

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Lesión por isquemia-reperfusión en donantes a corazón
parado
Impacto sobre la evolución del trasplante renal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sara de Miguel Martín

Directores

**María Bringas Bollada
Francisco del Río Gallegos
Elpidio Calvo Manuel**

Madrid 2018

Lesión por
Isquemia-Reperfusión
en donantes a corazón parado.

Impacto sobre la evolución del trasplante renal

Tesis doctoral de:
Sara Helena de Miguel Martín

Directores:
María Bringas Bollada
Francisco del Río Gallegos
Elpidio Calvo Manuel



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

A Lucía, un impulso de energía y alegría constante. A Edu, por su apoyo incondicional y su ayuda activa en el desarrollo del proyecto incluso cuando parecía en vano.

Agradecimientos:

A María, por su amistad, su meticulosidad y su ejemplo. A Paco, por su disponibilidad, por su esfuerzo por hacer viable esta tesis. Sin ellos no habría sido posible.

A todo el resto del equipo de Coordinación de Trasplantes del Hospital Clínico San Carlos. Gracias por creer en el proyecto y por hacerlo todo más sencillo. A toda la Enfermería del Equipo de Trasplantes, al personal de UCI, por su ayuda desinteresada.

A todos aquellos que me aportaron experiencia y conocimiento en campos para mi totalmente desconocidos, en especial a José y Cristina.

Nuevamente, a Edu.

*“Nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido.
Ahora es el momento de comprender más, para temer menos”.*

(Marie Curie. 1867-1934)

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Resumen | 13 |
| <hr/> | |
| Summary | 15 |
| <hr/> | |
| Introducción | 18 |
| <hr/> | |
| Reseña histórica | 18 |
| Donación tras muerte cardiaca: Definición y clasificaciones | 24 |
| Situación actual de la donación tras muerte cardiaca | 31 |
| • Panorama internacional | |
| • Panorama nacional | |
| • Resultados del programa de donación en HCSC | |
| Características del donante tras muerte cardiaca | 36 |
| Protocolo de donación en HCSC | 42 |
| Isquemia-reperfusión en el proceso de donación | 51 |
| Relación entre mecanismos de IRI y DGF | 56 |
| Estrategias de minimización de efectos de IRI en el proceso de donación | 59 |
| Caracterización del proceso inflamatorio durante la parada cardiaca. Extrapolación a uDCD | 67 |
| Potenciales áreas de mejora de los mecanismos de evaluación de la calidad del injerto en uDCD | 76 |

| | |
|--|-----------|
| Hipótesis | 78 |
| <hr/> | |
| Objetivos del estudio | 78 |
| <hr/> | |
| Objetivo primario | 78 |
| Objetivos secundarios | 79 |
| Material y métodos | 82 |
| <hr/> | |
| Definición de la muestra | 82 |
| Definición de variables | 83 |
| Recogida de muestras | 85 |
| Procesamiento de muestras | 86 |
| Análisis estadístico | 87 |
| Resultados | 89 |
| <hr/> | |
| Análisis descriptivo | 89 |
| Análisis comparativo | 95 |
| Relación entre fases de isquemia pretrasplante y función del injerto | |
| Estudio de biomarcadores | |
| • En el donante | |
| • En el receptor | |
| • En el líquido de perfusión | |
| Análisis multivariado | 110 |

| | |
|--|------------|
| Discusión | 113 |
| Capítulo I: Perfil del donante | 113 |
| • Perfil inflamatorio durante IRI | |
| • Inflamación y función del injerto. | |
| • Estrés oxidativo durante el proceso de donación | |
| • Análisis de marcadores convencionales | |
| Capítulo II: Perfil del receptor | 127 |
| • Inflamación y oxidación en el receptor | |
| • Marcadores convencionales medidos en el receptor | |
| Capítulo III: Líquido de perfusión en máquina pulsátil | 130 |
| Conclusión | 131 |
| Limitaciones del estudio | 132 |
| Anexos | 134 |
| Glosario de abreviaturas | 139 |
| Bibliografía | 141 |

RESUMEN

Introducción: La donación no controlada tras muerte cardiaca (uDCD) en España proporcionó uno de cada cuatro donantes en 2016. Este proceso requiere de una infraestructura compleja, bien desarrollada en multitud de programas en nuestro país. Sin embargo, la selección precoz de órganos viables en este tipo de donantes supone aún un reto. En el caso del trasplante renal, el retraso en la función del injerto (DGF) alcanza una incidencia del 80%. Si bien no influye en la supervivencia del injerto, sí tiene impacto sobre la morbilidad postoperatoria, aumentando los días en descender creatinina (DDSCr), el número de diálisis (ND) y la estancia hospitalaria, así como las cifras de creatinina sérica (SCr) seriadas. La medición de biomarcadores inflamatorios en el donante podría ser una herramienta para seleccionar órganos con mejor calidad, con ánimo de minimizar la morbilidad postoperatoria.

Objetivo: Definir del perfil inflamatorio en el donante de uDCD en relación al proceso de isquemia y establecer asociación con la función posterior del injerto en el trasplante renal. Como objetivo secundario, definición de inflamación en el receptor durante las primeras 24 horas tras el implante.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional realizado en Hospital Clínico San Carlos en donantes y receptores de trasplante renal incluidos en el programa uDCD. En donantes se recogieron los tiempos de parada cardiorrespiratoria (CA) sin soporte vital básico (BLS), CA sin soporte vital avanzado (ALS), isquemia caliente (WIT), circulación extracorpórea (CPBT) e isquemia fría (CIT). Se extrajeron muestras en el donante al final de WIT y CPBT; en el receptor a la hora y 24 horas de la reperfusión; en el líquido de preservación tras CIT. Se midieron interleukinas (IL-6, IL-10) y capacidad antioxidante, así como marcadores convencionales (LDH, AST, PCT, PCR). Se realizó análisis comparativo con DGF, PNF y explante. Se correlacionaron con variables

resultado ND, DDSCr y SCr al alta, 30, 60 y 90 días. En base a ello, se realizó un análisis multivariado.

Resultados: Entre junio de 2014 y mayo de 2015 se incluyeron 12 donantes y 22 receptores. La edad media del donante fue 53,3 +/- 6,3 años (91% varones). Los tiempos de isquemia en minutos: WIT 123,5 ±17,93, CPBT 109,9 ±44,74, CIT 879±195,1. La edad media del receptor fue 51,8 ± 9,3 años (71% mujeres). El 100% presentaron HTA, 52% DL, 14% fumadores, 14% DM, 9,5% arteriopatía periférica.

En cuanto a la evaluación de función del injerto postrasplante, hubo dos explantes procedentes del mismo donante y del resto un 94% presentaron DGF, entre los cuales: DDSCr 17,37 ±7,40 día, ND 3,32 ±3,07 sesiones, estancia 25,6 ±15,19 días, y las cifras de SCr alta 5,05 ±2,01 mg/dl, SCr 30 3,45 ±1,85 mg/dl, SCr 60 2,09 ±0,76 y SCr 90 1 ±0,7. Ningún biomarcador se asoció con PNF, DGF, rechazo o explante. IL-6 elevadas se asociaron con menos ND, SCr 30, estancia hospitalaria y DDSCr, siendo factor predictivo independiente de buen pronóstico para DDSCr. Antioxidante se asoció también inversamente con SCr alta, SCr 60 y SCr 90. El aumento de IL- 10 antes y después del Bypass se asoció menos SCr 30 y estancia. En el receptor, IL- 6 se correlaciona con SCr 30. En el líquido de perfusión, IL- 6 presenta correlación inversa con el ND.

Conclusiones: El estado inflamatorio exacerbado supone un signo de vitalidad en el órgano y predice una mejor respuesta del injerto en cuanto a severidad del DGF. El consumo de IL- 10 crece con la duración de la isquemia y se asocia con peor resultado del injerto. IL- 6 es un predictor independiente de buen pronóstico para DDSCr. Tanto IL- 6 como el consumo de IL- 10 en relación con CPBT podrían contribuir a la evaluación de la severidad del DFG. El antioxidante sigue un curso paralelo a IL- 6. Los marcadores convencionales no predicen la función del injerto. La medición protocolizada de citoquinas podría tener aplicación clínica en la evaluación de la viabilidad del órgano a trasplantar.

SUMMARY

In 2016, uncontrolled donation after circulatory death (uDCD) provided 24% of solid organ donation in Spain. This process needs of a complex infrastructure, well developed in several donation programs all over the country. However, early screening of valid organs in this type of donors constitutes still a challenge. The most common complication after kidney transplant is delay graft function (DGF), with an incidence up to 80%. Although this fact does not affect in graft survival, it has relevance in postsurgical morbidity, increasing the days needed in decreasing of serum creatinine (DDSCr), number of dialysis (ND), length of admission and progressive SCr values. Measurements of serum inflammatory biomarkers in donor could be a valuable tool in screening of better quality kidneys in order to minimise the posttransplant morbidity.

Objectives: Description of inflammatory profile in uDCD regarding the ischemic process and association between the inflammatory process and function of the kidney graft. Secondary objective focusses on definition of inflammation in recipients in the first 24 hours after the transplant.

Methods: We enrolled, in a prospective observational trial, donors and recipients included in the uDCD program developed in Hospital Clínico San Carlos. Data collected from donors were: non attended cardiorespiratory arrest (CA) time, non advanced life support (ALS), cardiorespiratory resuscitation (CPR) time, warm ischemia time (WIT), cardiopulmonary bypass time (CPTB) and cold ischemia time (CIT). In recipient, demographic variables were recorded. Blood samples were taken in donors after WIT and after CPBT; in recipients after one hour and 24 hours reperfusion. Preservation solution samples were taken after CIT. Serum interleukin (IL-6, IL10) and antioxidant level were analysed, so were routine biochemical markers (LDH, AST, PCT, PCR). Endpoints were DGF, PNF, ND, DDSCr and SCr at discharge, day 30,60 and 90. Multivariate models were created to assess possible correlations and confounder factors.

Results: Recruitment was undertaken from June 2014 to May 2015. Twelve donors and their 22 recipients were included in our trial. Mean donors age was 53,3 +/- 6,3 years (91% male). Ischemia time (minutes) was collected: WIT 123,5 ±17,93, CPBT 109,9 ±44,74, CIT 879±195,1. Mean recipients age was 51,8 ± 9,3 years (71% female). 100% presented hypertension, 52% dislipemic disorders, 14% smokers, 14% diabetes mellitus 9,5% peripheral arteriopathy.

Regarding immediate graft function, there were two explants from same donor. Including the rest of recipients, 94% had DFG. Variables of severity in DFG were: DDSCr 17,37 ±7,40 day, ND 3,32 ±3,07 sessions, days of admission 25,6 ±15,19 and values of SCr at discharge 5,05 ±2,01 mg/dl, SCr 30 3,45 ±1,85 mg/dl, SCr 60 2,09 ±0,76 y SCr 90 1 ±0,7.

Any biomarker was significantly associated with PNF, DGF, acute rejection or explant. Higher IL-6 levels were associated with less ND, SCr 30, admission length and DDSCr. IL- 6 resulted an independent predictive factor of better prognosis referred to DDSCr. Antioxidant levels, were negative associate with SCr at discharge, SCr 60 and SCr 90. Increased levels of IL- 10 prior and after bypass were correlated with less SCr30 and shorter admission length. In recipients samples, IL-6 was correlated with higher SCr 30. Preservation solution samples showed negative correlation between IL-.6 and ND.

Conclusions: Increased inflammatory condition could mean a sign of organ vitality resulting in a better graft response related to severity of DGF. Regeneration of IL- 10 decreases with ischemic injury length and it is associated with worse graft results. IL- 6 is an independent good prognosis factor for DDSCr. Not only IL- 6, but also IL-10 generation during CPBT could contribute to evaluate severity of DGF. Antioxidant capacity follows IL- 6 dynamics. Routine serum markers do not predict graft function. Protocols

including measurement of cytokines in donor could have clinical relevance in order to evaluate suitability of organ for transplant.

RESEÑA HISTÓRICA

Las conjeturas sobre el trasplante de órganos como concepto comienzan ya en la mitología de antiguas civilizaciones como la hindú, egipcia y grecolatina, en las que encontramos referencias a seres fantásticos en los que se trasplantaban órganos y atributos de uno a otro. Fruto de estas fantasías son seres como la Quimera o el Minotauro, en los que partes del cuerpo de un ser mitológico eran implantados a otro o a un hombre, mejorando sus características, generalmente sus aptitudes para la lucha.

Ya en la tradición cristiana, encontramos claras referencias en San Cosme y San Damián. Trasplantaron a una cortesana la pierna de un cadáver para sustituir la suya enferma de cáncer. Este hecho entre otros, los llevó a la canonización, pues la pierna cumplió, más o menos aceptablemente, su función el tiempo suficiente. No obstante, además de ser canonizados, fueron elevados al rango de patronos de médicos y cirujanos.

El Premio Nobel de Medicina en 1912, Alexis Carrel acerca el sueño del trasplante de órganos a la realidad gracias al desarrollo de la técnica de sutura vascular, muy similar a la que se realiza hoy en día.

No obstante, la historia real del trasplante clínico entre humanos aún se retrasa medio siglo, con Joseph Murray, Boston, 1954.

A principios del siglo XX se desarrolla un gran interés por el trasplante, realizándose los primeros intentos en animales. Estos se llevaron a cabo fundamentalmente con riñones, por tratarse de un órgano par y ser necesario sólo uno para mantener la función renal. Emerich Ullmann (1861 – 1937) se convierte en pionero, tras realizar un

autotrasplante en un perro implantándole un riñón en el cuello en 1902, y demostrando su perfecta viabilidad.

Animados por este primero y otros experimentos con animales, en enero de 1906, Mathieu Jaboulay realiza el primer trasplante renal en humanos. Este intento fue un fracaso y el riñón no llegó a funcionar. En ese año, otros cirujanos europeos también lo probaron sin éxito. Se trataba de intentos aislados en los que no se tenían en cuenta factores importantes como la compatibilidad del órgano, ni tan siquiera la viabilidad del mismo por sus características anatómicas ni el método de preservación utilizado.

Hace medio siglo se describen los primeros intentos protocolizados de trasplante. En ellos se tenían en consideración por vez primera factores tan importantes como la preservación del injerto (se mantenían fríos, aunque no en condiciones de esterilidad), y se seleccionaba a los donantes por criterio de edad, eligiéndose como tales sólo a los más jóvenes. Los trasplantes siempre se realizaban con órganos de cadáver y siempre procedentes del grupo de donantes a corazón parado, pues la definición de muerte encefálica estaba aún lejana. Uno de estos pioneros del trasplante de órganos fue el cirujano ruso Yu Yu Voronoy (1898 – 1961) (foto 1), que en 1933 realizó el trasplante del riñón de un paciente muerto por encefalitis vírica a una receptora con insuficiencia renal (figura 1). Este primer implante se realizó en la cara interna del muslo de la receptora, y con resultados no muy buenos.



Foto 1: Dr Voronoy.

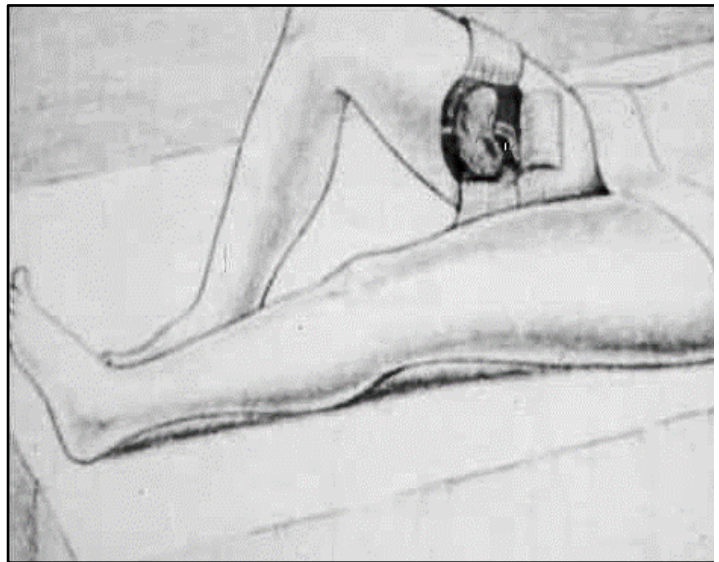


Figura 1: Implante injerto renal realizado por Voronoy.

A partir de la Segunda Guerra Mundial, el trasplante renal cobra nuevos bríos y Landsteiner, Hume y Hufnagel (fotos 2, 3 y 4) realizan en Boston, en 1947, los primeros trasplantes con éxito relativo. En 1951 se realizan en París ocho trasplantes por tres equipos diferentes, falleciendo los ocho pacientes en el postoperatorio, aunque alguno logró iniciar la diuresis. Entre 1951 y 1953, en Boston, se trasplantan nueve riñones, de los cuales sólo uno alcanzó una buena función, perdurando hasta los cinco meses y falleciendo el receptor por insuficiencia cardíaca.



Foto 2: Dr. Landsteiner.



Foto 3: Dr. Hume.

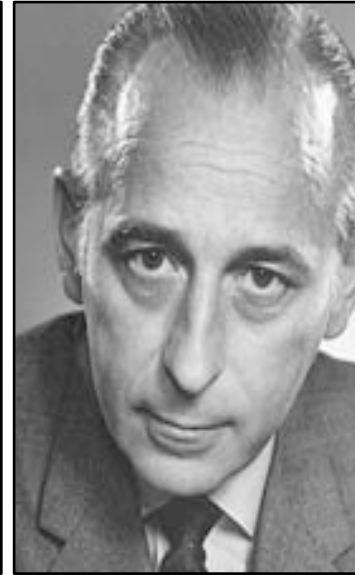


Foto 4: Dr. Hufnagel.

El primer trasplante de donante vivo emparentado (una madre cedió el riñón a su hijo), se realizó en París en la Navidad de 1952. El trasplante tuvo éxito inicialmente y funcionó durante veintiún días, falleciendo el receptor tras sobrevenir el rechazo del órgano trasplantado.

Fue Küss en 1953 quien señaló que, dada la importancia del rechazo del órgano trasplantado, y a la luz de los conocimientos de aquel momento, sólo era razonable establecer una selección de donante y receptor entre gemelos univitelinos por tener la misma constitución genética. En 1954, Joseph Murray realiza el primer trasplante renal con éxito (supervivencia larga de injerto y receptor). El éxito fue debido a que se realizó entre gemelos genéticamente idénticos, y sin posibilidad para el rechazo. Joseph Murray recibió años más tarde el Premio Nobel. Este primer éxito abrió la puerta a otros muchos en Estados Unidos y Europa a partir de entonces.

En 1962, de nuevo en Boston, se realiza el primer homotrasplante renal con inmunosupresión farmacológica y buen resultado a largo plazo.

En 1963 Thomas Starzl realiza el primer trasplante hepático con éxito, y en 1967 Christian Barnard realiza en Sudáfrica el primer trasplante cardiaco. Estos hechos están ya en la memoria de muchos de nosotros.

Durante este período, en España, se formaban los primeros grupos de nefrólogos. En el Hospital Clinic de Barcelona se constituyó en la cátedra del profesor Pedro Pons un grupo de Nefrología dirigido por el Dr. Magriñá y por el profesor Caralps. El 23 de abril de 1965 el Dr. Gil-Vernet (foto 5) junto con los nefrólogos mencionados practicó el primer trasplante renal en España, que se siguió de ocho casos más el mismo año. Es también durante ese mismo año, unos meses más tarde, cuando se realizan los primeros trasplantes en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid (foto 6) .

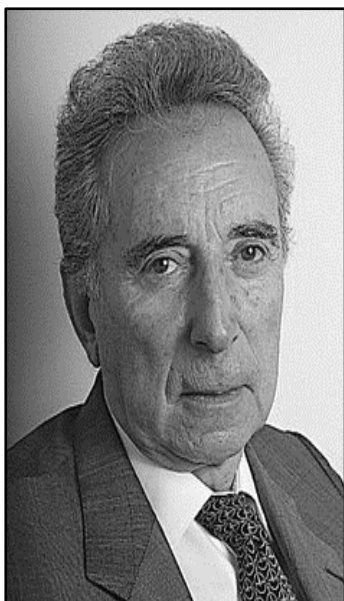


Foto 5: Dr Gil-Vernet

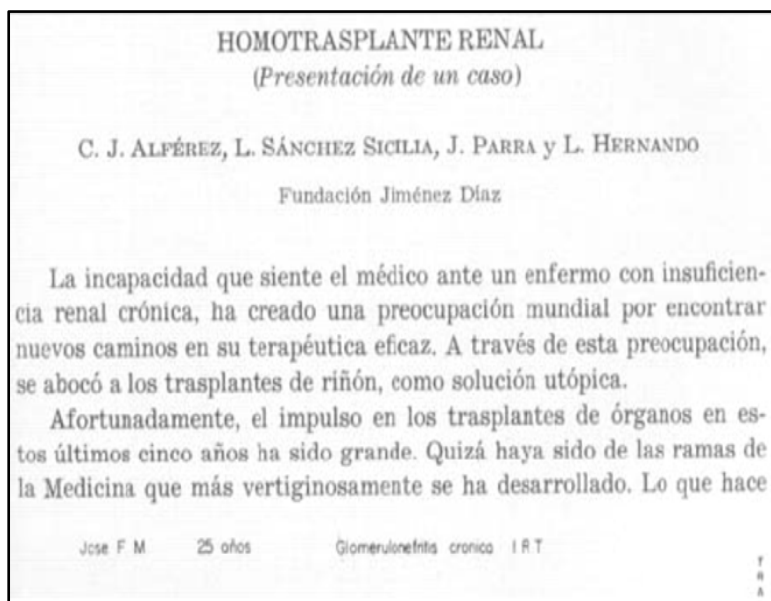


Foto 6: Primeros trasplantes en Fundación. Jiménez Díaz

Paralelamente a todos estos hitos, y contribuyendo de forma definitiva al éxito del trasplante, aparece el descubrimiento y aplicación clínica, en la década de 1960, de los fármacos inmunosupresores. Primero los esteroides (cortisona) y posteriormente la ciclosporina A (desarrollada en 1970), permitieron supervivencias más prolongadas de los injertos. En 1978 se publica la primera serie clínica controlada con inmunosupresión mediante esteroides y ciclosporina.

Por último, el éxito definitivo de los programas de trasplante es el de la definición legal y ética de la condición de muerte tanto encefálica como cardíaca. Partiendo de la base de que la mayoría de los donantes de órganos son cadáveres, el poder acceder a un número suficiente de los mismos pasa ineludiblemente por la circunstancia de poder definir con absoluta certeza cuándo una persona está muerta y puede, por tanto, ser considerada potencial donante de órganos.

DONACIÓN TRAS MUERTE CARDIACA (DCD): DEFINICIÓN Y CLASIFICACIONES

Así pues las primeras experiencias en la donación a corazón parado se remontan a hace más de 60 años. No obstante, este campo queda relegado durante años con la aparición de la donación procedente de la muerte encefálica (DBD)¹.

A partir del reconocimiento de la muerte cerebral se produjo el abandono casi completo de los donantes en asistolia como fuente principal de obtención de órganos dado que el donante en muerte cerebral con corazón latiente ofrecía inicialmente una mejor calidad de sus órganos para el trasplante.

El resurgimiento de los programas de donación a corazón parado se produce a principios de la década de 1990 debido a la necesidad de acortar listas de espera creada por el aumento progresivo de la demanda y la reducción de los casos de muerte encefálica.

En mayor o menor grado, actualmente todos los países con actividad trasplantadora en el mundo se están planteando la necesidad de iniciar este tipo de programas, si bien es cierto que no todos disponen de la base legal que permita su aplicación. Durante el año 2016 1 de cada 4 donantes fue DCD, lo que supone un incremento del 57% de la DACD con respecto a años anteriores.

Tradicionalmente, el donante tras muerte cardiaca ha sido incluido dentro del grupo de los donantes marginales. La causa fundamental son los efectos deletéreos de la isquemia que sigue al paro circulatorio. Sin embargo, la mejora de las técnicas quirúrgicas, el perfeccionamiento de las medidas de preservación, así como el desarrollo de

nuevos líquidos de perfusión y el manejo perioperatorio del receptor, unido a procedimientos bien estructurados, al entrenamiento necesario y los medios materiales y humanos suficientes, han permitido que los resultados a largo plazo de los trasplantes realizados con estos donantes sean superponibles a los obtenidos con órganos procedentes de DBD.

Tradicionalmente, es el trasplante renal el más frecuente y que mejores resultados ha cosechado. Sin embargo, fruto del desarrollo de la DCD, se ha hecho posible además obtener no sólo riñones, sino que se ha iniciado con éxito el trasplante de otros órganos sólidos como el pulmón^{2,3} e hígado ^{4,5}. Entre ellos el más habitual es el hepático, realizado en aproximadamente el 28% de los donantes, y desde hace ocho años y gracias al programa de donación a corazón parado de Madrid, el de pulmón.

Clasificación de donación tras muerte cardiaca

La conferencia de Maastricht de 1981 permitió la clasificación de este grupo y sentó los principios en torno a los cuales hoy se agrupan estos programas en todo el mundo. Se basaba en cuatro tipos de DCD atendiendo a las circunstancias de la muerte y a su atención inicial.

Pese a su uso común a nivel internacional, en España tal clasificación no refleja con claridad la situación en torno a la donación en asistolia, dado que la experiencia de los últimos años más amplia comprende a los donantes no controlados ⁶ . En este tipo de donantes, la diferencia sobre los tiempos de isquemia con respecto a la donación controlada y la diferencia entre paradas cardiorrespiratorias intra y extrahospitalarias deben quedar reflejadas en una nueva clasificación.

Por todo lo anterior, en 2012 sale a la luz un documento de consenso a nivel nacional avalando la clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011), presentada en Tabla 1. Este documento sufre nueva modificación en París, en 2013, con objeto de matizar la donación tipo I en la misma línea que la tipo II. Sin embargo, la definición de París cae en desuso debido a que la donación definida como tipo I, que comprende a paradas extrahospitalarias no resucitadas, no se lleva a cabo.

Tabla 1: Escala modificada de Maastricht (Madrid 2011)

| | | | |
|---|------------|---|--|
| DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA | I | Fallecido fuera del hospital | Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas. |
| | II | Resucitación infructuosa | <p>Incluye pacientes que sufren una parada cardiaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas.</p> <p>En esta categoría se diferencian dos subcategorías:</p> <p>II.a. Extrahospitalaria</p> <p>La parada cardiaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.</p> <p>II.b. Intrahospitalaria</p> <p>La parada cardiaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.</p> |
| DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA | III | A la espera del paro cardiaco | Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo. |
| | IV | Paro cardiaco en muerte encefálica | Incluye pacientes que sufren una parada cardiaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardiaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia. |
| *Incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria (incluyendo ECMO) | | | |

Conceptos relacionados y definiciones

Fases de isquemia-reperfusión

-Tiempo de isquemia caliente (WIT): Se considera el periodo en el que el injerto es sometido a la ausencia de perfusión. En algunos casos, especialmente en donantes

tipo III, se considera su inicio en el momento de la inestabilidad hemodinámica. En el caso que nos ocupa, la donación tras muerte cardiaca tipo IIa, asumiendo el carácter súbito de la parada cardiorrespiratoria, el periodo de isquemia caliente comienza en el momento del paro circulatorio⁷:

1. Tiempo de parada no asistida (CA sin BLS): No conocido con exactitud, pero siempre, inferior a 15 minutos.

2. Tiempo de cardiocompresión extrahospitalaria: Periodo mínimo de 30 minutos de soporte vital avanzado (ALS) hasta que se desiste en las maniobras por futilidad terapéutica. Una vez activado el protocolo de donación, se mantendrá la cardiocompresión torácica hasta la entrada en mecanismos de preservación in situ. Este periodo al completo ha de ser inferior a 90 minutos. En estos momentos la perfusión de los futuros injertos supondrá un 20-30% de la normal.

- Tiempo de preservación: Atendiendo al tipo de preservación, esta fase era incluida dentro del tiempo de isquemia caliente o frío. Ahora bien, actualmente y según el documento de Consenso de la ONT de 2012, el tiempo desde el inicio de las maniobras de preservación hasta el inicio de la extracción. El presente trabajo se centra en injertos sometidos a perfusión hipotérmica in vivo con membrana oxigenadora, por lo que el tiempo de preservación se definirá como tiempo de bomba o de circulación extracorpórea (CPBT) hasta el inicio de extracción, en nuestro caso, clampaje.

Los tiempos máximos de cada fase son establecidos mediante el protocolo de cada centro, no excediendo el tiempo total de 240 minutos hasta la extracción de órganos.

-Tiempo de isquemia fría (CIT): La isquemia fría comprende el tiempo desde la extracción hasta el implante en el donante, independientemente de los mecanismos de preservación elegidos (en frío, o en máquina pulsátil). En este periodo el injerto es sometido a una preservación en condiciones no fisiológicas, minimizando el consumo metabólico al máximo.

-Reperusión: Proceso iniciado tras el desclampaje tras el implante del injerto en el receptor, caracterizado por la reperusión del órgano con daño isquémico preestablecido. El daño se produce de forma inmediata.

Patología asociada al trasplante: Definiciones más frecuentes:

Las definiciones que aluden a las complicaciones más frecuentes tras el trasplante renal varían ligeramente de unos artículos a otros. En este estudio nos ceñiremos a las siguientes, basadas en las últimas revisiones^(10,11,12,3,14,16,18,19,21):

-Disfunción primaria del injerto (PNF): Referido a la ausencia de función tras el trasplante, con la necesidad de volver a diálisis de forma indeterminada.

-Retraso en la función del injerto (DGF): El retraso en la función del injerto es una entidad cuya definición varía de unos estudios a otros. No obstante, de forma predominante, se asume como necesidad de diálisis en la primera semana posttrasplante, excluyendo aquellos con disfunción primaria que regresan a la diálisis de forma permanente.

-Rechazo agudo: Considerados aquellos casos comprobados por biopsia en los que se recibe tratamiento para el rechazo durante los 3 primeros meses tras el trasplante.

-Pérdida del injerto: Explante, necesidad de volver a diálisis o necesidad de retrasplante.

-Supervivencia del injerto: Definida como periodo durante el cual el injerto funciona de manera suficiente sin necesidad de técnicas de depuración extrarrenal.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA DONACIÓN TRAS MUERTE CARDIACA

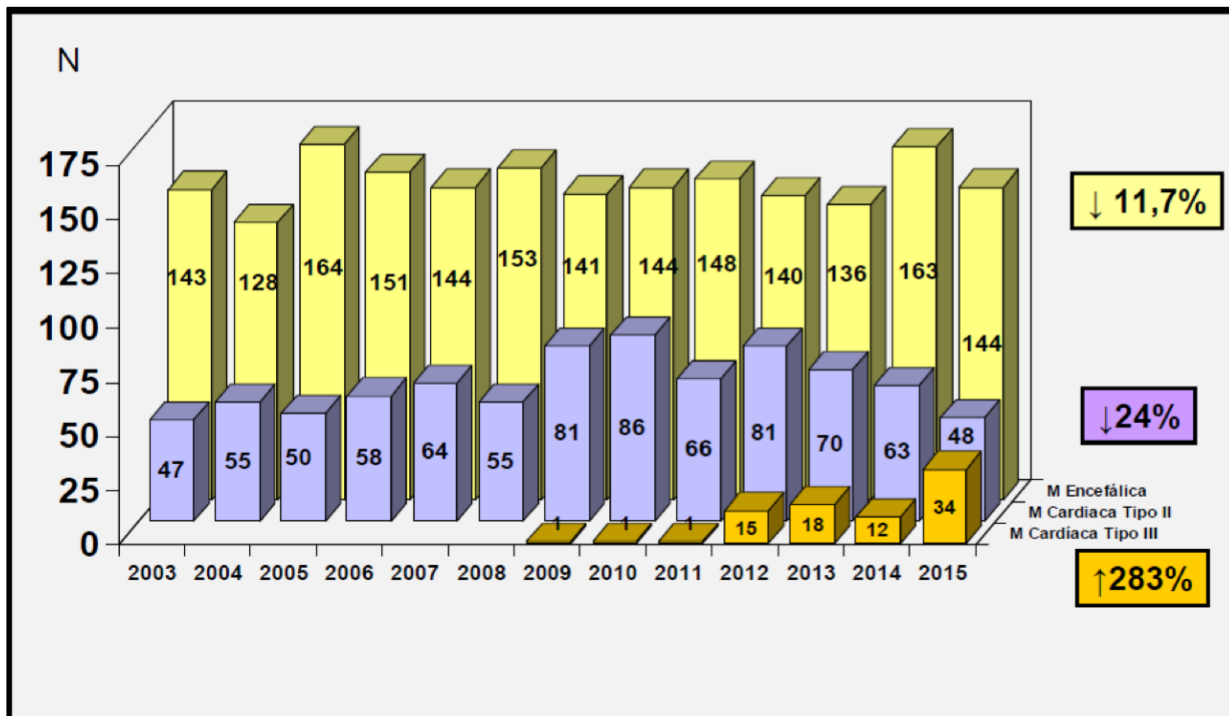
Panorama internacional

La DCD ha ganado creciente aceptación en todo el mundo desde comienzos de siglo. La donación tras muerte cardiaca tipo III, de ahora en adelante, donación tras muerte cardiaca controlada (cDCD) se ha incrementado de forma progresiva en Canadá¹⁶ y Estados Unidos, llegando a ser 10-11% de la actividad total en este último. En otros países fuera de la Unión Europea, como Japón, las dificultades con el marco legal y definición de la muerte encefálica convierten la DCD en la fuente principal de órganos aptos para el trasplante ¹⁴.

A nivel europeo, la encuesta realizada entre 2000 y 2008 por el Comité Europeo de Trasplantes⁸ confirma la tendencia mundial. La cDCD continúa siendo la más prevalente en países como Reino Unido u Holanda⁹ (informe ONT 2014). España y Francia están a la cabeza en donación no controlada (uDCD), con protocolos bien desarrollados con dilatada experiencia. Asimismo se observa durante los últimos años en nuestro país un aumento significativo de la donación tipo III, protocolizada en un creciente número de hospitales nacionales ¹⁰ (Figura 1). En 2016 uno de cada cuatro donantes fueron DCD.

En relación con la mayor experiencia en donación controlada en países como Reino Unido, la mayoría de la literatura sobre DCD hace referencia evidentemente a donantes tipo III. Es cierto que existen algunos programas que permiten la inclusión de donantes no controlados, principalmente del tipo II, como el de Leicester, pero no dejan de ser casos aislados dentro del panorama internacional.

Figura 2: Evolución de los donantes España, total y según tipo de la Escala de Maastricht. España 2003-2015. Tomado de Organización Nacional de Trasplantes. “Informe de actividad y donación de trasplante de donantes en asistolia”. España 2015

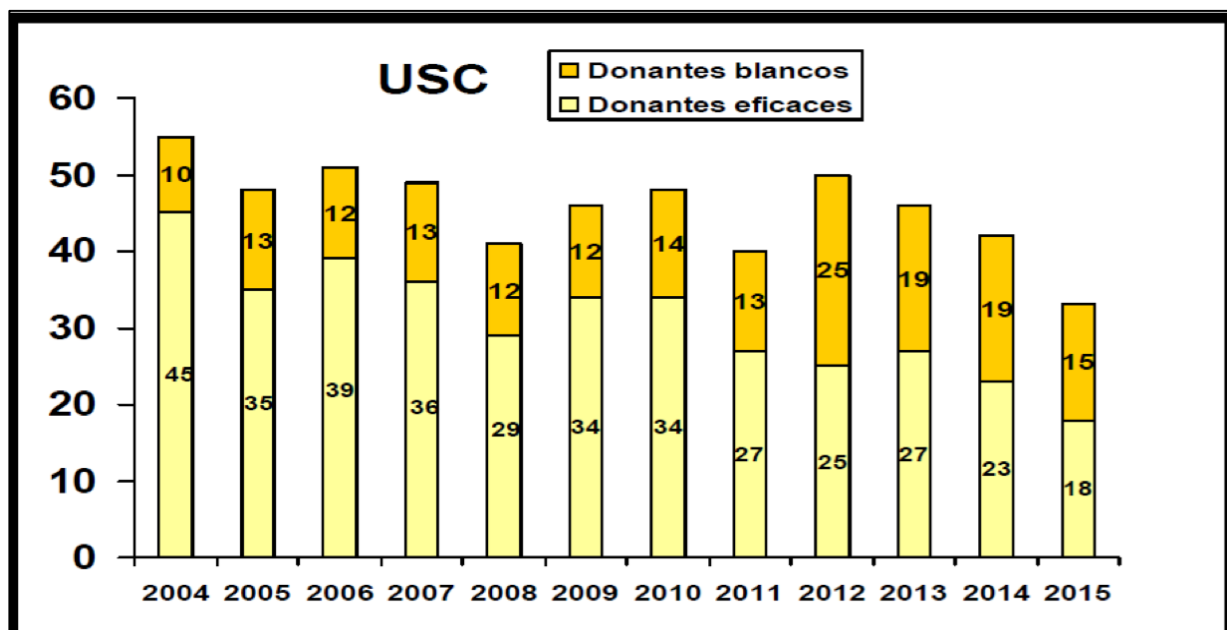


Panorama nacional

Según datos de la ONT en 2016 hubo un total de 2018 donaciones, de las cuales un 24% fueron DCD.

. Como ya se adelantó, la cDCD ha presentado un repunte importante que se lleva manteniendo los últimos 3 años (Figura 2), aumentando en 2015 en la C. de Madrid hasta un 283% a expensas de un descenso tanto de uDCD (24%) como de DBD (11,7%). Este hecho viene facilitado por la incorporación de nuevos centros al programa de cDCD. En total, España cuenta con 74 programas de DACD. De ellos 13 incluyen protocolos para uDCD.

Figura 3: Evolución del porcentaje de donación hasta 2015. Tomado de Organización Nacional de Trasplantes. “Informe de actividad y donación de trasplante de donantes en asistolia”. España 2015



La compleja infraestructura necesaria para desarrollar programas de uDCD hace que las cifras del mismo se mantengan estables. Pese a todo, centros como el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se han incorporado durante los últimos años¹¹.

Centrándonos en la Comunidad de Madrid, en 2016 se produjeron 226 donaciones en total, (35 pmp). Esta cifra se mantiene estable con respecto a 2015, año en el que se produjeron también 226 donaciones (144 donaciones en muerte encefálica, 48 de donantes en parada cardiaca extrahospitalaria, y 34 intrahospitalaria).

Dentro de la propia Comunidad de Madrid, el HCSC ha representado el 17,3 % de uDCD, habiendo alcanzado en este sentido la cifra la más alta de España.

Con respecto a la extracción de órganos, la Figura 3 muestra la evolución del porcentaje de donantes blancos durante los últimos años en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Los datos de 2016 hablan de una tasa de donante blanco del 48%. Se aprecia un incremento progresivo en la proporción de rechazo de órganos con respecto a cifras

menores del 40% previas a 2014. El aumento de la franja etaria de los uDCD podría influir en la calidad de los injertos y el aumento de la tasa de rechazo. En este momento, el 84% de los donantes tienen más de 45 años y el 53% más de 60 según el informe de la ONT de 2015.

Estas cifras sin embargo no se corresponden con las de otros centros como el Hospital 12 de Octubre, con una tasa de donantes blancos menor.

En cuanto a mecanismos de preservación in vivo, en el 97% de los casos se realiza perfusión abdominal aislada hipo o normotérmica, con tendencia a la segunda en el caso de los trasplantes renales. La preservación ex vivo sigue realizándose predominantemente en hipotermia, por el momento el uso de máquinas pulsátiles de preservación ronda el 25%.

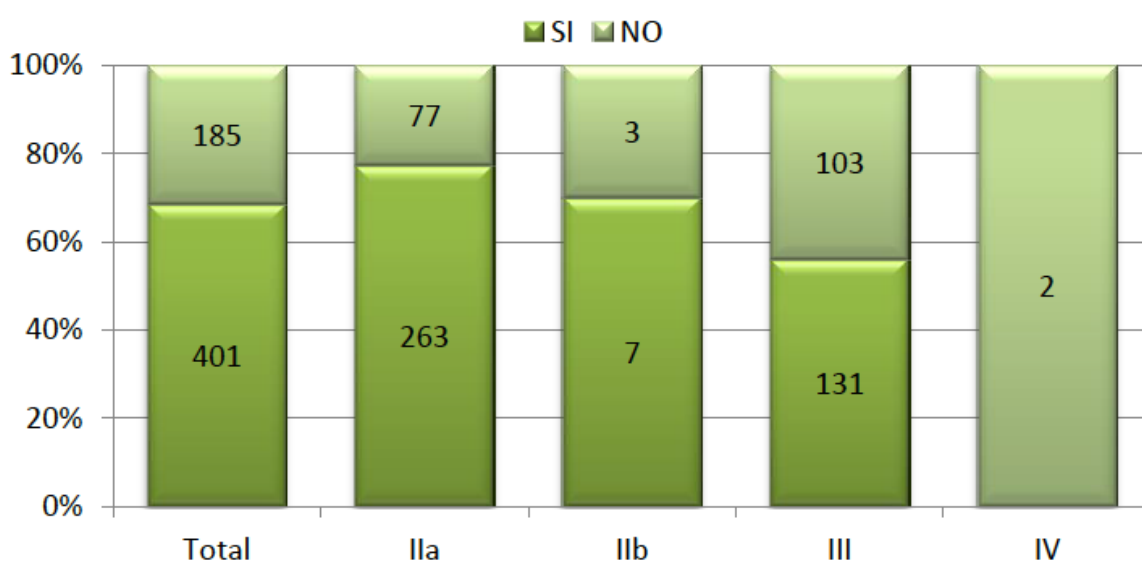
En la Tabla 2, se muestran las causas más frecuentes de pérdida del injerto en uDCD.

Tabla 2: Causas de pérdida del injerto en uDCD. Tomado de Organización Nacional de Trasplantes. “Informe de actividad y donación de trasplante de donantes en asistolia”. España 2015

| | TOTAL (N=70) | II (N=52) | III (N=18) |
|---|-----------------|--------------|---------------|
| Complicaciones vasculares | 31 (44.3%) | 19 (36.5%) | 12 (66.7%) |
| No función primaria | 13 (18.6%) | 12 (23.1%) | 1 (5.6%) |
| Rechazo agudo | 2 (2.9%) | 1 (1.9%) | 1 (5.6%) |
| Complicaciones quirúrgicas o urológicas | 3 (4.3%) | 2 (3.8%) | 1 (5.6%) |
| Disfunción crónica del injerto | 2 (2.9%) | 1 (1.9%) | 1 (5.6%) |
| Otras | 12 (17.1%) | 11 (21.2%) | 1 (5.6%) |
| Desconocida | 7 (10.0%) | 6 (11.5%) | 1 (5.6%) |

Entre las complicaciones más relevantes asociadas al proceso, el DGF puede presentarse hasta en 75-95 % de los uDCD. Esta cifra no difiere significativamente de las tasas de DGF en otros tipos de donación en asistolia (Figura 4).

Figura 4: Retraso en la función renal del injerto (N y %) en los pacientes trasplantados renales a partir de donantes en asistolia en función del tipo de Maastricht. España 2012-2014. Tomado de Organización Nacional de Trasplantes. “Informe de actividad y donación de trasplante de donantes en asistolia”. España 2015.



Resultados del programa de donación en asistolia en el Hospital Clínico San Carlos en 2016

Desde sus inicios en los años noventa, el programa desarrollado por la Unidad de Trasplantes del HCSC registra los siguientes datos históricos: más de 1.200 donaciones de órganos / tejidos, así como más de 1.500 trasplantes renales.

En 2016 el Hospital Clínico San Carlos contribuyó con el 23,1% de los donantes de muerte cardiaca no controlados de España, (52 uDCD siendo el total de 226 en la

Comunidad de Madrid. Estas cifras mantienen una tendencia estable desde 2013. El HCSC continúa siendo el hospital con más uDCD de España. El tipo II supone un 67% de la donación total en nuestro centro.

CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE TRAS MUERTE CARDIACA

En relación con donante en muerte encefálica:

El principal obstáculo en el desarrollo y viabilidad de riñones procedentes de la DCD lo constituyen en las consecuencias derivadas de la interrupción del aporte de oxígeno al futuro injerto durante un tiempo controlado o no. La hipoperfusión tisular y la hipoxia celular llevan de forma natural a la necrosis y muerte de una parte o la totalidad del tejido afectado. Por otro lado, la posterior reperfusión del tejido dañado provocará reacciones oxidativas, inmunológicas e inflamatorias con influencia posterior en la función del riñón ^{26,28}.

Sin embargo, la DBD presenta otras características que comprometen igualmente al futuro injerto. La herniación cerebral, activa una cascada neuroendocrina en el donante que consiste fundamentalmente en la liberación masiva de factores proinflamatorios (IL-6, IL8) y catecolaminas, con denervación simpática posterior y caída de las resistencias vasculares, lo que conlleva hipoperfusión de órganos. Por otro lado, la disregulación tiroidea, la pérdida de la termorregulación y el desequilibrio hidroelectrolítico contribuirán de forma significativa al deterioro del injerto¹².

A día de hoy permanece el debate sobre la supremacía o la equiparación de una forma u otra de donación. A nivel del trasplante renal, grupos como el de Leicester en la

pasada década¹³ o más recientemente el metanálisis publicado por Morrissey¹⁴ intenta resumir la evidencia científica aportada al respecto:

1) Disfunción primaria del injerto: si bien es cierto que la tasa de PNF ascendía a cifras entorno a 9% en los años 90 en DCD ¹³, la mejor selección de injertos viables basados criterios como la visualización macroscópica consigue el descenso de la tasa al 5-7%, datos confirmados por la encuesta realizada por el Comité Europeo de Trasplantes que comprende el periodo de 2000 a 2008⁸.

No obstante, algunos trabajos arrojan cifras de PNF que alcanzan el 21% como el estudio del grupo de Maastricht en el que se incluían donantes no controlados¹⁵. La Agencia Canadiense de Fármacos y Tecnología Sanitaria realiza una revisión en 2013, encontrando también resultados controvertidos¹⁶. En cualquier caso, entre los cDCD sin embargo, no parece haber diferencias en cuanto a la PNF en comparación con DBD¹⁷.

2) Retraso en la función del injerto: Actualmente uno de los mayores escollos dada su frecuencia en los donantes a corazón parado. A nivel europeo, el DGF ronda el 50-75% de todos los trasplantes. Aunque se ha demostrado que este hecho no influye en la supervivencia posterior del injerto, sí aumenta la morbilidad durante los primeros días, con mayores estancias hospitalarias, necesidad de diálisis postrasplante y una creatinina basal al alta superior a la observada en DBD¹⁸. No obstante, existen diferencias en cuanto a su relación con la supervivencia dependiendo del origen del injerto. El DGF de donantes a corazón parado bien seleccionados no se correlaciona con un empeoramiento en la supervivencia al año.

Sí se demuestra sin embargo un impacto a en la supervivencia en los injertos procedentes de muerte encefálica.

Esta discrepancia se relaciona con el hecho de que el DGF es una entidad de etiología diversa. Entre ellas se encuentran el rechazo agudo, la trombosis del injerto, la necrosis tubular aguda, el infarto renal y la toxicidad farmacológica¹². En el caso de los DCD, con frecuencia el DGF tiene que ver con el fenómeno de isquemia-reperfusión acontecido durante la parada cardiaca del donante, responsable de un daño por necrosis tubular aguda, normalmente autolimitado y reversible. En estos casos, la tasa de recuperación parcial o total de la función será mayor que en aquellos provocados por rechazo agudo o trombosis, que suelen ser causas más comunes de DGF de DBD.

- 3) Supervivencia del injerto: La supervivencia del injerto a los 5 años no muestra diferencias entre ambos tipos de donación¹⁹. Summers et al analiza en 2010 los factores de riesgo que afectan a la supervivencia de trasplantes procedentes de donantes tipo III, encontrando como significativos la edad de receptor y donante, el tiempo de isquemia fría y la causa no traumática de la muerte. En ausencia de dichos factores, la supervivencia del injerto a 5 años es similar a la de los DBD^{15,17}.

Estos datos adquieren consistencia en series de DCD en los que se utilizan estrategias de preservación tales como la máquina pulsátil de perfusión renal²⁰. Especialmente en aquellos en los que se prevén tiempos de isquemia fría importantes.

- 4) Rechazo agudo: La incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia se mantiene actualmente entorno 10-15% gracias a los avances en tera-

pia inmunosupresora²¹. Los datos comparados en estudios recientes sugieren que esta cifra es similar a la obtenida en DBD. Sin embargo, Singh et al demostraron en 2011 tasas mayores de rechazo comparadas con DBD²². En el estudio con donantes controlados de Summers et al, la tasa de rechazo agudo es incluso inferior en aquellos receptores de DCD.

Diferencias entre donantes tras muerte cardiaca: controlados vs no controlados. El donante tipo IIa.

Como ya hemos introducido, la diferencia fundamental entre ambos grupos es el WIT. En los donantes no controlados, y específicamente dentro de la categoría IIa - aquellos que fallecen fuera del hospital de forma inesperada- el periodo de isquemia caliente puede aumentar en horas. Por ello, el manejo de este tipo de donación va a requerir mayores esfuerzos de optimización del donante durante la etapa preextracción. Esto incluye la fase de resucitación extrahospitalaria, el mantenimiento intrahospitalario del donante y los mecanismos de preservación in vivo, así como la selección estricta en base todas las herramientas de evaluación del injerto disponibles.

En reiterados estudios que analizan los factores de riesgo asociados a DGF en la DCD, se afirma que el periodo de isquemia caliente no influye en el desarrollo posterior de complicaciones, y que cuando lo hace es en relación con tiempos de isquemia fría más largos¹⁷. Cabe destacar sin embargo que estos estudios analizan tiempos de isquemia caliente muy inferiores a los inevitables en uDCD. El estudio experimental de Hoogsgood en 2008 propone un modelo de uDCD con un periodo de IC de 25 minutos²⁵. En su estudio, las complicaciones posttrasplante sólo se incrementan si esos 25 minutos de WIT se asocian con periodos de CIT más largos. Sin embargo, los tiempos

de WIT de nuestros donantes superan con creces los 25 minutos, por lo que la afirmación de que el tiempo de WIT no influye por sí mismo en el resultado del trasplante ha de ser tomada con cautela. En la tabla 3 se observan los tiempos medios de isquemia según en informe de 2015 de la ONT.

Tabla 3: Tiempo (minutos) del proceso de donación de donantes en asistolia según Maas-tricht. Tomado de Organización Nacional de Trasplantes. “Informe de actividad y donación de trasplante de donantes en asistolia”. España 2015.

| | | N | Min | Max | Media | DE |
|------------------------------|------------------------------------|-----|-----|-----|-------|----|
| Ila (N=403) | PCR | 400 | 0 | 37 | 10 | 6 |
| | Cardiocompresión extrahospitalaria | 401 | 0 | 120 | 66 | 19 |
| | PCR-Diagnóstico de fallecimiento | 219 | 24 | 150 | 90 | 21 |
| | Cardiocompresión intrahospitalaria | 396 | 16 | 150 | 53 | 20 |
| | Isquemia caliente abdominal | 390 | 70 | 190 | 130 | 19 |
| | Isquemia caliente torácica | 51 | 74 | 195 | 138 | 31 |
| Ilb (N=19) | PCR | 19 | 0 | 5 | 0 | 1 |
| | PCR-Diagnóstico de fallecimiento | 12 | 30 | 100 | 54 | 21 |
| | Cardiocompresión intrahospitalaria | 17 | 30 | 132 | 100 | 24 |
| | Isquemia caliente abdominal | 17 | 30 | 132 | 100 | 24 |
| | Isquemia caliente torácica | 5 | 90 | 132 | 109 | 15 |

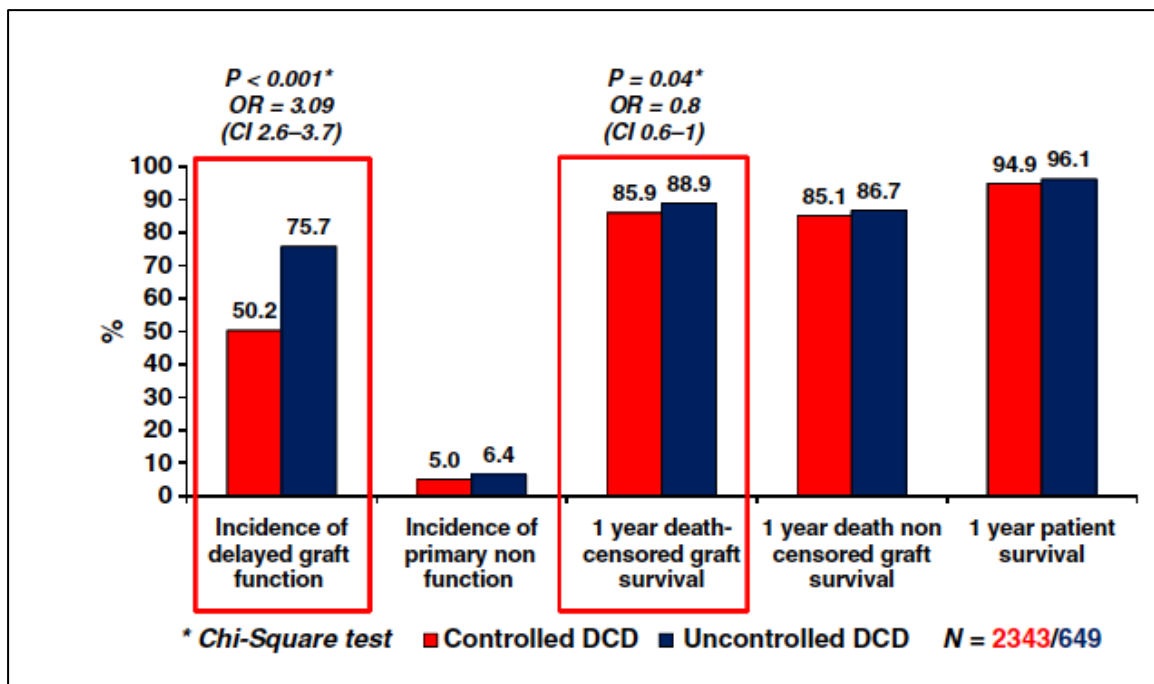
PCR: Parada cardio-respiratoria; DE: Desviación Estándar

Otro de los aspectos a tener en cuenta a la hora de extrapolar datos de DCD global y aplicarlos a los donantes de categoría Ila es la necesidad de preservación in vivo para evitar el efecto deletéreo de la isquemia hasta obtener los permisos de donación. En el caso de los cDCD, las características del proceso hacen que los tiempos de isquemia caliente se reduzcan considerablemente. Por este motivo, muchos centros no realizan necesariamente preservación in vivo con circulación extracorpórea. El uso pues de preservación normo o hipotérmica, así como los beneficios y posibles ventajas

de la circulación extracorpórea requieren más investigación específica dentro de los uDCD.

Dentro del panorama europeo, la encuesta realizada por el Comité Europeo de Trasplantes nos da una aproximación sobre las características de este tipo de donaciones entre 2000 y 2009⁸. En cuanto a resultados a corto plazo, se encontraron diferencias significativas únicamente en el DGF entre los donantes no controlados y los controlados (75 vs 50% respectivamente). La PNF (6,4 vs 5%) no arrojó datos significativos y la supervivencia del injerto al año fue discretamente superior en uDCD (88%). Ver figura 5.

Figura 5: Comparativa de las complicaciones a corto plazo del trasplante renal procedente donante en asistolia no controlado vs controlado. Tomado de Domínguez-Gil et al. "Current Situation of Donation after Circulatory Death in European Countries: Donation after Circulatory Death in Council of Europe." *Transplant International* 24, no. 7 (July 2011): 676–86.



PROTOCOLO DE DONACIÓN TRAS MUERTE CARDIACA NO CONTROLADA EN EL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

El Hospital Clínico San Carlos mantiene un programa de donación en asistolia consolidado, coordinado de forma eficaz con los servicios de atención extrahospitalaria y supone un ejemplo muy ilustrativo sobre la optimización de este tipo de donantes.

A continuación se explica de forma detallada:

Fase 1: Asistencia extrahospitalaria

Cuando un paciente muere en la calle, en su domicilio, en su trabajo o desarrollando sus actividades cotidianas por muerte súbita, accidente, politraumatismo o cualquier otra causa inesperada, se produce la activación de los sistemas de emergencia. Éstos inician las maniobras de reanimación correspondientes de acuerdo con sus propios procedimientos operativos, y sólo cuando consideran inviable la recuperación del paciente, y ante la tesitura de optar por avisar al juez de guardia y al forense para que procedan al levantamiento del cadáver o considerar la posibilidad de la donación de órganos, es cuando se evalúa la posibilidad de la donación a corazón parado.

El proceso se desarrolla de la siguiente forma:

1. Constatación de la situación de asistolia e inicio de maniobras de Soporte Vital Avanzado (ALS) de acuerdo a las Recomendaciones 2000 de la Guías del European Resuscitation Council revisadas en 2015²³, así como con los procedimientos propios de los servicios de emergencia extrahospitalaria.

2. Determinación de la hora de parada cardíaca a partir del testimonio de los testigos.

3. Trascurridos 30 minutos desde el inicio de las maniobras de ALS si no se consigue recuperación de latido eficaz y el equipo asistencial de emergencia considera la parada cardiorrespiratoria irreversible, se valora la posibilidad de incluir al fallecido como potencial donante acorde con los criterios de inclusión-exclusión específicos de la donación a corazón parado del Hospital Clínico San Carlos.

Criterios de Inclusión-Exclusión:

Inicio del soporte vital avanzado en menos de 15 minutos desde el momento de la PCR

Edad entre 7 y 60 años:el límite superior es el aconsejable en cuanto a la calidad de los órganos. No obstante, ese límite podría ampliarse basándonos en estudios de viabilidad y eficiencia que aconsejasen esta ampliación, y en el caso de las donaciones de tejidos.

Causa de muerte conocida (o sospechada).

Ausencia de lesiones torácicas o abdominales que comporten sangrado masivo

Aspecto externo normal (excluir indigentes, sospecha de prácticas de riesgo, venopunciones, muerte en prostíbulos, etc.)

Tiempo de asistencia incluyendo traslado hasta el servicio de urgencias del hospital inferior a 90 minutos.

Durante todo el tiempo se mantiene al potencial donante con ventilación mecánica y masaje cardíaco externo. Se hará hemostasia sobre las lesiones sangrantes y se

adoptarán otras medidas terapéuticas si procede (colocación de drenajes torácicos, canalización de vías centrales, etc). En lo posible se intentará evitar la canalización de las venas femorales para no interferir con el establecimiento de las maniobras de preservación del cadáver en el hospital.

4. El equipo que detecta al posible donante se pone en contacto a través de teléfono móvil con el Coordinador de Trasplantes, y de forma conjunta realizan una evaluación basada en los criterios de inclusión-exclusión reseñados. Tras decidir la viabilidad del caso donante se procede a la activación del procedimiento de donación a corazón parado.

5. La activación incluye, por parte del Servicio de Emergencias, los siguientes pasos:

En primer lugar, solicita a la policía local y/o nacional su colaboración en el traslado del cadáver escoltando a la UVI móvil. Esto permite mantener una velocidad constante de 40-50 Km./h hasta su llegada al Hospital. Mantener esta velocidad es fundamental para evitar posibles accidentes en el equipo de emergencias que realiza el traslado y para no perder eficacia por desplazamientos accidentales del punto de masaje en la reanimación, sobre todo si ésta se realiza de forma manual. La Policía actúa abriendo camino a la UVI – móvil en el complicado tráfico de Madrid.

En segundo lugar, comunica al Servicio de Medicina Intensiva y al de Urgencias del hospital el tiempo estimado para su llegada, permitiendo que todo esté preparado cuando el potencial donante acceda al cuarto de shock del servicio de Urgencias.

6. Por parte del Coordinador de Trasplantes, la activación implica su traslado inmediato al Hospital y el aviso a la centralita telefónica para que se notifique la llegada inmediata de un posible donante a través de buscapersonas. Este aviso es enviado simultáneamente a los diferentes miembros del equipo de trasplantes, que incluye: un cirujano general o urólogo, un residente de cirugía, un cirujano torácico, dos enfermeras de quirófano, dos auxiliares, un celador y miembros de guardia del equipo de seguridad del hospital. El Coordinador avisa personalmente a la Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Urgencias, equipo de informadores, nefrólogo, microbiólogo, inmunólogo

7. Una vez recibido el aviso, el personal de Urgencias se prepara para la recepción del donante. El Personal de Seguridad es el encargado de facilitar el acceso de la UVI móvil y de la escolta policial hasta la puerta del servicio de urgencias, manteniéndola libre a su llegada.

8. El equipo médico de trasplantes se traslada hasta el Hospital para iniciar los preparativos quirúrgicos de las maniobras de preservación. Se prepara el material necesario para el establecimiento de las medidas de preservación, es decir, canulación y entrada en by pass extracorpóreo. Simultáneamente se procede al montaje y cebado de la bomba de circulación extracorpórea

Fase 2: Asistencia hospitalaria.

A su llegada a urgencias, asume el mantenimiento de las maniobras de CPR el intensivista de guardia, manteniendo la cardiocompresión torácica y ventilación mecánica. En el momento en que constata la muerte y firma el correspondiente certificado de defunción, pasa a hacerse cargo del donante el Coordinador de Trasplantes, que ree-

valúa al donante y decide seguir adelante o no con el proceso teniendo en cuenta los criterios generales de selección de donantes y los específicos del donante tras muerte cardiaca. Se firma el certificado de constatación de la muerte por parada cardiaca. El certificado de defunción propiamente dicho le corresponde al forense firmarlo tras la realización de la práctica de autopsia. A partir de este momento se continúa de la siguiente forma:

1. Actuación en el cuarto de shock de urgencias:

Administración de un bolo de heparina de 500 U.I. / kg de peso.

Solicitud por fax al Juzgado de Guardia de permiso para iniciar las maniobras de preservación del cadáver. Para ello se rellena un documento específico, que se anexa al certificado de constatación de la muerte. Se incluye en la misma el teléfono móvil y de centralita del hospital a través de los que se puede contactar con el coordinador. De no producirse respuesta alguna desde el juzgado de guardia en un plazo de 10 minutos, la Ley autoriza a iniciar las medidas de preservación del cadáver.

Se obtienen y procesan de forma urgente muestras de sangre y orina para analítica, grupo sanguíneo, Rh, serología y detección de tóxicos si procede.

Obtención de radiografía de tórax antero – posterior.

Realización de una ecografía abdominal urgente si se sospecha lesiones de órganos abdominales.

☒ Solicitud de localización de la familia vía Policía Municipal o Nacional o servicio de información del hospital. Es fundamental tener siempre presente que el tiempo límite para localizar a la familia y obtener la autorización para la donación desde este momento es de cuatro horas.

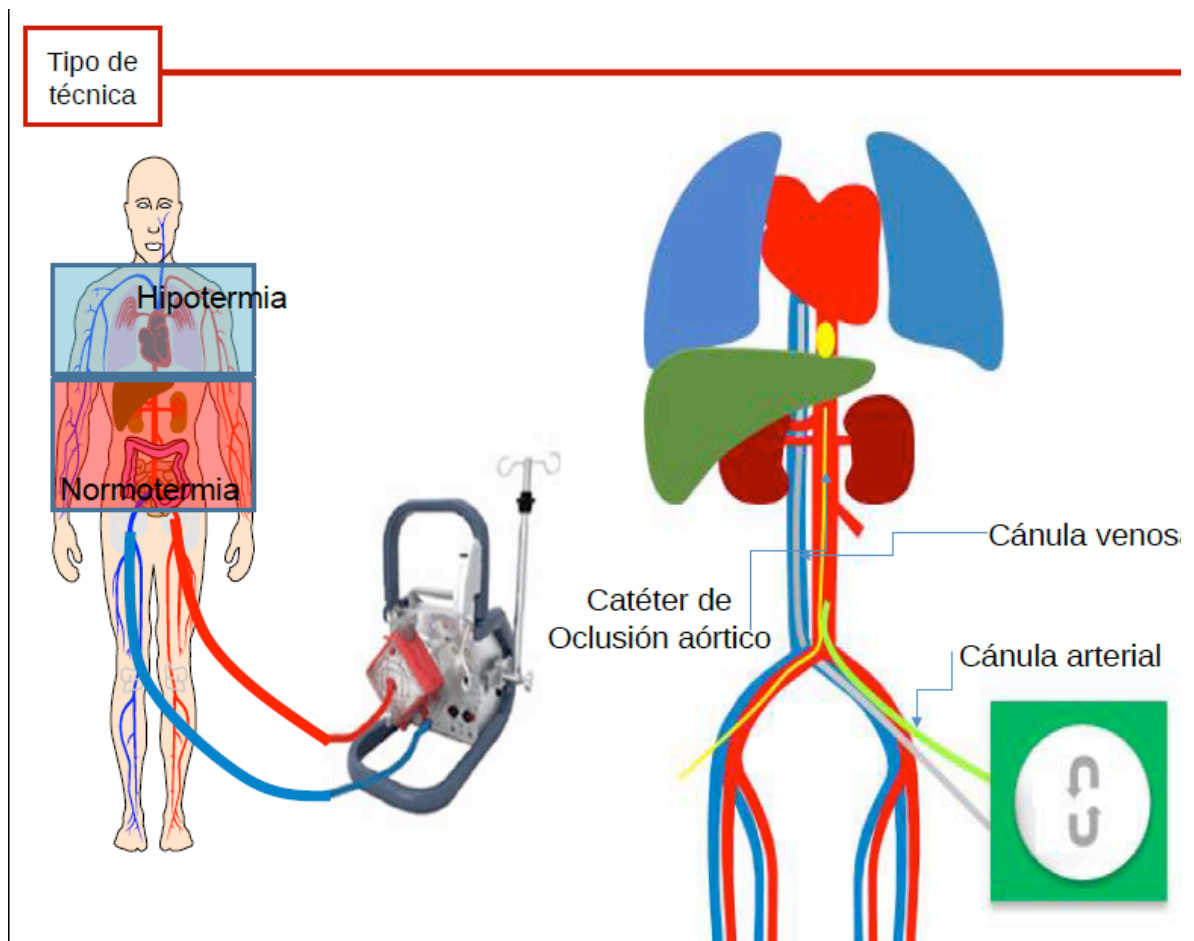
2. Traslado del paciente al quirófano para iniciar maniobras de preservación, considerando si estas pueden realizarse en un tiempo no superior a 120 minutos desde que se produjo la parada cardiaca, para lo cual el Coordinador llevará un estricto control del tiempo de isquemia.

3. Inicio de maniobras de preservación: Bypass cardiopulmonar con oxigenación externa, que incluye :

☒ Canulación de arteria y vena femorales para conexión con el sistema de circulación extracorpórea con oxigenador de membrana e intercambiador de temperatura. La canulación se realiza mediante arteriotomía y flebotomía, dejándose insertados dos catéteres multiperforados. El arterial de 25 cm de longitud y 20 U French de diámetro, y el venoso de 75 cm de longitud y 20 U French de diámetro. Conexión de los dos extremos distales de ambos catéteres mediante las tubuladuras del circuito de circulación extracorpórea y establecimiento de dicho circuito para iniciar circulación extracorpórea bajo hipotermia.

Inserción a través de la arteria femoral contralateral de un balón de Fogarty aórtico, inflando el balón del mismo con 15 cc de suero salino al 0,9 % para lograr la interrupción del flujo sanguíneo por encima del nivel de la arteria mesentérica superior.

Figura 6.- Representación del circuito de bypass extracorpóreo con oxigenador de membrana, hipotermia y detención de flujo supramesentérico.



Cebado y premedicación de la bomba de circulación extracorpórea (Tabla 4).

| Cebado de Bomba Circulación Extracorpórea | |
|--|---------------------------------|
| - 2 gr. Fosfomicina | - 500 cc. de Hidroxietilalmidón |
| - 8 mgr. Pancuronio | - 300 mgr. Hidrocortisona |
| - 2000 cc. Ringer lactato | - 200 cc Bicarbonato Na 1M |
| - 250 cc Manitol 20% | - 30000 U.I. heparina |
| - 20 mgr de Fentolamina | |

☒ Obtención de muestras de tejido linfático (ganglios) lo antes posible, durante la disección anatómica para la canulación, remitiendo las muestras para tipaje HLA al laboratorio de inmunología.

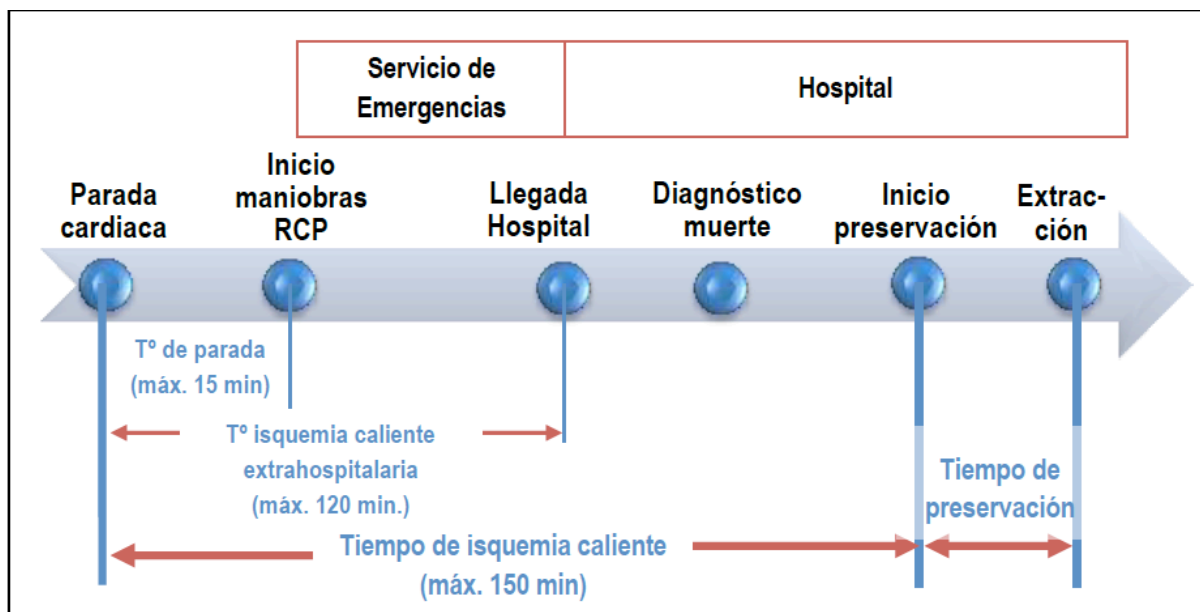
Estas maniobras de preservación se suspenden en las siguientes circunstancias:

- Cuando una vez obtenidos todos los permisos se procede a la extracción de órganos.
- Cuando no se obtenga el necesario asentimiento familiar y permiso judicial.
- Pasadas 4 horas de by-pass sin haber completado los requisitos necesarios para realizar la extracción.

El tiempo límite para la extracción de los diferentes órganos es de 240 minutos para riñones y tejidos, 180 para pulmones y 120 para hígado. Al llegarse a 240 minutos, si no es posible la extracción por cualquier motivo, se suspenderán las maniobras de preservación.

En la figura 7 pueden apreciarse de forma esquemática.

Figura 7: Descripción gráfica de los tiempos en el proceso de uDCD. “Donación en asistolia: situación actual y recomendaciones”. Documento de Consenso Nacional 2012. ONT.



La actuación extrahospitalaria, desde el momento de la parada circulatoria hasta la llegada al Servicio de Urgencias debe comprender un máximo de 120 minutos, permitiendo así 30 minutos para establecer las maniobras de preservación (total de 150 minutos). Con ello podremos mantener el cadáver hasta un máximo de 240 minutos para realizar la extracción de los órganos y tejidos para su posterior trasplante. En la figura 6 se representa esquemáticamente el dispositivo de circulación extracorpórea con bloqueo de flujo por encima de la arteria mesentérica superior.

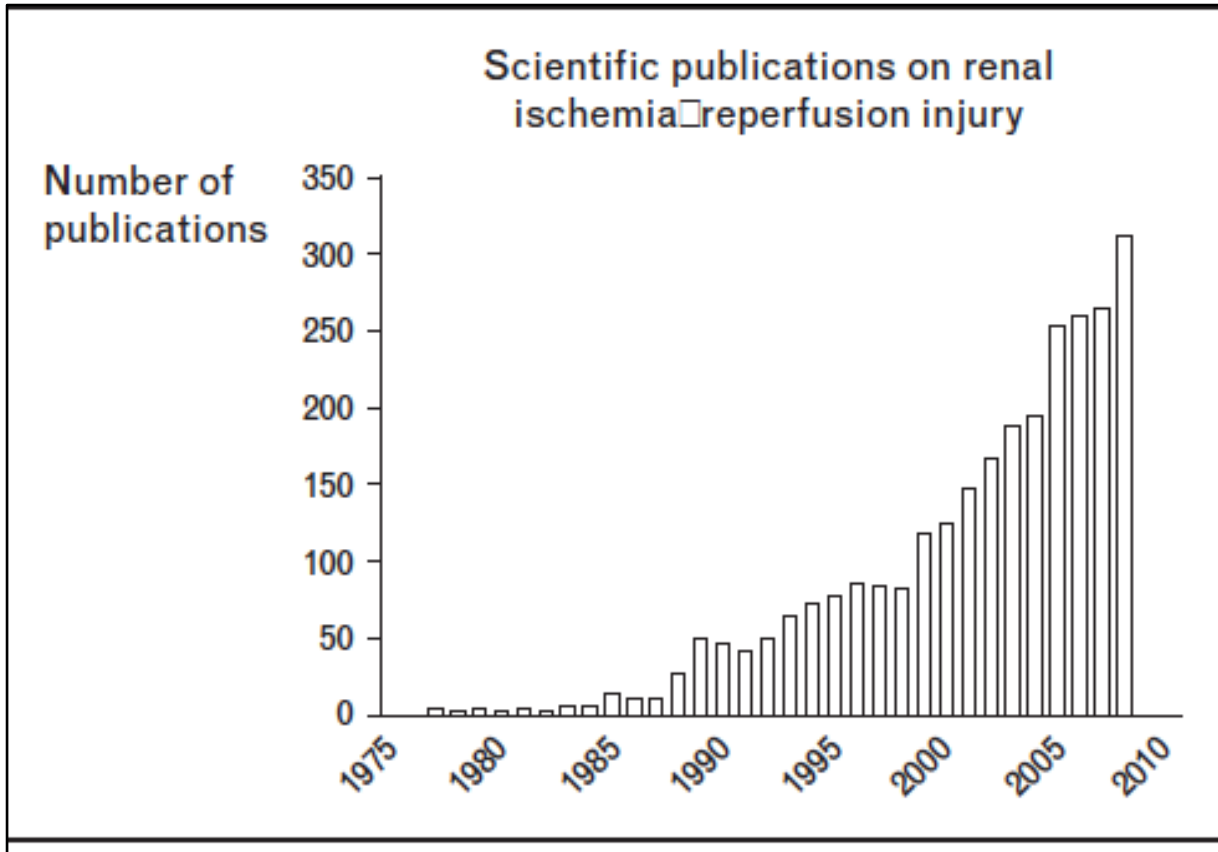
Este procedimiento es eficaz y sus resultados así lo avalan, pero no sería posible si la familia del donante no asintiese en la donación y el juez de guardia consintiese la misma. Se trata en todos los casos de donantes judiciales, pues son muertes violentas o que se producen fuera del hospital y en las que el juzgado de guardia actúa de oficio.

Por otro lado, la familia se ve sometida a un choque emocional de gran intensidad, pues recibe la noticia inesperada de la muerte de un ser querido y a continuación debe otorgar el asentimiento para la donación. Sin duda alguna, la entrevista familiar y la comunicación con el juzgado son dos momentos trascendentales en la donación de órganos en el donante a corazón parado tipo II, y merecen un tratamiento diferenciado.

ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL PROCESO DE DONACIÓN.

Figura 8: El número de artículos entorno al proceso de isquemia-reperfusión a tenido un crecimiento exponencial las últimas décadas.

Tomado de Snoeijs, Maarten G. J., L. W. Ernest van Heurn, and Wim A. Buurman. "Biological Modulation of Renal Ischemia-Reperfusion Injury." *Current Opinion in Organ Transplantation* 15, no. 2 (April 2010): 190–99.



Como ya se ha comentado, la gran desventaja que presentan los uDCD en relación a otras formas de donación reside fundamentalmente en el daño por isquemia-reperfusión (IRI), en tanto en cuanto en este tipo de donantes el proceso de isquemia caliente se prolonga en el tiempo de forma significativa, multiplicando las consecuencias del mismo. Este tema ha suscitado el interés de la comunidad científica tanto del mundo del trasplante como de otros campos médicos, creciendo de forma exponencial la literatura entorno a dicho proceso (Figura 8).

Fisiopatología del proceso isquémico:

Cambios a nivel celular:

Para entender de modo general qué cambios sufrirá el riñón consecuencia del IRI es necesario plantearse primero qué sucede en ausencia de los mecanismos de preservación presentes actualmente²⁴:

- **Isquemia caliente:** La hipoxia celular consecuencia de la parada cardiorrespiratoria desencadena de forma inmediata mecanismos anaerobios de obtención de energía, con el consiguiente consumo de las reservas de ATP.

Esto aumenta la acidosis e hiperosmolaridad celular, así como la entrada masiva de calcio y sodio en la célula, provocando edema celular y desestructuración de mitocondrias. Ello sumado a la formación de radicales libres de oxígeno aumentará la permeabilidad de la membrana, empeorando la situación.

El daño mitocondrial y el impedimento de la fosforilación oxidativa se considera punto de inflexión a partir del cual se establece la necrosis celular, considerándose el proceso irreversible.

- **Isquemia fría:** Pese a la disminución de la actividad anaeróbica, se produce un nuevo repunte en la producción de radicales libres de oxígeno (ROS) y la disminución e inactivación de antioxidantes como la superóxido dismutasa. En este contexto, es importante la liberación de hierro de la citocromo P450 desde los microsomas. El hierro libre actúa como fuente para la producción de mayores cantidades de ROS. De hecho, se ha estudiado la desferroxamina como posible atenuante de la producción de ROS.

Como ya se ha expuesto más arriba, estudios experimentales en cerdos demuestran además que los efectos de la isquemia caliente sobre el parénquima renal pueden variar de forma importante en función de las horas de isquemia fría posterior, especulando incluso la posibilidad de que en ausencia de CIT no existan diferencias de función entre periodos de isquemia de 10 o de 25 minutos²⁵. Pese a conjeturas, el mecanismo por el cual la isquemia fría potencia los efectos de la isquemia caliente no es aún comprendido. Si parece claro sin embargo, que muchos de los esfuerzos para mejorar la calidad de injertos que soportan periodos medios de isquemia caliente pasen por reducir los tiempos de isquemia fría. En humanos, se observa también susceptibilidad en aquellos riñones con CIT superior a 24 horas.

Mecanismos de defensa intrínsecos: Adaptación a la hipoxia:

Existen moléculas de adaptación a la hipoxia, como el factor inducido por hipoxia (HIF), que protege de la misma mediante la activación de la eritropoyetina o la hemo-oxygenasa-1 (HO-1) entre otros. Tanto HIF como sus dianas se han estudiado como posibles objetivos terapéuticos para aminorar las consecuencias de la isquemia²⁶.

La hemooxygenasa rompe la hemoglobina, obteniendo hierro, biliverdina y monóxido de carbono (CO). Este último ha suscitado creciente interés por tener posibles propiedades vasodilatadoras, antioxidantes y antiapoptóticas en el proceso de isquemia. Podría tener función estabilizadora de la Citocromo C. Estudios experimentales le atribuyen mejoría de la supervivencia y función del injerto a bajas dosis durante la preservación hipotérmica²⁷. Este posible beneficio se observa también tratando al receptor sin efectos adversos relevantes.

Inflamación durante la isquemia:

Coagulación e inflamación serán factores interdependientes con papel decisivo en el proceso de isquemia. TGF beta, interleukinas proinflamatorias o la vía de activación del complemento han sido propuestas como dianas terapéuticas para limitar el IRI. Asimismo, la terapia génica y la inhibición de la transcripción de muchas de estas moléculas mediante el tratamiento del injerto durante la preservación suscitan gran interés y han sido objeto de varios estudios experimentales²⁸.

Fisiopatología de IRI en el trasplante renal. Consecuencias para el injerto:

Teniendo en cuenta los mecanismos comentados, la funcionalidad del injerto renal va a verse comprometida por dos mecanismos principalmente: 1) el propio daño tisular inducido por la isquemia (mencionado arriba) y 2) los cambios a nivel inmunológico derivados de la activación de cascadas inflamatorias, apoptosis masiva y estrés oxidativo.

En ausencia de mecanismos externos de preservación, Laskowski et. al estudiaron hace una década las consecuencias del proceso de isquemia sobre el injerto en iso y alotrasplante de ratas, concluyendo :

Cambios morfológicos:

A las 24 horas del trasplante, la necrosis tubular aguda es evidente en los alotrasplantes en tiempos de isquemia caliente (en adelante WIT) a 45 minutos. Sin ninguna estrategia de preservación, esta lesión se continua con fibrosis y edema, apareciendo afectación glomerular a partir de los 3 meses del trasplante. Estos cambios están au-

sentos en los órganos procedentes de donante vivo, normalizándose la histología del riñón a las 2 semanas del trasplante.

Cambios funcionales:

El aumento progresivo de proteinuria y creatinina a lo largo de las semanas se correlacionan con la supervivencia del injerto. En los injertos de donante vivo, la creatinina se normaliza de forma temprana. Por otro lado, el acúmulo de cilindros contribuirá al fracaso renal crónico y la aparición de fibrosis y trofia tubular.

A los 6 meses el riñón se encontrará probablemente en fase terminal pese a tratamiento inmunosupresor.

De este estudio se extraen dos conclusiones interesantes:

Primera: Sin mecanismos eficaces de preservación, aún en el caso de isotrasplantes, la degeneración del injerto es inevitable en un periodo inferior a un año.

Segunda: En este estudio, que no tiene en cuenta el periodo de isquemia fría y que cuenta con WIT superiores a 25 minutos, los cambios en el parénquima renal son proporcionales al tiempo de isquemia caliente.

RELACIÓN ENTRE MECANISMOS DE IRI Y DGF:

Como venimos mostrando, el DFG es la consecuencia más frecuente asociada a la isquemia reperusión. Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se desarrolla esta entidad son sin embargo complejos e interdependientes, no siendo ninguno decisivo en el desarrollo de la lesión²⁹. A continuación analizamos todos los cambios descritos previamente en relación con su influencia en el retraso en la función del injerto.

-Cambios morfológicos celulares: Las biopsias muestran pérdida de borde en cepillo, necrosis tubular e inflamación intersticial. Sin embargo, llama la atención que dichos cambios histológicos son poco relevantes en comparación al daño funcional, por lo que algunos estudios no han sido capaces de mostrar relación significativa entre los cambios morfológicos y los cambios funcionales³⁰.

-Cambios en el flujo renal: Los cambios de presión hidrostática por la caída de flujo renal podrían explicar el daño producido y la disminución de la diuresis. Algunos trabajos encuentran cambios significativos entre en el flujo cortical intraoperatorio en riñones con retraso en la función ³¹. Sin embargo tampoco esta teoría arroja resultados convincentes.

-Obstrucción tubular: Otro mecanismo que podría contribuir, la disfunción tubular por obstrucción, tampoco ha demostrado ser determinante en el proceso.

-Vasoconstricción de la arteriola aferente: Mediante estudios Doppler, se comprueba un aumento importante de resistencias. También se observa aumento de angiotensina 2 y endotelina 1 en los pacientes con RFI. El mecanismo de vasoconstric-

ción posible es la disfunción en la bomba Na-K-ATP, que altera la reabsorción de sodio. El mantenimiento en la estructura del endotelio en la microvasculatura del injerto parece asociarse a mejor función posterior³².

-Mecanismo protector de la isquemia: Otra de las teorías se fundamenta en que la disminución del filtrado glomerular en situaciones de isquemia podría responder a una maniobra de protección, mediante el descenso del consumo de oxígeno del epitelio gracias al descenso de función^{6,29}.

-Estrés oxidativo: Causado por la pérdida de equilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante durante la fase de isquemia. El estrés oxidativo se ha relacionado con DGF³³, rechazo agudo y complicaciones a largo plazo, tales como mayor incidencia de tumores y problemas cardiovasculares³⁴. La principal limitación en este campo es la ausencia de biomarcadores fiables de oxidantes y antioxidantes, dada su corta vida media y la dificultad técnica en la detección y cuantificación de los mismos³².

-Apoptosis celular: Condicionada por vías Bcl y citocromo C liberado por la mitocondria. La apoptosis del epitelio renal tiene lugar mayormente durante la reperfusión. La consecuencia en el caso tanto de la necrosis como de la apoptosis “masiva” es la respuesta inmunológica exacerbada y con infiltración del neutrófilos en el parénquima renal.

-Inflamación: Se han mostrado elevadas en orina la IL- 6 y la IL- 18 y el TGF beta en los casos de DFG durante la fase posttrasplante. Los polimorfismos genéticos que reducen la producción de TGF beta en el donante y de IL 18 en el receptor

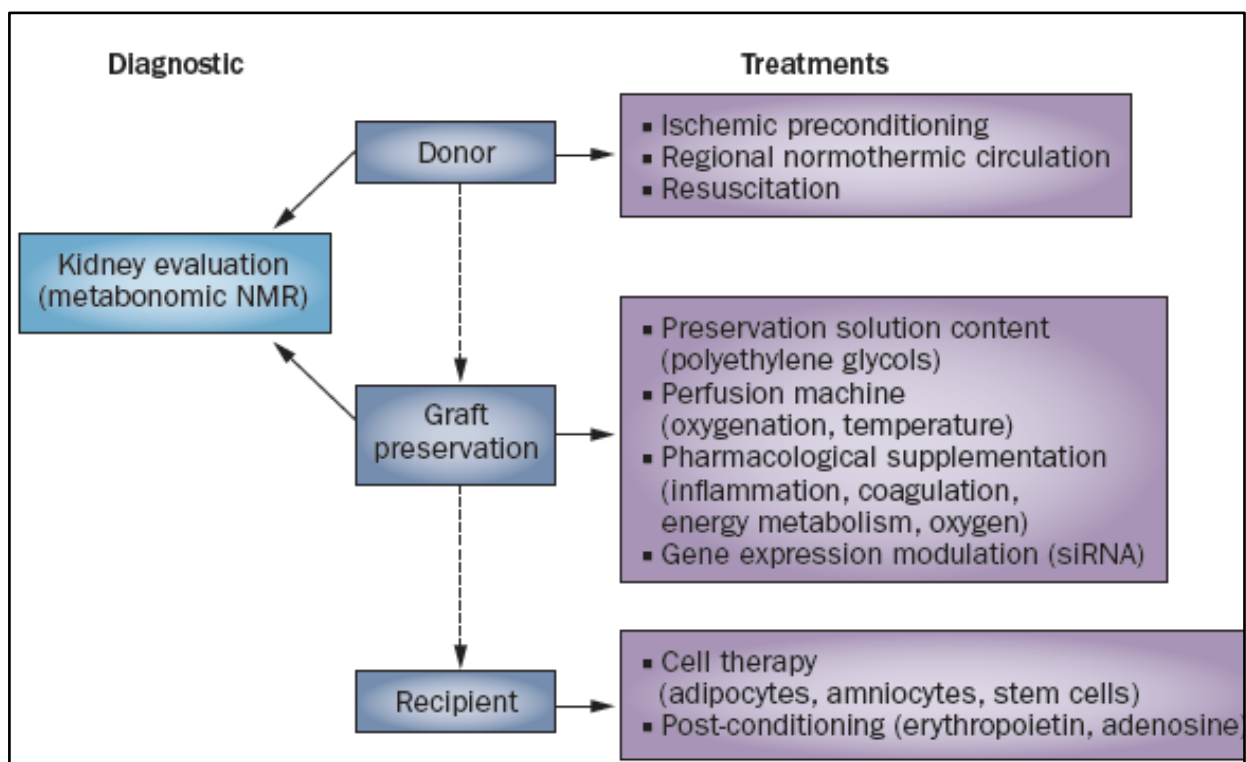
han demostrado proteger frente a la DGF. También están elevados factores endoteliales como ICAM y P-selectina, aunque el bloqueo de moléculas de adhesión no ha demostrado eficacia en un estudio randomizado.

En resumen, parece haber mecanismos diversos implicados en el DGF asociado a los uDCD, no siendo ninguno específico ni decisivo. Entre ellos cabe destacar un posible mecanismo adaptativo que permite la recuperación total o parcial en la mayoría de los casos de la función del injerto. De ser así, el DGF asociado al fenómeno isquémico sería protector y sin implicaciones a largo plazo sobre el injerto. No obstante, el aumento de morbilidad peritrasplante hace necesario el desarrollo de mecanismos que protejan del DGF.

ESTRATEGIAS DE MINIMIZACIÓN DE EFECTOS DEL IRI EN EL PROCESO DE DONACIÓN

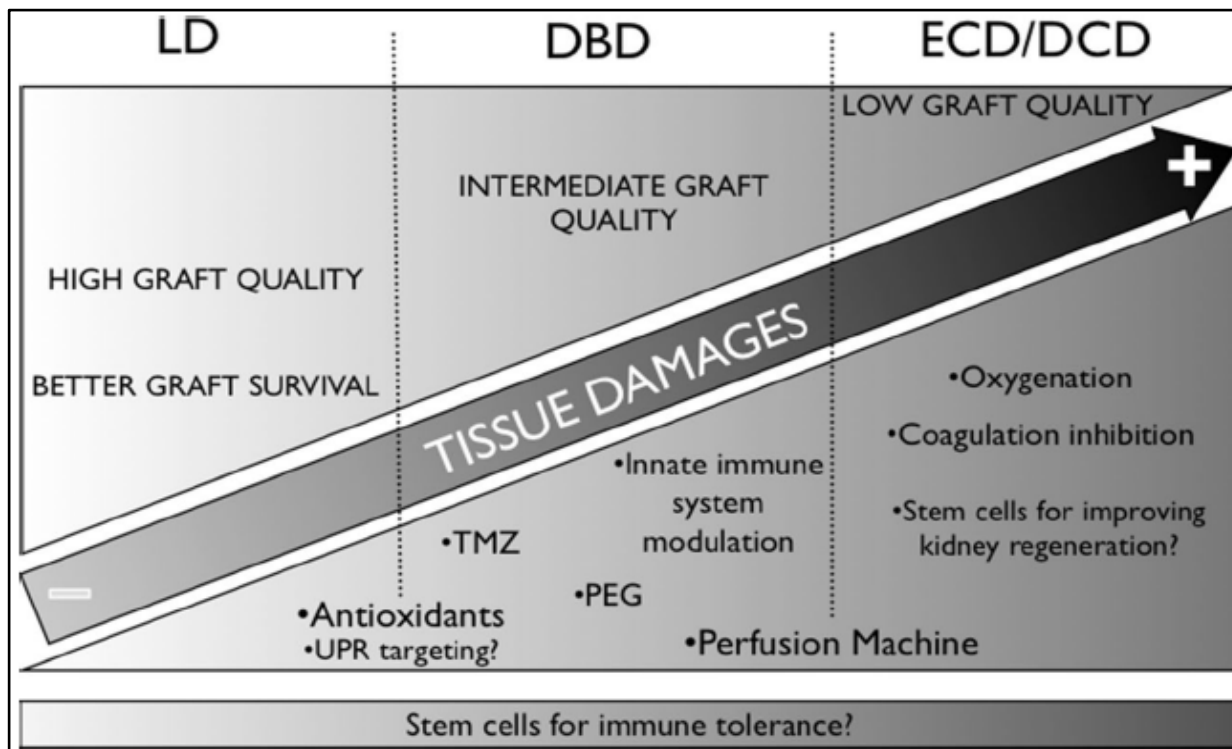
Habida cuenta de los numerosos procesos implicados en la isquemia reperfusión y la complejidad fisiopatológica del DGF, uno de los mayores retos en el trasplante ha sido minimizar el daño secundario a la IRI (Figura 9). A lo largo de la historia se han ido desarrollando técnicas que buscan preservar y acondicionar el injerto para optimizar su resultado.

Figura 9: Estrategias para optimización del trasplante. Tomado de Bon et al. "New Strategies to Optimize Kidney Recovery and Preservation in Transplantation." *Nature Reviews Nephrology* 8, no. 6 (May 1, 2012): 339–47.



En los uDCD, el impacto del IRI es aún mayor dados el WIT³. La falta de control sobre el tiempo de isquemia caliente condiciona por ejemplo que criterios extendidos

Figura 10: Estrategias terapéuticas propuestas para optimizar la supervivencia del injerto, en todo tipo de donantes. Tomado de Khalifeh et al “Strategies to Optimize Kidney Recovery and Preservation in Transplantation: Specific Aspects in Pediatric Transplantation.” *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, September 4, 2014.



de inclusión de donantes o CIT más largos tengan una mayor repercusión sobre el DFG o sobre la supervivencia del mismo.

La actuación sobre el IRI se basa en cuatro objetivos (ver figura 10): Evaluación y selección adecuada y objetiva del injerto; Optimización de la perfusión de órganos en el donante previa a la extracción; Estrategias de preservación durante la isquemia fría mediante soluciones de preservación, aditivos o almacenaje adecuado; Tratamiento del receptor para minimizar la reperfusión.

A continuación se explican las medidas aplicadas englobadas en donante y receptor y la selección adecuada de injertos en función de su viabilidad:

Estrategias en el mantenimiento del donante:

- Resucitación: Gracias a la coordinación de los Sistemas de Emergencia con los Centros de Referencia y al desarrollo de sistemas de cardiocompresión torácica como LUCAS® o Autopulser®, se consigue el traslado al centro bajo soporte vital avanzado de calidad. Este tipo de protocolos consiguen supervivencias del injerto renal similares a las vistas en DBD en centros de referencia en España y Francia^{35,36}. Como hemos comentado, la cardiocompresión eficaz aportará un 20 a 30% del gasto cardiaco normal en el donante, minimizando el daño isquémico aun sin poder evitarlo. La cardiocompresión torácica con este tipo de dispositivos ha demostrado mejorar la supervivencia del injerto gracias a la mejoría de la perfusión en la fase prehospitalaria³⁷.
- Circulación regional hipo o normotérmica: La circulación regional conseguida mediante el aislamiento circulatorio de la cavidad abdominal y sometida a un sistema de circulación extracorpórea con membrana oxigenadora es ya descrita en 1970, y comienza a aplicarse entorno al año 2000 con estudios como el de la Universidad de Michigan o Valero et al. Entre las ventajas del uso de este tipo de dispositivos se encuentran: regulación de tiempo y temperatura, ajuste del equilibrio ácido-base, oxigenación de la sangre (en el caso de dispositivos con membrana oxigenadora), valoración y selección del injerto antes de su implantación³⁸. Por otro lado, repone las reservas de ATP gracias a la reoxige-

nación de tejidos. Esto podría atenuar los daños posteriores de la isquemia fría sobre el injerto^{39 40}. En España, los programas de muchos centros dedicados a uDCD incluyen la circulación extracorpórea mediante ECMO durante la fase preextracción. En este sentido, recordamos que el Hospital Clínico San Carlos presenta resultados comparables o incluso superiores a los de DBD en términos de supervivencia del injerto a los 6 meses³⁵. En el caso de los cDCD también se utiliza este tipo de protocolos aunque con menos frecuencia con respecto a la perfusión con catéter de doble balón. Un ejemplo es el grupo de Michigan, que también reporta excelentes resultados.

Tabla 5: Causas de desestimación de injertos. La causa más frecuente en DACD resulta ser la mala perfusión del órgano, concepto determinado fundamentalmente por la visualización macroscópica del injerto. La desestimación por informe de Anatomía Patológica se dio en 3 casos. Cedido por Unidad de Coordinación de Trasplantes. “*Memoria de actividad año 2014*”. Hospital Clínico San Carlos.

| TIPO DE DONANTE | CAUSA | Nº | % (*) |
|-------------------------------------|--|-----------|-------|
| ASISTOLIA (n=88) | Accidente quirúrgico | 1 | 1,4 |
| | Alteraciones anatómicas | 5 | 12,5 |
| | Ateromatosis severa | 6 | 9 |
| | Contraindicación médica no conocida previa a la extracción: tumor, cocaína +, serología +, etc | 9 | 10,2 |
| | Informe Anatomía Patológica | 3 | 3,4 |
| | Mala perfusión del órgano | 11 | 4,5 |
| | Multifactorial | 4 | 6,8 |
| | Fallos de procedimiento: tiempos prolongados, ventilación inadecuada del donante, etc | 8 | 5,7 |
| | TOTAL ORGANOS DESESTIMADOS ASISTOLIA | 47 | |
| MUERTE ENCEFALICA (n=22) | Alteraciones anatómicas | 3 | 13,6 |
| | Informe Anatomía Patológica | 1 | 4,5 |
| | Mala perfusión macroscópica | 4 | 18,1 |
| | Falta de receptor apropiado | 2 | 9 |
| | TOTAL ORGANOS DESESTIMADOS M ENCEFALICA | 10 | |

(*) Porcentaje sobre total de órganos extraídos

- Precondicionamiento isquémico: Basado en actuaciones que reproduzcan pequeños periodos de isquemia previos al paro circulatorio para desarrollar una determinada “tolerancia” a la isque-

mia. Este procedimiento se realiza exclusivamente en los donantes tipo II en los que se procederá a trasplante hepático.

Estrategias de preservación postextracción:

- Soluciones de preservación: Las soluciones de preservación durante la isquemia fría han ido optimizándose a lo largo de los años, pasando por las soluciones como Eurocollins® (con mayor riesgo de acidosis metabólica por su contenido en glucosa), Wisconsin®, Celsior® y HTK®. Entre sus potenciales beneficios, estas soluciones limitan el edema celular, aseguran el equilibrio ácido-base, mantienen el equilibrio hidroelectrolítico y la mayoría son fuente de adenosintrifosfato para la reposición de ATP. Los cambios en la tonicidad e hiperviscosidad (mediante uso de coloides o polietilenglicoles), el uso de diferentes impermeantes (lactobionato, rafinosa), así como en la proporción de cationes conforman sus principales diferencias (Khalifeh). Sin embargo, en 2014 Parsons y Guarrera comparan en su revisión las 3 últimas encontrando como más frecuentemente usada la solución de la Universidad de Wisconsin, pero sin aportar mejores resultados que Celsior® en el trasplante renal ⁴¹.
- Máquina de preservación pulsátil vs preservación en hipotermia: Conforman los dos mecanismos principales de pre-

servación ex vivo y han estado sujetos a intenso debate durante las últimas décadas. Pese a resultados previos controvertidos, la existencia del estudio randomizado multicéntrico de Eurotrasplant en 2010 aporta datos sobre su superioridad para prevenir el retraso en la función del injerto en donantes a corazón parado con criterios expandidos ⁴², siendo dudosa la diferencia en supervivencia del injerto. Estos dispositivos tienen una ventaja añadida, ya que ofrecen la posibilidad de evaluar la viabilidad del injerto como explicamos más adelante. Sin embargo, su uso en España no es mayoritario, suponiendo un 20% del total. Las causas obedecen a varios factores, tales como la limitación de su utilización en transportes largos, la disponibilidad de las mismas en todos los centros y las dudas sobre su costo-efectividad ^{43, 44}.

- Suplementación farmacológica: La mayoría de los casos se centran en objetivos como la atenuación del estrés oxidativo, el control de la cascada inflamatoria y su relación con la coagulación y la estimulación de mecanismos adaptativos en hipoxia ²⁸. No obstante, por el momento los resultados se limitan a estudios experimentales. Estos son algunos ejemplos:
 - ← Antioxidantes: La administración de complejos vitamínicos por ejemplo se ha empleado en estudios en humanos demostrando resultados no reproducibles sobre el DGF.

La administración de suplementos de vitamina C u otros antioxidantes como la N-acetil cisteína en los receptores no ha demostrado beneficios en la reducción de DGF ni se relacionó de forma significativa con disminución de interleukinas como IL 18⁴⁵.

← Inhibidores de trombina: A nivel experimental, Favreau et al, observan que la administración de inhibidores de la trombina durante la isquemia caliente o la preservación podría tener efecto positivo sobre el desarrollo de fibrosis intersticial⁴⁶.

← Soluciones oxigenadas: La infusión de gases se ha postulado como posible tratamiento durante el periodo de isquemia fría con injerto preservado en máquinas de perfusión. Los Perfluorocarbonados (soluciones con alta disolubilidad de oxígeno) podrían tener algún papel como transportadores de oxígeno.

← Administración de monóxido de carbono: En sorprendente contraposición con lo anterior, como ya explicamos en el epígrafe anterior, la administración de CO a baja concentración podría tener efecto protector y potenciar los mecanismos de adaptación a la hipoxia²⁷.

← Moduladores inflamatorios: Se postulan en estudios experimentales múltiples Inhibidores de la respuesta adaptativa, inhibidores del complemento etc. Este tipo de tratamientos precisa aún de investigación. En humanos se han demostrado cambios en la respuesta inflamatoria en la fase de reper-

fusión mediante la administración pre-reperusión de inhibidores de la P-selectina (YSPSL).⁴⁷

← Trimetazidina ha sido añadido a soluciones de preservación en estudios experimentales como promotor del metabolismo energético y reductor del estrés oxidativo⁴⁸.

← Regulación genética: Las terapias genéticas podrían tener un papel fundamental en la regulación dirigida de la respuesta inflamatoria y la actualmente hay abiertas varias líneas de investigación experimentales. No obstante, su aplicación clínica es aún un hecho lejano.

Intervenciones sobre el receptor:

Las intervenciones en el receptor buscan limitar fundamentalmente la lesión por reperusión y su repercusión a nivel inmunológico llevado a cabo tras el implante. Dado que el presente estudio se centra en mecanismos y actuaciones a nivel de donante y preservación, nos limitaremos simplemente a citar las posibles estrategias:

- Postcondicionamiento isquémico: Concebida como técnica de adaptación del organismo del receptor a la reperusión. Aunque prometedora, los resultados parecen controvertidos en humanos. A pesar de resultar aparentemente seguras, las maniobras de postcondicionamiento durante la fase de la implantación no parecen mejorar la DGF⁴⁹.

- Terapia inmunosupresora: Los avances constantes en terapia inmunosupresora en el trasplante renal y su atención hacia el tratamiento individualizado en función de cada receptor han supuesto y supondrán una herramienta imprescindible en el control del daño por reperfusión en el receptor.
- Terapias celulares: En la misma línea que las terapias genéticas, se encuentran aún en vías de investigación.

Evaluación de la viabilidad del injerto durante el proceso.

Una vez superada la recepción y mantenimiento del donante, la evaluación y selección del injerto debe ser considerado un eslabón fundamental del proceso, por el hecho de que estimar o desestimar los mismos de forma inadecuada tiene un impacto decisivo en la morbilidad del paciente trasplantado. En el HCSC, las causas más frecuentes de desestimación de órganos en 2014 se muestran en la Tabla 5.

La diferenciación de donantes con criterios standard y expandidos (ECD) lleva a una clasificación que divide injertos óptimos y subóptimos. Sin embargo, las características de donante, receptor y proceso de isquemia reperfusión suponen una mayor complejidad del proceso de selección. La atribución de ECD tiene como riesgo el descarte de muchos injertos potencialmente de buena calidad. Por este motivo son necesarias nuevas armas que agrupen todos los factores decisivos que puedan favorecer la selección adecuada del injerto. La selección basada en indicadores lo más precisos posibles es indispensable para asegurar el éxito del trasplante y ahorrar costes y comorbilidad al receptor. El IRI en uDCD viene condicionado por multitud de variables

además de los asociados a la parada cardíaca en sí. En el momento actual, las posibilidades de evaluación de la viabilidad del injerto preoperatoria podrían clasificarse de la siguiente forma:

- Evaluación macroscópica del injerto: Como observa el grupo de Leicester ya en el 2000, la valoración macroscópica por parte del cirujano supone una reducción importante de complicaciones como el PNF. Estudios recientes realizados en nuestro centro, lo asumen como criterio definitivo incluso en donantes con WIT superiores a lo establecido con características especiales. No obstante y pese a ser la forma más común de valoración, este método cuenta con la desventaja de la variabilidad dependiente del observador y la carencia de estudios objetivos para generalizar la práctica, por lo que necesita complementarse de otras estrategias que aporten una valoración más imparcial.
- Biopsia pretrasplante: La mayor parte de índices realizados por biopsia, tales como el de Remuzzi⁵⁰ o el MAPI (The Maryland Aggregated Morphology Index)⁵¹, se basan en el grado de glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Aunque con posibilidades para guiar las decisiones en torno al trasplante, la biopsia pretrasplante es un proceso relativamente largo, que prolonga los tiempos de isquemia fría y precisa de la infraestructura adecuada.

- Scores diagnósticos en función de las características del donante y el receptor⁵²: El más reciente, el United Kingdom Donor Risk Index, basado en el registro de datos de Reino Unido para donantes a corazón parado tipo III⁵³ determina asociación independiente en factores del donante como son hipertensión y edad y factores del receptor, como diálisis pretrasplante, año del trasplante o la edad. Sin embargo, el valor predictivo moderado de este tipo de scores no permite su uso como herramienta única en la valoración del injerto. La tesis doctoral de Vidart en 2015 encuentra en una muestra de 100 donantes como factores que garantizan viabilidad una edad menor o igual a 47 años, IMC menor de 26 kg/m², no tener antecedente de dislipemia y tener unos valores de capnografía durante el traslado entre 23 y 30 mmHg⁵⁴.
- Marcadores obtenidos en el líquido de preservación de la máquina pulsátil: En busca de parámetros más objetivos que permitan valorar la idoneidad del trasplante se han obtenido resultados positivos en biomarcadores en tomados del líquido de la máquina de perfusión renal, tales como lactato deshidrogenasa, NAG, GST (glutathione transferase) o H-FABP (fatty acid binding protein)⁵⁵, sobre todo en cDCD. Estos marcadores medidos al final de CIT podrían tener un valor predictivo independiente de potencia moderada. Otros protagonistas serían los marcadores inflamatorios clásicos como las citocinas, de los que hablaremos más adelante. Sin embargo, por el momento no parece existir un

parámetro único que permita discriminar aquellos riñones de peor calidad. Además, en muchos casos el líquido de preservación utilizado en cada caso podría influir directamente en las mediciones de dichos parámetros, lo que condicionaría los resultados y potencialmente la evaluación del injerto⁵⁶.

- Valores de resistencia de máquinas pulsátiles: En este campo, existen datos que demuestran que los cambios en la resistencia vascular al final del CIT podrían aumentar el riesgo de DGF. Sin embargo, de nuevo el valor predictivo de este valor por sí sólo parece insuficiente⁵⁷.
- Estudios moleculares de marcadores urinarios y plasmáticos: Los estudios moleculares podrían aportar nueva información acerca de la calidad del injerto. Un ejemplo es el NGAL urinario, marcador urinario utilizado ampliamente en la disfunción renal dentro y fuera del ámbito del trasplante. La IL-18 urinaria también podría tener papel pronóstico. Sin embargo, actualmente los estudios genéticos y metabolómicos no tienen aplicaciones clínicas reales.
- Evaluación de la función durante la perfusión normotérmica ex vivo: La utilización de ECMO o NECMO en los donantes no controlados ofrece la posibilidad de evaluar la función renal del futuro injerto durante el tiempo de bypass. Valores como el filtrado glomerular o la resistencia del flujo renal podrían ser subsidiarias

de estudio⁵⁸. Otro campo interesante en este aspecto, motivo del estudio y que se desarrolla en el siguiente epígrafe, es el potencial uso de marcadores plasmáticos del donante antes y durante la ECMO. Indicadores del estrés oxidativo y del estado inflamatorio del donante tras horas de isquemia caliente podrían tener un valor pronóstico en la función posterior del injerto. La metabolómica podrían apuntar también hacia el valor pronóstico de diferentes aminoácidos. La medición de estos parámetros sin embargo no suele estar disponible en centros convencionales para su uso rutinario.

CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO INFLAMATORIO DURANTE LA PARADA CARDIACA. EXTRAPOLACIÓN A UDCD

Marcadores inflamatorios durante la parada cardiaca

El IRI en el trasplante y el consecuente estado inflamatorio secundario a este proceso comparte con salvedades sus mecanismos fisiopatológicos con los pacientes con parada cardiaca recuperada. La diferencias evidente se basa en que la reperfusión se da en el mismo sujeto en el que se da la isquemia y sin llegar a tiempos de parada cardiaca tan largos como en el caso del trasplante. No obstante, el estudio del síndrome postparada cardiaca como mecanismo de respuesta inflamatoria aporta muchos datos extrapolables al donante y viceversa, potenciando los resultados y ayudando a optimizar posibles áreas de mejora.

Así, Adrie et al. publican en 2002 un estudio demostrando la elevación significativa de citokinas como la IL 6 o la IL 10 en relación con la supervivencia tras la resucitación de la parada⁵⁹. Si bien es cierto, en el análisis multivariado no se considera factor independiente de riesgo, habida cuenta de su relación con la duración de la parada cardiaca o el tiempo de parada en ausencia soporte vital. Sin embargo este trabajo evidencia ya la importancia del papel del estado inflamatorio del paciente tras la restauración de la circulación.

Samborska-Sablík et al. presentan un estudio en 2011 en el que sí obtienen asociación independiente entre la elevación de interleukinas y la supervivencia, la escala APACHE y el pronóstico neurológico a corto plazo en los supervivientes de paradas cardiorrespiratorias⁶⁰. Se encontró esta relación con interleukinas de características

predominantemente proinflamatorias como la IL-6 y antiinflamatorias, como IL-10, así como PCR y TNF alfa.

El grupo finlandés de Vahersaalo et al. encuentra como factor independiente de riesgo el aumento de IL-6 en paradas cardíacas en relación al pobre pronóstico neurológico posterior⁶¹.

Biomarcadores relacionados con el proceso de isquemia reperusión en el trasplante cadáver

De la exposición anterior y con vistas a la mejor selección y evaluación de viabilidad de los injertos, e hace cada vez más necesaria la presencia de biomarcadores que definan de forma lo más precoz posible el riesgo de presentar DGF u otras complicaciones derivadas del trasplante. Ello permitiría al clínico guiar el tratamiento de cara a individualizar el tratamiento inmunosupresor o a evaluar la viabilidad del injerto. La revisión de Lohkamp et al analiza el papel de nuevos biomarcadores en el trasplante renal y su capacidad de predicción de DGF, analizado en donante en muerte encefálica. Resaltan la necesidad de indicadores lo más tempranos posibles que tengan implicación clínica. En este sentido, analizan moléculas clásicas como KIM-1, NGAL, IL-18 o nuevos marcadores como A20⁶².

En relación con interleukinas más estudiadas, IL 10 es una citokina antiinflamatoria que inhibe la síntesis de TNF [alpha] e IL-1. Está implicada en la regulación de las células dendríticas mediante el control sobre la expresión de Th1 y la activación de la expresión de antioxidantes^{63 64}. Aunque su elevación en casos de parada cardíaca recuperada se ha demostrado en varios estudios ya comentados, no queda claro si esta

elevación supone un beneficio o un perjuicio en la modulación de la respuesta inflamatoria y si la inhibición de la misma supondría una forma de control de los daños por isquemia.

Marcadores de inflamación en uDCD

Algunas citoquinas Th2, como la IL-6, pueden ser mediadoras de reacciones inflamatorias. La IL-6, secretada por las células mesangiales, interviene en el proceso inflamatorio glomerular e intersticial en el riñón trasplantado. En los procesos inflamatorios agudos, la IL-6 puede disminuir la acumulación de neutrófilos favoreciendo la de monocitos. En el caso del trasplante este cambio perpetuaría el proceso inflamatorio, ya que no se elimina al inductor. En los procesos inflamatorios renales, incrementa la excreción urinaria de IL-6. Por ello, la detección de IL-6 en la orina de los trasplantados es un indicador inespecífico pero precoz de alteraciones renales. En 2008, Raghavan et al demuestran una asociación independiente entre los valores de IL-6 medidos en el donante previa extracción y la supervivencia a los 6 meses del alta hospitalaria del paciente. Los valores alterados de IL-6 se repiten en varios estudios dentro del campo del trasplante y de la parada cardiaca recuperada.

Concretando en el uDCD, disponemos del trabajo de Balibrea et al. de 2013⁶⁵. En él, se estudian marcadores inflamatorios y su expresión en tejidos como hígado, páncreas y pulmón comparando órganos de donantes no controlados y donantes en muerte encefálica. Llama la atención la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la transcripción y expresión de marcadores inflamatorios pese tratarse de procesos diferentes en cuanto a la generación de la respuesta inflamatoria.

Otros ejemplos dentro de la DCD son los trabajos de Moers et al en el líquido de perfusión de las máquinas pulsátiles. En ellos se encuentra asociación entre AST, ATL, LDH, GST, H-FABP y NAG y el DFG. De ellos, sólo los 3 últimos se muestran como factores independientes de riesgo.

Marcadores del estado oxidativo en uDCD

Generados durante la fase isquémica y activados durante la reperfusión, los radicales libres de oxígeno son considerados el motor de la cascada inflamatoria posterior y tienen una acción tóxica celular ampliamente comentada a lo largo de esta introducción²⁵⁻²⁷.

Pese a ser reconocidos indicadores de daño tisular, su análisis presenta dificultades técnicas de medida por su inestabilidad y pronta desaparición del plasma.

En relación con el trasplante renal, los marcadores más comúnmente medidos durante la reperfusión del injerto han sido: iNOS, peroxidación lipídica, lipofuscina, hipoxantina. En cuanto a niveles de antioxidantes endógenos, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, metaloproteasas y xantina oxidoreductasa muestran resultados en relación con la función del injerto sobre todo en estudios experimentales³⁴.

Balibrea et al. en el mismo trabajo citado previamente, mide actividad antioxidante y niveles de e NOS e iNOS en muestras de tejido pancreático, hepático y pulmonar encontrando en algunos casos menor expresión antioxidante en los donantes tipo II que en los DBD. La interpretación de estos resultados parece sin embargo dudosa en cuanto a que la menor expresión podría deberse a menor necesidad de “antioxidación” o a menor capacidad de respuesta antioxidante del tejido dañado.

POTENCIALES ÁREAS DE MEJORA DE LOS MECANISMOS DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL INJERTO EN UDCD

Como venimos comentando, el donante tras muerte cardiaca tipo IIa de Maastricht cuenta con las ventajas de ser un donante previamente sano, sin antecedentes de ingreso hospitalario y sobre el que no acontecen los mecanismos inflamatorios y la cascada catecolaminérgica propia de la muerte encefálica. Sin embargo, los donantes que sufren CA fuera del ambiente hospitalario tienen como desventaja la prolongada isquemia caliente, en la que los mecanismos propios de la muerte celular alcanzan su cota máxima.

Otra desventaja es la carencia de literatura sobre este proceso habida cuenta de que la donación no controlada supone sólo una cuarta parte de la donación a corazón parado en Europa y normalmente requiere una infraestructura más compleja, de modo que muchas veces únicamente los centros experimentados tienen casuística suficiente y disponibilidad para la investigación.

Por este motivo, este estudio centra sus esfuerzos en describir las peculiaridades del mismo durante la fase de isquemia caliente (WIT) y preservación (CPBT). Este periodo, que puede abarcar hasta 4 horas, es una característica única y poco estudiada de los donantes no controlados, más específico si cabe en aquellos con categoría II.

Para ello, proponemos el estudio de marcadores inflamatorios específicos que han demostrado tener relación con la función posterior del injerto⁵⁵ medidos mayoritariamente en otros grupos de donantes como los tipo III y los DBD. Hasta ahora estos marcadores se han medido fundamentalmente en la solución de preservación de má-

quinas pulsátiles, en el receptor o tras el diagnóstico de Muerte Encefálica. Lo novedoso de nuestro estudio es la medición de los mismos a lo largo de todo el proceso (máximo WIT, máximo CPBT y receptor).

HIPÓTESIS

La elevación de marcadores inflamatorios y factores oxidantes en relación con los tiempos de isquemia y preservación en el donante tras muerte cardíaca, y la posterior reacción inflamatoria consecuencia de la reperfusión, se relacionan con el retraso en la función del injerto y con aumento del rechazo del mismo. Estos marcadores se pueden asociar a la presencia de biomarcadores de uso cotidiano y servir llegado el caso de marcadores pronósticos de supervivencia del injerto.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo primario busca definir del perfil inflamatorio durante el proceso de donación en cuanto a su relación con el proceso de isquemia y establecer asociación con la funcionalidad del injerto posterior. A tal efecto:

1.- Definir relación entre el proceso de isquemia y el perfil inflamatorio y el patrón antioxidante del donante no controlado mediante la determinación de IL-6, IL 10 y Ratio IL 6/ IL 10 y capacidad antioxidante:

- Determinación de IL- 6, IL- 10 y Ratio IL- 6/ IL- 10 y capacidad antioxidante en la recepción del paciente en Urgencias, asumiendo este como WIT.
- Determinación de IL- 6, IL- 10 y Ratio IL- 6/ IL- 10 y capacidad antioxidante tras el establecimiento de circulación extracorpórea, antes del clampaje (CPBT).

2.- Establecer asociación entre el aumento de dichos marcadores y parámetros de disfunción del injerto y de comorbilidad hospitalaria durante la fase postoperatoria, valorada mediante:

- La incidencia de disfunción primaria del injerto
- La incidencia de retraso en la función del injerto
- La incidencia de rechazo agudo del injerto
- La necesidad de explante
- Los días necesarios para iniciar el descenso de la creatinina sérica (mejoría del aclaramiento de creatinina).
- La necesidad o no de diálisis post – trasplante y el número de sesiones previas al alta hospitalaria.
- La estancia hospitalaria post trasplante en días.
- Cifras de SCr al alta hospitalaria
- Cifras de SCr al mes del implante
- Cifras de SCr a los dos meses del implante
- Cifras de SCr a los tres meses del implante

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- A. Definición del perfil inflamatorio y antioxidante del receptor durante las primeras 24 horas tras el implante en relación con el proceso de isquemia acontecida en el donante. Establecer posible asociación entre dicho perfil y la funcionalidad del injerto posterior, limitándonos a las acciones que influyen en el donante.

1.- Medición del perfil inflamatorio y el patrón antioxidante del donante no controlado en el receptor:

- Determinación de IL-6, IL- 10 y Ratio IL- 6/ IL- 10 y capacidad antioxidante a las 3 horas del implante
- Determinación de IL-6, IL- 10 y Ratio IL- 6/ IL- 10 y capacidad antioxidante entre 24 y 48 horas posttrasplante.

2.- Establecer asociación entre el aumento de dichos marcadores y parámetros de disfunción del injerto o de comorbilidad hospitalaria durante la fase postoperatoria, valorada mediante:

- La incidencia de disfunción primaria del injerto
- La incidencia de retraso en la función del injerto
- La incidencia de rechazo agudo del injerto
- La necesidad de explante
- Los días necesarios para iniciar el descenso de la creatinina sérica (mejoría del aclaramiento de creatinina).
- La necesidad o no de diálisis post – trasplante y el número de sesiones previas al alta hospitalaria.
- La estancia hospitalaria post trasplante
- Cifras de SCr al alta hospitalaria
- Cifras de SCr al mes del implante
- Cifras de SCr a los dos meses del implante
- Cifras de SCr a los tres meses del implante

B. Analizar la relación de marcadores comunes en la práctica clínica diaria como LDH, AST, PCT y PCR y establecer asociación de los mismos con el pro-

ceso de isquemia y la funcionalidad del injerto. La determinación de las muestras para dichos marcadores se realizará de forma paralela a la de marcadores inflamatorios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo observacional realizado en una cohorte de donantes tras muerte cardiaca no controlados y receptores sometidos a trasplante renal procedente de dicho proceso (donación tipo IIa según clasificación de Maastricht).

Definición de la muestra

Donantes:

Donantes con criterios de inclusión en el Protocolo de Donante en Asistolia del Hospital Clínico San Carlos expuesto en la introducción.

Criterios de exclusión:

- * Negativa familiar o judicial
- * Rechazo de los riñones por cualquier motivo considerado por la Coordinación de Trasplantes (aspecto macroscópico, constatación de fallo renal previo, malformaciones vasculares...).
- * Ausencia de receptores compatibles dentro del centro pese a validez del injerto.
- * Implante de injerto fuera del centro

Receptores:

Se incluirán todos los receptores que reciban riñones procedentes de los donantes citados, siempre y cuando:

- * Sean intervenidos en nuestro centro
- * Consientan la inclusión en el estudio

Consentimiento para el manejo de muestras de sangre y explotación de datos de donante y receptor.

En el caso del estudio del donante estas muestras se procesan con Consentimiento específico del CEA's, no existe de esta manera un Consentimiento Informado de cada donante por separado. Si existe un documento de asentimiento familiar que deberá presentarse a todas las familias del fallecido (Anexo 1). El consentimiento informado del receptor deberá ser firmado por el mismo previa información detallada sobre objeto y manejo de las muestras a extraer (Anexo 2).

Definición de variables

Características recogidas del donante:

- Edad y variables demográficas del donante: sexo
- Causa de muerte. Se consideran: 1.- Muerte súbita atribuida a cardiopatía isquémica, arritmia maligna, problemas respiratorios agudos o problema neurológico agudo grave, y 2.- Politraumatizados con traumatismo craneoencefálico severo
- Tiempo en minutos de parada cardiorrespiratoria (CA sin BLS) definido como el tiempo desde que se produce la parada cardiaca hasta el inicio de las maniobras de reanimación básicas
- Tiempo en minutos de parada cardiorrespiratoria sin soporte vital avanzado (CA sin ALS) definido como tiempo desde la parada cardiorrespiratoria hasta el inicio de las maniobras de soporte vital avanzado.
- Tiempo en minutos de isquemia caliente (WIT), definido como el tiempo transcurrido desde la CA hasta inicio de la perfusión regional in vivo con bomba de circulación extracorpórea

- Tiempo en minutos de by-pass extracorpóreo (CPBT) durante las medidas de preservación del donante. Este tiempo se determina desde la canulación de arteria y vena femorales y establecimiento de la circulación extracorpórea con oxigenación de membrana hasta el clampaje aórtico previo a la extracción renal.
- Tiempo en minutos de isquemia fría (CIT) en máquina de preservación o en nevera. Este tiempo se determina desde la colocación del riñón en la nevera / máquina de preservación, hasta el implante en el receptor.

Características recogidas del receptor:

- Edad y sexo del receptor
- Enfermedad renal de base
- Evidencia de factores de riesgo cardiovascular: HTA, Diabetes Mellitus, dislipemia, arteriopatía periférica, tabaquismo.
- Diálisis residual
- Creatinina pretrasplante

Variables resultado en el receptor:

- N° de días en iniciar el descenso espontáneo del nivel de creatinina sérica respecto de su valor basal (determinado en mg/100 ml), siempre que este descenso se mantenga al menos por tres días consecutivos.
- N° de diálisis post – implante previos a la recuperación de la diuresis espontánea.
- N° de días en ser dado de alta de hospitalización desde el momento del trasplante.
- SCr al alta (determinado en mg/100 ml).

- SCr a los 30, 60 y 90 días del alta (determinado en mg/100 ml).
- Mortalidad
- Explante
- Complicaciones en el postoperatorio inmediato:
 - Incidencia de retraso en la función del injerto (DGF): Definida como necesidad de diálisis en la primera semana posttrasplante en ausencia de disfunción primaria del injerto.
 - Rechazo agudo del injerto
 - Disfunción primaria del injerto (PNF).

Recogida de muestras:

En cada caso de uDCD se avisará mediante buscaperonas al investigador principal. Éste se encargará de la supervisión de la recogida de muestras para que se den en el momento oportuno de acuerdo al Protocolo de recogida de muestras (Anexo 4). En todos los casos se recogerá un tubo EDTA para análisis de marcadores específicos y tubos específicos de bioquímica para marcadores convencionales. Dicho EDTA se centrifugará con aislamiento de leucocitos y se refrigerará hasta su posterior análisis.

Definición de las muestras:

- * Visita 1: llegada del paciente al Hospital (suero del donante) , interpretada como muestra al final de WIT.
- * Visita 2: extracción durante la cirugía, previa al clampaje renal. Interpretada como muestra recogida al final del CPBT.
- * Visita 3: extracción al final del periodo de isquemia fría, antes de la recogida del injerto para su implante. En este caso, se trata de una muestra de solución de preservación (Celsior®) procedente de máqui-

nas pulsátiles previa al implante renal. En el caso de preservación en hipotermia, no se extraerá muestra.

- * Visita 4: Tomada del suero del receptor a su ingreso en UCI inmediatamente después del implante. A efectos prácticos, entre 1 y 3 horas tras la reperfusión.
- * Visita 5: Tomada del suero del receptor entre 12 y 24 horas de la reperfusión.

Determinación analítica:

- Marcadores inflamatorios: IL-6, IL-10, Ratio IL-6/IL-10. Medido en todas las visitas.
- Capacidad antioxidante: Medido en todas las visitas.
- Reactantes de fase aguda: PCR; PCT, LDH, AST: se medirán en todas las visitas.

Procesamiento de las muestras

Las muestras obtenidas de sangre y sobrenadante se dividirán en 3 grupos:

1) Marcadores rutinarios (LDH, AST, PCT, PCR): Estas muestras serán enviadas al Servicio de Laboratorio del Hospital Clínico San Carlos para su procesamiento de rutina en el momento de la extracción de las mismas.

2) Marcadores inflamatorios (interleukinas) y 3) marcadores de actividad antioxidante: se procederá primero al aislamiento de plasma y células mononucleadas mediante el tratamiento de la muestra con Ficoll y posterior centrifugación según el protocolo del Laboratorio de Investigación Cardiovascular (Anexo 3). Se almacenarán a las

muestras a -20°C para su posterior procesamiento. Para el análisis de biomarcadores específicos se utilizaron los siguientes kits:

Human IL-10 Immunoassay Elisa Kit (RD systems. D1000B)

Human IL-6 Immunoassay Elisa Kit (RD Systems. D6050)

Total Antioxidant Capacity (TAC) colorimetric Assay kit (BioVision. K274-100)

Análisis estadístico

1. Cálculo del tamaño muestral: Como se ha comentado en la introducción, la progresión de marcadores inflamatorios y liberación de oxidantes en sangre durante la isquemia caliente ha sido poco estudiado, habiéndose hecho más énfasis en la fase de reperfusión. Los estudios realizados en el periodo de isquemia analizan mayormente marcadores en tejidos o en el líquido de preservación. Así pues, dada la ausencia de datos consistentes en la literatura que puedan servir de base a nuestro estudio, planteamos realizar un estudio piloto inicial para poder calcular a posteriori el tamaño muestral necesario.
2. Análisis descriptivo de la población de estudio.
3. Asociación entre tiempos de isquemia y complicaciones inmediatas del injerto, definidas como variables cualitativas: PNF, DGF, rechazo y explante.
4. Determinación de la variación de marcadores inflamatorios entre la Visita 2 y la Visita 1 y entre la Visita 4 y la Visita 5. Esta variable se define como Delta del Donante ($\Delta D = \text{Visita 2} - \text{Visita 1}$) y Delta del Receptor ($\Delta R = \text{Visita 5} - \text{Visita 4}$).
5. Correlación entre tiempos de isquemia y variables resultado de funcionalidad del injerto
6. Asociación entre marcadores específicos (interleukinas y capacidad antioxidante) y complicaciones inmediatas del injerto, definidas como variables cualitativas: PNF, DGF, rechazo y explante.

7. Correlación entre tiempos de isquemia y marcadores (específicos y convencionales).
8. Correlación entre variables de función del injerto y marcadores específicos y convencionales.
9. Análisis multivariado de función del injerto. Modelos predictivos de funcionalidad del injerto.

RESULTADOS

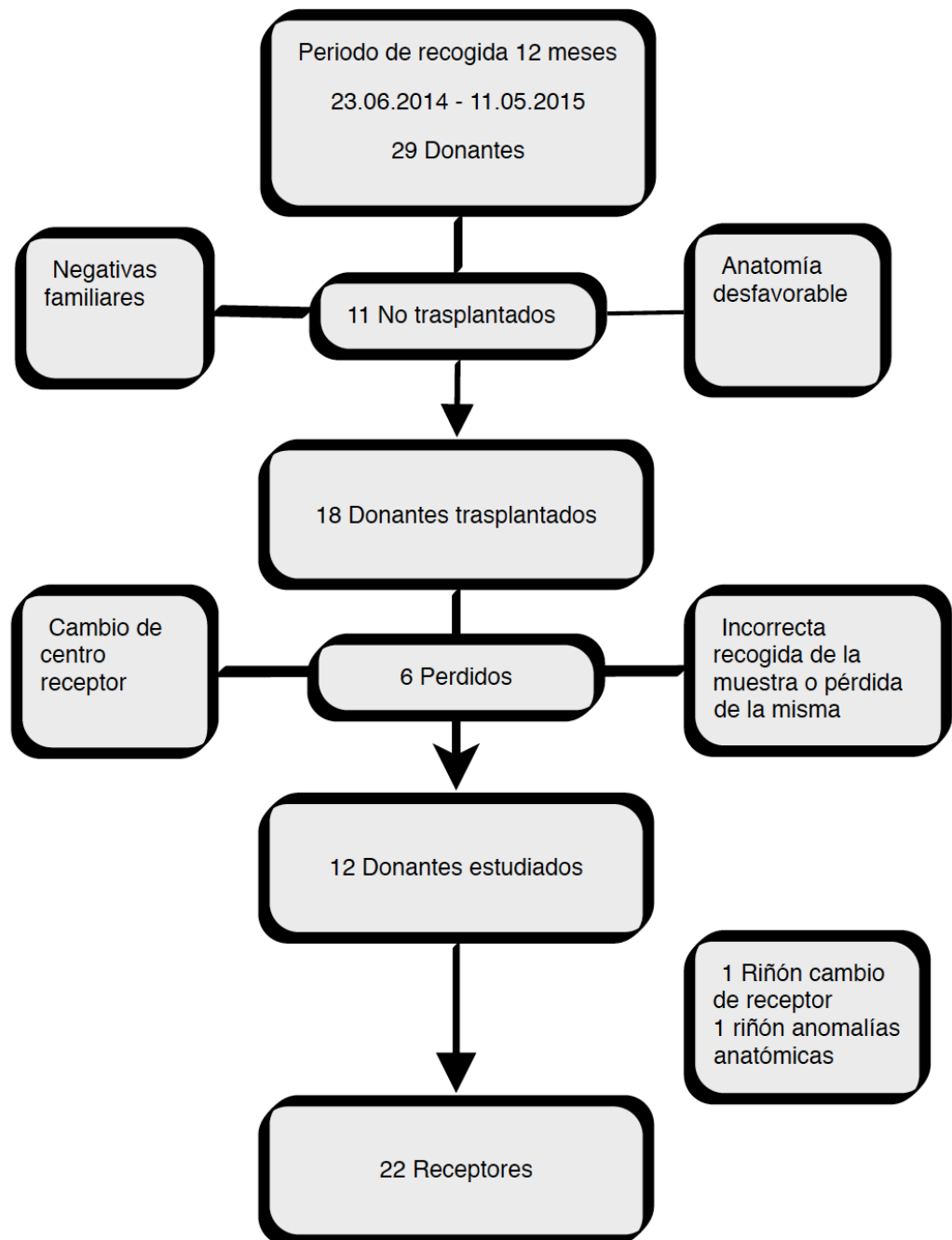
ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Donantes

Entre junio de 2014 y mayo de 2015 hubo un total de 29 potenciales donantes tras muerte cardiaca. De ellos, 11 fueron desestimados por negativa familiar o por criterios excluyentes en cuanto a factores de riesgo, anatomía desfavorable o criterio macroscópico. De los 18 donantes restantes, no pudieron ser incluidos en el estudio 6, bien por traslado del injerto a otro centro o bien por incorrecta recogida de las muestras. Finalmente se incluyeron 12 donantes y 22 receptores (Figura 11).

Entre los 12 donantes incluidos en el estudio, el 91% fueron varones, con una edad media de 53,3 +/- 6,3 años. Todos ellos recibieron soporte vital avanzado fuera del hospital, siendo transportados al mismo bajo cardiocompresión: 91% con sistema LUCAS®.

Figura 11: Diagrama de flujo: Pacientes recogidos en el estudio. Causas de desestimación



Los tiempos de isquemia se reflejan en la Tabla 6.

Tabla 6: Descripción tiempos de isquemia

| Tiempo (minutos) | Media | DE |
|-------------------------|--------------|-----------|
| CA sin BLS | 3,25 | 3,62 |
| CA sin ALS | 11,42 | 7,74 |
| WIT | 123,50 | 17,93 |
| CPBT | 109,90 | 44,74 |
| CIT | 879 | 195,1 |

Receptores:

Se trasplantaron 21 injertos renales. Tres injertos fueron desestimados a criterio del cirujano de acuerdo al aspecto macroscópico.

La edad media de los receptores fue de edad $51,8 \pm 9,3$ años. Un 71% de los receptores eran Mujeres. Las Tablas 7 y 8 describen la patología renal de base y los antecedentes personales del receptor. La cifra media del aclaramiento de creatinina pretrasplante fue $8,76 \pm 3,39$ mg/dl. La diuresis residual pretrasplante $1009,52 \pm 787,97$ ml.

Tabla 7: Patología de base del receptor

| Enfermedad de base | Valor (N) |
|---------------------------------|------------------|
| Poliquistosis | 19% (4) |
| LES | 4,8% (1) |
| Diabetes Mellitus | 14,3% (3) |
| No filiada | 14,3% (3) |
| Nefropatía Ig A | 9,5% (2) |
| Malformación | 4,8% (1) |
| Nefropatía crónica intersticial | 4,8% (1) |
| HTA | 4,8% (1) |
| Glomerulonefritis | 19% (4) |
| Hialinosis focal y segmentaria | 4,8% (1) |

Tabla 8: Antecedentes personales del receptor

| Antecedentes | Valor (N) |
|-------------------------|------------|
| HTA | 100% (21) |
| Dislipemia | 52,4% (11) |
| Fumadores | 14,3% (3) |
| Ex fumadores | 71,4% (15) |
| DM | 14,3% (3) |
| Arteriopatía periférica | 9,5% (2) |

Análisis de marcadores

Tabla 9: Análisis de marcadores inflamatorios (IL 6, IL 10 y ratio) y de capacidad antioxidante total en cada visita.

| Marcador | Visita 1 | Visita 2 | Visita 3 | Visita 4 | Visita 5 |
|----------------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|
| IL-6 (pg/ml) | 158,76 | 233,76 | 15,07 | 249,41 | 44,2 |
| IQR | (58,33-217,02) | (218,33-276,91) | (4,79-37,46) | (195,01-283,65) | (16,09-106,75) |
| IL-10 (pg/ml) | 0 | 12,24 | 0 | 393,52 | 179,3 |
| IQR | (0-3,60) | (0-58,87) | (0-0) | (324,19-522,24) | (78,32-381,80) |
| RATIO(pg/ml) | >9999* | 10,93 | >9999* | 0,58 | 0,36 |
| IQR | (5228-9999*) | (4,85-9999*) | (9999-9999*) | (0,50-0,72) | (0,17-0,57) |
| Antioxidante (pg/ml) | 0,035 | 0,052 | 0,073 | 0,038 | 0,035 |
| IQR | (0,026-0,039) | (0,045-0,092) | (0,068-0,199) | (0,027-0,046) | (0,028-0,041) |

*Las cifras de Ratio >9999 se corresponden con valores infinitos en los casos en los que el resultado de IL 10 fue 0

Tabla 10: Análisis de marcadores convencionales de perfusión (LDH y AST) y de inflamación (PCR y PCT) .

| Marcador | Visita 1 | Visita 2 | Visita 3 | Visita 4 | Visita 5 |
|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| LDH (U/L) | 741 | 580 | 676 | 1719 | 2984 |
| RIC | (568-922) | (401-817) | (298-1331) | (1332-2700) | (1806-4237) |
| AST (U/L) | 93 | 70 | 37 | 106 | 158 |
| RIC | (70-222) | (42-110) | (17-84) | (70-142) | (80-219) |
| PCT (ng/ml) | 0,06 | 0,045 | 0,02 | 1,01 | 31,98 |
| RIC | (0,05-0,07) | (0,03-0,05) | (0,017-0,032) | (0,44-2,60) | (14,87-50,43) |
| PCR (mg/dl) | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 2,8 |
| RIC | (0,29-1,04) | (0,29-0,33) | (0,29-0,29) | (0,29-0,87) | (1,77-4,01) |

Morbilidad perioperatoria

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio falleció. Dentro de los 21 injertos dos resultantes del mismo donante fueron explantados y presentaron disfunción primaria del injerto (9,5%).

Del resto, un 94,7% presentó retraso en la función del injerto. El diagnóstico histopatológico se recoge en la Tabla 11. La funcionalidad del injerto posttrasplante se midió en función del número necesario de diálisis, los días necesarios hasta el descenso de creatinina, y las cifras de la misma al alta, 30, 60 y 90 días (Tabla 12).

Tabla 11: Diagnóstico histopatológico resultante de las biopsias renales realizadas en DGF

| Histopatología | Valor | N (18) |
|------------------------|--------------|---------------|
| Necrosis tubular aguda | 77,7% | 14 |
| Microtrombosis | 11,1% | 2 |
| Rechazo | 11,1% | 2 |

Tabla 12: Parámetros cuantitativos de calidad de la función del injerto en la fase posttrasplante

| | Media | DE |
|-------------------------------------|-------|-------|
| Días en descender creatinina (días) | 17,37 | 7,40 |
| Creatinina al alta (mg/dl) | 5,05 | 2,01 |
| Creatinina a los 30 días (mg/dl) | 3,45 | 1,85 |
| Creatinina a los 60 días (mg/dl) | 2,09 | 0,76 |
| Creatinina a los 90 días (mg/dl) | 1,00 | 0,70 |
| Número de diálisis (sesiones) | 3,32 | 3,07 |
| Estancia hospitalaria (días) | 25,6 | 15,19 |

ANÁLISIS COMPARATIVO

Tabla 13: Correlación entre las diferentes etapas de isquemia en el donante y los parámetros de funcionalidad posterior del injerto. PCR sin SVB: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Básico; PCR sin SVA: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Avanzado; WIT: tiempo de isquemia caliente; CBPT: tiempo de perfusión con bomba de circulación extracorpórea; CIT: tiempo de isquemia fría; Días descenso creatinina: Días necesarios para iniciar curva de descenso de creatinina sin necesidad de diálisis; Creat alta: Cifra de creatinina el día del alta hospitalaria; Creat 30: Cifra de creatinina a los 30 días del trasplante; Creat 60: Cifra de creatinina a los 60 días del trasplante; Creat 90: Cifra de creatinina a los 90 días del trasplante; N° diálisis: Sesiones necesarias hasta mejoría de función renal; Estancia: Días de ingreso hospitalario totales.

| | | CA sin BLS (min) | CA sin ALS (min) | WIT (min) | CPBT (min) | CIT (min) |
|----------|-----|---------------------|---------------------|--------------|---------------|--------------|
| DDSCr | CC | -0,084 | 0,192 | -0,100 | 0,309 | 0,124 |
| | 2SD | 0,732 | 0,431 | 0,683 | 0,197 | 0,612 |
| | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| SCr alta | CC | -0,134 | .554* | .538* | -0,231 | 0,378 |
| | 2SD | 0,584 | 0,014 | 0,017 | 0,342 | 0,111 |
| | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| SCr 30 | CC | -0,175 | 0,114 | -0,015 | 0,197 | -0,068 |
| | 2SD | 0,474 | 0,642 | 0,952 | 0,419 | 0,781 |
| | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| SCr 60 | CC | 0,255 | 0,036 | -0,033 | -0,076 | -0,132 |
| | 2SD | 0,292 | 0,883 | 0,895 | 0,757 | 0,591 |
| | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| SCr 90 | CC | 0,306 | 0,079 | -0,043 | -0,103 | -0,056 |
| | 2SD | 0,202 | 0,749 | 0,861 | 0,675 | 0,820 |
| | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| ND | CC | -0,356 | 0,125 | -0,134 | .466* | -0,156 |
| | 2SD | 0,135 | 0,611 | 0,584 | 0,044 | 0,525 |
| | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| Estancia | CC | -0,275 | -0,029 | -0,330 | .462* | -0,241 |
| | 2SD | 0,240 | 0,902 | 0,155 | 0,040 | 0,307 |
| | N | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |

Relación entre fases de isquemia pretrasplante y función del injerto

El valor más afectado por la WIT, así como por el tiempo sin maniobras de soporte vital avanzado fue la creatinina del paciente al alta. Esta relación no se mantuvo añadiendo el tiempo de bomba. Los tiempos de bomba prolongados se asociaron con más días en descender creatinina y con una mayor estancia.

CIT no mostró relación con los parámetros de función renal medidos.

No se demostró asociación de WIT, CPBT o CIT con episodios de rechazo o DGF.

Sí se demostró asociación de PNF con WIT.

Estudio de biomarcadores

1. En el donante

Ninguno de los biomarcadores inflamatorios objeto del estudio se asoció de forma significativa a PNF, DGF, rechazo o explante. Entre los marcadores de inflamación más convencionales, la procalcitonina medida en la visita 2 sí mostró significación estadística en relación con el desarrollo de PNF.

| | NO PNF | | PNF | | Sig. |
|-----|---------------|-----------|---------------|-----------|------|
| | Media/mediana | DE/RIC | Media/mediana | DE/RIC | |
| PCT | 0,05 | 0,03-0,05 | 0,02 | 0,02-0,02 | 0,01 |

A nivel cuantitativo, se analizó la correlación entre los tiempos de isquemia acontecidos en el donante y los biomarcadores medidos en visita 1 y visita 2, ambos tomados en donante, al finalizar WIT y al finalizar CPBT. Las correlaciones con significación estadística se muestran en las Tablas 14 y 15.

Referente a morbilidad perioperatoria en el injerto, se correlacionaron las variables cuantitativas de función del injerto con los biomarcadores específicos (Tabla 16) y con los parámetros convencionales (Tabla 17).

| | |
|-------------------------|--|
| Correlación directa | |
| Correlación inversa | |
| Incremento de Δ | |
| Disminución de Δ | |

Tabla 14: Correlación entre las diferentes etapas de isquemia en el donante y los biomarcadores específicos. PCR sin SVB: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Básico; PCR sin SVA: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Avanzado; WIT: tiempo de isquemia caliente; CBPT: tiempo de perfusión con bomba de circulación extracorpórea; CIT: tiempo de isquemia fría; IL 6: Interleukina 6; IL 10: Interleukina 10; Ratio: Cociente IL-6/IL-10; Antiox: Capacidad antioxidante.

| Biomarcador | | | CA sin BLS (min) | CA sin ALS (min) | WIT (min) | CPBT (min) | CIT (min) |
|------------------|-----------|-----|------------------|------------------|---------------|---------------|-----------|
| IL-6 | Visita1 | CC | .531* | -0,391 | -0,121 | | |
| | | 2DE | 0,013 | 0,080 | 0,602 | | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | | |
| | Visita 2 | CC | 0,078 | -0,166 | .503* | -0,310 | |
| | | 2DE | 0,744 | 0,485 | 0,024 | 0,184 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | Δ Donante | CC | -0,256 | 0,084 | .478* | -0,410 | |
| | | 2DE | 0,275 | 0,726 | 0,033 | 0,072 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| IL-10 | Visita1 | CC | -0,066 | -0,342 | -.485* | | |
| | | 2DE | 0,777 | 0,129 | 0,026 | | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | | |
| | Visita 2 | CC | -0,089 | -0,333 | 0,306 | -0,152 | |
| | | 2DE | 0,710 | 0,152 | 0,190 | 0,523 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | Δ Donante | CC | -0,073 | -0,040 | .516* | -0,146 | |
| | | 2DE | 0,760 | 0,868 | 0,020 | 0,539 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| RATIO IL-6/IL-10 | Visita1 | CC | 0,195 | 0,188 | 0,331 | | |
| | | 2DE | 0,396 | 0,415 | 0,143 | | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | | |
| | Visita 2 | CC | 0,150 | 0,345 | -0,294 | 0,074 | |
| | | 2DE | 0,527 | 0,136 | 0,209 | 0,757 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | Δ Donante | | | | | 0,290 | |
| | | | | | | 0,215 | |
| | | | | | | 20 | |
| ANTIOXIDANTE | Visita1 | CC | -.813** | -0,078 | 0,071 | | |
| | | 2DE | 0,000 | 0,738 | 0,758 | | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | | |
| | Visita 2 | CC | -0,210 | -.844** | -0,299 | .645** | |
| | | 2DE | 0,374 | 0,000 | 0,200 | 0,002 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | Δ Donante | CC | 0,276 | -0,346 | -0,347 | 0,379 | |
| | | 2DE | 0,240 | 0,135 | 0,134 | 0,099 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |

Tabla 15: Correlación entre las diferentes etapas de isquemia en el donante y los parámetros convencionales de perfusión e inflamación. PCR sin SVB: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Básico; PCR sin SVA: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Avanzado; WIT: tiempo de isquemia caliente; CBPT: tiempo de perfusión con bomba de circulación extracorpórea; CIT: tiempo de isquemia fría; LDH: Lactato deshidrogenasa, AST: Aspartato aminotransferasa; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina.

| Biomarcador | | | CA sin BLS (min) | CA sin ALS (min) | WIT (min) | CPBT (min) | CIT (min) |
|-------------|-----------|-----|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------|
| LDH | Visita1 | CC | -0,062 | -0,400 | -0,409 | | |
| | | 2DE | 0,819 | 0,125 | 0,116 | | |
| | | N | 16 | 16 | 16 | | |
| | Visita 2 | CC | 0,036 | -0,304 | -0,263 | -0,096 | |
| | | 2DE | 0,889 | 0,221 | 0,291 | 0,704 | |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | |
| | Δ Donante | CC | 0,169 | -0,572* | -0,176 | 0,322 | |
| | | 2DE | 0,564 | 0,032 | 0,547 | 0,262 | |
| | | N | 14 | 14 | 14 | 14 | |
| AST | Visita1 | CC | 0,134 | -0,736** | -0,377 | | |
| | | 2DE | 0,563 | 0,000 | 0,092 | | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | | |
| | Visita 2 | CC | -0,159 | -0,667** | -0,361 | 0,311 | |
| | | 2DE | 0,542 | 0,003 | 0,154 | 0,224 | |
| | | N | 17 | 17 | 17 | 17 | |
| | Δ Donante | CC | -0,273 | 0,107 | -0,186 | 0,035 | |
| | | 2DE | 0,288 | 0,683 | 0,476 | 0,894 | |
| | | N | 17 | 17 | 17 | 17 | |
| PCT | Visita1 | CC | -0,402 | -0,236 | 0,415 | | |
| | | 2DE | 0,137 | 0,398 | 0,124 | | |
| | | N | 15 | 15 | 15 | | |
| | Visita 2 | CC | -0,168 | 0,206 | -0,223 | -0,318 | |
| | | 2DE | 0,504 | 0,412 | 0,375 | 0,198 | |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | |
| | Δ Donante | CC | 0,209 | .537* | -0,196 | -0,834** | |
| | | 2DE | 0,455 | 0,039 | 0,483 | 0,000 | |
| | | N | 15 | 15 | 15 | 15 | |
| PCR | Visita1 | CC | -0,434 | -0,332 | -0,604** | | |
| | | 2DE | 0,072 | 0,179 | 0,008 | | |
| | | N | 18 | 18 | 18 | | |
| | Visita 2 | CC | -0,236 | -0,177 | -0,550* | .498* | |
| | | 2DE | 0,316 | 0,454 | 0,012 | 0,025 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | Δ Donante | CC | 0,447 | 0,337 | .602** | -0,458 | |
| | | 2DE | 0,063 | 0,172 | 0,008 | 0,056 | |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | |

Gráfico 2: Correlación entre valores de Antioxidante del donante al finalizar el CPBT y tiempo de parada cardiopulmonar privada de SVA

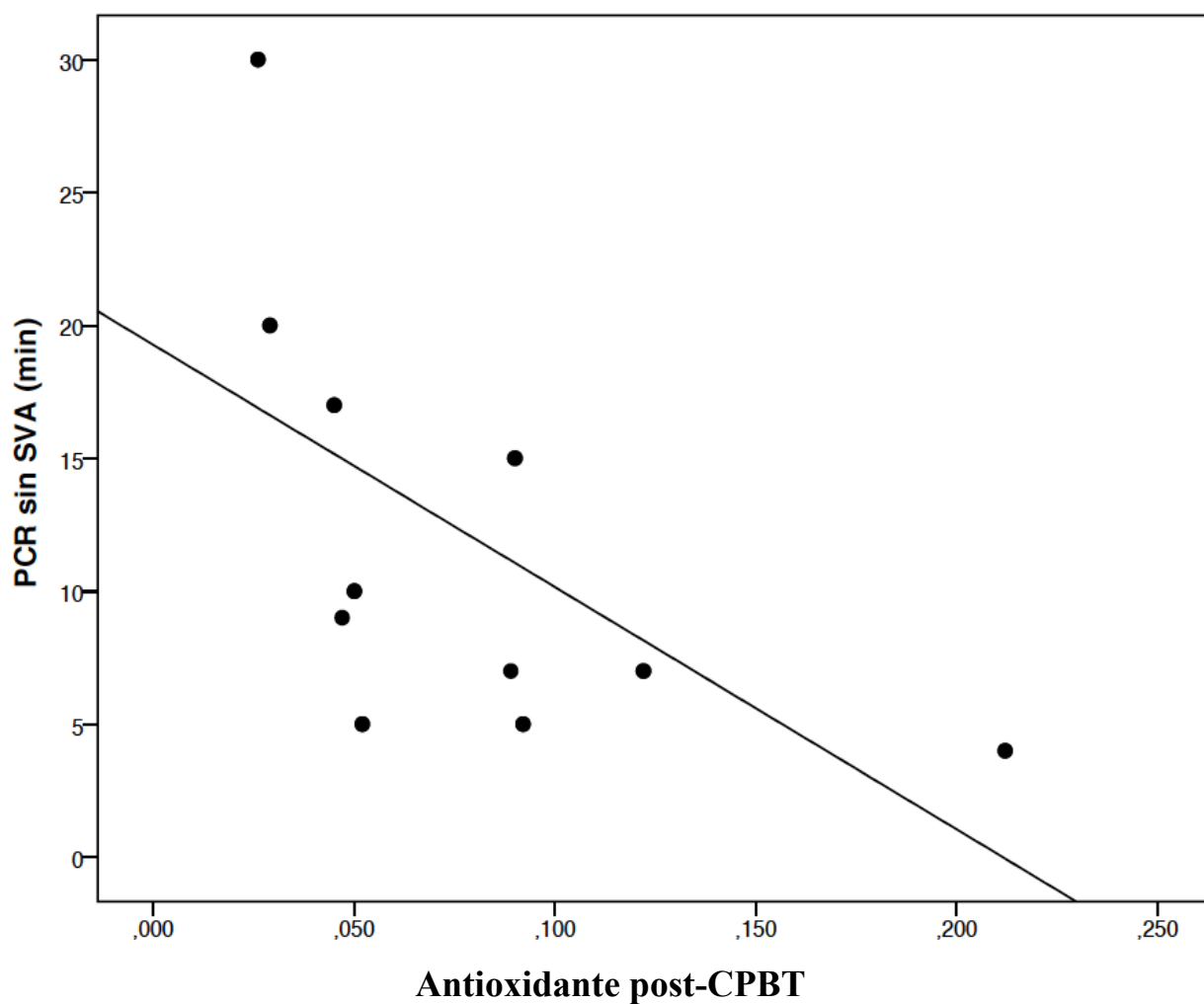


Tabla 16: Correlación entre biomarcadores específicos y parámetros cuantitativos de función del injerto postrasplante. Descenso Cr: Días necesarios para iniciar curva de descenso de creatinina sin necesidad de diálisis; Creat alta: Cifra de creatinina el día del alta hospitalaria; Creat 30: Cifra de creatinina a los 30 días del trasplante; Creat 60: Cifra de creatinina a los 60 días del trasplante; Creat 90: Cifra de creatinina a los 90 días del trasplante; Diálisis: Sesiones necesarias hasta mejoría de función renal; Estancia: Días de ingreso hospitalario totales.; IL 6: Interleukina 6; IL 10: Interleukina 10; Ratio: Cociente IL-6/IL-10; Antiox: Capacidad antioxidante.

| Biomarcador | | | DDSCr | Scr alta | SCr 30 | SCr 60 | SCr 90 | ND | Estancia |
|------------------|-----------|-----|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| IL-6 | Visita 1 | CC | -0.509* | -0,387 | -0,341 | 0,096 | 0,221 | -0.471* | -0,327 |
| | | 2DE | 0,026 | 0,102 | 0,154 | 0,696 | 0,363 | 0,042 | 0,159 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 2 | CC | -0.573* | 0,145 | -0.689** | -0,372 | -0,388 | -0.532* | -0.670** |
| | | 2DE | 0,013 | 0,566 | 0,002 | 0,128 | 0,112 | 0,023 | 0,002 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | Δ Donante | CC | -0,214 | 0,326 | -0,268 | -0,250 | -0,417 | -0,208 | -0,323 |
| | | 2DE | 0,394 | 0,187 | 0,282 | 0,317 | 0,085 | 0,407 | 0,177 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| IL-10 | Visita 1 | CC | 0,327 | -0,055 | 0,411 | 0,159 | 0,200 | 0,291 | 0,433 |
| | | 2DE | 0,172 | 0,823 | 0,080 | 0,516 | 0,411 | 0,226 | 0,057 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 2 | CC | -0,186 | 0,165 | -0,189 | -0,281 | -0,211 | 0,002 | -0,133 |
| | | 2DE | 0,460 | 0,513 | 0,453 | 0,258 | 0,400 | 0,995 | 0,588 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | Δ Donante | CC | -0,399 | 0,101 | -0.628** | -0,387 | -0,425 | -0,294 | -0.468* |
| | | 2DE | 0,100 | 0,690 | 0,005 | 0,113 | 0,079 | 0,236 | 0,043 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| RATIO IL-6/IL-10 | Visita 1 | CC | -0.566* | 0,050 | -0.484* | -0,194 | -0,168 | -0,453 | -0.656** |
| | | 2DE | 0,012 | 0,837 | 0,036 | 0,426 | 0,492 | 0,052 | 0,002 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 2 | CC | 0,137 | -0,152 | 0,095 | 0,279 | 0,190 | -0,086 | 0,060 |
| | | 2DE | 0,588 | 0,547 | 0,708 | 0,262 | 0,451 | 0,735 | 0,806 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | Δ Donante | CC | .497* | -0,203 | .497* | 0,413 | 0,331 | 0,289 | .554* |
| | | 2DE | 0,036 | 0,419 | 0,036 | 0,089 | 0,179 | 0,244 | 0,014 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| ANTIOXIDANTE | Visita 1 | CC | -0,156 | 0,158 | -0,153 | -0.470* | -0.487* | 0,117 | -0,054 |
| | | 2DE | 0,525 | 0,517 | 0,531 | 0,042 | 0,034 | 0,634 | 0,821 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 2 | CC | -0,085 | -0.582* | 0,007 | -0,011 | -0,070 | 0,059 | 0,058 |
| | | 2DE | 0,738 | 0,011 | 0,977 | 0,964 | 0,781 | 0,815 | 0,815 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | Δ Donante | CC | 0,063 | -0,378 | 0,341 | 0,442 | 0,366 | 0,005 | 0,060 |
| | | 2DE | 0,802 | 0,122 | 0,166 | 0,066 | 0,135 | 0,984 | 0,808 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |

Tabla 17: Correlación entre marcadores convencionales y parámetros cuantitativos de función del injerto posttrasplante. Descenso Cr: Días necesarios para iniciar curva de descenso de creatinina sin necesidad de diálisis; Creat alta: Cifra de creatinina el día del alta hospitalaria; Creat 30: Cifra de creatinina a los 30 días del trasplante; Creat 60: Cifra de creatinina a los 60 días del trasplante; Creat 90: Cifra de creatinina a los 90 días del trasplante; Diálisis: Sesiones hasta mejoría de función renal; Estancia: Días de ingreso hospitalario totales.; LDH: Lactato deshidrogenasa, AST: Aspartato aminotransferasa; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina..

| Biomarcador | | | DDSCr | SCr alta | SCr 30 | SCr 60 | SCr 90 | ND | Estancia | |
|-------------|-----------|----------|--------|----------------|-----------------|--------|--------|--------|----------|--------|
| LDH | Visita 1 | CC | -0,194 | -0,145 | 0,038 | 0,166 | 0,001 | -0,287 | -0,097 | |
| | | 2DE | 0,472 | 0,592 | 0,888 | 0,539 | 0,996 | 0,281 | 0,721 | |
| | | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | |
| | Visita 2 | CC | 0,094 | 0,022 | -0,235 | -0,089 | -0,262 | -0,292 | -0,037 | |
| | | 2DE | 0,728 | 0,935 | 0,381 | 0,744 | 0,328 | 0,273 | 0,887 | |
| | | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 17 | |
| | Δ Donante | CC | 0,298 | -0,283 | -0,504 | -0,326 | -0,345 | 0,017 | 0,193 | |
| | | 2DE | 0,301 | 0,327 | 0,066 | 0,255 | 0,227 | 0,954 | 0,509 | |
| | | N | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | |
| | AST | Visita 1 | CC | -0,351 | -0,527* | 0,156 | 0,298 | 0,313 | -0,229 | -0,133 |
| | | | 2DE | 0,141 | 0,021 | 0,524 | 0,216 | 0,193 | 0,346 | 0,576 |
| | | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| Visita 2 | | CC | 0,129 | -0,219 | 0,111 | 0,083 | -0,128 | -0,063 | 0,134 | |
| | | 2DE | 0,646 | 0,432 | 0,693 | 0,769 | 0,650 | 0,824 | 0,620 | |
| | | N | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 16 | |
| Δ Donante | | CC | 0,182 | 0,142 | -0,374 | -0,164 | -0,376 | -0,296 | 0,051 | |
| | | 2DE | 0,517 | 0,613 | 0,170 | 0,560 | 0,168 | 0,284 | 0,852 | |
| | | N | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 16 | |
| PCT | | Visita 1 | CC | 0,162 | 0,106 | 0,190 | -0,212 | -0,296 | 0,296 | 0,123 |
| | | | 2DE | 0,598 | 0,729 | 0,534 | 0,487 | 0,326 | 0,325 | 0,676 |
| | | | N | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 14 |
| | Visita 2 | CC | -0,146 | 0,104 | -0,094 | -0,237 | -0,123 | 0,004 | 0,166 | |
| | | 2DE | 0,590 | 0,702 | 0,729 | 0,377 | 0,650 | 0,988 | 0,525 | |
| | | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 17 | |
| | Δ Donante | CC | -0,182 | 0,275 | -0,105 | 0,099 | 0,207 | -0,155 | -0,050 | |
| | | 2DE | 0,552 | 0,363 | 0,733 | 0,746 | 0,498 | 0,612 | 0,865 | |
| | | N | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 14 | |
| | PCR | Visita 1 | CC | 0,168 | -0,668** | 0,044 | 0,051 | -0,074 | 0,152 | 0,269 |
| | | | 2DE | 0,535 | 0,005 | 0,871 | 0,852 | 0,784 | 0,575 | 0,297 |
| | | | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 17 |
| Visita 2 | | CC | 0,327 | -0,587* | 0,020 | 0,024 | -0,165 | 0,228 | 0,453 | |
| | | 2DE | 0,185 | 0,010 | 0,938 | 0,926 | 0,513 | 0,362 | 0,051 | |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 | |
| Δ Donante | | CC | -0,132 | 0,640** | -0,078 | -0,085 | 0,034 | -0,129 | -0,237 | |
| | | 2DE | 0,626 | 0,008 | 0,774 | 0,755 | 0,901 | 0,633 | 0,359 | |
| | | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 17 | |

Gráfico 2: Correlación entre valores de IL 6 del donante al finalizar el CPBT y días necesarios en descender creatinina sérica medidos en el receptor.

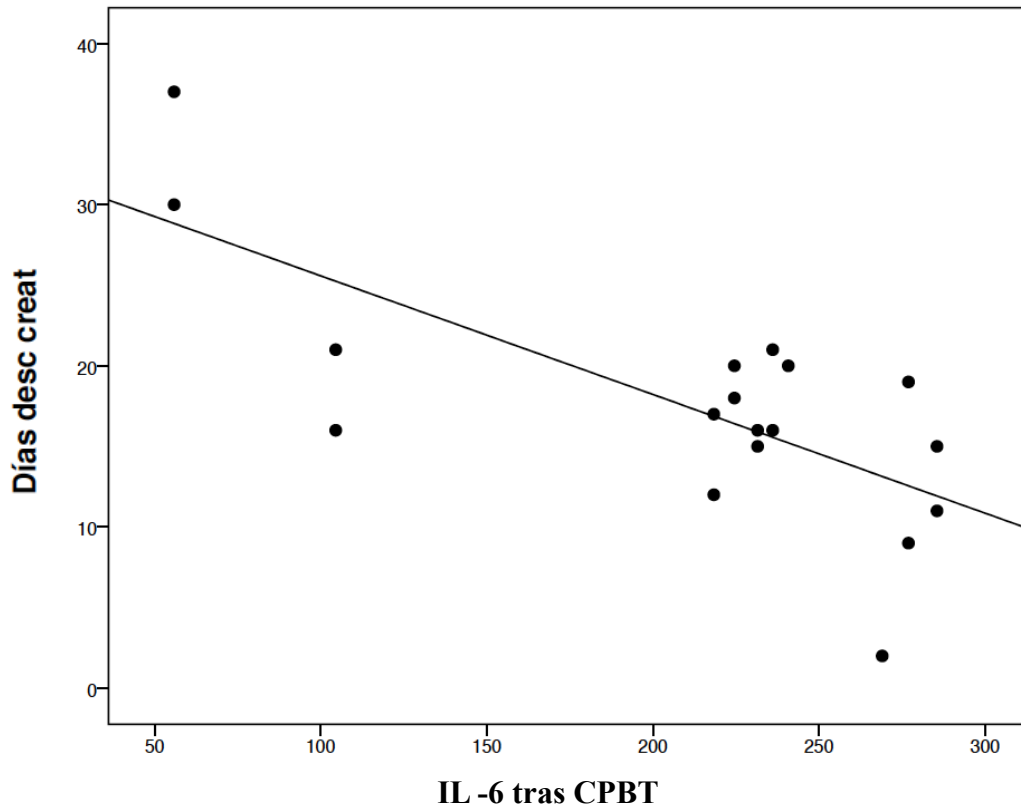
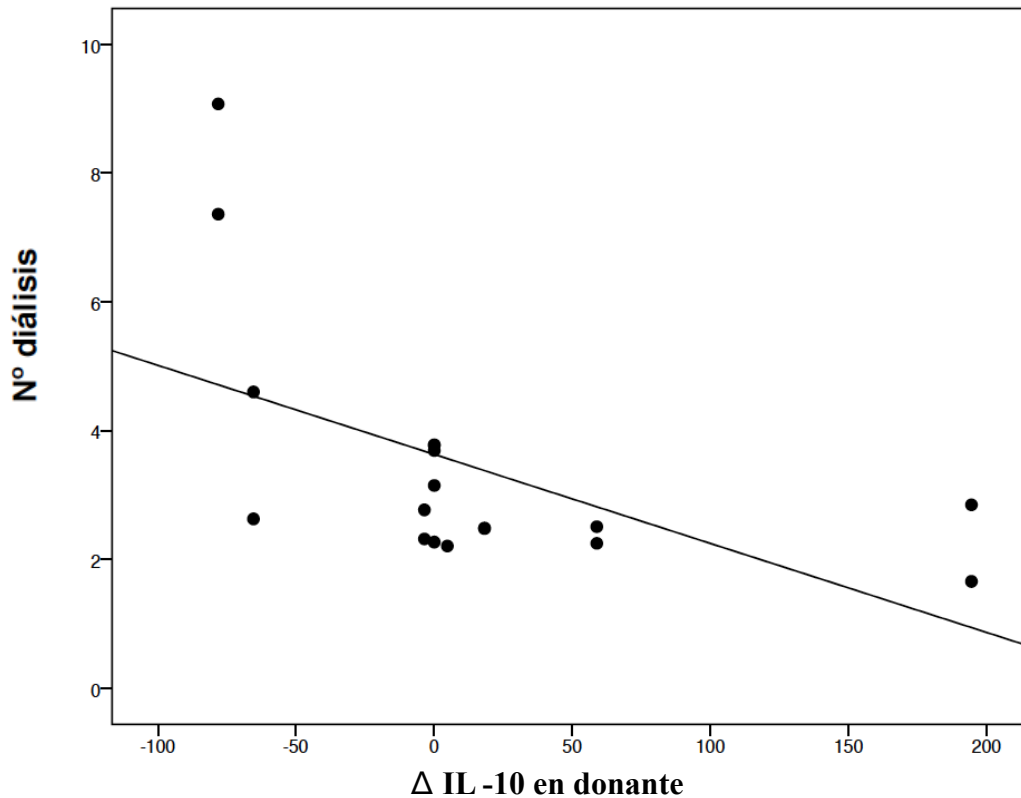


Gráfico 3: Correlación entre valores de Δ IL 10 del donante y número sesiones de diálisis posttrasplante



2. En el receptor

Se analizó la correlación entre los tiempos de isquemia acontecidos en el donante y los biomarcadores medidos en visita 4 y visita 5, ambas muestras en plasma del receptor, a su ingreso en UCI y a las 24 horas. Los resultados se muestran en las Tablas 18 y 19.

Referente a complicaciones en el injerto, las Tablas 20 y 21 muestran las correlaciones significativas con los biomarcadores.

Tabla 18: Correlación entre las etapas de isquemia en el donante y los biomarcadores específicos en el receptor. PCR sin SVB: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Básico; PCR sin SVA: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Avanzado; WIT: tiempo de isquemia caliente; CBPT: tiempo de perfusión con bomba de circulación extracorpórea; CIT: tiempo de isquemia fría; IL 6: Interleukina 6; IL 10: Interleukina 10; Ratio: Cociente IL-6/IL-10; Antiox: Capacidad antioxidante.

| Biomarcador | | | CA sin BLS (min) | CA sin ALS (min) | WIT (min) | CPBT (min) | CIT (min) |
|------------------|------------|-----|------------------|------------------|----------------|------------|--------------|
| IL-6 | Visita4 | CC | 0,022 | 0,124 | -0,263 | 0,138 | 0,140 |
| | | 2DE | 0,923 | 0,592 | 0,249 | 0,552 | 0,546 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Visita 5 | CC | 0,138 | 0,055 | 0,216 | -0,301 | 0,068 |
| | | 2DE | 0,552 | 0,813 | 0,346 | 0,185 | 0,769 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Δ Receptor | CC | 0,086 | 0,022 | 0,273 | -0,235 | 0,033 |
| | | 2DE | 0,712 | 0,926 | 0,231 | 0,306 | 0,887 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| IL-10 | Visita4 | CC | 0,300 | 0,033 | 0,111 | -0,341 | 0,238 |
| | | 2DE | 0,187 | 0,888 | 0,631 | 0,131 | 0,299 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Visita 5 | CC | -0,167 | -0,025 | -0,033 | -0,081 | -0,101 |
| | | 2DE | 0,469 | 0,913 | 0,889 | 0,728 | 0,664 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Δ Receptor | CC | -0,309 | 0,131 | -0,070 | -0,024 | -0,189 |
| | | 2DE | 0,172 | 0,572 | 0,764 | 0,917 | 0,412 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| RATIO IL-6/IL-10 | Visita 4 | CC | -0,142 | 0,043 | -0,437* | 0,262 | -0,189 |
| | | 2DE | 0,539 | 0,853 | 0,048 | 0,251 | 0,412 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Visita 5 | CC | 0,384 | 0,067 | 0,406 | -0,305 | 0,151 |
| | | 2DE | 0,085 | 0,774 | 0,068 | 0,178 | 0,514 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Δ Receptor | CC | 0,350 | 0,033 | .545* | -0,233 | 0,270 |
| | | 2DE | 0,120 | 0,886 | 0,011 | 0,309 | 0,237 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| ANTIOX | Visita4 | CC | 0,044 | 0,309 | 0,075 | 0,044 | 0,180 |
| | | 2DE | 0,851 | 0,173 | 0,746 | 0,849 | 0,435 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Visita 5 | CC | 0,046 | 0,309 | -0,003 | 0,259 | .465* |
| | | 2DE | 0,844 | 0,174 | 0,991 | 0,257 | 0,034 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | Δ Receptor | CC | -0,126 | -0,040 | -0,043 | 0,159 | 0,196 |
| | | 2DE | 0,587 | 0,865 | 0,852 | 0,491 | 0,396 |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |

Tabla 19: Correlación entre tiempos de isquemia en el donante y los parámetros convencionales de perfusión e inflamación en receptor. PCR sin SVB: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Básico; PCR sin SVA: parada cardiorrespiratoria sin Soporte Vital Avanzado; WIT: tiempo de isquemia caliente; CBPT: tiempo de perfusión con bomba de circulación extracorpórea; CIT: tiempo de isquemia fría; LDH: Lactato deshidrogenasa, AST: Aspartato aminotransferasa; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina.

| Biomarcador | | | CA sin BLS (min) | CA sin ALS (min) | WIT (min) | CPBT (min) | CIT (min) | |
|-------------|------------|----------|------------------|------------------|-----------|--------------|--------------|--------|
| LDH | Visita4 | CC | .589** | 0,271 | 0,186 | 0,092 | .455* | |
| | | 2DE | 0,006 | 0,248 | 0,434 | 0,700 | 0,044 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | Visita 5 | CC | .673** | 0,278 | 0,292 | -0,100 | 0,308 | |
| | | 2DE | 0,001 | 0,222 | 0,199 | 0,667 | 0,175 | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | |
| | Δ Receptor | CC | 0,287 | -0,029 | 0,002 | 0,268 | -0,168 | |
| | | 2DE | 0,221 | 0,904 | 0,992 | 0,253 | 0,478 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | AST | Visita4 | CC | .604** | 0,160 | 0,015 | 0,079 | 0,390 |
| | | | 2DE | 0,004 | 0,488 | 0,949 | 0,733 | 0,080 |
| | | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| Visita 5 | | CC | .605** | 0,112 | -0,005 | 0,040 | 0,261 | |
| | | 2DE | 0,004 | 0,630 | 0,984 | 0,863 | 0,253 | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | |
| Δ Receptor | | CC | 0,321 | 0,218 | 0,120 | -0,051 | -0,073 | |
| | | 2DE | 0,156 | 0,341 | 0,605 | 0,826 | 0,752 | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | |
| PCT | | Visita 4 | CC | -0,014 | -0,264 | 0,347 | 0,162 | 0,193 |
| | | | 2DE | 0,952 | 0,262 | 0,134 | 0,496 | 0,416 |
| | | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | Visita 5 | CC | 0,018 | 0,165 | 0,138 | 0,058 | 0,140 | |
| | | 2DE | 0,939 | 0,474 | 0,551 | 0,802 | 0,544 | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | |
| | Δ Receptor | CC | -0,002 | 0,135 | -0,005 | 0,033 | 0,147 | |
| | | 2DE | 0,992 | 0,572 | 0,982 | 0,891 | 0,535 | |
| | | N | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | |
| | PCR | Visita4 | CC | 0,258 | -0,131 | -0,016 | 0,291 | -0,093 |
| | | | 2DE | 0,259 | 0,573 | 0,945 | 0,201 | 0,690 |
| | | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| Visita 5 | | CC | -0,245 | -0,392 | 0,049 | .546* | -0,350 | |
| | | 2DE | 0,285 | 0,079 | 0,831 | 0,010 | 0,120 | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | |
| Δ Receptor | | CC | -0,331 | -0,380 | -0,027 | .544* | -0,342 | |
| | | 2DE | 0,142 | 0,089 | 0,909 | 0,011 | 0,130 | |
| | | N | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | |

Tablas 20 y 21: Correlación entre marcadores del receptor y parámetros cuantitativos de función del injerto posttrasplante. Descenso Cr: Días necesarios para iniciar curva de descenso de creatinina sin necesidad de diálisis; Creat alta: Cifra de creatinina el día del alta hospitalaria; Creat 30: Cifra de creatinina a los 30 días del trasplante; Creat 60: Cifra de creatinina a los 60 días del trasplante; Creat 90: Cifra de creatinina a los 90 días del trasplante; Diálisis: Sesiones necesarias hasta mejoría de función renal; Estancia: Días de ingreso hospitalario

| Biomarcador | | DDSCr | Scr alta | SCr 30 | SCr 60 | SCr 90 | ND | Estancia | |
|------------------|------------|-------|----------|--------------|--------------|----------------|---------------|----------|---------------|
| IL-6 | Visita 4 | CC | 0,329 | 0,224 | .474* | 0,279 | 0,142 | 0,385 | 0,278 |
| | | 2DE | 0,170 | 0,357 | 0,040 | 0,247 | 0,562 | 0,104 | 0,235 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 5 | CC | -0,264 | 0,238 | -0,220 | -0,450 | -0,145 | -0,111 | -.497* |
| | | 2DE | 0,276 | 0,326 | 0,365 | 0,053 | 0,554 | 0,651 | 0,026 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | -0,120 | -0,030 | -0,391 | -0,443 | -0,137 | -0,113 | -0,292 |
| | | 2DE | 0,625 | 0,903 | 0,098 | 0,057 | 0,576 | 0,646 | 0,212 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| IL-10 | Visita 4 | CC | 0,006 | 0,308 | 0,172 | 0,362 | 0,295 | -0,170 | -0,248 |
| | | 2DE | 0,980 | 0,199 | 0,482 | 0,128 | 0,221 | 0,487 | 0,292 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 5 | CC | -0,246 | 0,168 | -0,149 | -.474* | -0,216 | 0,038 | -0,318 |
| | | 2DE | 0,310 | 0,493 | 0,542 | 0,040 | 0,375 | 0,877 | 0,172 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | -0,138 | 0,014 | -0,298 | -.656** | -.475* | 0,202 | -0,082 |
| | | 2DE | 0,572 | 0,955 | 0,215 | 0,002 | 0,040 | 0,408 | 0,730 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| RATIO IL-6/IL-10 | Visita 4 | CC | 0,226 | -0,430 | -0,088 | -0,222 | -0,221 | 0,379 | 0,362 |
| | | 2DE | 0,353 | 0,066 | 0,721 | 0,361 | 0,363 | 0,109 | 0,117 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 5 | CC | -0,056 | 0,007 | -0,332 | -0,284 | -0,144 | -0,184 | -0,327 |
| | | 2DE | 0,819 | 0,977 | 0,166 | 0,238 | 0,557 | 0,451 | 0,159 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | -0,026 | .462* | 0,154 | 0,248 | 0,354 | -0,119 | -0,395 |
| | | 2DE | 0,917 | 0,047 | 0,528 | 0,307 | 0,137 | 0,627 | 0,085 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| ANTI OXID ANTE | Visita 4 | CC | -0,093 | 0,227 | 0,144 | -0,159 | 0,006 | 0,154 | -0,070 |
| | | 2DE | 0,703 | 0,349 | 0,556 | 0,517 | 0,980 | 0,529 | 0,770 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 5 | CC | 0,231 | 0,324 | 0,319 | -0,177 | 0,048 | 0,175 | -0,102 |
| | | 2DE | 0,341 | 0,177 | 0,184 | 0,470 | 0,844 | 0,474 | 0,669 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | 0,398 | 0,104 | 0,290 | 0,099 | 0,072 | 0,102 | 0,168 |
| | | 2DE | 0,092 | 0,673 | 0,228 | 0,686 | 0,770 | 0,678 | 0,478 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |

| Biomarcador | | | DDSCr | Scr alta | SCr 30 | SCr 60 | SCr 90 | ND | Estancia |
|-------------|------------|-----|--------|----------|---------------|--------|--------|--------|----------|
| LDH | Visita4 | CC | 0,335 | 0,088 | 0,174 | 0,062 | 0,146 | 0,098 | 0,043 |
| | | 2DE | 0,175 | 0,729 | 0,489 | 0,807 | 0,565 | 0,698 | 0,861 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | Visita 5 | CC | 0,216 | -0,020 | 0,174 | 0,221 | 0,286 | -0,126 | -0,083 |
| | | 2DE | 0,375 | 0,935 | 0,477 | 0,363 | 0,235 | 0,607 | 0,728 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | 0,052 | -0,336 | 0,461 | 0,380 | 0,373 | -0,045 | 0,266 |
| | | 2DE | 0,838 | 0,173 | 0,054 | 0,120 | 0,128 | 0,859 | 0,272 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| AST | Visita4 | CC | 0,352 | 0,068 | 0,089 | 0,159 | 0,196 | 0,127 | 0,016 |
| | | 2DE | 0,140 | 0,781 | 0,716 | 0,516 | 0,420 | 0,604 | 0,947 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 5 | CC | 0,198 | -0,080 | 0,174 | 0,291 | 0,339 | -0,128 | -0,042 |
| | | 2DE | 0,416 | 0,745 | 0,477 | 0,227 | 0,156 | 0,602 | 0,859 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | -0,107 | -0,042 | 0,300 | 0,370 | 0,426 | -0,075 | 0,053 |
| | | 2DE | 0,664 | 0,865 | 0,212 | 0,119 | 0,069 | 0,760 | 0,823 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| PCT | Visita 4 | CC | 0,152 | 0,222 | -0,125 | -0,273 | -0,203 | -0,066 | -0,353 |
| | | 2DE | 0,548 | 0,377 | 0,621 | 0,272 | 0,420 | 0,796 | 0,138 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | Visita 5 | CC | 0,227 | 0,004 | .565* | 0,366 | 0,381 | 0,027 | -0,060 |
| | | 2DE | 0,349 | 0,989 | 0,012 | 0,123 | 0,108 | 0,914 | 0,800 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | 0,169 | -0,045 | .598** | 0,387 | 0,455 | -0,026 | -0,004 |
| | | 2DE | 0,502 | 0,858 | 0,009 | 0,112 | 0,058 | 0,918 | 0,989 |
| | | N | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| PCR | Visita4 | CC | 0,360 | -0,252 | 0,068 | 0,125 | 0,189 | 0,263 | 0,238 |
| | | 2DE | 0,130 | 0,298 | 0,781 | 0,610 | 0,437 | 0,276 | 0,312 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Visita 5 | CC | 0,088 | -0,326 | .511* | 0,309 | 0,261 | 0,142 | 0,249 |
| | | 2DE | 0,720 | 0,174 | 0,026 | 0,198 | 0,280 | 0,562 | 0,289 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |
| | Δ Receptor | CC | -0,002 | -0,326 | .456* | 0,302 | 0,212 | 0,085 | 0,197 |
| | | 2DE | 0,994 | 0,173 | 0,050 | 0,209 | 0,383 | 0,728 | 0,405 |
| | | N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 |

3. En el líquido de perfusión de la máquina pulsátil

Como ya se ha comentado, el número de casos obtenido desciende a 13 injertos debido a que sólo se extrajeron muestras de los injertos preservados en máquinas pulsátiles, descartando aquellos que se preservaron en hipotermia por razones técnicas. La disminución del tamaño muestral dificulta el análisis de la correlación. Aún así, IL 6 se correlacionó de forma inversa con el número de diálisis (-0,742) dato concordante con los obtenidos en el plasma del donante.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

En base a los resultados obtenidos se desarrollaron los siguientes modelos predictivos de función del injerto en la fase posttrasplante. En ellos se introdujeron factores inherentes del donante, así como los tiempos de isquemia que a su vez guardaban asociación con los biomarcadores. La diuresis residual del receptor previa al trasplante se incluyó en todos los modelos por ser un factor determinante en la necesidad de diálisis posterior al trasplante. En cuanto a los marcadores medidos, estimamos relevantes aquellos plausibles con correlación significativa.

- 1) Días de descenso de creatinina: Se incluyeron en el modelo las siguientes variables:

| | |
|------------------------------|------------------------|
| Factores del donante | Edad del donante |
| Fases de isquemia | WIT |
| | CPBT |
| | CIT |
| Factores del receptor | Diuresis residual |
| Biomarcadores | IL-6 (Visita 1) |
| | IL-6 (Visita 2) |

De acuerdo al modelo la única variable independiente asociada de forma inversa con los días de descenso de creatinina es la IL-6 tomada en la visita 2, es decir, al finalizar el periodo de CPBT con Coeficiente Beta no estandarizado -0,074 ($p < 0,01$) y una R cuadrado ajustada de 0,503.

2) Número de diálisis

| | |
|------------------------------|--------------------------|
| Factores del donante | Edad del donante |
| Fases de isquemia | WIT |
| | CPBT |
| | CIT |
| Factores del receptor | Diuresis residual |
| Biomarcadores | IL-6 (Visita 1) |
| | IL-6 (Visita 2) |

El segundo modelo como variable dependiente el número de sesiones de diálisis hasta estabilización de la función renal, se mostraron como variables independientes únicamente diuresis residual y CPBT, descartando una asociación con las interleukinas. La R cuadrado ajustada fue 0,63.

3) Valor de creatinina sérica a los 30 días del trasplante:

| | |
|------------------------------|---------------------------|
| Factores del donante | Edad del donante |
| Fases de isquemia | WIT |
| | CPBT |
| | CIT |
| Factores del receptor | Diuresis residual |
| Biomarcadores | IL-6 (Visita 2) |
| | Δ IL 10 en donante |
| | Δ Ratio en donante |

El modelo para cifras de creatinina al mes del trasplante muestra de nuevo asociación inversa con IL 6 (visita 2), que queda como único factor independiente. Coeficiente Beta no estandarizado de -0,20 y R cuadrado ajustada de 0,63.

4) Valor de creatinina sérica a los 60 y 90 días del trasplante:

| | |
|------------------------------|--------------------------|
| Factores del donante | Edad del donante |
| Fases de isquemia | WIT |
| | CPBT |
| | CIT |
| Factores del receptor | Diuresis residual |
| Biomarcadores | Aintioxidante (visita 1) |

5) El mismo modelo fue propuesto para predecir las cifras de creatinina sérica a los dos y tres meses del trasplante. Sin embargo ninguna variable fue significativa.

6) Dias de estancia hospitalaria:

| | |
|------------------------------|------------------------|
| Factores del donante | Edad del donante |
| Fases de isquemia | WIT |
| | CPBT |
| | CIT |
| Factores del receptor | Diuresis residual |
| Biomarcadores | IL 6 (visita 2) |
| | Δ IL 10 donante |
| | Δ Ratio donante |

DISCUSIÓN

Capítulo I: Perfil del donante

La evaluación de la viabilidad del órgano trasplantado en uDCD ha de ser lo más precoz y uniforme posible, con el objeto de evitar trasplantes que posiblemente nunca funcionarán o de prever aquellos casos en los que la función del órgano no será la adecuada al menos durante los primeros meses.

Este tipo de donación tiene la característica de ser un proceso con multitud de factores no modificables, que van a condicionar la calidad del injerto y la respuesta posterior del mismo.

Los score predictivos de la función del injerto, han sido dirigidos mayoritariamente a la DABD, teniendo en cuenta características clínicas y antecedentes del donante, como el Kidney Donor Risk Index (KDPI) entre otros⁵². En este mismo perfil de donante, existen además trabajos interesantes que evalúan la presencia de biomarcadores en orina del donante para predecir el DGF ⁶⁶

Sin embargo, en uDCD el proceso de la muerte y los tiempos de isquemia y soporte vital efectivo influyen de forma definitiva en la función posterior del injerto, hecho que invalida o limita la potencia de los scores predictivos comentados.

Dentro del proceso previo a la extracción del órgano, encontramos etapas progresivas caracterizadas por mayor o menor grado de isquemia aun dentro del término conocido como “isquemia caliente”. La CPR sin BLS condiciona ausencia total de flujo.

Una vez iniciado el BLS, la calidad del flujo efectivo aportado por el mismo dependerá de los conocimientos y circunstancias del individuo que las realiza. Las maniobras de ALS pueden dar un flujo aproximado hasta de 2 l/min. En la fase circulación extracorpórea, la solución de preservación y la oxigenación de la sangre causan efecto sinérgico con los flujos obtenidos. Durante este periodo, si bien de forma parcial, se dan fenómenos de reperfusión y cambia la composición plasmática. Las muestras del donante han sido tomadas pre y post reperfusión, analizando los valores absolutos y cuantificando la variación ocurrida durante la fase de perfusión.

En base a esto último, la calidad de la reanimación, la celeridad en la primera asistencia avanzada y el acortamiento progresivo de los tiempos de isquemia se han considerado determinantes para que el injerto funcione. Los protocolos de uDCD, en atención a estos datos, se ciñen a tiempos de asistencia que aseguren viabilidad del órgano. En la revisión realizada en nuestro centro⁵⁴, se confirma que el tiempo isquemia caliente y el tiempo de bomba siempre por debajo de 120 y 240 minutos respectivamente, aseguran calidad del injerto.

En nuestra serie se recoge un caso que supera el WIT establecido por el protocolo. Este caso se asoció posteriormente a PNF y explante del riñón. En el resto, todos dentro de los límites establecidos, no se encontró asociación con DGF ni con rechazo, lo que refuerza la idea de que los tiempos acordados mantienen la viabilidad del injerto.

No obstante, nuestro estudio inicialmente sí encontró diferencias en cuanto a la severidad del DGF. Esta entidad es en la práctica una consecuencia inevitable y constante en el proceso de uDCD como ya se explicaba en la introducción, con una prevalencia de hasta el 95% en algunas series y de cerca del 80% en el informe de la ONT

de 2015. Sin embargo, las necesidades posteriores de diálisis, la estancia hospitalaria o la curva de descenso de creatinina, que incrementan la morbilidad en la fase hospitalaria sí se verán influidas por la correcta evaluación inicial.

Así pues WIT, y en concreto aquellos casos privados de ALS durante más tiempo, se asociaron con cifras de SCr mayores al alta.

El CPBT se asocia asimismo al número de diálisis e incluso a la estancia hospitalaria posterior. Según estos datos, los tiempos de isquemia y bomba, aun respetando los marcados por protocolos, podrían asociarse a eventos adversos en la función inmediata del injerto. En base a esto se desarrollaron los modelos predictivos expuestos en los resultados.

Así como WIT no mostró ser factor independiente que aumente la severidad del DFG, sí se encuentra CPBT como factor independiente de riesgo a precisar mayor número de sesiones de diálisis tras el trasplante. Este resultado aporta nuevos datos a la literatura revisada sobre la vital importancia del CPBT. Sería por tanto necesario un estudio con mayor tamaño muestral para determinar la influencia real de CPBT en la morbilidad del injerto peritrasplante.

Perfil inflamatorio durante IRI

Una vez sentada la base del proceso y su repercusión en los mecanismos de disfunción posterior del injerto, la primera cuestión del análisis es si un estado inflamatorio exacerbado se asocia a tiempos de isquemia más largos.

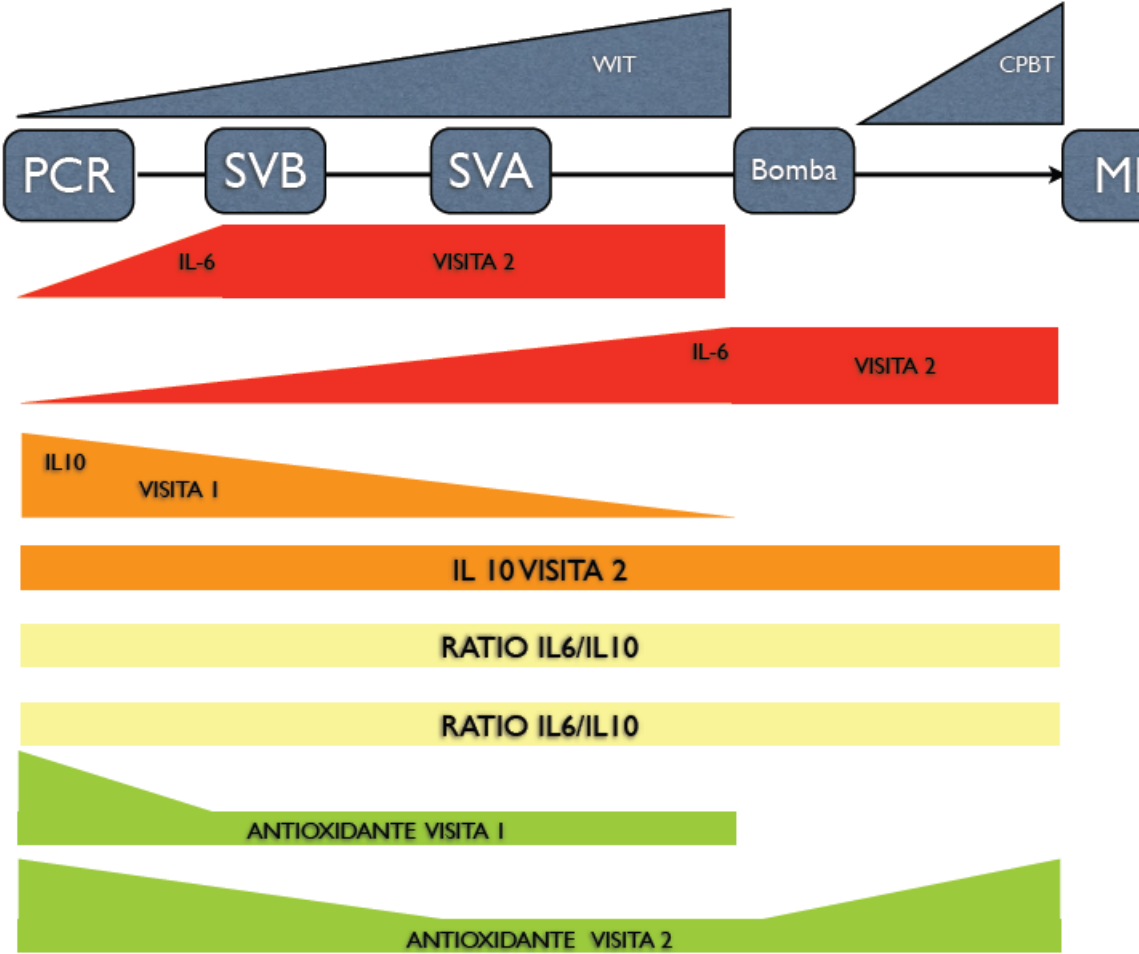
IL-6 aumenta en función los periodos de isquemia, lo que queda reflejado por la correlación directa entre periodo sin BLS y la Visita 1 y entre el WIT Visita 2. Esto se explicaría por un aumento paulatino de IL-6, de tal modo que el insulto isquémico fruto de la parada no atendida, no se observa de inmediato, sino al finalizar WIT; de igual modo, las consecuencias del propio WIT se definen tras la circulación extracorpórea.

Asimismo, la duración de CPBT no guarda correlación con el aumento IL-6, lo que supondría menor influencia de la bomba en la regulación del biomarcador. Sin embargo, dado que se observa un decalaje entre el momento del insulto y la generación de IL-6 es posible que se la producción de la misma viera aumentada según el CPBT en una posible tercera muestra.

Con respecto a la actividad antiinflamatoria (en nuestro caso representado por IL-10), se observa una pérdida de la misma en relación a WIT, asumiendo una reacción antagónica a la de IL-6, y un agotamiento progresivo de los mecanismos antiinflamatorios para controlar el fallo sistémico en situación de hipoxia tisular.

Ambos mecanismos se modifican y compensan en respuesta a la isquemia, lo que se confirma con el Ratio IL-6/IL-10, que se mantiene estable, no encontrándose relación del mismo con los tiempos de donación. De forma indirecta, sugiere que pese a las relaciones encontradas, la balanza fisiológica de inflamación/antiinflamación se halla conservada aún tras 120 minutos del paro cardiaco y 240 minutos de circulación extracorpórea, lo que supondría una posible independencia de los mecanismos inflamatorios con respecto a los tiempos de isquemia.

De especial interés nos parece el hecho de que mayor WIT se correlaciona con un aumento de IL 10 tras la reperfusión facilitada por la bomba en relación con la muestra basal (visita 1). En otras palabras, si partimos de valores bajos de IL 10 (en muchos casos fue 0) la circulación extracorpórea podría tener un papel clave en reestablecer la respuesta antiinflamatoria mediante la generación de IL 10, consiguiendo valores similares a los casos de WIT menor. Este aumento de IL- 10 sin embargo, no depende del tiempo que se someta al donante a la bomba, por lo que no es la circulación extracorpórea en sí lo determinante, sino más bien el “estado de daño” en el que el órgano en cuestión llega a este momento, lo que condiciona su capacidad de regeneración con la reperfusión de la bomba.



Inflamación y función del injerto.

Como se ha comentado, la IL-6, mediador proinflamatorio, se ha asociado tradicionalmente a peor pronóstico en la enfermedad renal crónica ⁶⁷.

IL-6, PCR y otros reactantes proinflamatorios medidos en receptores tras el trasplante y a medio plazo, se han asociado a pérdida del injerto y rechazo crónico ⁶⁸ considerando el estado proinflamatorio un factor predictivo de morbilidad y supervivencia del injerto.

En DBD, los niveles elevados de IL- 6 plasmática del donante previo al trasplante se asociaron con descenso en la supervivencia a los 6 meses⁶⁹.

De lo anterior podría deducirse o esperarse una relación del estado proinflamatorio con la calidad del injerto o mayor comorbilidad en este grupo de trasplantados. No obstante, el presente trabajo plantea algo muy diferente. Se objetiva una correlación inversa de la IL- 6 en el donante con el número de diálisis y los días de descenso de SCr. Esta relación se mantiene con la muestra tomada tras CPBT, asociándose esta última además a la estancia y a las cifras de SCr a los 30 días.

Tras el análisis multivariado se demuestra la independiencia como “factor protector” de IL- 6 para los DDSCr, quedando de hecho como único factor predictor independiente. Existe escasa literatura sobre la medición de mediadores inflamatorios en DCD, pero como se ha expuesto previamente, el proceso inflamatorio en uDCD es debido a la propia CA y la muerte celular por hipoxia, difiriendo de los procesos inflamatorios

acontecidos en la muerte encefálica, que someten al riñón durante las horas previas al trasplante como ya definieron Nicholson y otros autores mencionados.

El hecho de que IL- 6 pueda considerarse un factor digamos, “de buen pronóstico” o que el estado inflamatorio exacerbado facilite el buen funcionamiento del injerto, podría explicarse porque en el proceso de muerte, la respuesta del organismo se traduce en un mantenimiento de las funciones y de la vitalidad de los órganos. Hasta la fecha, sólo encontramos un estudio realizado en donantes no controlados que describa la asociación del perfil inflamatorio del donante con los resultados del injerto. El trabajo de López Farré obtiene resultados en la misma línea, pues se relacionan niveles elevados de IL- 6 con una mayor recuperación de la función renal tras el trasplante⁷⁰. La muestra tomada en el trabajo comentado se corresponde con el WIT. Sin embargo, nuestros resultados muestran evidencia también en relación con la ECMO.

La influencia de la bomba en la generación de radicales libres y la activación de la cascada inflamatoria se ha observado en pacientes sometidos a Bypass cardiopulmonar durante cirugía cardíaca⁷¹. El trabajo de Halter demostró un aumento de IL-10 e IL- 6 en función del tiempo de bomba, asociando además IL- 6 con disfunción pulmonar. En nuestra muestra sin embargo, además de no haber relación entre el aumento de IL- 6 y el tiempo de ECMO, observamos que niveles más elevados de IL- 6 postECMO se asocian a menor estancia hospitalaria y a menor SCr a los 30 días del trasplante. A priori podrían entenderse como resultados contradictorios, con valor de buen y mal pronóstico para IL- 6. Sin embargo, en cirugía cardíaca, hablamos de pacientes vivos, previamente sanos, sometidos a un insulto partiendo de una hemodinámica óptima. En caso de los donantes se refiere a pacientes en situación de parada cardíaca previa gasto cardíaco previa a la perfusión en bomba.

En el 70% de los casos los valores registrados de IL- 10 tras WIT fueron de 0, es decir, el paciente fallecido pierde la práctica totalidad de su potencial antiinflamatorio. Esto explica que no haya resultados significativos en valores absolutos de IL-10. Sin embargo, la variación de IL- 10 pre y postbomba (Δ donante) mantiene relación inversa tanto con la creatinina al mes como con la estancia hospitalaria. De ello se deduce que la capacidad durante la reperfusión en bomba de recuperar capacidad antiinflamatoria y aumentar los niveles de IL 10 podría predecir mejores resultados perioperatorios. Halter demostró también aumento de IL- 10 durante el periodo de ECMO sin que ello comportase un peor pronóstico.

Estos datos nos llevan nuevamente a cuestionar si esta generación de IL- 10 se consigue gracias a la ECMO o si más bien aquellos donantes con capacidad antiinflamatoria tras la reperfusión serán los que donarán riñones con mejor resultados posteriores. En apoyo a esta hipótesis, el aumento de IL- 10 no varió en relación al tiempo, de lo que se podría deducir que la mayor o menor generación de IL- 10 depende sobre todo de la situación sistémica pre-reperfusión o pre-circulación extracorpórea y no del tiempo de tratamiento o de la ECMO en sí.

Finalmente, el análisis del Ratio IL- 6/IL- 10 ha de hacerse con cuidado, ya que valores de 0 en la mayoría de mediciones de IL 10 durante la visita 1 van a derivar en Ratios infinitos, hecho que dispara la estadística obtenida.

Aun teniendo en cuenta este dato, sí pueden extrapolarse que un desequilibrio de la balanza hacia el brazo inflamatorio tras WIT deriva en menos días de descenso de creatinina, menor SCr 30 y menor estancia hospitalaria. Cabría plantearse si el aumento del ratio no podría deberse más bien al aumento de IL -6 que al descenso de IL- 10.

Esta hipótesis sin embargo pierde fuerza al no observar relación del delta de IL- 6 con ninguno de los parámetros de morbilidad del injerto.

En resumen, se podrían deducir que:

-El estado inflamatorio exacerbado supone un signo de vida en el donante y repercute en la funcionalidad posterior del injerto.

-La medición de cifras elevadas de IL- 6 a la llegada del donante al hospital y tras el tiempo de bomba, predicen mejores resultados en cuanto a severidad del DFG, y se consideran factores pronósticos independientes, en los días de descenso de SCr.

-La antiinflamación medida a través de IL- 10 disminuye en relación con la isquemia y su duración. En la mayor parte de los donantes, la IL -10 al llegar a la canulación llega a 0.

-La capacidad para generar IL- 10 durante el CPBT podría definir el posterior comportamiento del injerto, y se encuentra correlación de la misma con la estancia hospitalaria. Sin embargo, en los modelos predictivos,, las mediciones de IL- 10 no se asociaron de forma significativa a dicha estancia.

-El Ratio IL- 6/IL- 10, confirma que el desequilibrio de la balanza hacia el lado inflamatorio se correlaciona con mejor función del injerto en el postoperatorio. Se confirma que la no generación de IL- 10 durante el periodo de bomba tendrá un impacto deletéreo sobre la función posterior del injerto.

Estrés oxidativo durante el proceso.

El grupo de Maastricht analiza el hierro redox activado en el líquido de perfusión de máquinas pulsátil. Se determina en cDCD, uDCD y DBD, y si bien el grupo de donantes tipo II difiere del nuestro en cuanto a los tiempos de isquemia y la utilización de

ECMO, se encuentra un aumento de la oxidación y de la capacidad antioxidante a través de la liberación de hierro redox activado en relación con los tiempos de isquemia⁷².

En cuanto al papel la capacidad antioxidante y la correcta interpretación del dato, amerita aclarar si se trata de un indicador indirecto de generación de radicales libres en fase de reperfusión, o bien traduce una respuesta mejor del organismo ante el insulto isquémico. Dohi et al, lo estudiaron durante la parada cardíaca y en relación con el síndrome postparada en pacientes con CPR recuperada. En estos pacientes el potencial antioxidante asciende de forma paralela al nivel de radicales libres durante la fase de reperfusión, sugiriendo su papel como indicador indirecto de la generación de radicales libres⁷³. Sin embargo otros trabajos describen disminuciones drásticas del potencial antioxidante a mayor periodo de isquemia, lo que iría en contra de la tesis anteriormente expuesta.

El comportamiento antioxidante en nuestra muestra describe un proceso complejo: en la muestra tomada al finalizar el WIT (visita 1) la correlación inversa con el tiempo de CPR sin BLS, induce a pensar que una mayor severidad de la isquemia comporta una pérdida del potencial antioxidante. Esta pérdida se observa también en relación a WIT, pero sólo en muestras tomadas con mayor decalaje temporal (en la visita 2), concluyendo que la pérdida de antioxidante no es inmediata aunque sí precoz.

El efecto de la ECMO tiene influencia decisiva sobre este proceso, ya que facilita la regeneración del potencial antioxidante, que aumenta conforme a sus tiempos. Esta interpretación sin embargo tiene una limitación importante: el suero medido durante la visita 2 incluye solución de preservación, rica en substratos antioxidantes entre otros, que ha demostrado influir en otros estudios de estrés oxidativo en trasplantes⁷².

Una vez aproximados al comportamiento de la oxidación durante el proceso de isquemia pretrasplante, cabe plantearnos su influencia sobre el injerto posterior. Ya comentado, limitados por el tamaño muestral, no hemos demostrado relación de los parámetros de antioxidante en el donante con DGF, PNF o rechazo agudo.

La severidad del DGF sí arroja datos significativos. Las cifras de SCr del seguimiento a 2 y 3 meses se correlacionan con el antioxidante tras WIT. Este resultado va en la misma línea que lo referente al perfil inflamatorio que puede considerarse medidor indirecto del estrés oxidativo. Sugieren que una mayor capacidad antioxidante se traduce en permanencia de la capacidad orgánica de respuesta a la hipoxia, y por tanto a “vitalidad”.

Es importante sin embargo tener en cuenta que según el modelo predictivo expuesto, el antioxidante no es un marcador independiente capaz de predecir la SCr a los 2 y 3 meses. De hecho, ninguno de los parámetros medidos en el modelo lo es.

Análisis de marcadores convencionales

Como objetivo secundario del estudio, se analizaron parámetros de perfusión (LDH y AST) y parámetros inflamatorios convencionales (PCT y PCR) que pudieran guardar relación con el proceso de donación.

Con respecto a los marcadores de perfusión, la literatura señala a AST como marcador más sensible a la isquemia⁷⁴. Sin embargo, los datos recogidos son poco congruentes. El único dato significativo es una correlación inversa con los minutos de

CA sin ALS, que en nuestra serie varían de 0 a 30 minutos. El WIT dentro de los límites establecidos, no parece influir sin embargo en la modificación de valores de AST. Resulta difícil explicar que un marcador de hipoperfusión disminuya en relación con el tiempo de parada cardíaca, y se trata de un dato que no concuerda con otros trabajos, en los que se demuestra aumento de AST en relación con aumento precoz (en los primeros 30 minutos de reperfusión) de los tiempos de isquemia entre 15 y 120 minutos⁷⁴.

Teniendo en cuenta la precocidad con que este marcador asciende a su pico máximo, podría confundir que el momento de toma de muestras en donantes con menores tiempos de parada cardíaca es más temprano, pudiendo coincidir con el pico de AST. No obstante, se precisaría un mayor tamaño muestral para definir este hecho, no apoyado por el resto de la literatura revisada.

En el caso de LDH, el tiempo de CA sin ALS también es crucial, pero en este caso lo que lleva es a menor Δ LDH durante la ECMO, posiblemente porque los valores de la visita 1, son más elevados debido a la isquemia más prolongada y los de la visita 2 se mantienen constantes. No obstante, la medición de LDH no se erige como marcador fiable en contexto de CA, pues sus valores dependen en gran medida de la hemólisis y sus límites sobrepasan con creces los límites fisiológicos establecidos en los laboratorios que la procesan. Esto hace que en un hospital convencional se obtengan resultados confusos con interferencias en la correcta medición.

Marcadores de inflamación comunes en la práctica clínica tales como la PCR presentan una dinámica similar a la seguida por IL-10, que parece “consumirse” con mayores tiempos de isquemia. Estos valores disminuidos de PCR en fases pretrasplante se asociará a cifras de SCr mayores al alta, y en consecuencia, peor función del injerto.

De nuevo, el estado inflamatorio se consideraría un factor de buen pronóstico, similar a lo ocurrido con IL-6. Sin embargo, PCR no predice otros factores de mayor relevancia clínica, tales como número de diálisis o días en descenso de SCr.

En nuestro estudio hemos querido incluir también la PCT por sus carácter inflamatorio, que si bien se utiliza en la práctica clínica fundamentalmente en el seguimiento de procesos infecciosos ha demostrado estar aumentada también en otros procesos inflamatorios como la pancreatitis y la isquemia intestinal ⁷⁵.

El CPBT, parece influir en el Δ PCT: mayores CPTB limitan el ascenso progresivo de PCT tras la CPR. Sin embargo, los valores de PCT medidos estuvieron durante esta fase siempre por debajo de los límites inferiores marcados por el laboratorio con fluctuaciones mínimas y con varios casos en los que la medición no fue posible. Por motivos de practicidad clínica y de forma similar a lo sucedido con LDH, parece un marcador poco idóneo para definir este proceso.

En resumen, los marcadores convencionales con mayor en este proceso parecen ser AST y PCR. Su relación con el proceso de isquemia sin embargo arroja resultados contradictorios.

A la hora de relacionar los datos de PCR y AST con la funcionalidad del injerto encontramos significación siempre referida a la SCr al alta del paciente, que como ya hemos comentado es el parámetro más influido por otras complicaciones del injerto, como el número de diálisis previas, la estancia hospitalaria o los días en descender la

creatinina. Por ello, la capacidad predictiva de estos marcadores convencionales parece inconsistente y poco convincente para aplicar en el día a día.

Capítulo II: Perfil del receptor

Inflamación y oxidación en el receptor

A diferencia de lo que ocurre en donantes no controlados, la dinámica inflamatoria en el receptor está más detallada en la literatura⁶⁶. Una de las razones fundamentales es la posibilidad de modular la respuesta inflamatoria en el receptor antes y después del trasplante⁷⁶, en una búsqueda de reducir las tasas de rechazo agudo y crónico y aumentar la supervivencia del injerto.

En relación con lo previo, se ha objetivado un aumento del estrés oxidativo y el estado proinflamatorio en enfermos renales crónicos. Esta situación se revierte progresivamente al recibir un trasplante, siendo esta progresión más lenta en el caso de DCD con respecto a los trasplantes de donante vivo⁷⁷. A este hecho se le atribuye como causa la lesión por reperfusión.

Nuestro estudio cuenta con importantes limitaciones en el estudio del receptor, y de hecho no forma parte del objetivo primario del trabajo. No se dispone de una muestra basal del receptor, por lo que su estado inflamatorio pretrasplante, clave en el seguimiento del proceso como ya hemos comentado, no se conoce. Por otro lado, las pautas de inmunosupresores no son uniformes en todos los casos recogidos.

Siendo conscientes de ello, en el análisis de correlaciones entre perfil inflamatorio del receptor e isquemia, se ha dado mayor importancia al Δ Receptor: la variación entre la muestra recogida inmediatamente tras el trasplante y la recogida a las 24 horas. No

obstante, los datos de valores absolutos han de ser tenidos en cuenta para interpretar los datos de Δ Receptor.

En este sentido, se observa una correlación directa de WIT con el aumento del Ratio IL- 6/IL- 10, entendiendo que a las 24 horas del trasplante, el receptor sufriría un incremento inflamatorio si el injerto fue sometido a mayor WIT durante el proceso de donación. Ello se explica según nuestros datos, porque los receptores cuyos injertos sufrieron mayores WIT, inicialmente presentan ratios más bajos, o estados “menos inflamados” (en la visita 4), pero la compensación por parte del organismo hace que en 24 horas la respuesta inflamatoria tenga un mayor impacto que en aquellos injertos “más inflamados” de inicio.

Pese a que existen multitud de factores de confusión en el análisis de receptores, como la dosis variable de inmunosupresor, se observa que los riñones con isquemias más cortas van a desencadenar respuestas inflamatorias mayores tanto en donante como en receptor.

Analizando IL- 6 e IL- 10 por separado no se encuentra correlación alguna, lo que impide saber si se trata de un aumento del estado inflamatorio puro o de una falta de compensación antiinflamatoria.

De cara a la funcionalidad del injerto, los datos recogidos van acorde con la literatura citada, describiendo un aumento de IL 6 y del ratio en relación con mayores cifras de SCr al alta. Asimismo, se observa que aquellos receptores con producción menor de IL 10 a las 24 horas del trasplante presentan un peor SCr al mes y a los dos meses.

Existe como dato poco coherente con lo previo, una correlación inversa de los valores de IL- 6 a las 24 horas con la estancia hospitalaria. De ello podría deducirse que una mayor inflamación en el receptor influiría en que la estancia hospitalaria fuera menor. Esto es discordante con la literatura que apoya que la inflamación mantenida en el receptor se relaciona con peor función del injerto. Sin embargo, la estancia hospitalaria depende de multitud de factores que se escapan del objeto de este estudio, como complicaciones mecánicas del injerto o infecciones, en las que una menor inmunosupresión podría por ejemplo tener un papel protector.

Marcadores convencionales medidos en el receptor

LDH y AST, asociada en la práctica clínica habitual con la lesión por reperfusión, confirma su valor clínico en este ámbito, encontrándose aumentada en aquellos receptores cuyos injertos se sometieron a tiempos de CA sin BLS más largos, lo que implicaría como decimos una lesión por reperfusión más importante.

En cuanto a función del injerto, llama la atención que ninguno de los marcadores de perfusión se relacionó con la morbilidad perioperatoria estudiada. Sin embargo, entre los marcadores de inflamación, tanto PCT como PCR tomado a las 24 horas del implante, presentan correlaciones directas con la SCr a los 30 días. Este hecho da soporte al evento descrito previamente en el que un estado proinflamatorio exacerbado pasadas las primeras horas de la reperfusión podría influir sobre el desarrollo del injerto posteriormente, si bien es cierto que esta correlación no se mantiene con la creatinina a los 60 ni a los 90 días.

Capítulo III: Líquido de perfusión en máquina pulsátil

La medición de marcadores en líquido de perfusión ha demostrado tener validez a la hora de evaluar la viabilidad del injerto. Así, biomarcadores como NGAL o IL 18 se han asociado a peor función del injerto en DBD.

En nuestro trabajo, el estudio del líquido de perfusión no forma parte de los objetivos principales por dos motivos: el análisis se realiza durante la fase de isquemia fría. En estos momentos, ya se habría procedido a la extracción y se habrían seleccionado posibles receptores, ya que se trata de una fase más avanzada que la explicada en el donante. Por otro lado, en nuestro centro, el uso de máquinas pulsátiles se encuentra entorno al 20-30%, siendo el resto riñones preservados en hipotermia, por lo que la extracción de muestra no es posible. Así pues, contamos con un tamaño muestral insuficiente como para extraer conclusiones.

No obstante, en los casos analizados existe un dato interesante al correlacionar IL- 6 y número de diálisis, saliendo correlación inversa significativa. Una vez más, estados exacerbados de inflamación a expensas de IL 6 en el injerto previo a reperfusión, se correlacionan con menos sesiones de diálisis en el postoperatorio inmediato. Si bien el análisis de marcadores en líquido de reperfusión en esta limitada muestra no permite extraer ninguna conclusión de cara al manejo en esta fase, este dato aporta solidez a los datos encontrados previamente en el donante.

CONCLUSIONES

1. El estado inflamatorio exacerbado supone un signo de vida en el donante y repercute en la funcionalidad posterior del órgano.
2. El consumo de interleukinas con propiedades antiinflamatorias durante el proceso empeora con la duración del insulto isquémico.
3. La medición de interleukinas de carácter proinflamatorio durante la fase pre-trasplante podría servir como predictor para evaluar la severidad del DGF. Tanto el Ratio IL- 6/IL- 10 como la medición en líquido de perfusión durante el CIT, confirman que el desequilibrio de la balanza hacia el lado inflamatorio se correlaciona con mejor función del injerto en el postoperatorio.
4. La IL- 6 medida en el donante podría llegar a predecir en un 63% por sí misma los DDSCr.
5. La capacidad para regenerar potencial antiinflamatorio tras WIT podría definir el posterior comportamiento del injerto mediante la medición de IL- 10. Sin embargo este dato no se pudo confirmar en los modelos predictivos.
6. El potencial antioxidante sigue un curso paralelo a la actividad inflamatoria, si bien se correlaciona peor con los eventos estudiados.
7. El análisis de marcadores convencionales no es suficiente para predecir la función posterior del órgano trasplantado.

8. El comportamiento inflamatorio del receptor es un proceso complejo dependiente de variables que sobrepasan el objeto del estudio. La necesidad de una muestra basal del estado inflamatorio del receptor aportaría datos clave para entender el proceso.
9. Aun con limitaciones, este trabajo podría ser un punto de partida para definir la respuesta inflamatoria en un grupo de donantes cada vez más representativo en nuestro país. Asimismo, la medición protocolizada de interleukinas podría tener aplicación clínica jugando un papel predictor de la viabilidad del órgano a trasplantar.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación más destacable del trabajo reside en el tamaño muestral. Pese a que algunas de las conclusiones más relevantes han precisado escasa N para su significación, es necesario un estudio con mayor número de donantes incluidos para definir el papel de la inflamación con mayor precisión, en un grupo de donantes sobre los que no existe literatura suficiente.

Con respecto al análisis de marcadores convencionales, dado que está diseñado para pacientes vivos, la valoración de los mismos en situaciones de parada cardiaca producen valores no siempre reproducibles por parte del laboratorio. Tal es el caso del lactato, que aun siendo un importante marcador de hipoperfusión no ha sido incluido en el estudio por tener como valor techo 15 mmol/L. Los valores de lactacidemia en el donante con frecuencia superan este umbral.

En el estudio del receptor sería interesante contar con una muestra basal pretrasplante para valorar el impacto inflamatorio de la reperfusión. Sin embargo, el estudio pormenorizado de la reacción inflamatoria del receptor sobrepasa las capacidades del trabajo.

En cuanto al análisis del líquido de preservación durante el CIT, sería preciso obtener muestra eficaz también en aquellos órganos sometidos a hipotermia convencional para obtener una muestra representativa de la población estudiada.

Finalmente, después de este estudio, cabe plantearse ampliar la medición inflamatoria con interleukinas que han demostrado tener importancia en la evolución del trasplante renal en DBD, tales como la IL- 18.

ANEXO 1

ASENTIMIENTO FAMILIAR

D/D^a _____

con nº D.N.I. _____ como _____ del difunto

D/D^a _____

DECLARO: que en mi conocimiento no había expresado en vida oposición para la extracción de sus órganos y tejidos después de su fallecimiento, y su posterior trasplante en los pacientes adecuados. En el supuesto de que alguno de los órganos y/o tejidos no fuesen válidos para el trasplante, se destinarían a estudios de investigación relacionados con la donación y el trasplante de órganos y tejidos.

En Madrid, a ____ de _____ de 200__

Firma

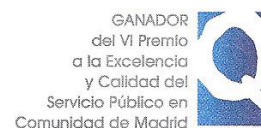
ANEXO 2



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Coordinación de Trasplantes



HOJA INFORMATIVA

Título del estudio: **LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN DONANTES A CORAZÓN PARADO. IMPACTO SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL.**

INTRODUCCIÓN

Los riñones procedentes de donantes a corazón parado han constituido durante los últimos años una oportunidad para muchos pacientes que esperan ser trasplantados. La función a largo plazo de dichos órganos es equiparable a los riñones procedentes de otro tipo de donantes y los resultados hasta el momento son satisfactorios.

No obstante, se trata de un proceso complejo en el que tienen lugar multitud de cambios biológicos tanto en donante como en receptor. Por este motivo, es importante insistir en el estudio de estos mecanismos biológicos con objeto de mejorar en la medida de lo posible la calidad del trasplante.

OBJETIVO

Analizar en muestras de sangre las reacciones de isquemia-reperfusión durante el trasplante, que son procesos químicos que tienen lugar en donantes y receptores y que podrían influir en la función renal del paciente a posteriori.

PROCEDIMIENTO

Para identificar la presencia de diferentes marcadores o componentes del plasma del participante, se extraerá una muestra de sangre en dos ocasiones dentro de las primeras 48 horas posteriores a la intervención quirúrgica. Las extracciones se llevan a cabo a la vez que analíticas de rutina, por lo que no será necesario realizar punciones extra para tal cometido.

Dado que el objetivo del estudio se basa en observar reacciones que tienen lugar durante el procedimiento normal, el hecho de participar en el mismo no conlleva cambios en la selección de receptores, ni en el proceso quirúrgico, ni en ningún tipo de tratamiento o atención que usted reciba en relación con el trasplante.

CONFIDENCIALIDAD DE DATOS CLÍNICOS

Los datos relacionados con la situación clínica de los participantes serán manejados con estricta confidencialidad, acorde a lo dispuesto en la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Dada la participación voluntaria, el paciente puede retirarse del estudio:

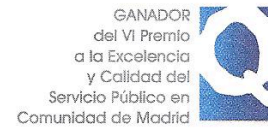
1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.



Hospital Clínico San Carlos



Coordinación de Trasplantes



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN DONANTES A CORAZÓN PARADO. IMPACTO SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

D/ Dña o en su defecto D / Dña..... en representación de D /Dña....., receptor de trasplante renal el día .../.../.....

Tras hablar con el Dr /Dra..... autorizo a la Coordinación de Trasplantes a que me realicen extracciones de sangre periférica para determinación de biomarcadores con el objetivo y procedimientos presentados en la hoja informativa.

Confirmando que he leído dicha hoja informativa y entendido los motivos e implicaciones del estudio.

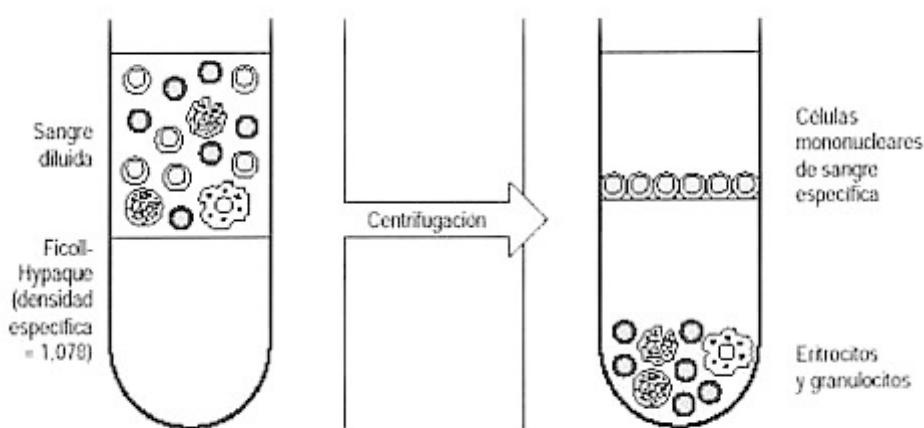
Entiendo que mi participación es voluntaria y que podré retirarme en cualquier momento, acorde a lo dispuesto en la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, pudiendo ejercer en cualquier momento los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición previsto por dicha Ley.

Me consta que la participación en este estudio no implicará cambios en la atención sanitaria que reciba.

ANEXO 3

AISLAMIENTO DE CÉLULAS MONONUCLEADAS Y PLASMA

1. La obtención de células mononucleares se llevará a cabo a partir de una muestra de aprox 10 mL de sangre periférica obtenida en tubos de tapón morado que llevan EDTA k3 como anticoagulante.
2. El aislamiento de las células mononucleares se basa en una centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll.
 1. En un tubo cónico de 15 mL se deposita el Ficoll unos 3 o 4 ml de ficoll.
 2. Después se añade lentamente la sangre, dejando resbalar 'esta por las paredes del tubo y teniendo especial cuidado de no romper el gradiente de densidad.
3. Los tubos se centrifugarán a 1750 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente sin freno (slow). Tras la centrifugación se observa en la parte superior del tubo una fase que corresponde al plasma. Por debajo aparece una nube blanca que corresponde a las células mononucleares. A continuación aparece la banda del Ficoll y por último una fase roja donde se encuentran los glóbulos rojos y los granulocitos.



4. Podemos coger directamente el plasma de la parte superior con una pipeta pasteur, y alícuotarlo en eppendorfs que posteriormente se congelan.

5. Se coge con una pipeta pasteur la nube de células mononucleares.

La nube de células mononucleares se deposita en un eppendorf de 1,5 ml. Se centrifuga a 2500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente (con freno) y se elimina el sobrenadante o parte superior líquida del eppendorf.

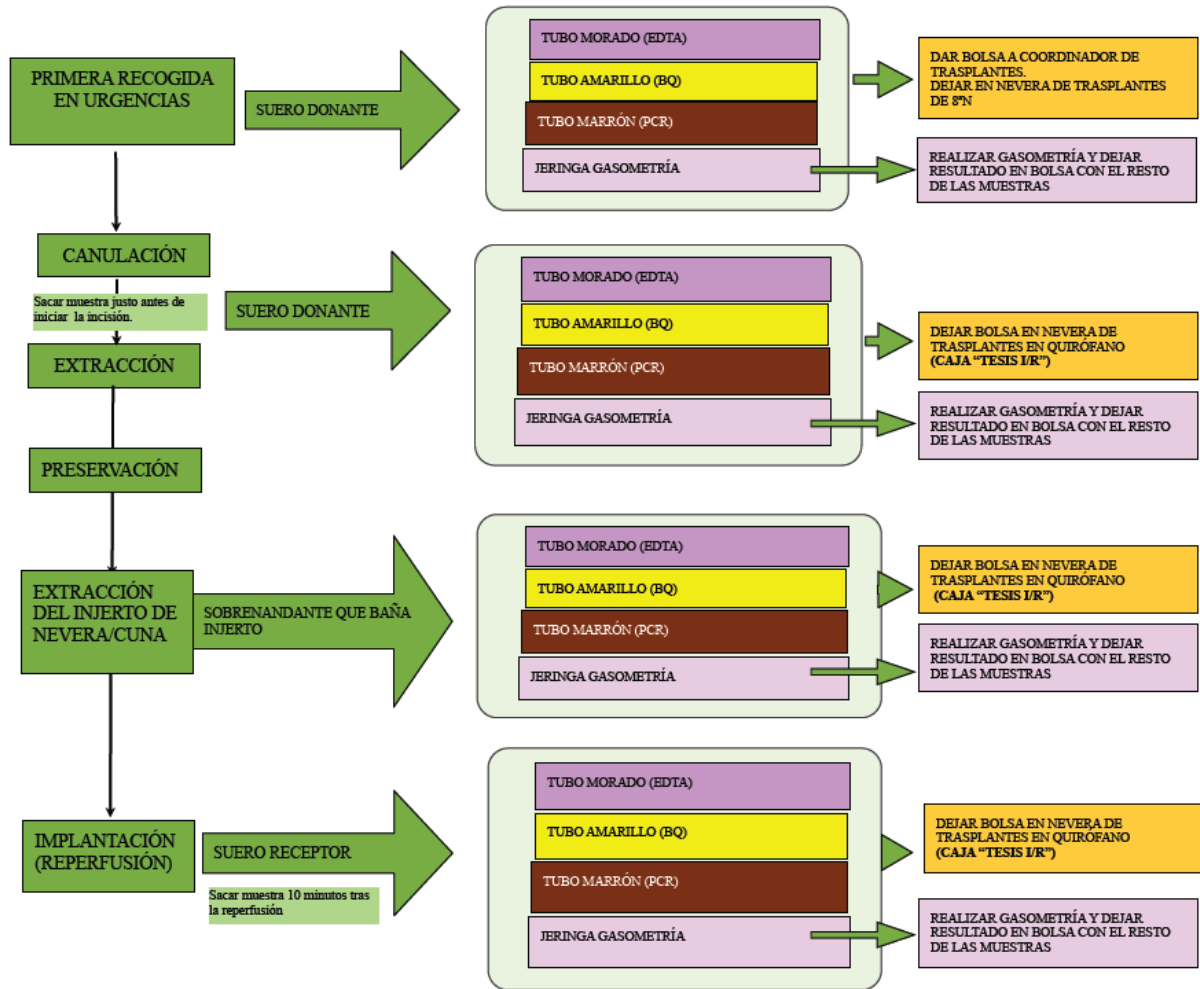
6. Posteriormente, en ese eppendorf donde tenemos precipitados las células mononucleares (pellet) se añade un 1 ml de suero fisiológico y se centrifuga otra vez a 2500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente (con freno).

7. Tras la centrifugación se descarta el sobrenadante y se guarda el pellet. El pellet obtenido serán nuestras células mononucleares. Estas muestras son guardadas y almacenadas a -20°C .

ESQUEMA RESUMEN



ANEXO 4



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- ALS:** Soporte vital avanzado (del inglés, Advanced Life Support)
- Antiox:** Capacidad total antioxidante
- AST:** Aspartato aminotransferasa
- ATP:** Adenosin trifosfato
- BLS:** Soporte vital básico (del inglés, Basic Life Support)
- CA:** Parada cardiaca (del inglés, Cardiac Arrest)
- CC:** Coeficiente de correlación
- CIT:** Tiempo máximo de isquemia fría (del inglés, Cold Ischemia Time)
- CPBT:** Tiempo máximo de bomba de circulación extracorpórea (del inglés, Cardiopulmonar Bypass Time)
- DBD:** Donación tras muerte encefálica (del inglés, Donation after Brain Death)
- DCD:** Donación tras muerte cardiaca (del inglés, Donation after Cardiac Death)
- uDCD:** Donación tras muerte cardiaca no controlada (del inglés uncontrolled Donation after Cardiac Death)
- cDCD:** Donación tras muerte cardiaca controlada (del inglés controlled Donation after Cardiac Death)
- DDSCr:** Días necesarios para descenso de creatinina sérica
- DGF:** Retraso en la función del injerto (del inglés, Delay Graft Function)
- DL:** Dislipemia
- DM:** Diabetes Mellitus
- ECD:** Donante de criterios expandidos (del inglés Extended Criteria Donor)
- ECMO:** Oxigenación por membrana extracorpórea (del inglés, Extracorporeal Membrane Oxigenation)
- HTA:** Hipertensión Arterial
- IL-6:** Interleukina 6
- IL-10:** Interleukina 10
- IRI:** Lesión isquemia- reperusión (del inglés, Ischemia Reperfusion Injury)
- LDH:** Lactato Deshidrogenasa
- ND:** Número de diálisis
- ONT:** Organización Nacional de Trasplantes
- PCR:** Proteína C Reactiva
- PCT:** Procalcitonina
- PNF:** Disfunción primaria del injerto (del inglés, Primary Nonfunction)
- RIC:** Raingo Intercuartílico
- SCr:** Creatinina Sérica
- SD:** Desviación Estándar (del inglés, Standard Deviation)
- WIT:** Tiempo máximo de isquemia caliente (del inglés, Warm Ischemia Time)

- 1 De Vita MA, Snyder JV, Genvik A. *History of organ donation by patients with cardiac death.* *Kennedy Inst Ethics J* 1993; 3: 113-29
- 2 Cypel, Marcelo, and Shaf Keshavjee. "Expanding Lung Donation: The Use of Uncontrolled Non-Heart Beating Donors." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 43, no. 2 (February 2013): 419–20. doi:10.1093/ejcts/ezs461. (pendiente)
- 3 Munguía-Canales, Daniel Alejandro, José Luis Campo-Cañaveral de la Cruz, Silvana Crowley-Carrasco, David Lazo-Pérez, Lidia Macías-Sotuela, and Andrés Varela-de Ugarte. "Lung Transplantation with Uncontrolled Non-Heart-Beating Donor. Review." *Cirugia Y Cirujanos* 80, no. 1 (February 2012): 86–91. (pendiente)
- 4 García-Valdecasas Salgado, J. C. "Non Beating Heart Donors as a Possible Source for Liver Transplantation." *Acta Chirurgica Belgica* 100, no. 6 (December 2000): 268–71. (pendiente)
- 5 Wang, C.-C., S.-H. Wang, C.-C. Lin, Y.-W. Liu, C.-C. Yong, C.-H. Yang, K.-C. Huang, et al. "Liver Transplantation from an Uncontrolled Non-Heart-Beating Donor Maintained on Extracorporeal Membrane Oxygenation." *Transplantation Proceedings* 37, no. 10 (December 2005): 4331–33. doi:10.1016/j.transproceed.2005.11.013.
- 6 Surgeon Rodney, Disgraced. "Consent Needed for Organ Retention, BMA Says," n.d.
- 7 Neyrinck, Arne, Dirk Van Raemdonck, and Diethard Monbaliu. "Donation after Circulatory Death: Current Status." *Current Opinion in Anaesthesiology* 26, no. 3 (June 2013): 382–90. doi:10.1097/ACO.0b013e328360dc87.
- 8 Domínguez-Gil, Beatriz, Bernadette Haase-Kromwijk, Hendrik Van Leiden, James Neuberger, Leen Coene, Philippe Morel, Antoine Corinne, et al. "Current Situation of Donation after Circulatory Death in European Countries: Donation after Circulatory Death in the Council of Europe." *Transplant International* 24, no. 7 (July 2011): 676–86. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x.
- 9 International figures on donation and transplantation 2013. Council of Europe. Newsletter Transplant 2014; 19 (1).
- 10 Portolés Pérez, J., O. Lafuente, B. Sánchez-Sobrino, M. J. Pérez Sáez, A. Fernández García, F. Llamas, P. López-Sánchez, et al. "Kidney Transplantation with Organs from Donors after Circulatory Death Type 3: A Prospective Multicentric Spanish Study (GEODAS 3)." *Transplantation Proceedings* 47, no. 1 (February 2015): 27–29. doi:10.1016/j.transproceed.2014.12.008.
- 11 Miñambres, E., B. Suberviola, C. Guerra, N. Lavid, M. Lassalle, A. González-Castro, and M.A. Ballesteros. "Experiencia de un programa de donación en asistolia Maastricht II en una ciudad de pequeño tamaño: resultados preliminares." *Medicina Intensiva* 39, no. 7 (October 2015): 433–41. doi:10.1016/j.medin.2014.09.007.
- 12 Siedlecki, A., W. Irish, and D. C. Brennan. "Delayed Graft Function in the Kidney Transplant: Delayed Graft Function in the Kidney Transplant." *American Journal of Transplantation* 11, no. 11 (November 2011): 2279–96. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x.
- 13 Nicholson, Michael L., Matthew S. Metcalfe, Steven A. White, Julian R. Waller, Tahir M. Doughman, Terry Horsburgh, John Feehally, Susan J. Carr, and Peter S. Veitch. "A Comparison of the Results of Renal Transplantation from Non-heart-Beating, Conventional Cadaveric, and Living Donors." *Kidney International* 58, no. 6 (2000): 2585–91

- 14 Morrissey, Paul E., and Anthony P. Monaco. "Donation after Circulatory Death: Current Practices, Ongoing Challenges, and Potential Improvements." *Transplantation* 97, no. 3 (February 15, 2014): 258–64. doi:10.1097/01.TP.0000437178.48174.db
- 15 Hoogland, E. R. P., M.G.J. Snoeijs, B. Winkens, M. H. L. Christaans, and L. W. E. van Heurn. "Kidney Transplantation from Donors after Cardiac Death: Uncontrolled versus Controlled Donation: Kidney Transplantation from Donors after Cardiac Death." *American Journal of Transplantation* 11, no. 7 (July 2011): 1427–34. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03562.x.
- 16 *Kidney Transplantation Following Cardiocirculatory Death: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines*. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195751/>.
- 17 Summers, Dominic M, Rachel J Johnson, Joanne Allen, Susan V Fuggle, David Collett, Christopher J Watson, and J Andrew Bradley. "Analysis of Factors That Affect Outcome after Transplantation of Kidneys Donated after Cardiac Death in the UK: A Cohort Study." *The Lancet* 376, no. 9749 (October 2010): 1303–11. doi:10.1016/S0140-6736(10)60827-6.
- 18 Peeters, Patrick, Wim Terryn, Raymond Vanholder, and Norbert Lameire. "Delayed Graft Function in Renal Transplantation." *Current Opinion in Critical Care* 10, no. 6 (December 2004): 489–98.
- 19 Wadei, Hani M., Michael G. Heckman, Bhupendra Rawal, C. Burcin Taner, Waleed Farahat, Laila Nur, Martin L. Mai, Mary Prendergast, and Thomas A. Gonwa. "Comparison of Kidney Function Between Donation After Cardiac Death and Donation After Brain Death Kidney Transplantation." *Transplantation Journal* 96, no. 3 (August 2013): 274–81. doi:10.1097/TP.0b013e31829807d1.
- 20 Evenson, Amy R. "Utilization of Kidneys from Donation after Circulatory Determination of Death." *Current Opinion in Organ Transplantation* 16, no. 4 (August 2011): 385–89. doi:10.1097/MOT.0b013e328348b439
- 21 Sert, I., H. Colak, C. Tugmen, S. M. Dogan, C. Karaca, and others. "The Effect of Cold Ischemia Time on Delayed Graft Function and Acute Rejection in Kidney Transplantation." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 25, no. 5 (2014): 960.
- 22 Singh, Rajinder P., Alan C. Farney, Jeffrey Rogers, Jack Zuckerman, Amber Reeves-Daniel, Erica Hartmann, Samy Iskandar, Patricia Adams, and Robert J. Stratta. "Kidney Transplantation from Donation after Cardiac Death Donors: Lack of Impact of Delayed Graft Function on Post-Transplant Outcomes: No Impact of DGF in DCD Kidneys." *Clinical Transplantation* 25, no. 2 (March 2011): 255–64. doi:10.1111/j.
- 23 Monsieurs, Koenraad G., Jerry P. Nolan, Leo L. Bossaert, Robert Greif, Ian K. Maconochie, Nikolaos I. Nikolaou, Gavin D. Perkins, et al. "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015." *Resuscitation* 95 (October 2015): 1–80. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.038.
- 24 Laskowski, Igor A., Johann Pratschke, Marcus M. Wilhelm, Martin Gasser, Dustin Paz, Wayne W. Hancock, and Nicholas L. Tilney. "Early and Late Injury to Renal Transplants from Non-heart-Beating donors¹." *Transplantation* 73, no. 9 (2002): 1468–74.
- 25 Hosgood, Sarah A., Atul Bagul, Bin Yang, and Michael L. Nicholson. "The Relative Effects of Warm and Cold Ischemic Injury in an Experimental Model of Nonheartbeating Donor Kidneys." *Transplantation* 85, no. 1 (January 15, 2008): 88–92. doi:10.1097/01.tp.0000296055.76452.1b.
- 26 Cavaillé-Coll, M., S. Bala, E. Velidedeoglu, A. Hernandez, P. Archdeacon, G. Gonzalez, C. Neuland, J. Meyer, and R. Albrecht. "Summary of FDA Workshop on Ischemia Reperfusion Injury in Kidney Transplantation." *American Journal of Transplantation* 13, no. 5 (2013): 1134–48.

- 27 Yoshida, J., K. S. Ozaki, M. A. Nalesnik, S. Ueki, M. Castillo-Rama, G. Faleo, M. Ezzelarab, et al. "Ex Vivo Application of Carbon Monoxide in UW Solution Prevents Transplant-Induced Renal Ischemia/reperfusion Injury in Pigs." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10, no. 4 (April 2010): 763–72. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03040.x.
- 28 Chatauret, Nicolas, Raphael Thuillier, and Thierry Hauet. "Preservation Strategies to Reduce Ischemic Injury in Kidney Transplantation: Pharmacological and Genetic Approaches." *Current Opinion in Organ Transplantation* 16, no. 2 (April 2011): 180–87. doi:10.1097/MOT.0b013e3283446b1d.
- 29 Snoeijs, Maarten G. J., L. W. Ernest van Heurn, and Wim A. Buurman. "Biological Modulation of Renal Ischemia-Reperfusion Injury." *Current Opinion in Organ Transplantation* 15, no. 2 (April 2010): 190–99. doi:10.1097/MOT.0b013e32833593eb.
- 30 Lehtonen, S. R., E. I. Taskinen, and H. M. Isoniemi. "Histopathological Findings in Renal Allografts at Time of Transplantation and Correlation with Onset of Graft Function." *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica* 107, no. 10 (October 1999): 945–50.
- 31 Lisik, W., G. Gontarczyk, M. Kosieradzki, B. Lagiewska, M. Pacholczyk, L. Adadyński, A. Kobryń, et al. "Intraoperative Blood Flow Measurements in Organ Allografts Can Predict Postoperative Function." *Transplantation Proceedings* 39, no. 2 (March 2007): 371–72. doi:10.1016/j.transproceed.2007.01.046.
- 32 Kwon, O., S.-M. Hong, T. A. Sutton, and C. J. Temm. "Preservation of Peritubular Capillary Endothelial Integrity and Increasing Pericytes May Be Critical to Recovery from Postischemic Acute Kidney Injury." *AJP: Renal Physiology* 295, no. 2 (May 14, 2008): F351–F359. doi:10.1152/ajprenal.90276.2008.
- 33 Mandegary, Ali, Sara Rahmanian-Koshkaki, Mohammad-Amir Mohammadifar, Leila Pourgholi, Mohammad Mehdipour, Abbas Etminan, Mohammad-Reza Ebadzadeh, Faramarz Fazeli, and Jalal Azmandian. "Investigation of Association between Donors' and Recipients' NADPH Oxidase p22(phox) C242T Polymorphism and Acute Rejection, Delayed Graft Function and Blood Pressure in Renal Allograft Recipients." *Transplant Immunology* 32, no. 1 (January 2015): 46–50. doi:10.1016/j.trim.2014.08.004.
- 34 Nafar, Mohsen, Zahra Sahraei, Jamshid Salamzadeh, Shiva Samavat, and Nosartolah D. Vaziri. "Oxidative Stress in Kidney Transplantation: Causes, Consequences, and Potential Treatment." *Iranian Journal of Kidney Diseases* 5, no. 6 (2011). <https://escholarship.org/uc/item/9523996q.pdf>.
- 35 Nuñez, J. R., F. Del Rio, E. Lopez, M. A. Moreno, A. Soria, and D. Parra. "Non-Heart-Beating Donors: An Excellent Choice to Increase the Donor Pool." *Transplantation Proceedings* 37, no. 9 (November 2005): 3651–54. doi:10.1016/j.transproceed.2005.09.105.
- 36 Fieux, Fabienne, Marie-Reine Losser, Eric Bourgeois, Francine Bonnet, Olivier Marie, François Gaudez, Imad Abboud, et al. "Kidney Retrieval after Sudden out of Hospital Refractory Cardiac Arrest: A Cohort of Uncontrolled Non Heart Beating Donors." *Crit Care* 13, no. 4 (2009): R141.
- 37 Hoogland, E. R. Pieter, Maarten G. J. Snoeijs, and L. W. Ernest van Heurn. "DCD Kidney Transplantation: Results and Measures to Improve Outcome." *Current Opinion in Organ Transplantation* 15, no. 2 (April 2010): 177–82. doi:10.1097/MOT.0b013e32833734b1.
- 38 Magliocca, Joseph F., John C. Magee, Stephen A. Rowe, Mark T. Gravel, Richard H. Chenault, Robert M. Merion, Jeffrey D. Punch, Robert H. Bartlett, and Mark R. Hemmila. "Extracorporeal Support for Organ Donation after Cardiac Death Effectively Expands the Donor Pool." *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 58, no. 6 (June 2005): 1095–1102. doi:10.1097/01.TA.0000169949.82778.DF.

- 39 Butler, Andrew J., Lucy V. Randle, and Christopher JE Watson. "Normothermic Regional Perfusion for Donation After Circulatory Death Without Prior Heparinization." *Transplantation* 97, no. 12 (June 2014): 1272–78. doi:10.1097/TP.000000000000082.
- 40 Xu, Hongzhi, Tim Berendsen, Karen Kim, Alejandro Soto-Gutiérrez, Francios Bertheium, Martin L. Yarmush, and Martin Hertl. "Excorporeal Normothermic Machine Perfusion Resuscitates Pig DCD Livers with Extended Warm Ischemia." *Journal of Surgical Research* 173, no. 2 (April 2012): e83–e88. doi:10.1016/j.jss.2011.09.057.
- 41 Parsons, Ronald F., and James V. Guarrera. "Preservation Solutions for Static Cold Storage of Abdominal Allografts: Which Is Best?" *Current Opinion in Organ Transplantation* 19, no. 2 (April 2014): 100–107. doi:10.1097/MOT.000000000000063.
- 42 Jochmans, Ina, Cyril Moers, Jacqueline M. Smits, Henri G. D. Leuvenink, Jürgen Treckmann, Andreas Paul, Axel Rahmel, et al. "Machine Perfusion Versus Cold Storage for the Preservation of Kidneys Donated After Cardiac Death: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial." *Annals of Surgery* 252, no. 5 (November 2010): 756–64. doi:10.1097/SLA.0b013e3181ffc256.
- 43 Gómez, V., C. Galeano, V. Diez, C. Bueno, F. Díaz, and F. J. Burgos. "Economic Impact of the Introduction of Machine Perfusion Preservation in a Kidney Transplantation Program in the Expanded Donor Era: Cost-Effectiveness Assessment." *Transplantation Proceedings* 44, no. 9 (November 2012): 2521–24. doi:10.1016/j.transproceed.2012.09.065.
- 44 Bathini, Varunkumar, Thomas McGregor, Vivian C. McAlister, Patrick P. W. Luke, and Alp Sener. "Renal Perfusion Pump vs Cold Storage for Donation after Cardiac Death Kidneys: A Systematic Review." *The Journal of Urology* 189, no. 6 (June 2013): 2214–20. doi:10.1016/j.juro.2012.11.173.
- 45 Sahraei, Zahra, Jamshid Salamzadeh, and Mohsen Nafar. "Effect of N-Acetyl Cysteine and Vitamin C on Kidney Allograft Function Biomarkers Interleukin-18 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin." *Iranian Journal of Kidney Diseases* 9, no. 1 (January 2015): 56–62.
- 46 Favreau, F., R. Thuillier, J. Cau, S. Milin, E. Manguy, G. Mauco, X. Zhu, L. O. Lerman, and T. Hauet. "Anti-Thrombin Therapy During Warm Ischemia and Cold Preservation Prevents Chronic Kidney Graft Fibrosis in a DCD Model: Chronic Benefits of Thrombin Inhibition During IRI." *American Journal of Transplantation* 10, no. 1 (January 2010): 30–39. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02924.x.
- 47 Cheadle, Chris, Tonya Watkins, Eva Ehrlich, Kathleen Barnes, A. Osama Gaber, Stefan Hemmerich, and Hamid Rabb. "Effects of Anti-Adhesive Therapy on Kidney Biomarkers of Ischemia Reperfusion Injury in Human Deceased Donor Kidney Allografts." *Clinical Transplantation* 25, no. 5 (October 2011): 766–75. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01365.x.
- 48 Hauet, T., J. M. Goujon, A. Vandewalle, H. Baumert, L. Lacoste, J. P. Tillement, M. Eugene, and M. Carretier. "Trimetazidine Reduces Renal Dysfunction by Limiting the Cold Ischemia/reperfusion Injury in Autotransplanted Pig Kidneys." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 11, no. 1 (January 2000): 138–48.
- 49 Van den Akker, Eline K., Dennis A. Hesselink, Olivier C. Manintveld, Jeffrey A. Lafranca, Ron W. F. de Bruin, Willem Weimar, Jan N. M. IJzermans, and Frank J. M. F. Dor. "Ischemic Postconditioning in Human DCD Kidney Transplantation Is Feasible and Appears Safe." *Transplant International* 27, no. 2 (February 2014): 226–34. doi:10.1111/tri.12242.
- 50 Remuzzi, Giuseppe, Paolo Cravedi, Annalisa Perna, Borislav D. Dimitrov, Marta Turturro, Giuseppe Locatelli, Paolo Rigotti, et al. "Long-Term Outcome of Renal Transplantation from Older Donors." *The New England Journal of Medicine* 354, no. 4 (January 26, 2006): 343–52. doi:10.1056/NEJMoa052891.

- 51 Munivenkatappa, R. B., E. J. Schweitzer, J. C. Papadimitriou, C. B. Drachenberg, K. A. Thom, E. N. Perencevich, A. Haririan, et al. "The Maryland Aggregate Pathology Index: A Deceased Donor Kidney Biopsy Scoring System for Predicting Graft Failure." *American Journal of Transplantation* 8, no. 11 (November 2008): 2316–24. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02370.x.
- 52 Rao, Panduranga S., Douglas E. Schaubel, Mary K. Guidinger, Kenneth A. Andreoni, Robert A. Wolfe, Robert M. Merion, Friedrich K. Port, and Randall S. Sung. "A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index." *Transplantation* 88, no. 2 (July 27, 2009): 231–36. doi:10.1097/TP.0b013e3181ac620b.
- 53 Watson, Christopher J. E., Rachel J. Johnson, Rhiannon Birch, Dave Collett, and J. Andrew Bradley. "A Simplified Donor Risk Index for Predicting Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation." *Transplantation* 93, no. 3 (February 2012): 314–18. doi:10.1097/TP.0b013e31823f14d4
- 54 Tesis doctoral de: Vidart Simón N. Directores: del Río Gallegos F, Calvo Manuel E, Bringas Bollada M. "Estudio de las maniobras de reanimación como medida de preservación inicial en el donante no controlado a corazón parado". Año 2016.
- 55 Moers, Cyril, Oana C. Varnav, Ernest van Heurn, Ina Jochmans, Günter R. Kirste, Axel Rahmel, Henri G. D. Leuvenink, et al. "The Value of Machine Perfusion Perfusate Biomarkers for Predicting Kidney Transplant Outcome." *Transplantation* 90, no. 9 (November 2010): 966–73. doi:10.1097/TP.0b013e3181f5c40c.
- 56 Wilson, Colin H., Hugh Wyrley-Birch, Dhakshinarmoorthy Vijayanand, Anabelle Leea, Noel M. Carter, Malcolm Haswell, Anne C. Cunningham, and David Talbot. "The Influence of Perfusion Solution on Renal Graft Viability Assessment." *Transplant Res* 18, no. 1 (2012): 18.
- 57 Jochmans, I., C. Moers, J. M. Smits, H. G. D. Leuvenink, J. Treckmann, A. Paul, A. Rahmel, et al. "The Prognostic Value of Renal Resistance During Hypothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Kidneys: Renal Resistance of Machine-Perfused Kidney Grafts." *American Journal of Transplantation* 11, no. 10 (October 2011): 2214–20. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03685.x.
- 58 Dare, Anna J., Gavin J. Pettigrew, and Kourosch Saeb-Parsy. "Preoperative Assessment of the Deceased-Donor Kidney: From Macroscopic Appearance to Molecular Biomarkers." *Transplantation* 97, no. 8 (April 2014): 797–807. doi:10.1097/01.TP.0000441361.34103.53.
- 59 Adrie, C. "Successful Cardiopulmonary Resuscitation After Cardiac Arrest as a 'Sepsis-Like' Syndrome." *Circulation* 106, no. 5 (July 30, 2002): 562–68. doi:10.1161/01.CIR.0000023891.80661.AD.
- 60 Samborska-Sablik, Anna, Zbigniew Sablik, and Wojciech Gaszynski. "The Role of the Immuno-Inflammatory Response in Patients after Cardiac Arrest." *Archives of Medical Science* 4 (2011): 619–26. doi:10.5114/aoms.2011.24131.
- 61 Vaahersalo, Jukka, Markus B. Skrifvars, Kari Pulkki, Mats Stridsberg, Helge Røsjø, Seppo Hovilehto, Marjaana Tiainen, et al. "Admission Interleukin-6 Is Associated with Post Resuscitation Organ Dysfunction and Predicts Long-Term Neurological Outcome after out-of-Hospital Ventricular Fibrillation." *Resuscitation* 85, no. 11 (November 2014): 1573–79. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.08.036.
- 62 Lohkamp, Laura-Nanna, Robert Öllinger, Antonios Chatzigeorgiou, Ben Min-Woo Illigens, and Timo Siepmann. "Intraoperative Biomarkers in Renal Transplantation: Biomarkers in Renal Transplantation." *Nephrology* 21, no. 3 (March 2016): 188–99. doi:10.1111/nep.12556.

- 63 Huber, T. S., G. C. Gaines, M. B. Welborn, J. J. Rosenberg, J. M. Seeger, and L. L. Moldawer. "Anticytokine Therapies for Acute Inflammation and the Systemic Inflammatory Response Syndrome: IL-10 and Ischemia/reperfusion Injury as a New Paradigm." *Shock (Augusta, Ga.)* 13, no. 6 (June 2000): 425–34.
- 64 Ke, Bibo, Xiu-Da Shen, Sei-Ichiro Tsuchihashi, Feng Gao, Jesus A. Araujo, Ronald W. Busuttil, Thomas Ritter, and Jerzy W. Kupiec-Weglinski. "Viral Interleukin-10 Gene Transfer Prevents Liver Ischemia-Reperfusion Injury: Toll-like Receptor-4 and Heme Oxygenase-1 Signaling in Innate and Adaptive Immunity." *Human Gene Therapy* 18, no. 4 (April 2007): 355–66. doi:10.1089/hum.2007.181.
- 65 Balibrea, José M., José R. Núñez-Peña, María C. García-Martín, Yoko Olmedilla, Esteban Martín-Antona, Jeremy Berthuin, Lisa Rancan, Eleva Vara, and José L. Balibrea. "The Differential Tissue Expression of Inflammatory, Oxidative Stress, and Apoptosis Markers in Human Uncontrolled Non-Heart-Beating Donors." *Transplantation Journal* 95, no. 11 (June 2013): 1346–53. doi:10.1097/TP.0b013e31828ee151.
- 66 Koo, Tai Yeon, Jong Cheol Jeong, Yonggu Lee, Kwang-Pil Ko, Kyoung-Bun Lee, Sik Lee, Suk Joo Park, et al. "Pre-Transplant Evaluation of Donor Urinary Biomarkers Can Predict Reduced Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation." *Medicine* 95, no. 11 (March 2016): e3076. doi:10.1097/MD.0000000000003076.
- 67 Panichi, Vincenzo, Massimiliano Migliori, Stefano De Pietro, Daniele Taccola, Anna Maria Bianchi, Luca Giovannini, Maria Norpoth, et al. "C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels Are Related to Renal Function in Predialytic Chronic Renal Failure." *Nephron* 91, no. 4 (July 15, 2002): 594–600. doi:10.1159/000065018.
- 68 Dahle, D. O., G. Mjoen, B. Oqvist, H. Scharnagl, G. Weihrauch, T. Grammer, W. Marz, et al. "Inflammation-Associated Graft Loss in Renal Transplant Recipients." *Nephrology Dialysis Transplantation* 26, no. 11 (November 1, 2011): 3756–61. doi:10.1093/ndt/gfr163.,
- 69 Murugan, Raghavan, Ramesh Venkataraman, Abdus S. Wahed, Michele Elder, Georgene Hergenroeder, Melinda Carter, Nicholas J. Madden, David Powner, and John A. Kellum. "Increased Plasma Interleukin-6 in Donors Is Associated with Lower Recipient Hospital-Free Survival after Cadaveric Organ Transplantation*." *Critical Care Medicine* 36, no. 6 (June 2008): 1810–16. doi:10.1097/CCM.0b013e318174d89f.
- 70 López-Farré, Antonio J., Juana María Santos-Sancho, Javier Modrego, Antonio Segura, José J. Zamorano-León, Leyre Martín, Ana Sánchez-Fructuoso, et al. "Serum Biomarkers in Uncontrolled No Heart-Beating Donors May Identify Kidneys That Will Never Work after Transplantation." *Journal of Nephrology* 29, no. 1 (February 2016): 119–27. doi:10.1007/s40620-015-0203-3.
- 71 Halter, Jeffrey, Jay Steinberg, Gregory Fink, Charles Lutz, Anthony Picone, Rubie Maybury, Nathan Fedors, Joseph DiRocco, H. Lee, and Gary Nieman. "Evidence of Systemic Cytokine Release in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass." *JOURNAL OF EXTRACORPOREAL TECHNOLOGY* 37, no. 3 (2005): 272.
- 72 Vries, B. de, M. G. J. Snoeijs, L. von Bonsdorff, L. W. Ernest van Heurn, J. Parkkinen, and W. A. Buurman. "Redox-Active Iron Released During Machine Perfusion Predicts Viability of Ischemically Injured Deceased Donor Kidneys." *American Journal of Transplantation* 6, no. 11 (November 2006): 2686–93. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01510.x.

- ⁷³ Dohi, Kenji, Kazuyuki Miyamoto, Kenichiro Fukuda, Shunsuke Nakamura, Munetaka Hayashi, Hirokazu Ohtaki, Seiji Shioda, and Tohru Aruga. "Status of Systemic Oxidative Stress during Therapeutic Hypothermia in Patients with Post-Cardiac Arrest Syndrome." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013 (2013): 1–8. doi:10.1155/2013/562429
- ⁷⁴ Liu, Qiang, Katrien Vekemans, Leonardo Iania, Mina Komuta, Jaakko Parkkinen, Veerle Heedfeld, Tine Wylín, Diethard Monbaliu, Jacques Pirenne, and Jos van Pelt. "Assessing Warm Ischemic Injury of Pig Livers at Hypothermic Machine Perfusion." *Journal of Surgical Research* 186, no. 1 (January 2014): 379–89. doi:10.1016/j.jss.2013.07.034
- ⁷⁵ Karaca, Yunus, Abdulkadir Gunduz, Suha Turkmen, Ahmet Mentese, Suleyman Turedi, Umut Eryigit, and Suleyman Caner Karahan. "Diagnostic Value of Procalcitonin Levels in Acute Mesenteric Ischemia." *Balkan Medical Journal* 32, no. 3 (July 6, 2015): 291–95. doi:10.5152/balkanmedj.2015.15661.
- ⁷⁶ Danilovic, A., A. M. Lucon, M. Srougi, M. H. M. Shimizu, L. E. Ianhez, W. C. Nahas, and A. C. Seguro. "Protective Effect of N-Acetylcysteine on Early Outcomes of Deceased Renal Transplantation." *Transplantation Proceedings* 43, no. 5 (June 2011): 1443–49. doi:10.1016/j.transproceed.2011.02.020.
- ⁷⁷ Zahmatkesh, Maryam, Mehri Kadkhodae, Mitra Mahdavi-Mazdeh, Rana Ghaznavi, Mohamad Hemati, Behjat Seifi, Fereshteh Golab, Keyvan Hasani, Mahbob Lessan-Pezeshki, and Behzad Einollahi. "Oxidative Stress Status in Renal Transplant Recipients." *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 8, no. 1 (March 2010): 38–44.