquale NP, Sohal RS. Acute myocardial lesions following experimentally induced intracranial hemorrhage in mice. A histological and histochemical study. *Arch Path* 1967; 48: 517-521.
137. Jacob WA, van Bogaert A, De Groodt-Lasseel MHA. Myocardial ultrastructure and haemodynamic reactions during experimental subarachnoid haemorrhage. *J Mol Cell Cardiol* 1972; 4: 287-298.
138. Weilder DJ. Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage. A critical review. *Stroke* 1974; 5: 759-764.
139. Parizel G. Life-threatening arrhythmias in subarachnoid hemorrhage. *Angiology* 1973; 24: 17-21.
140. Connor RCR. Myocardial damage secondary to brain lesions. *Am Heart J* 1969; 78: 145-148.
141. Dubo H, Park DC, Pennington RJT, Kalbag RM, Walton JN. Serum creatinine kinase in cases of stroke, head injury and meningitis. *Lancet* 1967; 2: 743-748.
142. Kaste M, Hernesniemi J, Somer H, Hillbom M, Konttinen A. Creatine kinase isoenzymes in acute brain injury. *J Neurosurg* 1981; 55: 511-515.
143. Hackenberry LE, Miner ME, Rea GL, Woo J, Graham SH. Biochemical evidence of myocardial injury after severe head trauma. *Crit Care Med* 1982; 10: 641-644.

- 144.** Grant JW, Canter CE, Spray TL, Landt Y, Saffitz JE, Ladenson JH, Jaffe AS. Elevated donor cardiac troponin I. A marker of acute graft failure in infant heart recipients. *Circulation* 1994; 90: 2618-2621.
- 145.** Anderson JR, Hossein-Nia M, Brown P, Holt DW, Murday A. Donor cardiac troponin -T predicts subsequent inotrope requirements following cardiac transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1056-1057.
- 146.** Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grisson RL, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958; 37: 502-510.
- 147.** Vora J, O'Malley BP, Petersen S, McCullough A, Rosenthal FD, Barnett DB. Reversible abnormalities of myocardial relaxation in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 269-272.
- 148.** McBrion DJ, Hindle W. Myxedema and heart failure. *Lancet* 1963; 1: 1065.
- 149.** Galiñanes M, Simolenski RT, Haddock PS, Hearse DJ. Early effects of hypothyroidism on the contractile function of the rat heart and its tolerance to hypothermic ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 829-837.
- 150.** Pinelli G, Mertes PM, Carteaux JP, Jaboin Y, Escanye JM, Brunotte F, Villemot JP. Myocardial effects of experimental acute brain death: evaluation by hemodynamic and biological studies.
- 151.** Novitzky D, Cooper DKC, Morrell D, Isaacs S. Brain death, triiodothyronine depletion and inhibition of oxidative phosphorylation: relevance to management of organ donors. *Transplant Proc* 1987; 19: 4110-4111.
- 152.** Novitzky D, Cooper DKC, Morrell D, Isaacs S. Change from aerobic to anaerobic

metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988; 45: 32-36.

153. Sztark F, Thicoïpe M, Masson F, Lassié P, Favarel-Garrigues JF, Petit-Jean ME. Metabolic status of brain-dead patients managed for organ procurement. *Transplant Proc* 1993; 25: 3171-3172.

154. García-Fargés LC, Cabrer C, Valero R, Manyalich M. Hemodynamic and metabolic effects of substitutive triiodothyronine therapy in organ donors. *Transplant Proc* 1993; 25: 3038-3039.

155. Koller J, Wieser C, Gottardis M, Kormberger R, Furtwängler W, Königsrainer A, Margreiter R. Thyroid hormones and their impact on the hemodynamic and metabolic stability of organ donors and on kidney graft function after transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 355-357.

156. Kim D, Smith TW. Effects of thyroid hormone on calcium handling in cultured chick ventricular cells. *J Physiol* 1985; 364: 131-149.

157. Goodking MJ, Dambach GE, Thyrum PT, Luchi RJ. Effect of thyroxine on ventricular myocardial contractility and ATPase activity in guinea pigs. *Am J Physiol* 1974; 226: 66-72.

158. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847-853.

159. Ririe DG, Butterworth JF, Royster RL, MacGregor DA, Zaloga GP. Triiodothyronine increases contractility independent of β -adrenergic receptors or stimulation of cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate. *Anesthesiology* 1995; 82: 1004-1012.

160. Polikar R, Burger GA, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435-1441.

161. Levey GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart. *Am J Med* 1971; 50: 413-20.
162. Montero JA; Mallol J, Alvarez F, Benito P, Concha M, Blanco A. Biochemical hypothyroidism and myocardial damage in organ donors: are they related?. *Transplant Proc* 1988; 20: 746-748.
163. Fowles RE, Mason JW. Role of cardiac biopsy in the diagnosis and management of cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27: 153-172.
164. Mason JW. Endomyocardial biopsy: the balance of success and failure. *Circulation* 1985; 71: 185-188.
165. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275.
166. Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989; 79: 971-979.
167. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
168. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoforms ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1995; 41: 1266-1272.
169. Cummins B, Auckland M, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987; 113: 1333-1344.
170. Mair J, Laure C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B. Use of cardiac troponin

- I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem*. 1994; 40: 2066-2070.
171. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina, *N Engl J Med*. 1992; 327: 146-150.
172. Gerhardt W, Ljungdahl L, Herbert AK. Troponin-T and CK MB (mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. The Helsingborg study, 1992. *Clin Biochem*. 1993; 26: 231-240.
173. Hachinski VC, Smith KE, Silver MD, Gibson CJ, Ciriello J. Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke. *Stroke* 1986; 17: 387-390.
174. Feibel JH, Baldwin CA, Joynt RJ. Catecholamine-associated refractory hypertension following acute intracranial hemorrhage: control with propranolol. *Ann Neurol* 1981; 9: 340-343.
175. Woolf PD, Hamill RW, Lee LA, Cox C, McDonald JV. The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1987; 66: 872-882.
176. Josue O. Hypertrophie cardiaque causee par l'adrenaline et la toxine typhique. *C R Soc Biol (Paris)* 1907; 63: 285-286.
177. Szakacs JE, Cannon A. I-Norepinephrine myocarditis. *Am J Clin Path* 1958; 30: 425-434.
178. Szakacs JE, Mehlman B. Pathologic changes induced by I-norepinephrine. *Am J Cardiol* 1960; 5: 619-627.
179. Schenk EA, Moss AJ. Cardiovascular effects of sustained norepinephrine infusions. II. Morphology. *Circ Res* 1966; 18: 605-615.
180. Chappel CI, Rona G, Balazs T, et al. Comparison of cardiotoxic actions of certain

sympathomimetics amines. *Canad J Biochem Physiol* 1959; 37: 35-42.

181. Aninchkov SV, Vedeneyeva ZI. Irritation of the sympathetic nerve as a cause of myocardial lesions. *Acta Physiol Hung* 1961; 19: 17-18.

182. Klouda MA, Brynjolfsson G. Cardiotoxic effects of electrical stimulation of the stellate ganglia. *Ann NY Acad Sci* 1969; 156: 271-280.

183. Rosenbaum JS, Billingham ME, Ginsburg R, Tsujimoto G, Lurie KG, Hoffman BB. Cardiomyopathy in a rat model of pheochromocytoma. Morphological and functional alterations. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988; 1: 389-399.

184. Jiang JP, Downing SE. Catecholamine cardiomyopathy: review and analysis of pathogenesis mechanism. *Yale J Biol Med* 1990; 63: 581-591.

185. Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *AMA Arch Pathol* 1959; 67: 443-455.

186. Rona G, Bouter M, Huttner I. Membrane permeability alterations as manifestation of early cardiac muscle cell injury, en Fleckenstein A, Rona G (eds): *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism, Pathophysiology and Morphology of Myocardial Cell Alterations*. Baltimore, Md, University Park Press, 1975, vol 6: 439-451.

187. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions, en Harris P, Opie LH (eds): *Calcium and the Heart*. London. Academic Press, 1971: 135-188.

188. Bhagat B, Sullivan JM, Fischer VW, Nadel EM, Dhalla NS. cAMP activity and isoproterenol induced myocardial injury in rats, en Kobayashi Y, Ito Y, Rona G (eds). *Recent Advances in Studies on Cardiac Structures and Metabolism*. Baltimore, Md, University Park

Press 1978: 465-470.

189. Downing SE, Lee JC. Contribution of α -adrenoceptor activation to the pathogenesis of norepinephrine cardiomyopathy. *Circ Res* 1983; 52: 471-478.

190. Dhalla NS, Yates JC, Lee SL, Singh A. Functional and subcellular changes in the isolated rat heart perfused with oxidized isoproterenol. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10: 31-41.

191. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, Beamish RE, Dhalla NS. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1390-1397.

192. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper IV G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.

193. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, Menlove R, Shah P, Jamieson S, Stinson E. β_1 - and β_2 -adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptors subtypes to muscle contraction and selective β_1 -receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.

194. White M, Wiechmann RJ, Roden RL, Hagan MB, Wollmering MM, Port D, Hammond E, Abraham WT, Wolfel EE, Lindenfeld JA, Fullerton D, Bristow MR. Cardiac β -adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. *Circulation* 1995; 92: 2183-2189.

195. Hunt D, Gore I. Myocardial lesions following experimental intracranial hemorrhage: prevention with propranolol. *Am Heart J* 1972; 83: 232-236.

196. Cruickshank JM, Degaute JP, Kuurne T, Vincent JL, Neil-Dwyer GN, Hayes Y, Kytta J, Carruthers ME, Patel S. Reduction of stress catecholamine-induced cardiac necrosis by β_1 -selective blockade. *Lancet* 1987; 2: 585-589.

197. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Rose AG, Reichart B. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 520-524.
198. Galifianes M, Hearse DJ. Brain-death-induced cardiac contractile dysfunction: studies of possible neurohormonal and blood-borne mediators. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 481-498.

JOSE EDUARDO LÓPEZ VILLALBA

MIEMBRO DEL COMITÉ DE FOMENTO DE LA ZONA RURAL

DEL MUNICIPIO DE SAN JUAN DE LOS RÍOS, DEPARTAMENTO DE QUINDÍO

PRESENTE. EN VIRTUD DE LO DISPUESTO EN EL ARTÍCULO 100

DEL CÓDIGO DE PROCEDIMIENTO PENAL, SE LE NOTIFICA

EL PRESENTE

EN VIRTUD DE

EL PRESENTE

MI DEFENSORA

MI DEFENSORA

En fe y verdad, a las 10:00 horas del día 15 de mayo de 2018, en el municipio de San Juan de los Ríos, Departamento de Quindío.