

REVISIÓN**LESIÓN ISQUÉMICA EN RIÑONES PROCURADOS. DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA CLÍNICA***ISCHEMIC INJURY IN PROCURED KIDNEYS. FROM BASIC RESEARCH TO THE CLINIC*

Augusto Vallejos

Instituto de Trasplante, Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (2) Pág. 101 a 118

PALABRAS CLAVES: trasplante renal, lesión isquémica, función retardada del injerto, donante de riñón**KEY WORDS:** renal transplant, ischemic injury, procured kidney, delayed graft function, kidney donor**INTRODUCCIÓN**

En el trasplante renal, la injuria orgánica comienza con los cambios fisiológicos propios de la muerte cerebral o la parada cardíaca y continúa en el implante. Luego de ser removido del donante, el órgano es mantenido por un corto período en condiciones no fisiológicas antes de ser definitivamente reperfundido al momento del trasplante. Durante este tiempo, una tormenta de procesos fisiopatológicos sucede, comenzando con alteración de la perfusión e isquemia asociada al mantenimiento del donante, corte circulatorio y preservación del órgano y luego continuando con el daño después de la reperfusión por generación de un estado pro-inflamatorio órgano-específico. Este complejo de procesos es llamado injuria por isquemia-reperfusión (IIR) y se manifiesta clínicamente con función retardada del injerto (FRI) o fallo primario del injerto (FPI) luego del trasplante.

En esta revisión, inicialmente definiremos FRI con sus consecuencias adversas describiendo diferentes métodos diagnósticos. Luego discutiremos los mecanismos comprometidos en la fisiopatología de la primera etapa del complejo IIR, la lesión isquémica, generada durante el proceso de donación. Por supuesto, no siempre se podrá hacer una división debido que enten-

demos que en un mismo proceso de donación y trasplante se genera en su continuidad la injuria por isquemia y reperfusión. El trabajo se focalizará específicamente en los factores que se suceden alrededor de los tiempos inmediatos pretrasplante los cuales puedan influenciar específicamente sobre la isquemia de los riñones procurados.

Función Retardada de Injerto

FRI se la disfunción renal después del trasplante que es debida usualmente a IIR, pero también es el resultado de otros insultos como rechazo agudo o nefrotoxicidad por drogas. Clásicamente, FRI es definida como el requerimiento de diálisis dentro de la primera semana post trasplante ⁽¹⁾ y se diferencia del FPI porque eventualmente presenta algún grado de recuperación de la función. Esta definición no ha sido universalmente aceptada debido a que los criterios y el tiempo de inicio de diálisis son diferentes para cada centro ^(2,3). Otras definiciones de FRI que han sido usadas se basaron en la presencia de oliguria ⁽⁴⁾ o la tasa de filtrado glomerular ⁽⁵⁾. Una forma clínica menos severa en la cual la creatinemia es mayor a 3 mg/dL pero el paciente no requiere diálisis en los primeros cinco días post

trasplante ha sido denominada recuperación lenta de la función del injerto ⁽⁶⁾ y que por simplificación la incluiremos en esta revisión como parte de FRI, ya que algunos estudios sugieren que tienen riesgos similares en la reducción de la supervivencia renal ⁽⁷⁾.

Las diferentes definiciones y criterios para definir FRI entre los investigadores, centros de trasplantes y países, explica en parte el rango de reporte de su incidencia, la cual está entre 8 y 50% ⁽⁸⁾. Otro factor, como un aumento de injertos obtenidos del subgrupo de donante con

criterios expandidos (DCE) puede jugar algún rol. Esto podría explicar porque las series de TR desde 1985 a 1992 reportaron una tasa de FRI del 14,1% ⁽⁹⁾, contra las series posteriores de 1998 a 2004, con una tasa de 23% ⁽¹⁰⁾. En donantes vivos relacionados la tasa es tan baja como 4% ^(8,11). En nuestra experiencia, definiendo clásicamente la FRI, observamos durante los períodos 2010-2011, una tasa de 51,8% ⁽¹²⁾. Cabe señalar, que esta tasa aumentaba significativamente con TIF superiores a 15 hs (**Figura 1**).

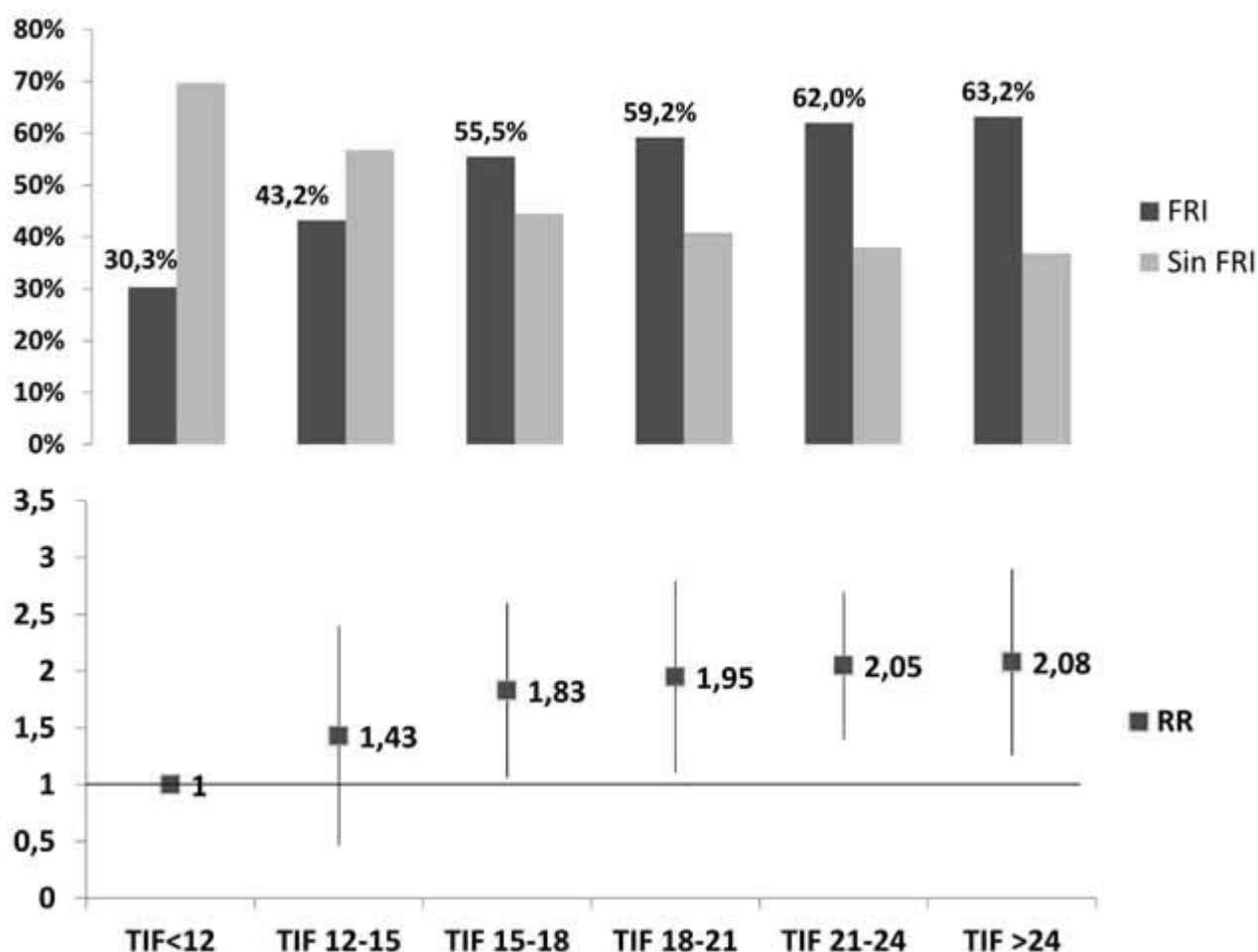


Figura 1. Incidencia de función retardada del injerto (FRI) en la Ciudad de Buenos Aires relacionados con el tiempo de isquemia fría (TIF). Riñones procurados y trasplantados en esta jurisdicción. Período 2010-2011. n= 302, consecutivos. (ref. 12)

La FRI está asociada a un incremento en el riesgo de rechazo agudo (RA) y crónico (RC) y pérdida posterior del injerto ^(13,14). Algunos investigadores sugieren que esta correlación puede ser sesgada, ya que muchos pacientes con FRI

son biopsados y por consiguiente se diagnostica más frecuentemente rechazo agudo ⁽¹⁵⁾. Un meta-análisis reportó un riesgo del 36% mayor para RA y del 41% de pérdida del injerto en pacientes que presentaron FRI, aunque no se

observaron diferencias en cuanto a sobrevida de paciente ⁽¹⁶⁾, consistente con otros estudios previos ⁽¹⁷⁾. Por otra parte, un análisis de USRDS de pacientes TR entre 2008 a 2004 mostró que FRI se asociaba a aumento en el riesgo de mortalidad con injerto funcionante ⁽¹⁰⁾. Estudios de costo-efectividad observaron que la presencia de FRI agrega costos adicionales asociados especialmente a prolongación en el tiempo de internación, tratamiento farmacológico y requerimiento de diálisis ⁽¹⁸⁾.

Herramientas diagnósticas

La función retardada del injerto es la expresión clínica de la injuria por isquemia-reperfusion que se evidencia días después del implante. Las técnicas moleculares pueden hacer un diagnóstico precoz y potencialmente abrir una ventana a tratamientos más efectivos ⁽³⁾. Las biopsias post-operatorias son *el gold standard* para evaluar FRI y descartar RA ⁽¹⁹⁾. Típicamente la FRI resulta en hallazgos histológicos consistente con necrosis tubular aguda (NTA) ⁽²⁰⁾. Muchos centros tienen protocolizada la biopsia del injerto a los 7 días cuando este no funciona, con el objeto de descartar RA.

Algunos nuevos biomarcadores son prometedores en la detección precoz de la disfunción renal aguda. La lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL, del inglés *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) es una proteína que se expresa en células epiteliales y parece estar relacionada con la regeneración de la injuria tubular proximal ⁽²¹⁾. IL-18, es una interleucina pro-inflamatoria producida en la IIR ⁽²²⁾. En un estudio prospectivo, NGAL e IL-18 predijeron FRI al primer día post-trasplante ⁽²³⁾ donde la creatininemia no fue predictiva. Otro biomarcador, la molécula tipo 1 de injuria renal (KIM-1; del inglés, *kidney injury molecule-1*), es una glicoproteína de la membrana celular la cual está implicada en la conversión de la célula epitelial tubular proximal a un fenotipo fagocítico. Es expresada durante la injuria renal, aumentando su concentración urinaria en las primeras 24 hs de IIR ⁽²⁴⁾ con mayor sensibilidad y especificidad que urea o creatinina plasmáticas en estudios experimentales. En pacientes trasplantados, la tinción de biopsias con KIM-1 correlaciona con NTA y posterior disfunción renal ⁽²⁵⁾ aun cuan-

do la histología no es definitiva.

Estudios de imágenes se han usado para detectar causas y pronosticar la evolución tanto en disfunción aguda ⁽²⁶⁾ como crónica del injerto ⁽²⁷⁾. Desde el arribo del eco-doppler y la medición del índice de Pourcelot en forma rutinaria en el post-trasplante inmediato, ha sido de utilidad para descartar trombosis vascular y obstrucción ureteral, y seguir la evolución de las causas parenquimatosas de disfunción renal aguda (RA, NTA y nefrotoxicidad por anticineurínicos), aunque es un método con baja especificidad para el diagnóstico de estas ^(28, 29). La videomicroscopía intravital es un estudio de imágenes que se basa en un dispositivo de video microscopio de carga acoplado a un lente-lápiz con un punto de diámetro de 1 mm, que genera una imagen magnificada de x520 y una resolución espacial 0,86 μm , permitiendo identificar eritrocitos individualmente ⁽³⁰⁾. Permite ver in vivo la microcirculación, el tamaño de los capilares y medir el flujo sanguíneo en la misma basado en el recorrido de la masa eritrocitaria a través de los vasos. Aunque actualmente es experimental, podría ser útil en la evaluación de perfusión renal capilar glomerular y peritubular ⁽³¹⁾. Un estudio en perros con isquemia renal observó una disminución temprana en el flujo sanguíneo dentro de los capilares peritubulares y luego de la reperfusion, la misma persistió ⁽³²⁾. Cuando fue utilizada en humanos ⁽³³⁾ se observó una correlación entre reducción del flujo sanguíneo después de la reperfusion y NTA. Interesantemente, la velocidad eritrocitaria en el capilar peritubular a los 20 minutos post trasplante correlacionó directamente con la depuración de creatinina a la semana e inversamente con los días bajo tratamiento dialítico. El centellograma renal con mercaptoacetiltriglicina unida a Tc-99m ha sido útil para predecir FRI ⁽³⁴⁾, sin embargo su uso no ha sido ampliamente aceptado en la clínica diaria debido a su alto costo y baja especificidad ⁽³⁾. La termodifusión ha sido usada para cuantificar la perfusión de la corteza renal midiendo la tasa de pérdida convectiva del calor ⁽³⁵⁾. En este estudio experimental se observó que la medición a los 60 min después de la reperfusion del injerto correlaciona con la función renal posterior; sin embargo, un obstáculo en su adopción para el uso rutinario es que el aparato

debe ser insertado directamente en el parénquima cortical. Otros métodos para evaluar in vivo la microvasculatura renal como Imagen de Contraste por Láser Speckle o Moteado, o la Angiografía basada en Sincrotrón, han sido recientemente desarrollados, y aunque son interesantes desde el punto de vista técnico, actualmente sólo tienen aplicación experimental ^(30, 36 y 37).

Injuria isquémica y manejo del donante de órganos

El insulto isquémico de un órgano comienza con situaciones que rodean el proceso de muerte del donante. Isquemias transitorias pueden ocurrir con el evento inicial que causa el daño cerebral irreversible y están descriptos cambios fisiológicos propios de la muerte cerebral que pueden a posteriori lesionar los órganos. El término tiempo de isquemia caliente (TIC) típicamente refiere al periodo desde el retiro del órgano de la conservación en frío hasta la reperfusión del órgano. En el caso donante con parada cardiocirculatoria (DPC), el TIC refiere además al periodo desde el diagnóstico de muerte hasta el comienzo de la perfusión fría de los órganos. Se denomina tiempo de isquemia fría (TIF) al período desde la perfusión con líquido de preservación frío hasta que el órgano es reperfundido. TIF o TIC prolongados pueden adicionar lesiones al complejo de la IIR y son factores de riesgo independiente para la generación de FRI.

Mecanismo de injuria isquémica

Se denomina isquemia a la privación de oxígeno y nutrientes en los tejidos debido a reducción o ausencia de circulación sanguínea. La injuria isquémica se presenta como una cascada de procesos que culmina con la muerte celular. Cuando se detiene el metabolismo aeróbico, los depósitos de adenosina trifosfato (ATP) se consumen y la ATP sintetasa se torna disfuncional. Se produce una acumulación de productos derivados del metabolismo anaeróbico resultando en acidosis láctica e hiperosmolaridad intracelular, que se agrava con el ingreso de sodio y calcio extracelulares cuando fallan los transportadores ATP-dependientes. El ingreso de agua resultante del desbalance osmolar, genera edema celular con alteración de las diferentes funciones celu-

lares como así también la integridad de las organelas como el retículo endoplásmico y las mitocondrias. El retículo endoplásmico estresado presenta una acumulación de proteínas mal plegadas y la privación de glucosa con el desbalance del estado redox llevan a la vía apoptótica ⁽³⁸⁾. El edema mitocondrial genera pérdida de la coordinación del ciclo metabólico y la fosforilación que sumado al daño generado por la sobrecarga de calcio y especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés reactive oxygen species) causará la apertura de los poros de transición de la permeabilidad ⁽³⁹⁾. La fuga de citocromo C desde la matriz interna mitocondrial al citosol genera un complejo proteico con la proteína activadora de la apoptosis (Apaf-1) llamado apoptosoma, que activa directamente a la caspasa-9. Una vez que la caspasa-9 está activada, ésta actuará sobre las caspasas efectoras como la caspasa-3, lo que desencadena las últimas fases de la apoptosis. Esta es otra vía de activación de la apoptosis, llamada precisamente, la vía mitocondrial (**Figura 2**).

Cuando se pierde el potencial de la membrana mitocondrial para la fosforilación oxidativa y los niveles de ATP se deplecionan, el proceso se torna irreversible y culmina en necrosis celular.

La preservación en frío reduce el metabolismo anaeróbico pero no puede detenerlo por completo. Los estudios sobre células tubulares proximales muestran que la muerte celular es predominantemente necrótica, con signos de edema mitocondrial y disrupción de la membrana celular ⁽⁴⁰⁾. Luego de la reperfusión y el recalentamiento del órgano hay un cambio en los procesos hacia la apoptosis de las células epiteliales ⁽⁴¹⁾. Hay evidencias adicionales que con solo 2 horas de TIF, hay un aumento en la permeabilidad mitocondrial mediada por los poros de transición, con translocación de citocromo C y activación de la vía del Bcl-2 y Caspasa 3 ⁽⁴²⁾. Mientras tanto, el ciclo respiratorio mitocondrial comienza a fallar y se produce ROS. Estas además son formadas en la injuria inducida por reperfusión, y hay suficiente evidencia para sostener que la conservación en frío de los órganos también aumenta el estrés oxidativo posiblemente por desactivación de la superóxido dismutasa (SOD) ⁽⁴³⁾. Un segundo mecanismo es a través de la liberación de hierro libre desde el citocromo P450 en microsomas ⁽⁴⁴⁾. El hierro libre es

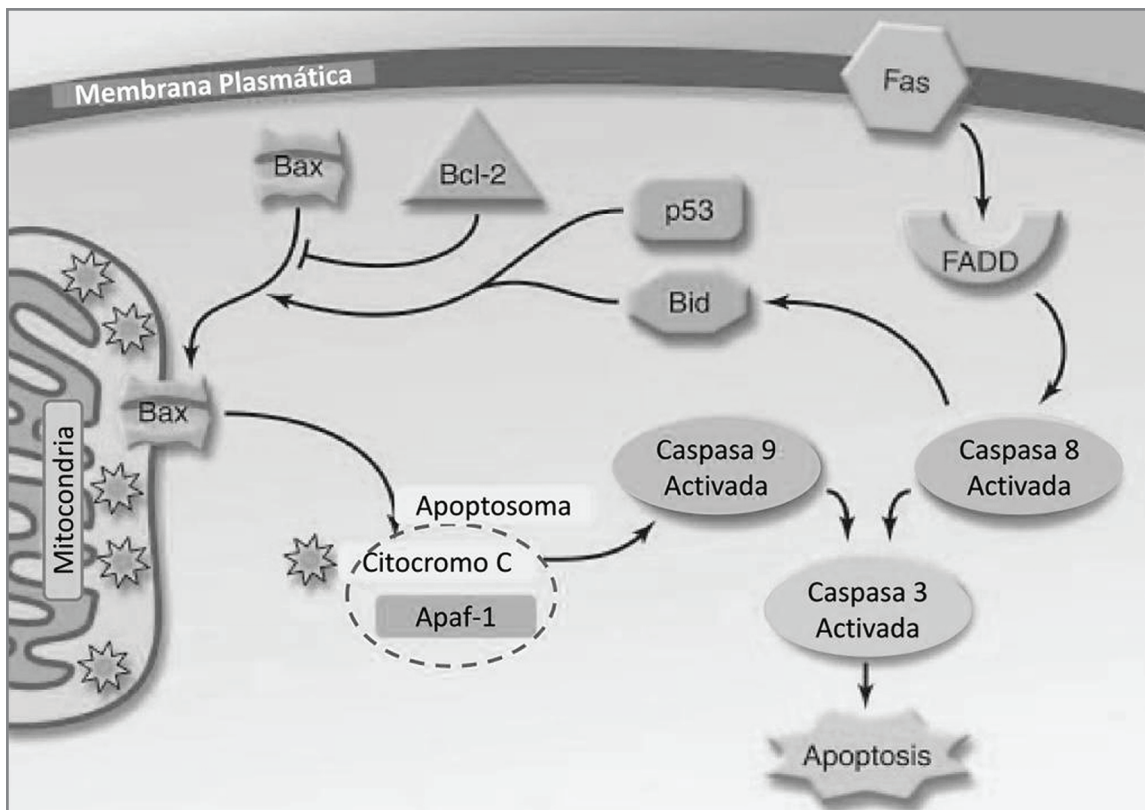


Figura 2. Principales vías apoptóticas en injuria renal aguda isquémica en humanos. La vía extrínseca requiere de la activación del receptor Fas ubicado en la membrana plasmática, con traducción de señal vía FADD resultando en la activación de la Caspasa 8. La vía intrínseca o vía mitocondrial, requiere de la translocación de Bax a la mitocondria, apertura de poros y liberación de Citocromo C. Este se une al Apaf-1 y otras moléculas formando el “apoptosoma” que activa la Caspasa 9. Interacción entre estas vías es a través de la activación de Bid. Bax también es activado por la vía dependiente del p53. La activación de Bax es prevenida en células normales por Bcl2 y Bcl-Xl. Tanto la Caspasa 8 como la 9 activan la Caspasa 3, la cual inicia la cascada final de apoptosis. Otras moléculas adicionales que han sido implicadas en modelos animales (pero no en estudios humanos) no se muestran en este gráfico. Abreviaciones: FADD =del inglés “dominio de muerte asociado a Fas”, Apaf-1 = del inglés “proteínas activadoras de la apoptosis”, p53=gen protector del genoma, Bcl2 y Bcl-Xl=proteínas anti-apoptóticas, Bax y Bid=proteínas pro-apoptóticas.

una fuente de ROS, y en estudios experimentales donde se adiciona desferoxamina, un quelante del hierro, en los líquidos de preservación se observa una mejoría de la TFG post-trasplante dosis dependiente mientras se reduce los subproductos de la peroxidación lipídica ⁽⁴⁵⁾.

Adaptación a la hipoxia y potenciales terapéuticas

A pesar de los mecanismos lesivos que se describieron anteriormente, los órganos tienen diferentes estrategias protectoras para manejar el estrés hipóxico. Una respuesta celular a la hipoxia es mediada a través del factor inducible por la hipoxia (HIF, del inglés *hypoxia inducible*

factor), un factor de transcripción que activa varios *targets* incluyendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*), la eritropoyetina (EPO) y la hemoxigenasa 1 (HO-1) ⁽⁴⁶⁾. En modelos animales se ha inhibido las hidroxilasas del HIF y de esta forma se pudo bloquear la inhibición del HIF, generando una protección renal contra la IIR ⁽⁴⁷⁾. En este mismo estudio se observa una activación secundaria del HIF, la cual parece estar disparada por la vía pro-supervivencia Akt/m-TOR más que por hipoxia.

Debido al preponderante rol del HIF en la protección contra la hipoxia, los *targets* del mismo han sido estudiados con el objeto de hallar

estrategias terapéuticas contra IIR. La EPO es conocida por su efecto en la eritropoyesis, pero estudios pre-clínicos la implican además con un posible efecto protector de la injuria por isquemia ⁽⁴⁸⁾. El receptor para EPO activa múltiples vías pro-supervivencia y anti-apoptóticas, pero no se conoce exactamente cómo lo hace ⁽⁴⁹⁾.

De hecho, los estudios dirigidos a reducir FRI renal con EPO recombinante humana no han mostrado eficacia ^(50,51). Una posible explicación es que para ejercer el efecto protector el receptor de EPO tiene una unión heteromérica con un receptor beta común ⁽⁵²⁾, y que la dosis requerida para activar esta asociación es mucho más alta que la usada por los estudios clínicos. El problema se suscita cuando se usa altas dosis de EPO ya que es inductor de trombosis vas-

cular ⁽⁴⁹⁾. Un estudio piloto actual, doble ciego y controlado, usando 100.000 UI de rhEPO-beta, en riñones provenientes de DCE y DPC no observó cambios en los parámetros clínicos y bioquímicos de la IIR ⁽⁵³⁾. Nuevos análogos de la EPO que podrían ser más específicos para este complejo heteromérico están actualmente en investigación ⁽⁵²⁾.

Otro objetivo del HIF es la HO-1, una proteína comprometida en la respuesta al estrés y al choque térmico (HSP, del inglés *Heat Shock Proteins*) que es conocida por producir la ruptura del hem en biliverdina, hierro y monóxido de carbono (CO) (**Figura 3**), pero que también ha mostrado tener roles anti-inflamatorio, anti-apoptótico y anti-oxidante ⁽⁵⁴⁾.

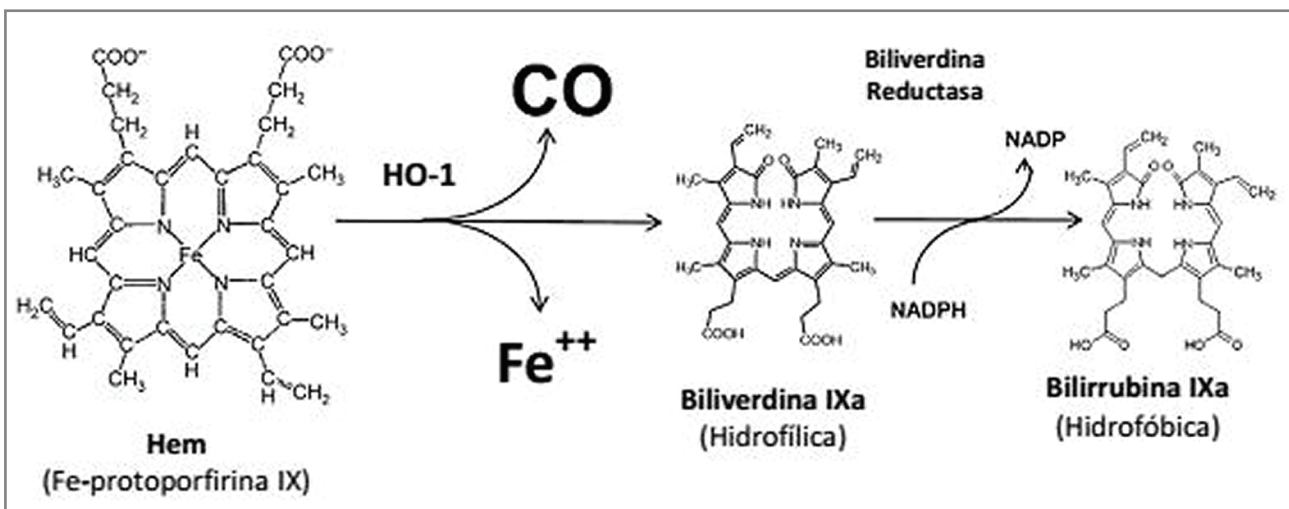


Figura 3. Degradación del hem y generación de CO endógeno. La hemoxigenasa (HO-1) cataliza el hem en biliverdina con liberación de CO y hierro férrico. La biliverdina es convertida posteriormente en bilirrubina por la biliverdina reductasa.

Los primeros trabajos con HO-1 en IIR sugirieron que el preconditionamiento de ratones generaba *upregulation* de HO-1 y protegía de la IIR ⁽⁵⁵⁾. Trabajos posteriores observaron que la inducción directa de HO-1 con protoporfirina unida a cobalto previo al implante renal resultó en una mejoría significativa de la función del injerto y una reducción en marcadores apoptóticos e histológicos de IIR ⁽⁵⁶⁾.

Otra forma de inducir HO-1 durante la conservación en frío es con el uso de fenoldopam, un agonista dopaminérgico ^(57, 58). Hay una evidencia creciente que algunos de los efectos del

HO-1 están directamente relacionados con los subproductos biliverdina y CO ⁽⁵⁴⁾. Mientras la biliverdina es un potente anti-oxidante, el CO parece ser una molécula efectora en varios aspectos protectores contra IIR. Ambos subproductos parecen tener una respuesta complementaria ⁽⁵⁹⁾.

A dosis altas el CO es tóxico ya que presenta una unión competitiva con el hem para producir hipoxia, en cambio a dosis bajas, CO atenúa la IIR renal a través de numerosas vías anti-inflamatorias, anti-apoptóticas y vasodilatadoras ⁽⁶⁰⁾. Se ha propuesto que el CO interactúa con varias enzimas que se relacionan al hem debido a su alta

afinidad por el hierro. En particular, el citocromo P450 (CYP450), cual es una fuente potencial de ROS cuando es degradado. Las evidencias sostienen que el CO estabiliza la CYP450⁽⁶¹⁾. Otro objetivo del CO es la guanilatociclasa sérica, que actúa como receptor de óxido nítrico (ON), resultando en vasodilatación⁽⁶²⁾. En estudios pre-clínicos con cerdos, el CO administrado durante la conservación en frío reduce en forma significativa los niveles de RNAm para citoquinas pro-inflamatorias, peroxidación lipídica, con una mejoría de la función del injerto renal⁽⁶³⁾. Resultados similares se obtuvieron con el uso de moléculas liberadoras de CO (CORMs, del inglés *CO releasing molecules*) con mejoría de la perfusión renal, filtrado glomerular y respiración mitocondrial⁽⁶⁴⁾. Aunque hay un beneficio teórico en administrar CO al órgano mientras esta conservado en frío, otros estudios observan que el tratamiento con CO al receptor también puede ser efectivo. En un modelo murino donde se administró CO perioperatorio mostró mejoría de la función versus animales de control⁽⁶⁵⁾. En el mismo se reportó aumento de los niveles de RNAm de HIF y VEGF y de producción de ON, sugiriendo que CO promueve las vías de reparación y vasodilatación para proteger las células endoteliales. Otro modelo animal de isquemia caliente, el tratamiento con CO del receptor durante 1 hora mostró mejoría de resultados en riñones no tratados con 60 minutos de isquemia caliente y 24 hs de TIF⁽⁶⁶⁾. Los datos de este estudio demuestran que la administración de CO reduce la inmunogenicidad, disminuye la apoptosis y promueve la proliferación de células epiteliales tubulares resultando en una recuperación más temprana de la función del injerto.

Basados en la idea que la hipoxia dispara mecanismos protectores como los descriptos anteriormente, algunos investigadores han usado el preconditionamiento isquémico (PI) como una estrategia para aumentar la respuesta adaptativa a la hipoxia previo al trasplante⁽⁶⁷⁾. El PI resulta en un efecto temprano, generalmente minutos u horas después del condicionamiento, y tardío que aparece días posteriores⁽⁶⁸⁾. Un primer reporte en un modelo en ratas, usó una isquemia caliente de 15 minutos por clampeo del pedículo renal seguido de 10 minutos de reperfusión previo al trasplante⁽⁶⁹⁾. Los resultados sugieren

mejoramiento de la función renal probablemente mediado por *upregulation* local de ON. Sin embargo, cuando se aumentó el período de reperfusión se vieron abolidos los mecanismos protectores. Otro estudio en ratas usó PI repetitivo en un modelo de isquemia caliente y se observó *upregulation* de HIF, estrés oxidativo y marcadores apoptóticos reducidos⁽⁷⁰⁾. Estudios posteriores con animales mayores no mostraron protección contra IIR⁽⁶⁷⁾. Algún dato ha sido reportado en trials con humanos, con la barrera metodológica de no tener un consenso en la definición de cómo debería ser implementado el PI⁽⁶⁸⁾.

Los estudios celulares y moleculares actuales sin lugar a dudas han proporcionado nuevas perspectivas a cerca del rol de las lesiones oxidativas y mediadas por el hierro, apoptosis, regeneración y reparación celular, cambios endoteliales y respuesta inflamatorias en la patogénesis de la lesión renal isquémica. A la luz de estos conocimientos una intensa investigación en la fase terapéutica se está desarrollando en diferentes modelos isquémicos⁽⁷¹⁾ (**Tabla 1**).

Fisiología y manejo del donante

Siguiendo la clasificación tradicional, los injertos renales pueden provenir de donantes vivos (DV) o donantes cadavéricos (DC). Los órganos de DC pueden ser debido a una donación después de muerte diagnosticada bajo criterios neurológicos (DBCN) o por parada cardiocirculatoria (DPC). A su vez, el DBCN pueden ser divididos según su calidad en donante estándar (DS) o donante con criterios expandidos (DCE). Ha sido ampliamente documentado que los riñones proveniente de DV tienen mejores resultados en cuanto sobrevivencia del injerto que con DC^(94,95), lo mismo sucede con DS vs. DCE, probablemente en gran parte explicado por la lesión generada por la IIR.

En DBCN, los procesos que llevan a la muerte cerebral frecuentemente resultan en una tormenta catecolamínica la cual produce inestabilidad hemodinámica, vasoconstricción e hipoperfusión orgánica. La muerte neuronal masiva lleva a una acumulación de citoquinas pro-inflamatorias. Cuando la barrera hemato-encefálica se degrada, estas citoquinas son liberadas a la circulación sistémica y actúan activando un estado inflamatorio local en los órganos periféricos⁽⁹⁶⁾,

Agente	Mecanismo
Antagonista del receptor de Endotelina (72)	Vasodilatación
Compuestos liberadores de CO (65,73)	Vasodilatación
Edaravona (74)	Molécula <i>scavenger</i> de ROS
Apotransferrina (75)	Quelante de hierro
NGAL (21,76)	Quelante de hierro, factor de crecimiento, antiapoptosis
Antagonista de Beta1-integrina (77)	Anti-inflamatorio
Alfa1-glicoproteína ácida (78)	Anti-inflamatorio, antiapoptosis
Antagonista del receptor de la adenosina (79)	Anti-inflamatorio, antiapoptosis
Agonista Beta/Gama PPAR (80)	Anti-inflamatorio, antiapoptosis
Geranilgeranilacetona (81)	Inducción de HSP citoprotector
Inhibidos de las Caspase IDN-6556 (82)	Antiapoptosis
Inhibor PARP (83)	Antiapoptosis
Factor de crecimiento de hepatocitos (84)	Factor de crecimiento, antiapoptosis
<i>Stem cells</i> mesenquimáticas (85)	Anti-inflamatorio, antiapoptosis
Antagonistas del receptor C5a (86, 87)	Anti-inflamatorio
IL-10 (88)	Anti-inflamatorio
Antagonistas de IL-6 (89)	Anti-inflamatorio
Estatinas (90-92)	Anti-inflamatorio
Eritropoyetina (93)	Anti-inflamatorio, antiapoptosis
Hormona estimulante de alfa-melanocitos (93)	Anti-inflamatorio, antiapoptosis

Tabla 1. Terapias propuestas y en estudio para lesión renal isquémica sobre la base de recientes adelantos en el mecanismo fisiopatogénico. CO, carbon monoxide; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; HSP, heat-shock protein; PARP, poly (ADP-ribose)polymerase inhibitor.

resultando en un incremento en las moléculas de adhesión endoteliales⁽⁹⁷⁾, aumento de citoquinas locales⁽⁹⁸⁾, e infiltración de células inmunes dentro de órganos provenientes de DC comparados con los de DV⁽⁹⁹⁾. La inmunogenicidad aumentada en los injertos de DC nos abre una puerta a un potencial tratamiento del donante con un antagonista de moléculas de adhesión P-selectina, como fue observado en estudios pre-clínicos⁽¹⁰⁰⁾. Los DBCN son manejados agresivamente en las unidades de terapia intensiva debido a que presentan inestabilidad hemodinámica. Estos tratamientos pueden tener impacto directo sobre la incidencia de FRI. Un estudio retrospectivo de riñones provenientes de DS mostró en un análisis multivariado que el uso de epinefrina durante el período de resucitación correlaciona con FRI prolongado, mientras que la expansión de volumen enérgica disminuye FRI⁽¹⁰¹⁾. En un estudio controlado y randomizado, el uso de dopamina mejoraría el rendimiento de los órganos⁽¹⁰²⁾, con un mecanismo probable sobre la reducción del estrés oxidativo y la protección de

las células endoteliales⁽¹⁰³⁾. Un abordaje conflictivo en cuanto a resultados obtenidos es el uso del reemplazo multihormonal para el mantenimiento de DBCN. En la progresión de la lesión cerebral irreversible varios cambios fisiológicos son observados. Inicialmente, se produce una tormenta simpática que está asociada con una liberación masiva de adrenalina, corticosteroides y glucagón. La hiperactividad adrenérgica, con sobrecarga ventricular izquierda eventual, lleva a edema pulmonar, y lesión tisular local y a distancia. Desde el punto de vista metabólico, el gasto energético y la glucogénesis están aumentados. Esto genera resistencia periférica a la insulina e inhibe la liberación pancreática de la misma, resultando en hiperglucemia. La progresión luego compromete el eje hipotálamo-hipofisario, llevando a diabetes insípida debido a la carencia de hormona antidiurética, resultando en alteraciones hidroelectrolíticas severas⁽¹⁰⁴⁾. La hipótesis se basa en que el uso de la “resucitación hormonal” es fundamental para asegurarnos una buena contractilidad cardíaca y estabilidad

hemodinámica, recuperando mayor cantidad de órganos. En el año 2001, American Heart Association (AHA) realizó un consenso para el uso de reemplazo hormonal en donantes de corazón que se presentan inestables hemodinámicamen-

te ⁽¹⁰⁵⁾. Este consenso fue adoptado por UNOS al año siguiente e incorporado en el *Standardized Donor Management Protocol* (**Figura 4**).

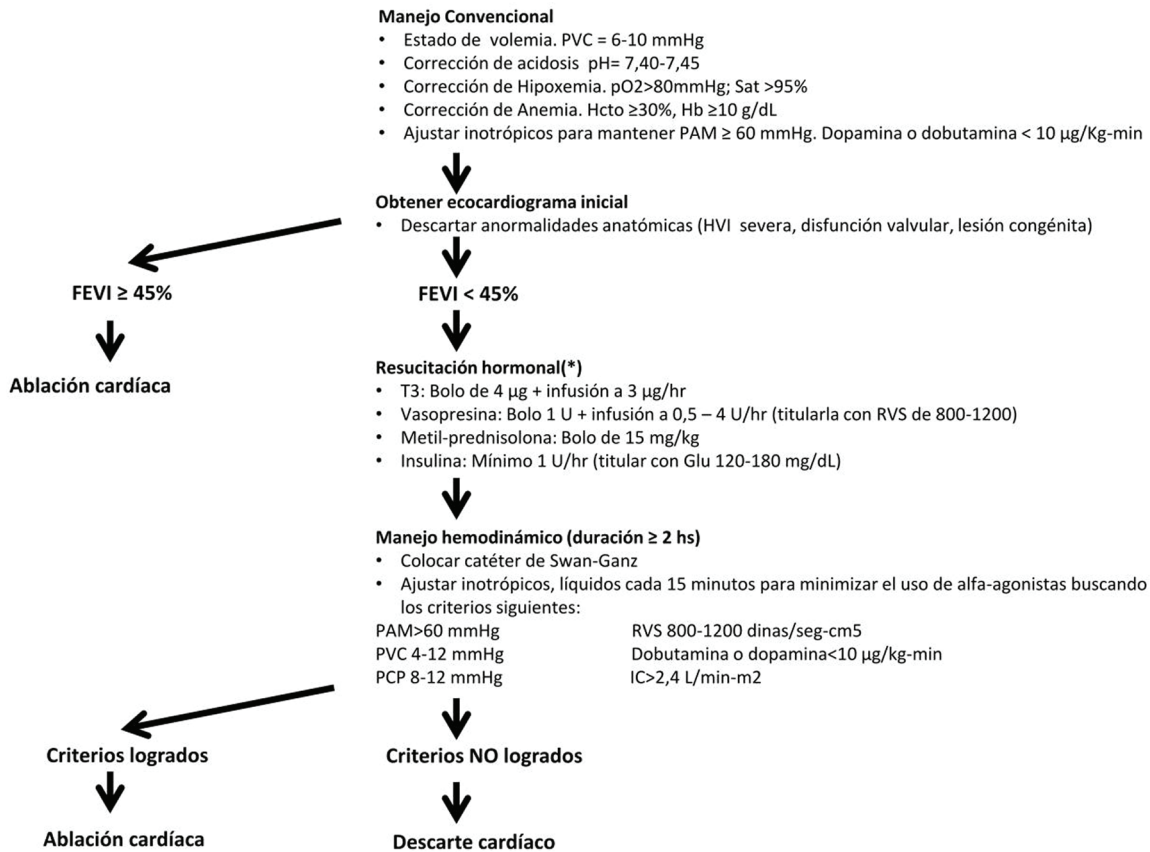


Figura 4. Algoritmo recomendado para el Manejo de Donantes Cardíacos, incorporado en los protocolos de UNOS. PVC, presión venosa central; Sat., saturación; Hcto, hematocrito; PAM, presión arterial media; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; T3, tri-iodo-tironina; RVS, resistencia vascular sistémica; Glu, glucemia; PCP, presión capilar pulmonar.

A su vez, este protocolo fue respaldado por asociaciones científicas y grupos de trabajos relacionados a la procuración y el trasplante de órganos ⁽¹⁰⁶⁾. En otros países como Canadá y Brasil siguieron la misma línea generando sus propios consensos con guías similares a de la AHA/UNOS ^(107, 108). Muchos estudios clínicos fueron realizados basándose la racionalización del mismo, con resultados opuestos. Algunos trabajos fueron más allá, y observaron una mayor recuperación de riñones, inclusive con una sobrevivida al año superior versus los obtenidos sin resucita-

ción hormonal ⁽¹⁰⁹⁾.

Los DPC difieren de DBCN en que los riñones sufren un período de isquemia caliente, desde la parada cardíaca hasta la perfusión en frío. Los órganos provenientes de DPC tienen mayor tasa de FRI que los pacientes de DBCN. También se observó que puede reducirse significativamente la FRI en DCP con TIF menores a 12 hs y con edad menor a 60 años ^(110,111). Sin embargo, a pesar de la mayor tasa de FRI, no se ha observado diferencias en la sobrevivida del injerto a los 10 años entre los órganos de DPC contra

DBCN^(112,113), y en una serie inclusive con menor pérdida del injerto a favor de los provenientes de DPC <50 años vs. DCE⁽¹¹⁰⁾. No está bien determinado cual es el mecanismo protector a largo plazo de los efectos deletéreos de la FRI que tienen los DPC. Una diferencia probable que puede tener algún rol es la no activación inmunológica producida por la muerte cerebral⁽¹¹⁴⁾. A pesar de la lógica aparición de isquemia caliente en DPC, la injuria resultante de la misma expresada como FRI, es quizás potencialmente reversible. Aunque es lógico pensar que TIC prolongados son deletéreos, un punto de corte donde TIC genere un fallo orgánico irreversible no está definido⁽¹¹⁵⁾, en parte porque no está claro si el TIC es el mejor marcador para la injuria.

Los DCE son los que presentan criterios específicos basados en un análisis retrospectivo de UNOS⁽¹¹⁶⁾ que demostró que ciertos factores empeoraban el pronóstico de injerto renal al año de trasplante. Estas características fueron: 1) todos los donantes mayores a 60 años; 2) los donantes entre 50 y 59 con dos de estas características: a) nivel de creatinina >1,5 mg/dL pre ablación, b) antecedente de hipertensión arterial c) accidente

cerebro vascular como causa de muerte. Aunque el riesgo de falla del injerto está implícito en la definición de DCE, hay otras características que pueden definir la calidad de estos injertos⁽¹¹⁷⁾. La evaluación adecuada durante el proceso de procuración podría ser muy útil para predecir la viabilidad del órgano obtenido de DCE, basándose en marcadores clínicos como la tasa de filtrado glomerular medida por creatinina o cistatina C, biopsia pre-ablación y evaluando la presencia de arterioesclerosis, ya que por un lado hay evidencias que los riñones de DCE con isquemia prolongada tienen un aumento en la tasa de FRI pero esto podría no impactar en la supervivencia del injerto a largo plazo⁽¹¹⁸⁾.

Estrategias de preservación renal

Las llamadas soluciones de preservación se utilizan para la conservación en frío del órgano procurado y han sido diseñados para minimizar los problemas electrolíticos, de estrés oxidativo y edema celular asociados a la injuria isquémica fría. Las características de estas soluciones han sido publicadas en varios reportes científicos^(119,120) (Tabla 2).

Tipo de solución	K ⁺ (mEq)	Na ⁺ (mEq)	Buffer (pH)	Impermeabilizante	Adenosina (mM)	Anti-oxidante	Coloides
Solución tipo Intracelular [K⁺] >62mEq							
Belzer UW® (ViaSpan™)	125	30	Fosfato (7,3)	+	5	+	HES (50g/L)
Solución tipo intermedia [K⁺] 7-62mEq							
IGL-1®	30	125	Fosfato (7,3)	+	5	+	PEG 35kDa (1g/L)
KPS-1®	25	80	Fosfatos HEPES (7,4)	+	5	+	HES (50g/L)
Lifor™	16	98	HEPES (7,1)	+	0,01	+	Dextran 70 y/o HES y/u otro(45-55g/L)
Celsior®	15	100	Histidina (7,3)	+	0	+	-
Polysol®	15	120	HEPES fosfato histidina (7,4)	+	5	+	PEG 35kDa (20g/L)
Custodiol® HTK	10	15	Histidina (7,2)	+	0	-	-
Solución extracelular [K⁺] <7mEq							
SCOT15®	5	118	Carbonato (7,4)	+	0	+	PEG 35kDa (15g/L)

Tabla 2. Soluciones de preservación actuales. Composición físico-química. Soluciones: Belzer UW® (Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison, WI, USA); ViaSpan™ (DuPont Merck Pharmaceutical Company, Wilmington, DE, USA); IGL-1® (Institut Georges Lopez, Civrieux d'Azergues, Francia); KPS-1® (Lifeline Scientific, Itasca, IL, USA); Lifor™ (Lifeblood Medical, Freehold, NJ, USA); Celsior® (Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA); Polysol® (Doorzand Medical Innovations B.V., Amsterdam, Holanda); Custodiol® (Dr Franz Köhler Chemie GMBH, Alsbach-Hähnlein, Alemania); SCOT15® (MacoPharma, Tourcoing, Francia). Abreviaciones: HEPES, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid; HES, hydroxyethyl starch; PEG, polyethylene glycol; UW, University of Wisconsin.

Las soluciones más estudiadas y usadas en la preservación renal actualmente son la basada en histidina, triptofan y cetoglutarato (HTK, del inglés, *Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate*), la de la Universidad de Wisconsin (UW) y Celsior. Estudios controlados y randomizados pivotaes mostraron clara superioridad de UW y HTK en términos de función inmediata y sobrevida del injerto sobre Euro-Collins. Estudios posteriores comparando UW o HTK vs Celsior mostraron resultados clínicos similares ⁽¹²¹⁾ a excepción de un estudio en donde se observaba más complicaciones quirúrgicas con Celcior ⁽¹²²⁾. Si la UW es superior a HTK, está en un área de controversia, con alguna evidencia de sobrevida menor del injerto con HTK ⁽¹²³⁾ y otro estudio no observando diferencias entre ambas ⁽¹²⁴⁾. En un reciente reporte de la FDA, no permite diferenciar ventajas de uno sobre otro y esto particularmente debido a que los estudios tienen severos errores metodológicos e inclusive va más allá, ya que tampoco puede definir la utilidad de las máquinas de perfusión versus la conservación en frío con ninguna de estas soluciones ⁽¹²⁰⁾. Varios agentes terapéuticos han sido investigados como aditivos a la solución de preservación. Estos estudios han sido extensamente revisados ^(119,125) ya sea con el objetivo anti-oxidante, anti-apoptótico o anti-trombótico. Una estrategia para mencionar en particular es el uso de anti-trombina, donde se intenta minimizar la microtrombosis durante la preservación fría la cual puede resultar en daño vascular en la reperfusión ⁽¹²⁶⁾. En un modelo de isquemia renal caliente en cerdos, el tratamiento del injerto con melagratán, un inhibidor directo de la trombina, durante la preservación resultó en tasas menores de FPI, con niveles reducidos de marcadores pro-inflamatorios en células endoteliales, trombospondina y P-selectina, y menor estrés oxidativo ⁽¹²⁷⁾.

Un área en continua investigación es el uso de la máquina de perfusión en frío (MP) para preservar órganos en reemplazo de la conservación estática en frío. La MP hipotérmica incluye la canulación de la arteria renal luego del lavado de la ablación, y la administración de solución de preservación a través de una bomba pulsátil o continua (**Figura 5**). Aunque no está del todo claro el mecanismo por el cual podría mejorar los resultados inmediatos del trasplante renal, la

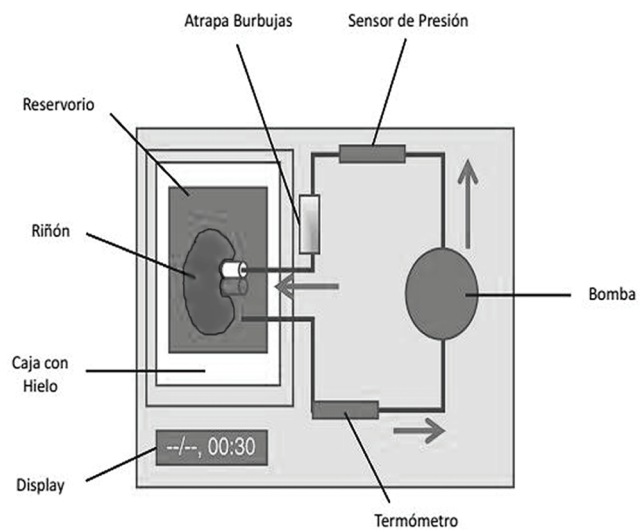


Figura 5. Esquema simplificado de una máquina de perfusión. El riñón descansa en un baño de solución de preservación, rodeada por una caja con hielo. La solución es extraída del reservorio y bombeada a través de la arteria renal. La temperatura, la presión y la dinámica del flujo pueden ser monitorizadas.

perfusión artificial provee nutrientes, a veces se acopla con oxigenación, lava metabolitos tóxicos, reduce el ácido láctico acumulado y hay indicios que mejora el daño endotelial por parada circulatoria y agresión de moléculas generadas durante la isquemia.

Una meta-revisión mostró una reducción del 20% en el riesgo relativo de FRI en pacientes tratados con MP versus conservación en frío, pero sin beneficios a un año de sobrevida del injerto ⁽¹²⁸⁾. Un estudio posterior, el European Trial, multicéntrico y randomizado, con riñones pareados, también mostró una significativa reducción en FRI y una mejoría en la sobrevida del injerto al año ⁽¹²⁹⁾. Un seguimiento posterior de este mismo trabajo, observa que a tres años se mantiene una sobrevida del injerto superior en todos los obtenidos de DBCN bajo tratamiento con MP (91% vs 86%; $p=0,02$), especialmente en los provenientes de DCE (86% vs. 76%; $p=0,01$), pero sin diferencias en los obtenidos de DPC (90% vs. 92%; $p=ns$). ⁽¹³⁰⁾ Otra observación de este estudio fue que los injertos que no presentaron FRI, tuvieron la misma sobrevida independientemente que se usó MP o conservación en frío ⁽¹³¹⁾.

Estudios con injertos provenientes de DPC

controlados, sostienen la hipótesis de reducción de FRI y mejoría del pronóstico del injerto ⁽¹³²⁾, mientras que el UK Trial observó con TIF promedio de 14hs, que la MP no ofrecía ventaja sobre conservación estática en frío, además de ser esta última más económica y menos compleja ⁽¹³³⁾. Desde este punto, otros estudios serán necesarios para aclarar las diferencias metodológicas entre los diferentes trials para obtener una firme conclusión del uso de la MP en DPC. El estudio europeo mencionado anteriormente que observó clara mejoría en las tasas de FRI, FPI y sobrevida del injerto al año y tres años está en contraposición a un estudio americano que si bien observó mejoría significativa en la tasa de FRI, no mostró beneficio en la sobrevida del injerto en un seguimiento hasta 3 años ⁽¹³⁴⁾. Una posible diferencia es que el TIF en este estudio fue de 20 hs. versus 13 hs del europeo. Predecir que órganos se podrían beneficiar con la MP está bajo investigación, especialmente basándose en los mecanismos que llevan a la IIR. Una respuesta a esto podría provenir de la misma MP, ya que durante la perfusión nos permite evaluar la calidad del injerto en su aspecto bioquímico y hemodinámico previo al trasplante ^(119,135). Controversialmente a todo lo ante dicho, el más reciente meta-análisis observa una ventaja de MP en reducción de FRI, pero no puede demostrar ningún beneficio posterior a mediano y largo plazo ⁽¹³⁶⁾.

Esto nos plantea que debemos hacer un esfuerzo para identificar los potenciales beneficiarios y para mejorar la costo-utilidad de esta estrategia terapéutica. De hecho, una revisión sistemática reciente sobre costo-efectividad realizada por Health Technology Assessment programme que tiene influencia directa sobre decisiones que toman los organismos gubernamentales británicos, NICE y NSC ⁽¹³⁷⁾, observó que según el trial evaluado se obtuvieron diferentes resultados. Para riñones de donantes a corazón parado, los datos del UK trial indican que es más costo-efectivo el uso de preservación estática en frío. Al opósito, el European trial demuestra que la MP es más costo-efectiva, especialmente en donantes a corazón batiente. Esta misma revisión no pudo obtener una costo-utilidad a favor de ningún método de preservación.

Un estudio actual utilizó perfusión normo-

térmica ex vivo en riñones de DCE ⁽¹³⁸⁾, el cual es otro paso hacia condiciones de mantenimiento más fisiológico durante la preservación. Aunque se observó una reducción de FRI comparado con la conservación en frío, no hubo beneficios en término de sobrevida del injerto al año.

CONCLUSIONES

El modelo clínico ofrecido por la procuración renal nos permite diferenciar en gran medida, como probablemente ningún otro, el daño específico generado por la isquemia dentro del complejo injuria por isquemia-reperusión. Los factores causales comprometidos en esta injuria son variados, y están presentes en las comorbilidades propias del donante, el proceso de muerte que compromete lesión cerebral, el mantenimiento hemodinámico y metabólico del cadáver y el tiempo de isquemia previo al implante. La severidad de la lesión isquémica pre-implante impactará en el pronóstico del injerto renal y del paciente. Nuevas herramientas diagnósticas se están desarrollando para detectar precozmente los injertos que tienen mayor compromiso por la injuria. Esto nos permitirá realizar tratamientos dirigidos oportunos. Los conocimientos actuales del mecanismo de la injuria renal isquémica, del daño por muerte cerebral y de la adaptación a la hipoxia han permitido desarrollar estrategias terapéuticas, aún en fase experimental, dirigidas a diferentes targets dentro del proceso. Mejorías en la selección y categorización de los donantes, en el uso de drogas en el mantenimiento y estrategias de preservación óptimas, incluyendo la perfusión en frío o normotérmica, en un futuro próximo ayudarán a mejorar los resultados actuales.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BILIOGRAFÍA

- 1) Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279-96.
- 2) Moore J, Shabir S, Chand S, Bentall A, McClean A, Chan W, et al. Assessing and comparing rival definitions

of delayed renal allograft function for predicting subsequent graft failure. *Transplantation*. 2010;90(10):1113-6.

3) Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2995-3003.

4) Shoskes DA, Shahed AR, Kim S: Delayed graft function. Influence on outcome and strategies for prevention. *Urol Clin North Am*. 2001;28(4):721-32.

5) Rodrigo E, Ruiz JC, Pinera C, Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Palomar R, et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1163-9.

6) Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, Gonzalez-Cotruello J, et al. Similar impact of slow and delayed graft function on renal allograft outcome and function. *Transplant Proc*. 2005;37(3):1431-2.

7) Humar A, Johnson EM, Payne WD, Wrenshall L, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clin Transplant*. 1997;11(6):623-7.

8) Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364(9447):1814-27.

9) Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmourer RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997;63(7):968-74.

10) Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(1):153-61.

11) Brennan TV, Freise CE, Fuller TF, Bostrom A, Tomlanovich SJ, Feng S. Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes. *Am J Transplant*. 2004;4(6):971-9.

12) Fioretti S, Busto S, Balbuena V, Antik A, Bacque MC, Vallejos A. Análisis de las características de los riñones procurados por el Instituto de Trasplante y el retraso en la función de los implantados en el periodo 2010-2011. Resumen en Congreso STALyC- SAT, Buenos Aires, 2013.

13) Halloran PF, Aprile MA, Farewell V, Ludwin D, Smith EK, Tsai SY, et al. Early function as the principal correlate of graft survival. A multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine. *Transplantation*. 1988;46(2):223-8.

14) Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation*. 1998;66(12): 1697-701.

15) Hirt-Minkowski P, Amico P, Honger G, Praehauser C, Steiger J, Koller MT. Delayed graft function is not associated with an increased incidence of renal allograft rejection. *Clin Transplant*. 2012;26(6):e624-33.

16) Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1039-47.

17) Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int*. 2000;58(2):859-66.

18) Englesbe MJ, Ads Y, Cohn JA, Sonnenday JC, Lynch R, Sung RS et al. The effects of donor and recipient practices on transplant center finances. *Am J Transplant*. 2008;8(3):586-92.

19) Williams WW, Taheri D, Tolckoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(2):110-21.

19) Olsen S, Burdick JF, Keown PA, Wallace AC, Racusen LC, Solez K. Primary acute renal failure ("acute tubular necrosis") in the transplanted kidney: morphology and pathogenesis. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(3):173-87.

20) Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsunefes Met al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3073-82.

21) Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. *Ann Transplant*. 2011;16(1):90-8.

22) Hall EI, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(1): 189-97.

23) Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotech*. 2010;28(5):478-85.

24) Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, Blasick TM, Potdar S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int*. 2008;73(5):608-14.

25) Snoeijs MG, van Heurn LW, Buurman WA. Biological modulation of renal ischemia-reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(2):190-9.

- 25) Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, Cañas C, de Lama ME, Gomà M, et al. Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2511-6.
- 26) Schwenger V, Hinkel UP, Nahm AM, Morath C, Zeie M. Color Doppler Ultrasonography in the Diagnostic Evaluation of Renal Allografts. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(3):c107-12.
- 27) Burgos Revilla FJ, Marcen Letosa R, Santos JP, López Fando L. Utilidad de la ecografía y el eco-doppler en el trasplante renal. *Arch Esp Urol*. 2006;59(4):343-52.
- 28) Beierwaltes WH, Harrison-Bernard LM, Sullivan JC, Mattson DL. Assessment of Renal Function; Clearance, the Renal Microcirculation, Renal Blood Flow, and Metabolic Balance. *Compr Physiol*. 2013;3(1):165-200.
- 29) Vavrinc P, Henning RH, Goris M, Vavrincova-Yaghi D, Buikema H, van Dokkum RP. Vascular smooth muscle function of renal glomerular and interlobar arteries predicts renal damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(8):F1187-95.
- 30) Yamamoto T, Tada T, Brodsky SV, Tanaka H, Noiri HE, Kajiya F, et al. Intravital videomicroscopy of peritubular capillaries in renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F1150-5.
- 31) Hattori R, Ono Y, Kato M, Komatsu T, Matsukawa Y, Yamamoto T. Direct visualization of cortical peritubular capillary of transplanted human kidney with reperfusion injury using a magnifying endoscopy. *Transplantation*. 2005;79(9):1190-4.
- 32) Freedland SJ, Mishkin F, Shoskes DA. Effective renal plasma flow calculated from a single blood sample following Technetium-99m mercaptoacetyl triglycine renal scan can predict delayed graft function in renal transplantation. *Tech Urol*. 2001;7(4):281-4.
- 36) Angelescu M, Kraus T, Wiesel M, Hergesell O, Haberkorn U, Klar E. Assessment of renal graft function by perioperative monitoring of cortical microcirculation in kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;75(8):1190-6.
- 37) Brazhe AR, Marsh DJ, Holstein-Rathlou N-H, Sosnovtseva O. Synchronized Renal Blood Flow Dynamics Mapped with Wavelet Analysis of Laser Speckle Flowmetry Data. *PLoS One*. 2014;9(9):e105879.
- 38) Holstein-Rathlou NH, Sosnovtseva OV, Pavlov AN, Cupples WA, Sorensen CM, Marsh DJ. Nephron blood flow dynamics measured by laser speckle contrast imaging. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300(2):F319-29.
- 39) Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(2):F323-34.
- 40) Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3279-88.
- 41) Salahudeen AK. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(2):F181-7.
- 42) Salahudeen AK, Joshi M, Jenkins JK. Apoptosis versus necrosis during cold storage and rewarming of human renal proximal tubular cells. *Transplantation*. 2001;72(5):798-804.
- 43) Salahudeen AK, Huang H, Joshi M, Moore NA, Jenkins JK. Involvement of the mitochondrial pathway in cold storage and rewarming-associated apoptosis of human renal proximal tubular cells. *Am J Transplant*. 2003;3(3):273-80.
- 44) Saba H, Munusamy S, Macmillan-Crow LA. Cold preservation mediated renal injury: involvement of mitochondrial oxidative stress. *Ren Fail*. 2008;30(2):125-33.
- 45) Huang H, Salahudeen AK. Cold induces catalytic iron release of cytochrome P-450 origin: a critical step in cold storage-induced renal injury. *Am J Transplant*. 2002;2(7):631-9.
- 46) Huang H, He Z, Roberts LJ, Salahudeen AK. Deferoxamine reduces cold-ischemic renal injury in a syngeneic kidney transplant model. *Am J Transplant*. 2003;3(12):1531-7.
- 47) Conde E, Alegre L, Blanco-Sánchez I, Sáenz-Morales D, Aguado-Fraile E, Ponte B, et al. Hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1 alpha) is induced during reperfusion after renal ischemia and is critical for proximal tubule cell survival. *PLoS One*. 2012;7(3):e33258.
- 48) Hill P, Shukla D, Tran MG, Aragones J, Cook HT, Carmeliet P, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor hydroxylases protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):39-46.
- 49) Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobe G, Johnson DW. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(2):348-55.
- 50) Sølling C. Organ-Protective and Immunomodulatory Effects of Erythropoietin - An Update on Recent Clinical Trials. *Basic Clin Pharm Toxicol*. 2012;110(2):113-21.
- 51) Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko TY, Thai NL, Marcus RJ. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1498-506.

- 52) Aydin Z, Mallat MJ, Schaapherder AF, van Zonneveld AJ, van Kooten C, Rabelink TJ et al. Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(7):1793-800.
- 53) Van Rijt WG, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Van Goor H, Jespersen B, Ottens PJ, Ploeg RJ, et al. ARA290, a non-erythropoietic EPO derivative, attenuates renal ischemia/reperfusion injury. HYPERLINK "<http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-11-286>" *J Transl Med.* 2013;11:9.
- 54) Coupes B, de Freitas DG, Roberts SA, Read I, Riad H, Brenchley P, et al. rhErythropoietin-b as a tissue protective agent in kidney transplantation: a pilot randomized controlled trial. *BMC Res Notes.* 2015;8:21.
- 55) Öllinger R, Pratschke J. Role of heme oxygenase-1 in transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(11):1071-81
- 56) Redaelli CA, Wagner M, Kulli C, Tian YH, Schilling MK, Wagner AC et al. Hyperthermia-induced HSP expression correlates with improved rat renal isograft viability and survival in kidneys harvested from non-heart-beating donors. *Transpl Int.* 2001;14(6):351-60.
- 57) Wagner M, Cadetg P, Ruf R, Mazzucchelli L, Ferrari LP, Redaelli CA. Heme oxygenase-1 attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis and improves survival in rat renal allografts. *Kidney Int.* 2003;63(4):1564-73.
- 58) Salahudeen AK, Yang M, Huang H, Dore S, Stec DE. Fenoldopam preconditioning: role of heme oxygenase-1 in protecting human tubular cells and rodent kidneys against cold-hypoxic injury. *Transplantation.* 2011;91(2):176-82.
- 59) Yi X, Zhang G, Yuan J. Renoprotective role of fenoldopam pretreatment through hypoxia-inducible factor-1 α and heme oxygenase-1 expressions in rat kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45(2):517-22.
- 60) Nakao A, Neto JS, Kanno S, Stolz DB, Kimizuka K, Liu F, et al. Protection against ischemia/reperfusion injury in cardiac and renal transplantation with carbon monoxide, biliverdin and both. *Am J Transplant.* 2005;5(2):282-91.
- 61) Ozaki KS, Kimura S, Murase N. Use of carbon monoxide in minimizing ischemia/reperfusion injury in transplantation. *Transplant Rev.* 2012;26(2):125-39.
- 62) Nakao A, Faleo G, Shimizu H, Nakahira K, Kohmoto J, Sugimoto R, et al. Ex vivo carbon monoxide prevents cytochrome P450 degradation and ischemia/reperfusion injury of kidney grafts. *Kidney Int.* 2008;74(8):1009-16.
- 63) Motterlini R, Sawle P, Bains S, Hammad J, Alberto R, Foresti R, et al. CORM-A1: a new pharmacologically active carbon monoxide-releasing molecule. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* FASEB J. 2005;19(2):284-6.
- 64) Yoshida J, Ozaki KS, Nalesnik MA, Ueki S, Castillo-Rama M, Faleo G, et al. Ex vivo application of carbon monoxide in UW solution prevents transplant-induced renal ischemia/reperfusion injury in pigs. *Am J Transplant.* 2010;10(4):763-72.
- 65) Sandouka A, Fuller BJ, Mann BE, Green CJ, Foresti R, Motterlini R. Treatment with CO-RMs during cold storage improves renal function at reperfusion. *Kidney Int.* 2006;69(2):239-47.
- 66) Neto JS, Nakao A, Kimizuka K, Romanosky AJ, Stolz DB, Uchiyama T, et al. Protection of transplant-induced renal ischemia-reperfusion injury with carbon monoxide. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(5):F979-89.
- 67) Hanto DW, Maki T, Yoon MH, Csizmadia E, Chin BY, Gallo D, et al. Intraoperative administration of inhaled carbon monoxide reduces delayed graft function in kidney allografts in Swine. *Am J Transplant.* 2010;10(11):2421-30.
- 68) Ambros JT, Herrero-Fresneda I, Borau OG, Grinyo Boira JM. Ischemic preconditioning in solid organ transplantation: from experimental to clinics. *Transpl Int.* 2007;20(3):219-29.
- 69) Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, et al. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(2):e32296.
- 70) Torras J, Herrero-Fresneda I, Lloberas N, Riera M, Cruzado JM, Grinyo JM. Promising effects of ischemic preconditioning in renal transplantation. *Kidney Int.* 2002;61(6):2218-27.
- 71) Yang CC, Lin LC, Wu MS, Chien CT, Lai MK. Repetitive hypoxic preconditioning attenuates renal ischemia/reperfusion induced oxidative injury via upregulating HIF-1 α -dependent bcl-2 signaling. *Transplantation.* 2009;88(11):1251-60.
- 72) Devarajan P. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1503-20.
- 73) Jerkic M, Miloradovic Z, Jovovic D, Mihailovic-Stanojevic N, Elena JV, Nastic-Miric D, et al. Relative roles of endothelin-1 and angiotensin II in experimental post-ischaemic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):83-94.
- 74) Vera T, Henegar JR, Drummond HA, Rimoldi JM, Stec DE. Protective effect of carbon monoxide-releasing compounds in ischemia-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):950-8.

- 75) Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int.* 2004;65(5):1714-23.
- 76) De Vries B, Walter SJ, Bonsdorff LV, Wolfs TG, Van Heurn LW, Parkkinen J, et al. Reduction of circulating redox-active iron by apotransferrin protects against renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation.* 2004;77(5):669-75.
- 77) Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler I, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005;115(3):610-21.
- 78) Molina A, Ubeda M, Escribese MM, Garcia-Bermejo L, Sancho D, de Lema GP, et al. Renal ischemia/reperfusion injury: Functional tissue preservation by anti-activated beta1 integrin therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):374-82.
- 79) De Vries B, Walter SJ, Wolfs TG, Hocheppied T, Rabina J, Heeringa P, et al. Exogenous alpha-1-acid glycoprotein protects against renal ischemia-reperfusion injury by inhibition of inflammation and apoptosis. *Transplantation.* 2004;78(8):1116-24.
- 80) Lee HT, Gallos G, Nasr SH, Emala CW. A1 adenosine receptor activation inhibits inflammation, necrosis, and apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):102-11.
- 81) Letavernier E, Perez J, Joye E, Bellocq A, Fouqueray B, Haymann JP et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta exerts a strong protection from ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2395-402.
- 82) Suzuki S, Maruyama S, Sato W, Morita Y, Sato F, Miki Y, et al. Geranylgeranylacetone ameliorates ischemic acute renal failure via induction of Hsp70. *Kidney Int.* 2005;67(6):2210-20.
- 83) Hoglen NC, Chen LS, Fisher CD, Hirakawa BP, Groessl T, Contreras PC. Characterization of IDN-6556(3-[2-(2-tert-butyl-phenylaminoxy)-amino]-propionylamino]-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)-pentanoic acid): a liver-targeted caspase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(2):634-40.
- 84) Chatterjee PK, Chatterjee BE, Pedersen H, Sivarajah A, McDonald MC, Mota-Filipe H, et al. 5-Aminoisoquinolinone reduces renal injury and dysfunction caused by experimental ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2004;65(2):499-509.
- 85) Fiaschi-Taesch NM, Santos S, Reddy V, Van Why SK, Philbrick WF, Ortega A et al. Prevention of acute ischemic renal failure by targeted delivery of growth factors to the proximal tubule in transgenic mice: The efficacy of parathyroid hormone-related protein and hepatocyte growth factor. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):112-25.
- 86) Tögel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F31-42.
- 87) De Vries B, Kohl J, Leclercq WK, Wolfs TG, van Bijnen AA, Heeringa P, et al. Complement factor C5a mediates renal ischemia-reperfusion injury independent from neutrophils. *J Immunol.* 2003;170(7):3883-9.
- 88) De Vries B, Matthijsen RA, Wolfs TG, Van Bijnen AA, Heeringa P, Buurman WA. Inhibition of complement factor C5 protects against renal ischemia-reperfusion injury: Inhibition of late apoptosis and inflammation. *Transplantation.* 2003;75(3):375-82.
- 89) Deng J, Kohda Y, Chiao H, Wang Y, Hu X, Hewitt SM, et al. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury. *Kidney Int.* 2001;60(6):2118-28.
- 90) Patel NS, Chatterjee PK, Di Paola R, Mazzon E, Britti D, De Sarro A et al. Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312: 1170-8
- 91) Gueller F, Rong S, Park JK, Fiebeler A, Menne J, Elger M, et al. Postischemic acute renal failure is reduced by short-term statin treatment in a rat model. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2288-98.
- 92) Yokota N, O'Donnell M, Daniels F, Burne-Taney M, Keane W, Kasiske B, et al. Protective effect of HMG-CoA reductase inhibitor on experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Nephrol.* 2003;23(1):13-7.
- 93) Sabbatini M, Pisani A, Uccello F, Serio V, Seru R, Paterno R, et al. Atorvastatin improves the course of ischemic acute renal failure in aging rats. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(4):901-9.
- 94) Gong H, Wang W, Kwon TH, Jonassen T, Li C, Ring T, et al. EPO and alpha-MSH prevent ischemia/reperfusion-induced down-regulation of AQP2 and sodium transporters in rat kidney. *Kidney Int.* 2004;66(2):683-95.
- 95) Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int.* 2004;65(2):713-8.
- 96) Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High Survival Rates of Kidney Transplants from Spousal and Living Unrelated Donors. *N Engl J Med.* 1995;333(6):333-6.
- 97) Bouma HR, Ploeg RJ, Schuur TA. Signal trans-

duction pathways involved in brain death-induced renal injury. *Am J Transplant.* 2009;9(5):989-97.

98) Van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersema J, van Schilfgaarde R, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int.* 2003;64(5):1874-82.

99) Kusaka M, Pratschke J, Wilhelm MJ, Ziai F, Zandi-Nejad K, Mackenzie HS, et al. Activation of inflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. *Transplantation.* 2000;69(3):405-10.

100) Koo DD, Welsh KI, Roake JA, Morris PJ, Fuggle SV. Ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation: an immunohistochemical analysis of changes after reperfusion. *Am J Pathol.* 1998;153(2):557-66.

101) Gasser M, Waaga AM, Kist-Van Holthe JE, Lenhard SM, Laskowski I, Shaw GD, et al. Normalization of brain death-induced injury to rat renal allografts by recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1937-45.

102) Giral M, Bertola JP, Foucher Y, Villers D, Bironneau E, Blanloeil Y, et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation.* 2007;83(9):1174-81.

103) Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(10):1067-75.

104) Yard B, Beck G, Schnuelle P, Braun C, Schaub M, Bechtler M, et al. Prevention of cold-preservation injury of cultured endothelial cells by catecholamines and related compounds. *Am J Transplant.* 2004;4(1):22-30.

105) Smith M. Physiologic changes during brain stem death-lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(9 Suppl):S217-22.

106) Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, Babcock WD, D'Alessandro A, Dec GW, et al. Consensus Conference Report: Maximizing Use of Organs Recovered from the Cadaver Donor: Cardiac Recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation.* 2002;106(7):836-41.

107) Rosendale JD, Chabalewski FL, McBride MA, Garrity ER, Rosengard BR, Delmonico FL, et al. Increased Transplanted Organs from the Use of a Standardized Donor Management Protocol. *Am J Transplant.* 2002;2(8):761-8.

108) Medical Management to Optimize Donor Organ Potential: A Canadian Forum. Report and Re-

commendations. Canadian Council for Donation and Transplantation; 2004. 117 p. [consulta: 20/08/2015]. Disponible en: <http://www.organsandtissues.ca/s/wp-content/uploads/2011/11/Medical-Management.pdf>

109) Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, Zaclikevis VR, Bartz MC, Wanzuita R, et al. Guidelines for potential multiple organ donors (adult). Part II. Mechanical ventilation, endocrine metabolic management, hematological and infectious aspects. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(3):269-82.

110) Novitzky D, Cooper D, Rosendale J, Kauffman M. Hormonal Therapy of the Brain-Dead Organ Donor: Experimental and Clinical Studies. *Transplantation.* 2006; 82: 1396-1401

111) Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation. *Am J Transplant.* 2007;7(7):1797-807.

112) Summers DM, Johnson RJ, Allen J, Fuggle SV, Collett D, Watson CJ, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet.* 2010;376(9749):1303-11.

113) Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Fialova J, Chavez R, et al. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation.* 2012;94(12):1218-23.

114) Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambühl PM, Clavien PA. Kidney Transplantation from Donors without a Heartbeat. *New Engl J Med.* 2002;347(4):248-55.

115) Doshi MD, Hunsicker LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant.* 2007;7(1):122-9.

116) Kootstra G. The asystolic, or non-heartbeating, donor. *Transplantation.* 1997;63(7):917-21.

117) Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74(9):1281-6.

118) Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int.* 200;58(6):2585-91.

119) Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of Cold Ischemia Time on Graft

Survival Among ECD Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(12):2647-56.

120) Bon D, Chatauret N, Giraud S, Thuillier R, Favreau F, Hauet T. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(6):339-47.

121) Cavaillé-Coll M, Bala S, Velidedeoglu E, Hernandez A, Archdeacon P, Gonzalez G, et al. Summary of FDA Workshop on Ischemia Reperfusion Injury in Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1134-48.

122) Dikdan GS, Mora-Esteves C, Koneru B. Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues. *Transplantation.* 2012;94(5):425-41.

123) Pedotti P, Cardillo M, Rigotti P, Gerunda G, Merenda R, Cillo U, et al. A comparative prospective study of two available solutions for kidney and liver preservation. *Transplantation.* 2004;77(10):1540-5.

124) Stewart ZA, Lonze BE, Warren DS, Dagher NN, Singer AL, Montgomery RA, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival of deceased donor kidney transplants. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1048-54.

125) Lynch RJ, Kubus J, Chenault RH, Pelletier SJ, Campbell DA, Englesbe MJ. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin preservation in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(3), 567-73

126) Chatauret N, Thuillier R, Hauet T. Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(2):180-7.

127) Thuillier R, Favreau F, Celhay O, Macchi L, Milin S, Hauet T. Thrombin inhibition during kidney ischemia-reperfusion reduces chronic graft inflammation and tubular atrophy. *Transplantation.* 2010;90(6):612-21.

128) Giraud S, Thuillier R, Belliard A, Hebrard W, Nadeau C, Milin S et al. Direct thrombin inhibitor prevents delayed graft function in a porcine model of renal transplantation. *Transplantation.* 2009;87(11),1636-44

129) Wight JP, Chilcott JB, Holmes MW, Brewer N. Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review. *Clin Transplant.* 2003;17(4):293-307.

130) Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2009;360(1):7-19.

131) Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, et al. Machine

perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int.* 2011; 24(6):548-54.

132) Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012;366(8):770-1.

133) Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, et al. Machine Perfusion Versus Cold Storage for the Preservation of Kidneys Donated After Cardiac Death: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Ann Surg.* 2010;252(5):756-64.

134) Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2010;10(9):1991-9.

135) Matsuoka L, Shah T, Aswad S, Bunnapradist S, Cho Y, Mendez RG, et al. Pulsatile Perfusion Reduces the Incidence of Delayed Graft Function in Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6(6):1473-78.

136) Guy AJ, Nath J, Cobbold M, Ludwig C, Tennant DA, Inston NG, et al. Metabolomic Analysis of Perfusate During Hypothermic Machine Perfusion of Human Cadaveric Kidneys. *Transplantation.* 2015;99(4):754-9.

137) O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg.* 2013;100(8):991-1001.

138) Bond M, Pitt M, Akoh J, Moxham T, Hoyle M, Anderson R. The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2009;13(38):iii-iv, xi-xiv, 1-156.

139) Nicholson ML, Hosgood SA. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1246-52.

Recibido en su forma original: 4 de mayo de 2015
Aceptación final: 19 de agosto de 2015 Augusto Vallejos
Instituto de Trasplante, Ministerio de Salud del Gobierno
de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
E-mail: acvallejos@gmail.com