

7 CORSO TPM CAMPANIA

*PER COORDINATORI ALLA DONAZIONE
E AL PRELIEVO DI ORGANI E TESSUTI*



Trattamento del potenziale donatore multiorgano-tessuti

Santa De Remigis – Osp. G.MAZZINI di Teramo

Obiettivi

- **Comprendere le alterazioni fisiopatologiche che intervengono a seguito della morte encefalica, come si trattano e come si tratta il potenziale donatore**



Riferimenti

Manuale “Corso Nazionale Coordinatori alla Donazione e al Prelievo di Organi e Tessuti” VII edizione



Guidelines for the quality and safety of organ transplantation
EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines)



European Committee
(Partial Agreement)
on Organ Transplantation
ICD-P-TD I

EDQM
8th Edition
2022



Raccomandazioni per il trattamento del potenziale donatore di organi a cuore battente



RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEL POTENZIALE DONATORE DI ORGANI A CUORE BATTENTE

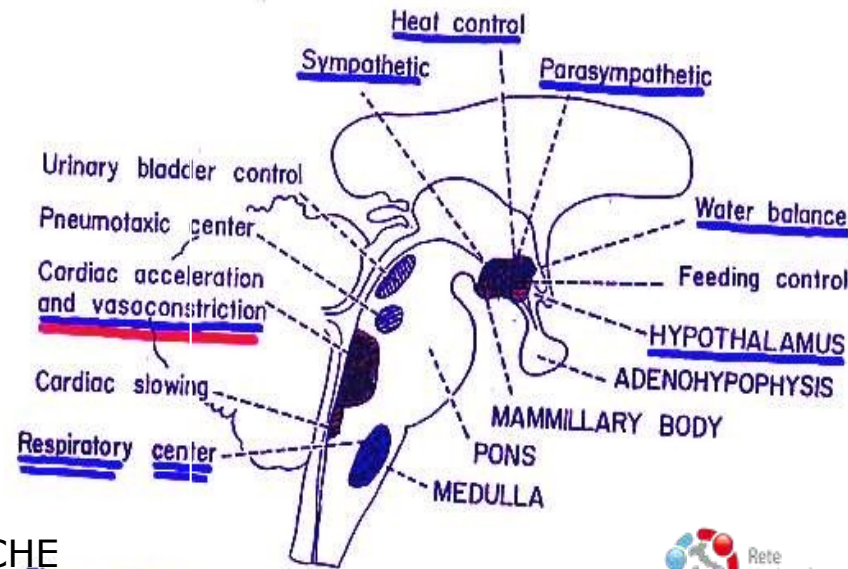
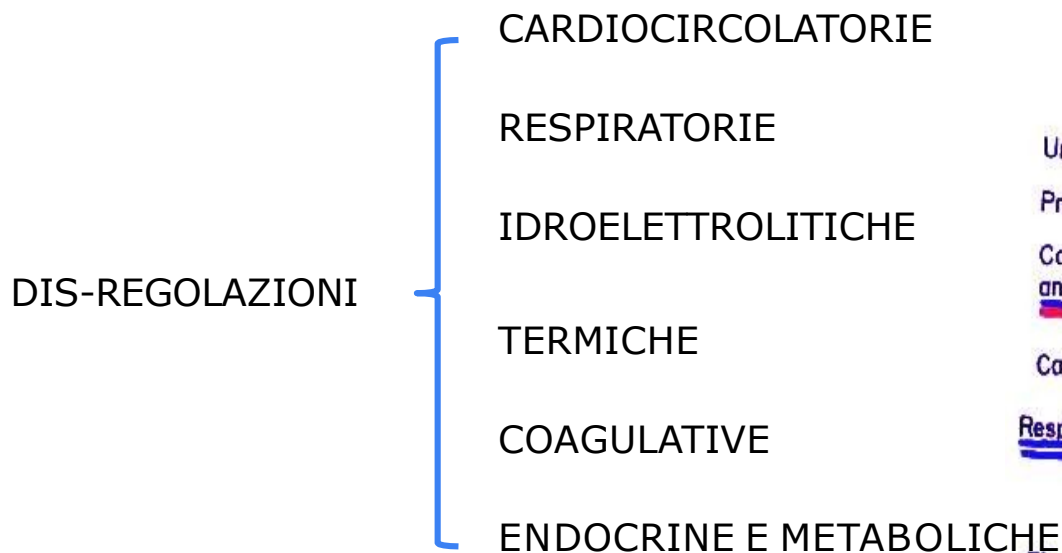
Il presente documento nasce dalla volontà di superare il concetto di “mantenimento del donatore” e per rendere omogenee e condividere le migliori pratiche utilizzate in Emilia Romagna in tema di “trattamento del potenziale donatore”.

Il lavoro è stato prodotto da tutti i membri (medici e infermieri) dei Coordinamenti Donazioni della Regione e dal CRT-ER. La discussione è stata supportata dalla revisione critica di tutta la letteratura attuale e dal confronto delle migliori esperienze cliniche in uso. Si è anche fatto ricorso all'audizione di esperti regionali in tema di trapianto.

La letteratura medica e le banche dati, attualmente, offrono poche certezze di Evidence Based

Dal coma alla morte encefalica

Il sopraggiungere della morte encefalica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo, lascia l'organismo privo del controllo dei centri superiori sui neuroni midollari e del "drive" respiratorio e di tutti i meccanismi cerebrali che regolano l'omeostasi corporea.



Due conseguenze fisiopatologiche

- ***"risposta infiammatoria sistemica"(SIRS)***
 - *mobilitazione di leucociti con rilascio di mediatori dell'infiammazione*
 - *stress ossidativo con produzione di radicali liberi*
 - *aumento della permeabilità vascolare con disfunzione d'organo*
- ***"tempesta neuro-vegetativa"***
 - *scarica adrenergica massiva che provoca una grave instabilità circolatoria con aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca*
 - *meccanismo di ischemia-riperfusionazione di tutti gli organi viscerali potenzialmente prelevabili a scopo di trapianto.*

Da “mantenimento” a “trattamento”

E' fondamentale il precoce riconoscimento e trattamento finalizzato a:

“preservare” la biologia del soggetto correggendo o contrastando gli
effetti della morte encefalica SUGLI ORGANI TRAPIANTABILI



Prevenire/trattare il danno ipossico-ischemico a carico degli organi



migliorare l'outcome dell'eventuale trapianto

Il trattamento del potenziale donatore

**E' un continuum che si basa sulla buona pratica intensivistica e
consiste in:**

fare una ottima rianimazione del nostro paziente per offrirgli le migliori
possibilità di cura



fare un ottimo trattamento degli organi trapiantabili



offrire la migliore cura a un paziente che non conosceremo mai

Alterazioni cardiocircolatorie

tre principali cause contribuiscono alla instabilità emodinamica

- Panipopituitarismo
- Increzione catecolaminica che precede la disfunzione della midollare surrenalica:
 - Ipertensione
 - Tachiaritmie / arresto cardiaco
 - Disfunzione ventricolare sinistra
 - Stunning miocardico
 - Edema polmonare neurogeno
- Infarto del midollo spinale conseguente all'erniazione dell'encefalo:
 - Perdita del tono simpatico e vasodilatazione → ipotensione

Ipertensione arteriosa

CAUSE DI IPERTENSIONE ARTERIOSA SISTEMICA NEL DONATORE

- Increzione catecolaminica
- Uso incongruo di amine: bolo (involontario), quantità, durata
- Sovraccarico di liquidi infusi
- Riflessi neurovegetativi di origine midollare durante l'osservazione e/o la fase di prelievo (es. globo vescicale da ostruzione del catetere, incisione cutanea chirurgica, trazione sui mesi ecc.)

La **terapia** ha lo scopo di prevenire un'eventuale insufficienza della pompa cardiaca e/o l'insorgenza di aritmie con esito in ipossia-ischemia degli organi, ed evitare episodi emorragici sia nel corso dell'osservazione che durante l'intervento chirurgico.

Ipotensione arteriosa: origine multifattoriale

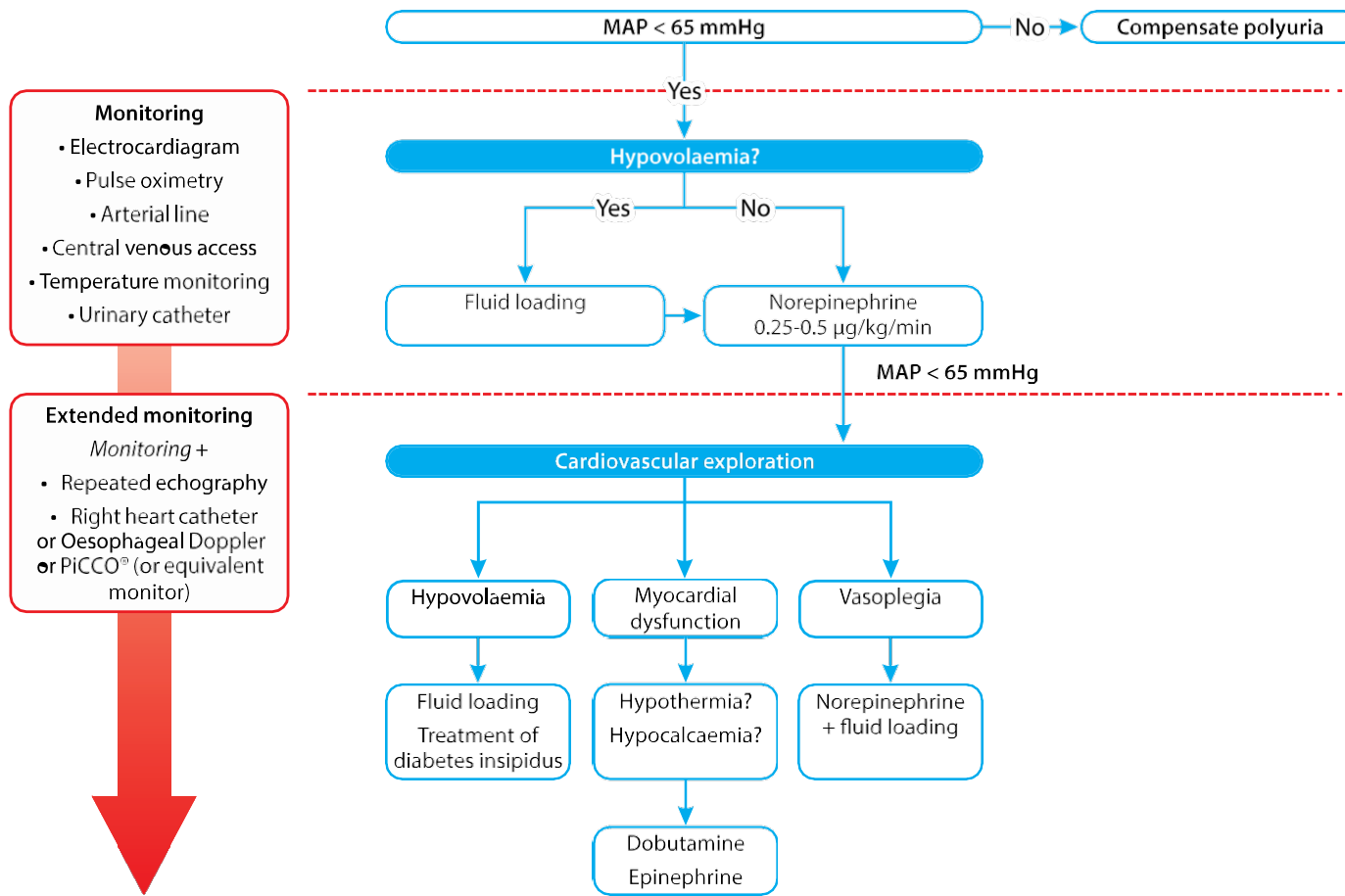
Vasodilatazione da perdita del tono simpatico	Trauma cardiaco
Ipovolemia da precedente restrizione idrica	Ipotermia
Poliuria conseguente a Diabete Insipido	Infarto miocardico
Poliuria conseguente a glicosuria	Aritmie gravi
Poliuria da causa iatrogena: diuretici, agenti iperosmolari, ...	Alterazioni metaboliche miocardiche (deficit energetico)
Alterazioni elettrolitiche (Ipo e iper K ⁺ , iperNa ⁺ , ipoCa ⁺⁺ , ...)	Insufficienza contrattile miocardica (insufficienza cardiaca)
Vasodilatazione da perdita del tono adrenergico (ridotto ACTH, trauma, sepsi)	Shock emorragico (politrauma)

Trattamento emodinamico

Scopo: garantire un flusso ematico tissutale tale da ottimizzare il trasporto dell'ossigeno e la funzionalità degli organi somministrando la minore dose possibile di farmaci vasoattivi ("ischemizzanti")

Modalità del trattamento

- *tempestivo e proattivo*
- *eziologico*
- *supportato dall'ausilio di monitoraggi e dispositivi adeguati (organo-specifici)*
- *Supportato da check-list e algoritmi*



MAP = mean arterial pressure.

Source: Charpentier J, Cariou A. Objectifs et moyens de la prise en charge hémodynamique [33].

Target del trattamento emodinamico

Parametri	Valori "target"
Pressione arteriosa media (PAM)	≥ 70 mmHg
Pressione arteriosa sistolica (PAS)	≥ 100 mmHg
Pressione venosa centrale (PVC)	4 – 12 mmHg (4 – 8 mmHg nei potenziali donatori di polmone)
Frequenza cardiaca (HR)	$60 < HR < 120$ bpm
Emoglobina (Hb)	$> 9 - 10$ g/dl
Ematocrito (Ht)	$> 30\%$
Diuresi	1 – 1.5 ml/kg/h
Saturazione ossigeno (SaO ₂)	$> 95\%$
pH	7.3 – 7.5

Lattati arteriosi (mmol/L)
SvO₂ (%) (valore dubbio, empirico)

$< 1,5$
 > 75

Utilizzo dei farmaci per il trattamento emodinamico



privilegiare farmaci a breve durata d'azione e in infusione continua

ridurre il più possibile posologia e durata della terapia mediante strategie combinate

→ prevenzione del potenziale danno d'organo e migliore raggiungimento del target pressorio.

Farmaci più comunemente utilizzati:

Farmaco	Via di somm.ne	Dosaggio
Esmololo	Bolo	500 mcg/kg
Esmololo	Infusione continua	100 – 300 mcg/kg/m
Nitroprussiato	Infusione continua	0.5 – 5 mcg/kg/m
Vasopressina	Infusione continua	0.5 – 4 mcg/kg/m
Dopamina	Infusione continua	<4 mcg/kg/m
Dobutamina	Infusione continua	10 mcg/kg/m
Noradrenalina	Infusione continua	max 0.1 mcg/kg/m
Adrenalina	Infusione continua	0.05 – 0.2 mcg/kg/m
Isoproterenolo	Boli	0.04 mg

Assenza di cardi tossicità

Protegge cellule endoteliali da stress ossidativo

*Atropina sempre inefficace

Alterazioni polmonari e respiratorie (donazione polmoni 15-20%)

- Perdita attività respiratoria spontanea e riflesso tussigeno
- Alterazioni V/Q (atelettasie, iperinflazione, patologie preesistenti, infezioni)
- Edema polmonare neurogeno
 - Da aumento resistenze polmonari sistemiche e disfunzione ventricolo sinistro
- Aumentata permeabilità capillare
 - Da rilascio di citokine infiammatorie (SIRS)
- "Large-volume resuscitation"
- Trauma diretto dei polmoni
- Polmonite da inalazione
- Embolia grassosa
- Danno da ventilazione meccanica (VILI)



Trattamento respiratorio

MASCIA L, PASERO D, SLUTSKY AS et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 2620.

ventilation (15–17). Protective ventilation in potential donors with normal lungs (tidal volume [Vt] 6–8 mL/kg of ideal body weight and positive end-expiratory pressure [PEEP] of 8–10 cm H₂O) results in lower levels of interleukin-6 (IL-6) in the donor and a larger number of effective lung donors (16).

TARGET RESPIRATORI

PaO₂ 100 mm Hg (>80)

PaCO₂ 30-35 mm Hg

pH 7,35 – 7,45

SatO₂ > 95%

SETTING DI VENTILAZIONE PROTETTIVA

VT 6 ml/kg

PEEP 8-10 cm H₂O (fino a 15)

FiO₂ la minore possibile per ottenere PaO₂ > 100 mm Hg

Ppicco < 30 cm H₂O

FR titolata per avere normocapnia

Test di Apnea: evitare la deconnessione dalla VAM

PRIMA DEL TEST

- Ridurre gradualmente FR e Vt facendo aumentare la EtCO₂ fino a 55-60 mmHg
- FiO₂ 80-90% (evitare atelettasie da riassorbimento)

DURANTE IL TEST

CPAP con PEEP almeno 5 mmHg

FiO₂ 80-90% (evitare atelettasie da riassorbimento)

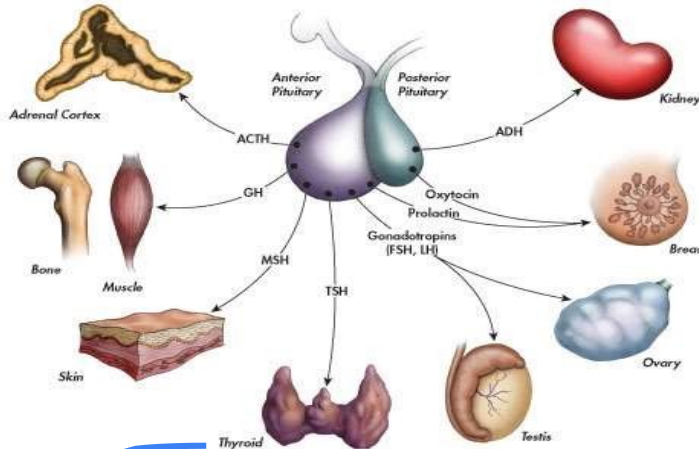
Regolare la sensibilità del trigger per evitare auto-trigger

Eliminare il back-up dell'apnea

Raccomandata una singola manovra di recruitment immediatamente dopo il test ponendo particolare attenzione all'instabilità emodinamica.



Squilibri endocrini



- **ALTERAZIONI DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISARIO**
- **ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO**

Manifestazioni cliniche

- Instabilità emodinamica
- Squilibri idro-elettrolitici
- Squilibri metabolici

Trattamento

- Tempestivo
- Terapia ormonale sostitutiva

ALTERAZIONI DELL'ASSE **IPOTALAMO-NEUROIPOFISI** TPM

Diminuzione della produzione di ADH → DIABETE INSIPIDO (45-87%)

- **poliuria** >4 ml/Kg/ora o diuresi >250 ml/h per almeno 2 ore
- **urine** ipocromiche, **diluite** (PS <1005)
- **Osmolarità urinaria** <200 mmoli/L
- **Osmolarità plasmatica** >300 mOsm/kg
- **Na⁺ plasmatico** >145-150 mEq/L
- **IPO: K⁺ Ca⁺⁺ Mg⁺⁺ Fosforo**

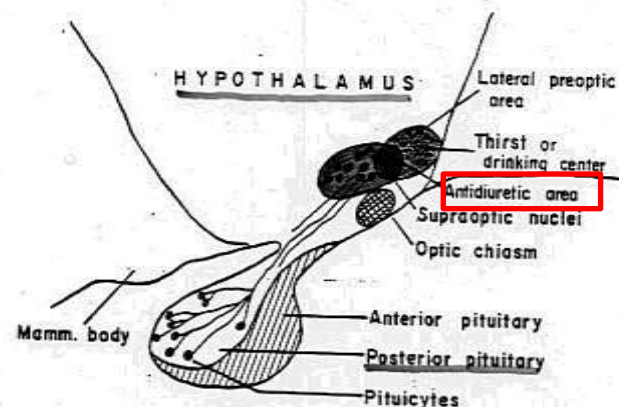


Figure 36-5. The supraopticotuitary antidiuretic system and its relationship to the thirst center in the hypothalamus.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Iperglicemia cause

- Ridotta produzione di insulina
- Aumentata resistenza periferica all'insulina
- Glucocorticoidi esogeni
- Amine vasoattive



Iperglicemia conseguenze

- Poliuria osmotica, deplezione volume circolante
- Chetoacidosi e sofferenza cellulare

INSULINA IN INFUSIONE CONTINUA TITOLATA SUI VALORI GLICEMICI

Squilibri idro-elettrolitici

- POLIURIA
- OLIGURIA
- IPERSODIEMIA
- IPOSODIEMIA
- IPERKALIEMIA
- IPOKALIEMIA
- IPOCALCEMIA

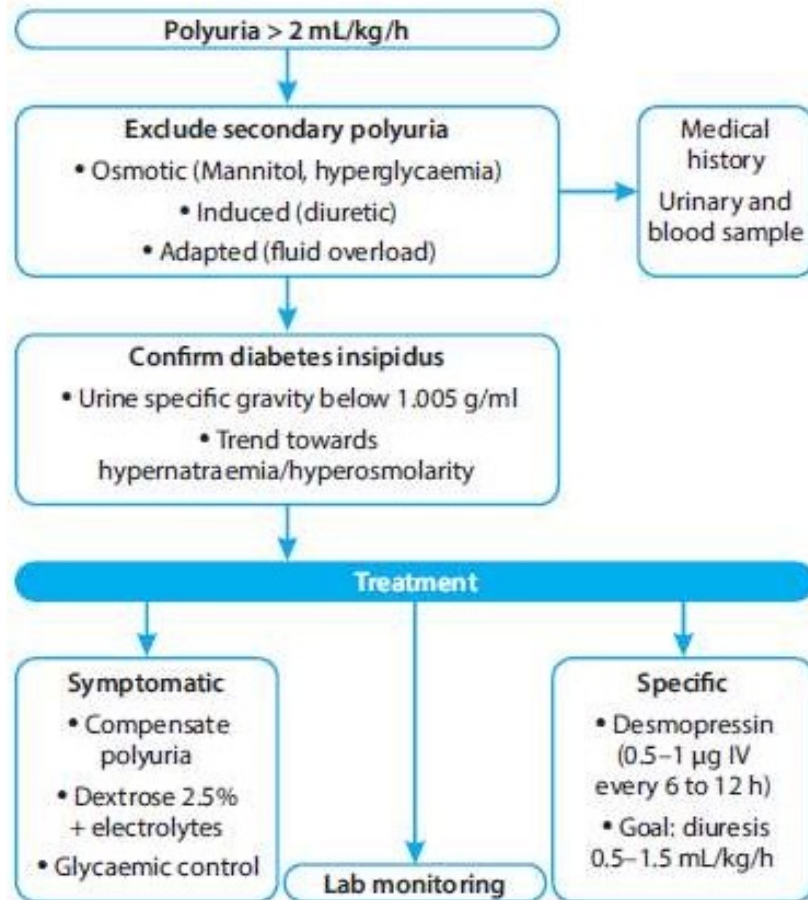


Trattamento

Deve essere tempestivo e proattivo; molte alterazioni si manifestano alcune ore prima della morte. La mancata correzione immediata di tali alterazioni rappresenta, già di per se, un potenziale danno alla qualità degli organi e costringe a terapie rapide e "massive" nelle ore appena precedenti al prelievo

Monitoraggio:

- Diuresi ORARIA
- Esami ematochimici (emocromo, elettroliti sierici e urinari, chimico fisico delle urine).
- Bilancio idrico almeno tre volte nelle 24 h.
- Glicemia



Source: Cheisson G, Duranteau J. Modalités de la prise en charge hémodynamique [21].

Terapia ormonale sostitutiva

Farmaco	Dosaggio	Via di somm.ne	Note
Desmopressina	0.5-1mcg in bolo iniziale	IV	Ripetibile ogni 4-6/h
Arginin Vasopressina	1 UI seguita da 0.5-4 UI/h	IV	Può dare ipertensione
Terlipressina	0,2-0,5 mg ogni 6 ore in base alla risposta	IV	Considerarne l'utilizzo se non disponibile Arginin Vasopressina; onset più lento
Tiroxina(T4)	20mcg in bolo seguito da 10 mcg/hr	IV	
Triiodotironina (T3)	4mcg in bolo seguito da 3mcg/hr	IV	
Metilprednisolone	15 mg/Kg	IV	Ripetibile ogni 24/h
Idrocortisone	50 mgX4/die	IV	In alternativa al Metilprednisolone



Alterazioni della termoregolazione

POICHILOTERMIA (acquisizione passiva della T° ambientale)

CAUSE DELL'IPOTERMIA

- Infarto dell'ipotalamo → distruzione centri termoregolatori → abolizione (brivido)
- Vasodilatazione → aumento della dispersione del calore

CONSEGUENZE DELL'IPOTERMIA MODERATA-SEVERA

- Depressione miocardica /Aritmie
- Acidosi metabolica
- Alterazione dell'emostasi (diatesi emorragica)
- Formazione di microtrombi nel microcircolo parenchimale (CID)
- Squilibri elettrolitici e poliuria
- Ridotta cessione di O_2 ai tessuti (deviazione verso sinistra della curva di dissociazione dell'Hb ossigenata)
- Ridotta efficacia terapeutica e metabolizzazione di farmaci (es. catecolamine)



Alterazioni dell'omeostasi coagulativa

IPOPIASTRINEMIA < 50.000 ; INR > 2

CAUSE:

Liberazione di rt-PA da tessuto cerebrale ischemico

Coagulopatia traumatica (iperfibrinolisi),

Sanguinamento (traumi, procedure chirurgiche)

Trasfusioni massive non bilanciate

Emodiluizione

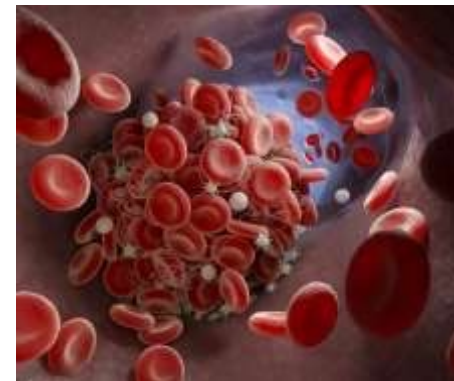
Ipotermia

Acidosi

TRATTAMENTO:

Prevenzione dei fattori favorenti

Terapia sostitutiva (GRC; PFC; PLTS; FIB)



TARGET:

Hb > 10 g/dL

PLTS > 50.000

INR < 2.0

FIB > 150 mg/dL

Nutrizione

Nutrizione enterale salvo controindicazioni: indicazioni comuni agli altri pazienti di TI

Aumenta la disponibilità di glicogeno
Migliora la funzionalità del trapianto



GRAZIE a TUTTI !

