

Nuevas perspectivas en el tratamiento de los pacientes con trasplante renal utilizando donantes en asistolia

A. Alonso

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

INTRODUCCION

El trasplante (TR) es la mejor opción para el tratamiento de la insuficiencia renal, siendo la escasez de órganos su principal factor limitante. Aunque España sea una excepción¹, el crecimiento de las listas de espera ha sido espectacular en los últimos años, aún en países con políticas activas de trasplante. En los Estados Unidos, unos 35.000 enfermos esperan un TR y al ritmo actual de trasplantes, el número aumenta en unos 2.000 pacientes al año². Para solucionar este problema se han aportado numerosas ideas, que fundamentalmente convergen en la utilización de donantes límites (ancianos, niños menores de 3 años, etc.) y de donantes vivos, emparentados o no. Su utilización ha contribuido a paliar un problema, que todavía está lejos de resolverse.

Durante la primera época del trasplante, la mayoría de los donantes lo eran a corazón parado. Con la aceptación de los criterios de muerte cerebral, la utilización de estos donantes fue abandonada, al poder obtenerse órganos sometidos a un sufrimiento isquémico menor.

En los últimos años se ha renovado el interés por estos donantes^{3,4} de tal modo, que en algunos programas de trasplante nos ha permitido, aumentar el número de riñones disponibles en un 20-35%. En países como Japón donde la muerte cerebral no ha sido ampliamente aceptada, constituyen la principal fuente de donación.

Los datos actuales permiten afirmar, que dado el potencial de crecimiento de estos donantes, su utilización puede ser muy eficaz para reducir las listas de espera⁵.

PROBLEMAS CLINICOS DEL TRASPLANTE RENAL CON DONANTE EN ASISTOLIA

El punto crucial con estos donantes radica en que durante un período de tiempo (que no siempre es posible definir) la circulación permanece interrumpida, lo que se traduce inevitablemente en isquemia sobre cualquier órgano a trasplantar.

Los efectos de la isquemia-reperfusión a nivel molecular y celular son bien conocidos⁶, siendo sus consecuencias importantes para la evolución del injerto a corto y largo plazo. La isquemia, además, incrementa la expresión de moléculas de adhesión y antígenos HLA^{7,8} y es a través de su interacción con polimorfonucleares, plaquetas y células mononucleares el mecanismo por el que genera inflamación y respuesta inmune. Parece fácil inferir, que estos mecanismos operan de forma más intensa en órganos obtenidos a corazón parado, y todo ello se refleja en la evolución clínica (tabla I).

Los riñones de donantes en asistolia tienen una tasa más alta de necrosis tubular aguda (NTA), con frecuencia superior al 50%, y en general severa y prolongada⁹. Aumenta también el número de injertos nunca funcionantes (5-15%), aunque no en todas las series publicadas¹⁰, probablemente porque el concepto de donante en asistolia, no es homogéneo en su definición.

A pesar de estos problemas, la función y supervivencia de estos órganos, es superponible a la obtenida con donantes en situación de muerte cerebral¹¹,

Tabla I. Riesgos del trasplante renal con donantes en asistolia.

- NTA severa y prolongada.
- Daño endotelial (activación).
- Fracaso primario del injerto.
- Incremento en la incidencia de rechazo agudo.
- Mayor nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores.
- Disfunción crónica del injerto.

Correspondencia: Dr. Angel Alonso Hernández
Servicio de Nefrología
Hospital Juan Canalejo
As Xubias, 84
15006 La Coruña

aunque algunos grupos presentan resultados inferiores¹², sobre todo a largo plazo¹³.

En las tablas II y III se presenta la experiencia de nuestro hospital, con especial hincapié en la supervivencia, función del injerto y análisis de factores pronósticos, datos publicados con anterioridad^{9,11,14}.

Tabla II. Resultados del trasplante renal asistolia/no asistolia.

	Asistolia (n = 38)	No Asistolia (n = 180)	p
Retraso función	77%	25%	< ,001
Fracaso primario	11%	9%	NS
Oliguria (días)	18,6 (8-55)	6,9 (2-17)	< ,05
Rechazo agudo	31%	39%	NS
Supervivencia injerto (1 ^{er} año)	85%	81%	NS
Supervivencia injerto (4 ^o año)	68%	72%	NS
Creatinina (1 ^{er} año) (mg/dl)	1,86 ± 0,7	1,70 ± 0,6	NS
Creatinina (4 ^o año)	1,87 ± 0,6	1,77 ± 0,6	NS

Tabla III. Supervivencia del injerto. Análisis de regresión de Cox.

Variables	p	odds ratio	Inter. Conf. 95%
Asistolia/No asistolia	.26	0,321	0,049-2,348
Episodios de rechazo	<.001	1,974	1,485-2,624
Isquemia fría	.14	1,025	0,991-1,060
Incompatibilidad DR	.003	1,688	1,190-2,395
Retraso funcional	.09	0,630	0,370-1,075

(Asistolia n = 45; No asistolia n = 813).

Sin duda, los resultados actuales se pueden mejorar, para ello es preciso un manejo más adecuado de los órganos antes y después de la extracción, asegurar la viabilidad de los mismos, definir el perfil clínico del receptor y disponer de mejores pautas de inmunosupresión, teniendo en cuenta el carácter nefrotóxico de algunas drogas y el desarrollo de nuevos fármacos.

MANEJO Y SELECCION DE DONANTES

Dadas las características de estos trasplantes, parece razonable establecer un límite de edad en torno a los 65 años, sin patología asociada previa incluyendo HTA. El umbral de exclusión deber de ser intencionadamente bajo, y por esto mismo, algunos donantes como los que llegan al hospital en parada cardíaca, sin maniobras de resucitación (grupo 1 de

Maastricht), o aquellos con períodos de isquemia caliente superior a los 30 minutos, deben de ser valorados de forma restrictiva¹³, sobre todo cuando inciden simultáneamente varios de estos factores. En nuestra experiencia, estas restricciones, son también aplicables a aquellos donantes que fallecen en quirófano, en situación de shock hipovolémico. Está claro que esta situación podrá cambiar, tan pronto se pueda asegurar la viabilidad de un órgano de forma fidedigna.

La posibilidad de tratar a estos donantes, con esteroides, micofenolato, antioxidantes, etc., en un intento de reducir el daño isquémico, parece limitada por la ausencia de una circulación adecuada, o seguridad acerca de ella. En cualquier caso es un campo no explorado suficientemente en la actualidad.

MANEJO DE LOS ORGANOS

Una vez extraídos, la preservación debe de hacerse con solución de la Universidad de Wisconsin¹⁵, e idealmente el tiempo de isquemia fría deber de ser inferior a 24 horas.

El método más extendido para preservar estos órganos, es mediante hipotermia (0-4° C). Los datos de la literatura^{16,17} favorecen, sin embargo, el empleo de sistemas automatizados de perfusión pulsátil, que pueden reducir la incidencia de NTA y permiten investigar su viabilidad¹⁸.

Algunas desventajas, como el costo económico (compensado por la reducción de los días de hospitalización), el consumo de tiempo y la necesidad de personal entrenado, parecen las responsables de que estos sistemas sólo se utilicen en una minoría de programas que manejan donantes en asistolia.

Asegurar la viabilidad de los órganos antes del trasplante, al objeto de reducir la tasa de fracaso primario, es uno de los grandes problemas que presentan estos donantes, al no disponerse de un test objetivo, que permita cuantificar el daño isquémico.

De nuevo hay que decir, que el umbral para descartar órganos dudosos debe de ser bajo, situándose en programas activos entre el 25 y 50%^{9,19} aunque algunos grupos refieren porcentajes inferiores^{20,35}. El aspecto macroscópico del riñón, antes y después de ser perfundido, es importante, pero en absoluto definitivo.

Si el riñón es preservado mediante perfusión pulsátil, se puede medir la resistividad vascular intrarenal (R = flujo/presión media), que puede ser un parámetro útil, o determinar los niveles de la enzima alfa-glutation S transferasa en el líquido de perfusión (liberada exclusivamente desde el túbulo proximal). Datos preliminares apuntan a que unos ni-

veles superiores a 2.800 microgramos por cada 100 g de peso renal pueden indicar inviabilidad del injerto, aunque también hay excepciones¹⁸. La determinación de LHD no tiene valor predictivo.

Es posible que el estudio de la expresión de las óxido nítrico sintasas (NOS), inducible (iNOS) y constitutiva (cNOS), en tejido renal obtenido por biopsia, pueda ser de utilidad, pues a nivel experimental se ha demostrado que los riñones inviábiles, no expresan actividad enzimática NOS²¹. En cualquier caso, ninguno de estos (u otros) métodos han sido todavía adecuadamente validados en la práctica clínica.

Por último recordar, que un injerto nunca funcionando no sólo es consecuencia de factores dependientes del donante, sino de otro receptor dependiente (como se pone a veces en evidencia, al llegar a funcionar tan sólo un riñón procedente del mismo donante en asistolia).

SELECCION DEL RECEPTOR

Aunque no existe un claro consenso al respecto, es deseable destinar estos órganos a receptores de bajo riesgo inmunológico, y un peso corporal inferior a 80 kg. No hay argumentos convincentes para no utilizarlos en caso de trasplantes, siempre que los receptores sean de bajo riesgo.

Pacientes con síndrome hemolítico urémico como enfermedad de base o con tendencia trombogénica previa, no debieran de trasplantarse con estos órganos, al menos, hasta que se disponga de más información al respecto.

MANEJO DEL RECEPTOR

Es evidente que el manejo clínico de estos pacientes es similar al de cualquier otro trasplantado renal, sin embargo, en un intento de reducir el daño isquémico, se han propuesto diversos tratamientos no inmunodepresores y algunas modificaciones en las pautas de inmunosupresión, todavía mal definidas.

Tratamiento no inmunosupresor: Aunque la mayoría de estos tratamientos, no han sido aplicados específicamente a receptores de órganos procedentes de donantes en asistolia, su empleo parece plenamente justificado en estos casos. La base racional de su uso, radica en su actuación en alguno de los múltiples fenómenos nocivos, que se producen en el riñón isquémico.

Entre los agentes utilizados se encuentran calcio-antagonistas²², vitamina E²³, antagonistas del PAF (platelet activating factor)²⁴, pentoxifilina²⁵ y muchos

otros incluyendo superóxido dismutasa recombinante²⁶, suero antineutrófilos y anticuerpos monoclonales frente a citoquinas y moléculas de adhesión, expresadas sobre leucocitos o endotelio. El papel de estos agentes está sin definir y se puede decir que, en la actualidad, no disponemos de ningún tratamiento consistentemente efectivo, para reducir los cambios inducidos durante las fases de isquemia-reperusión, y su influencia sobre los injertos una vez trasplantados.

Tratamiento inmunosupresor: los mecanismos de acción de los diferentes inmunosupresores han sido revisados recientemente²⁷, y su adecuada selección puede tener notables implicaciones en la evolución de estos trasplantes.

La imbricación de fenómenos isquémicos e inmunológicos, ayuda a explicar la tasa más elevada de injertos nunca funcionantes, y constituye la base de la relación entre retraso en la función inicial, rechazo agudo, y el ulterior desarrollo de disfunción crónica del injerto. La necrosis tubular aguda isquémica, en los riñones nativos sanos, rara vez es irreversible y sólo en ocasiones lleva a la insuficiencia renal crónica², lo que hace pensar, que son sobre todo factores inmunológicos los que condicionan el pronóstico de la NTA después del trasplante.

Los objetivos de la inmunosupresión serían (al menos idealmente): a) no incrementar el daño con la utilización de drogas nefrotóxicas; b) emplear fármacos que reduzcan la expresión de moléculas de adhesión y antígenos de histocompatibilidad, inducida por la isquemia, y c) reducir la tasa de RA posiblemente incrementada, en los injertos inicialmente no funcionantes.

Consideraremos a continuación los argumentos a favor y en contra, de la utilización de cada uno de los agentes inmunosupresores, en el trasplante de órganos de donantes en asistolia.

– **Esteroides:** Existen algunas evidencias de que su administración al donante, puede reducir el daño inflamatorio inespecífico mediado por linfoquinas (injury response)²⁸, que se inicia durante la fase agónica y muerte del donante. Ya se comentaron, sin embargo, las dificultades que entraña el tratamiento de estos donantes, a diferencia de las posibilidades en donantes en situación de muerte cerebral. La utilidad del empleo de esteroides vendría dada por su capacidad de reducir la generación de IL-1, IL-6, TNF-alfa y óxido nítrico²⁹. A nivel experimental, se ha demostrado que el TNF es capaz de inducir apoptosis celular.

Los esteroides, a través de la inhibición de interferon-gamma y otras linfoquinas, son potentes antiinflamatorios, y pueden reducir las crisis de rechazo agudo en las primeras fases del trasplante.

– **Ciclosporina/Tacrolimus:** cualquiera de ellos forman la base de las actuales pautas inmunosupresoras. No se discuten sus efectos beneficiosos en la prevención del RA, como tampoco sus propiedades nefrotóxicas, condición esta última, poco deseable, en riñones que han sufrido un severo insulto isquémico. Cabría preguntarse, si los beneficios de su empleo inicial compensan los posibles riesgos. Es una pregunta sin clara respuesta, dado que la mayoría de los centros emplean uno u otro agente desde el momento del TR con donantes en asistolia.

Los que apoyan su uso, argumentan que es difícil que aumenten significativamente el daño isquémico, ya sufrido por estos órganos y por el contrario su empleo disminuye el riesgo de RA. La asociación de NTA y rechazo agudo puede reducir significativamente la supervivencia del injerto. En ausencia de rechazo, el impacto de la NTA sobre la supervivencia del injerto es menor^{30,31}.

En general los centros que no utilizan CsA o tacrolimus inicialmente, emplean ALG en inducción secuencial, e introducen una de esas drogas después de 10-15 días post-trasplante. Algunos grupos describen una menor incidencia de NTA con estas pautas, pero no otros³².

Recientemente en un estudio piloto³³, utilizando ATG y dosis de 3 g/día de micofenolato (tratamiento no secuencial), se logró evitar el empleo de CsA en un 70% de enfermos, con una tasa de retraso en la función inicial de sólo el 12%. En este estudio aunque los donantes eran subóptimos, no todos los eran en asistolia.

La experiencia clínica aconseja manejar a estos receptores, con dosis y niveles de CsA o tacrolimus inferiores a las habituales, en las primeras semanas post-trasplante, para lo cual la asociación con micofenolato (MMF) o ATG resulta especialmente útil.

Los resultados actuales no son concluyentes respecto a posibles ventajas de la CsA (Neoral) o tacrolimus, dado que los estudios con este último fármaco, son escasos y limitados a unos pocos centros³⁴.

La evolución de aquellos inmunosuprimidos con azatioprina y esteroides es peor, debido al incremento en la tasa de injertos nunca funcionantes, y una mayor frecuencia y severidad en la crisis de RA³⁵, lo que apoyaría el papel de los factores inmunológicos en el fracaso primario.

Una complicación no infrecuente (15%), del trasplante con órganos obtenidos en asistolia, es la presencia, en injertos no funcionantes, de trombopenia y datos sugestivos de anemia hemolítica microangiopática (elevación LDH, haptoglobina baja, frotis inespecífico) atribuibles a severo daño endotelial a nivel del injerto. En nuestra experiencia (7 casos) es

un cuadro autolimitado (10-12 días), que no compromete la recuperación funcional, y puede ser manejado sin retirar la ciclosporina, ni utilizar plasma o antiagregantes. Este perfil clínico, hace pensar, que el origen es la isquemia y no la ciclosporina.

– **Agentes antilinfocitarios mono o policlonales:** El único monoclonal del que se dispone amplia experiencia clínica es el OKT3, un anticuerpo IgG murino frente a la molécula CD3 de los linfocitos. Su empleo en inducción en el TR con donantes en asistolia, parece ofrecer más inconvenientes que ventajas. El OKT3 administrado en bolus (5 mg) induce liberación de linfoquinas, sobre todo TNF-alfa, IFN-gamma e IL-6, que pueden generar diversas complicaciones, entre ellas nefrotoxicidad.

A nivel experimental³⁶, se ha demostrado que los riñones sometidos a un daño isquémico, son más vulnerables a las reacciones inflamatorias que generan las linfoquinas (fundamentalmente TNF-alfa), que potencian el daño isquémico previo. La experiencia clínica apoya el comportamiento nefrotóxico del OKT3 que además puede producir cuadros de microangiopatía trombótica, siendo conocida su actividad trombogénica y procoagulante.

Se ha publicado también³⁷ que la toxicidad sistémica, sobre todo neurológica y pulmonar, es más severa en los receptores de órganos no funcionantes, procedentes de donantes en asistolia, un efecto dosis independiente.

En consecuencia, el OKT3 parece tener un papel limitado durante la fase de inducción. La administración en infusión (durante 1 hora), disminuye la severidad del síndrome de liberación de linfoquinas, sin reducir su eficacia, lo que podría facilitar su uso en estos trasplantes.

Respecto al empleo de sueros policlonales, su papel durante la fase de inducción parece mejor definido, asociado a CsA^{20,38,39} o MMF³³, con o sin otras drogas.

La principal justificación de su utilización, radica en poder retrasar la introducción de la ciclosporina o tacrolimus, o bien disminuir sus dosis, y por tanto evitar la nefrotoxicidad de estas drogas. Su poder inmunodepresor permite reducir y sobre todo diferir, la aparición de crisis de RA, que aparecen en el momento donde es más fácil su diagnóstico y menor el compromiso sobre el injerto.

Se ha publicado⁴⁰, que parte del efecto inmunosupresor de estos sueros, radica en aportar anticuerpos frente a moléculas de adhesión, una propiedad que puede ser de interés en riñones isquémicos.

Las desventajas, son bien conocidas y se asocian a dificultades en la administración (volumen, vía central), carácter heterólogo e inducir excesiva in-

munosupresión (fundamentalmente asociado a CsA, tacrolimus o MMF).

No se dispone de estudios que permitan comparar la eficacia de la ALG, frente a nuevos monoclonales anti IL-2R (como baxilisimab o daclizumab), aunque la facilidad de administración, larga vida media y escasez de efectos secundarios, avalan la candidatura de estos últimos.

– **Micofelonato mofetil:** La introducción de este fármaco en el TR ha permitido reducir las tasas de RA a cifras del 10-20%, disminuyendo su severidad y recurrencias, con un buen perfil de tolerancia y seguridad. Entre las propiedades del MMF, aparecen algunas especialmente interesantes para su uso en el TR con órganos obtenidos en asistolia, como serían: a) su capacidad para disminuir la expresión y función de las moléculas de adhesión; b) reducir la actividad de linfocitos y macrófagos; c) disminuir la producción de óxido nítrico por las células endoteliales en respuesta a linfoquinas; d) tener efectos antiproliferativos sobre las células endoteliales, y de músculo liso de la pared vascular y e) no ser nefrotóxico.

A nivel experimental, se ha visto que el pretratamiento del donante, protege al corazón del daño inducido durante la isquemia-reperusión⁴¹, lo que puede abrir algunas probabilidades de aplicación clínica.

Algún grupo⁵¹ encuentra que la severidad de la NTA, es menor en receptores tratados con MMF, sin embargo, esta no es nuestra experiencia tras más de 150 TR inmunosuprimidos con MMF y CsA.

El MMF es un excelente inmunosupresor, que permite utilizar dosis inferiores de CsA o tacrolimus y en algunas circunstancias, evitar la utilización de CsA en trasplantes renales con donantes subóptimos³³.

Es probable que el MMF asociado a dosis bajas de CsA o tacrolimus, y en algunas circunstancias asociado en ATG o alguno de los nuevos anticuerpos monoclonales (antiIL-2R, antiLFA-1), deba de formar parte de la inmunosupresión basal, en trasplantes de órganos con donantes en asistolia.

– **Anticuerpos monoclonales frente a la cadena alfa del receptor de IL-2 (IL-2R):** Durante una reacción inmune, la IL-2 induce una rápida proliferación de linfocitos T (expansión clonal) al ligarse a su receptor (IL-2R), expresado sobre la superficie de los linfocitos T activados. El IL-2R comprende 3 cadenas de proteínas transmembrana: alfa (CD25), beta (CD122) y gamma (CD132). El receptor CD25 no transduce una señal, pero es el responsable de la rápida asociación del IL-2 con las cadenas beta y gamma, las cuales desencadenan, que los linfocitos T entren en mitosis y ex-

pansión clonal. Es fácil comprender, que un anticuerpo monoclonal que bloquee el receptor CD25, puede representar un gran avance en la prevención del RA^{42,43}.

Uno de los problemas de los ac. monoclonales murinos, es el rápido desarrollo de anticuerpos neutralizantes, en un porcentaje elevado de receptores. Para superar este problema, se han desarrollado monoclonales quiméricos o humanizados, teóricamente menos inmunogénicos.

Actualmente disponemos de dos monoclonales, ya en fase avanzada de investigación clínica. El baxilisimab (Simulect. Novartis) es un anticuerpo quimérico frente al IL-2R, mientras que el daclizumab (Zenapax. Roche) es un monoclonal humanizado (anti CD25 o anti Tac).

Los resultados con ambos fármacos son muy alentadores, dado que reducen la tasa de RA en un 30-40%, sin efectos secundarios inmediatos (liberación de linfoquinas) sin incrementar significativamente el riesgo de infección, o generar respuesta antiidiotipo^{44,45}.

Pueden además, tener un efecto sinérgico con la CsA, no interaccionan farmacocinéticamente con MMF y son de fácil administración.

Aunque todavía está sin definir su papel en la clínica, pueden ser agentes útiles en el TR con donantes en asistolia. De momento en los estudios publicados se han utilizado asociados a CsA (en general con MMF o azatioprina) desde el momento del trasplante. No disponemos de estudios comparativos con ALG, sobre todo respecto a la incidencia del RA, o retraso en la función inicial del injerto.

– **Ac. monoclonales frente a la integrina LFA-1:** Los leucocitos, sobre todo los polimorfonucleares, pueden jugar un papel importante en el daño que se produce en las fases de isquemia-reperusión; estas células participan en la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la generación de agentes vasoconstrictores, citoquinas y mediadores tóxicos, como proteasas y radicales libres de oxígeno. Además la adhesión de leucocitos a capilares y vénulas, produce obstrucción vascular e inducen más isquemia local.

Los receptores o moléculas de adhesión leucocitarios, regulan la interacción de estas células con otros leucocitos, células endoteliales y componentes extracelulares.

La LFA-1 (CD11a/CD18) es una beta 2 integrina, expresada en la superficie de granulocitos, monocitos y linfocitos T y B, que se une al ligando ICAM-1 expresado en las células endoteliales; la interacción entre LFA-1 e ICAM-1 facilita la diapédesis de leucocitos a través del endotelio, y contribuye al daño funcional y tisular, que se produce durante la isquemia.

Los Ac. monoclonales frente a LFA-1, han mostrado un limitado efecto inmunodepresor⁴⁶, algo esperado, dado que la deficiencia congénita de LFA-1, incrementa el riesgo de infecciones bacterianas pero no induce inmunodeficiencia. El principal papel de estos ac. monoclonales radica en su capacidad de reducir el daño renal inducido por la isquemia.

El odulimonab (IMTX. Pasteur Merieux) es un monoclonal anti LFA-1. En un estudio multicéntrico europeo, recientemente finalizado, se administró asociado a CsA y azatioprina. La incidencia de RA fue similar en ambos brazos del estudio, sin embargo, la incidencia de retraso en la función del injerto se redujo en casi un 30% (del 42 al 29%); este efecto fue especialmente evidente en el grupo de trasplantes de riesgo (donantes añosos o con isquemia fría superior a 24 horas). La tolerancia fue excelente y no aumentó el riesgo de infección⁴⁷. Estos resultados requieren confirmación, pero abren unas buenas expectativas en el TR, sobre todo con donantes subóptimos.

El papel de los ac. monoclonales frente al ligando ICAM-1 está sin definir, aunque los resultados iniciales han sido contradictorios, al menos en modelos experimentales^{48,49}. Tampoco se han confirmado los prometedoros hallazgos de un estudio clínico preliminar⁵⁰. La asociación de anticuerpos monoclonales frente a LFA-1 e ICAM-1 ha mostrado un efecto sinérgico en modelos de trasplante cardíaco⁵² y deberá de ser probada en los próximos años.

CONCLUSIONES

Durante la última década, se han logrado avances importantes en el manejo del trasplante, con órganos procedentes de donantes en asistolia, pero es evidente también, que es mucho todavía lo que nos queda por conocer.

En los próximos años tendremos que ser capaces de mejorar la selección de los donantes, minimizar el daño isquémico con medidas logísticas, técnicas y farmacológicas, y asegurar la viabilidad de cualquier órgano a trasplantar, además del riñón. Por último, deberemos de optimizar las pautas de inmunosupresión, que administramos a los receptores de estos órganos.

En tanto el desarrollo del xenotrasplante no sea una realidad clínica, no será posible satisfacer la demanda de órganos para trasplante, por lo que se puede aventurar, que en un futuro inmediato, asistiremos a una creciente utilización de órganos procedentes de donantes en asistolia.

BIBLIOGRAFIA

1. Matesanz R, Miranda B, Fernández M y cols. Evolución de la donación y la actividad trasplantadora en España. En: Llach F, Valderrábano F, eds. 2.^a Ed. Madrid: Norma, 1449-1470, 1997.
2. United Network for Organ Sharing 1997 annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the organ transplantation. Richmond, Va: UNOS, 1997.
3. Kootstra G, Wijnen R, Van Hoof SP y cols. Twenty percent more kidneys through a non-heart-beating program. *Transplant Proc* 23: 910-911, 1991.
4. Kozaki M, Matsuno N, Tamaki y cols. Procurement of kidney grafts from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 23: 2575-2578, 1991.
5. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM y cols. Transplantations of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *N Eng J Med* 338: 221-225, 1998.
6. Tilney NL, Guttman RD: Effects of initial ischemia-reperfusion injury on the transplanted kidney. *Transplantation* 64: 945-947, 1997.
7. Springer T: Adhesion receptors of immune system. *Nature* 346: 425, 1990.
8. Shoskes DA, Parfrey NA, Halloran PF: Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemia acute tubular necrosis in mouse. *Transplantation* 49: 201, 1990.
9. Alonso A, Buitrón JG, Gómez M y cols. Short and long-term results with kidneys from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 29: 1378-1380, 1997.
10. Schlumpf R, Weber M, Weinreich T y cols. Transplantation of kidneys from non heart-beating donors. *Transplant Proc* 27: 2942-2944, 1995,
11. Valdés F, Pita S, Alonso A y cols. Comparative study of the use of systolic and asystolic kidney donors between 1981-1995 in La Coruña, Spain. *Transplant Proc* 29: 3565-3566, 1997.
12. Phillis AO, Snowden SA, Hillis AN y cols. Renal grafts from non-heart-beating donors. *BMJ* 308: 575, 1994.
13. Shiroki R, Hoshinaga K, Higuchi T y cols. Prolonged warm ischemia effects long-term prognosis of kidney transplant allografts from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 30: 111-113, 1998.
14. Valdés F, Alonso A: Resultados y factores pronósticos en el trasplante renal. En: Llach F, Valderrábano F. eds. 2.^a Ed. Madrid: Norma, 1695-1723, 1997.
15. Booster MH, Van der Vusse GF, Wijnen RMH y cols. University of Wisconsin solution is superior to histidine tryptophan ketolactate for preservation of ischemically damaged kidneys. *Transplantation* 58: 979-984, 1994.
16. Matsuno N, Sakurai E, Uchiyama M y cols. Usefulness of machine perfusion preservation for non-heart-beating donors in kidney transplantation. *Transplant Proc* 28: 1551, 1996.
17. Daemen JHC, De Vries B, And Kooststra G: The effect of machine perfusion preservation of early function of non-heart-beating donors kidneys. *Transplant Proc* 29: 3489, 1997.
18. Kievit JK, Oomen APA, Janssen MA y cols. Viability assessment of non-heart-beating donors kidneys by alpha glutathione S-transferase in machine perfusate. *Transplant Proc* 29: 1381-1383, 1997.
19. Kievit JK, Oomen APA, de Vries B y cols. Update on the results of non-heart-beating donor kidney transplants. *Transplant Proc* 29: 2989-2991, 1997.
20. Castela AM, Griño JM, González C y cols.: Update of our experience in long-term renal function of kidneys transplanted from non-heart-beating cadaver donors. *Transplant Proc* 25: 1513-1515, 1993.

A. ALONSO

21. Gómez Correas MA, Martín García B, Antolín Juárez F y cols. Estudio del papel del óxido nítrico en la isquemia caliente en el riñón transplantado. *Arch Esp Urol* 50: 495-503, 1997.
22. Wagner K, Albrecht S, Neumayer HH: Prevention of post-transplant acute tubular necrosis by calcium antagonist diltiazem: A prospective randomised study. *Am J Nephrol* 7: 287-297, 1987.
23. Takenata M, Tatsukawa Y, Dohi K y cols. Prospective effects of alphatocopherol and coenzyme Q10 on warm ischemic damages of rad kidney. *Transplant* 32: 137-141, 1981.
24. Griñó JM: BN 52021, a platelet activating factor antagonist for preventing posttransplant renal failure. A pilot double blind trial. The BN 52021 study group in renal transplantation. *Ann Intern Med* 121: 345-347, 1994.
25. Regnier J, Mazmanian M, Detriut y cols. Reduction of ischemia-reperfusion injury by pentoxiphyline in the isolated rat lung. *Am J Resp Crit Care Med* 150; 342-347, 1994.
26. Land W, Schneeberger H, Schleibner S y cols. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation* 57: 211-217, 1994.
27. Valdés F: Nuevos inmunosupresores: mecanismos. *Nefrología* 17 (suppl 1): 73-84, 1997.
28. Halloran PF, Homik J, Goes N y cols. The «injury response»: A concept linking nonspecific injury acute rejection, and long-term transplant outcomes. *Transplant Proc* 29: 79-81, 1997.
29. Radomski M, Palmer RMJ, Moncada S: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 10043, 1990.
30. Lehtonen SRK, Isoniemi HM, Salmela KT y cols. Long-term graft outcome is not necessarily affected by delayed onset of graft function and early acute rejection. *Transplantation* 64: 103-107, 1997.
31. Troppann C, Gillingham KJ, Benedetti E y cols. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaveric renal transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 59: 962-968, 1995.
32. Daemen JHC, Kooststra G, Wijnen RMH y cols. Non-heart-beating donors: The Maastricht experience. In: Terasaki PI, Cecka JM. Eds. *Clinical Transplants* 1994. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory. 303, 1995.
33. Grinyo JM, Gil-Vernet S, Serón D y cols. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. Abstract presented to the International Congress of Immunosuppression. Orlando. Florida. USA. December. 1997.
34. Kinukawa T, Ohshima S, Ono Y y cols. Long-term follow-up of patients transplanted a kidney from non-heart-beating cadaver donor and treated with tacrolimus: comparison with cyclosporine based immunosuppression. Abstract presented to the International Congress of Immunosuppression. Orlando. Florida. USA. December. 1997.
35. Hoshinaga K, Fujita T, Naide Y y cols. Early prognosis of 263 renal allografts harvested from non-heart-beating cadavers using an in situ cooling technique. *Transplant Proc* 27: 703-706, 1995.
36. Maessen JG, Greve JWM, Buurman WA y cols. Sensitivity of ischemically damaged kidneys to inflammatory reactives. *Transplant Proc* 21: 1261-1262, 1989.
37. Kehinde EO, Veitch PS, Scriven SD y cols. Complications of using OKT3 for induction of immunosuppression in recipients of kidneys from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 26: 3123-3125, 1994.
38. Matsuno N, Sakurai E, Kubota K y cols. Evaluation of factors related to early graft function in 90 kidney transplants from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 29: 3569-3570, 1997.
39. Shiroki R, Hoshinaga K, Tsukiashi Y y cols. Quadruple immunosuppressive therapy with low-grade dose cyclosporine provides superior kidney transplant outcome using grafts of non heart-beating uncontrolled cadavers. *Transplant Proc* 29: 3571-3573, 1997.
40. Bonnefoy-Berard N, Vincent C, Revillard JP: Antibodies against functional surface molecules in polyclonal anti-lymphocyte and anti-thymocyte globulins. *Transplantation* 5: 669, 1991.
41. Leendert CP, Muzaffar S, Valentin JF: Donor treatment with mycophenolate mofetil protects against ischemia-reperfusion injury. Abstract presented to the 30 th. Annual Meeting American Society of Nephrology. San Antonio. Texas. USA. November. 1997.
42. Soullillou JP, Le Mauff B, Olive D y cols. Preservation of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin 2. *Lancet* 1: 1339-1342, 1987.
43. Kirkman RL, Shapiro ME, Carpenter CR y cols. A randomised prospective trial of anti-Tac monoclonal antibody in human renal transplantation. *Transplantation* 51: 107-113, 1991.
44. Nashan B, Moore B, Amlot D y cols. Randomised trial of baximilimab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 2: 1193-1198, 1997.
45. Charpentier B, Thervet E on behalf of the Zenapax Dual Therapy Study Group: Placebo-controlled study of Zenapax for prevention of acute rejection. Abstract presented to The International Congress on Immunosuppression. Orlando. Florida. USA. December 1997.
46. Hourmant M, Bedrossian J, Durand D y cols. Multicenter comparative study of an anti-LFA1 adhesion molecule monoclonal antibody and antithymocyte globulin in prophylaxis of acute rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 27: 864, 1995.
47. Hourmant M, on behalf of TEAMS 1 group: The use of LFA-1 monoclonal antibody, odulimonab, in the prevention of rejection and delayed graft function (DGF) after kidney transplantation. Results of a phase 3 multicentre european trial. Abstract presented to the 3rd International Conference on New Trends in Clinical and Experimental Immunosuppression. Geneva. Febr. 12-15, 1998.
48. Linas SL, Whittenburg D, Repine JE: Role of oxygen metabolites and ICAM-1 in renal reperfusion injury. *J. Am Soc Nephrol* 5: 903 (abstract), 1994.
49. Brady HR: Leucocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int.* 45: 1285-1300, 1994.
50. Haug CE, Colvin RB, Delmonico FL y cols. Phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM 1 (CD 54) mAb in renal allograft recipients. *Transplant* 55: 766-773, 1993.
51. Bell P, Dibekoglu M, González C y cols. Results of transplantation with non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 27: 2591-2596, 1995.
52. Isobe M, Yagita H, Okumura K y cols. Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM1 and LFA1. *Science* 255: 1125, 1992.