
**CENTRO DE REPARACIÓN DE
ÓRGANOS: UNA ALTERNATIVA A LA
ESCASEZ DE ÓRGANOS PARA
TRASPLANTE.**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

Inés Bernete Mallén¹; Dr. César David Vera Donoso²

¹Estudiante de último curso en la Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”

²Prof. Urología en la Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”



**Universidad
Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

ÍNDICE DEL TRABAJO

- i. Listado de abreviaturas
- ii. Resumen
- iii. Introducción. El problema de la escasez de órganos para trasplante
- iv. Concepto y finalidad del centro de reparación de órganos
- v. Desarrollo de la idea:
 - i. Recuerdo anatómico y vascular del riñón
 - ii. Concepto del trasplante de riñón
 - iii. Fisiopatología y bases de la preservación renal
 - iv. Biorreactor renal:
 - i. Perfusión renal normotérmica *ex-vivo*
 - ii. Gammacámara
 - v. Terapia celular
 - i. Terapia mediante células madre
 - ii. Terapia génica
- ii. Evaluación funcional del riñón

- vi. Objetivos
- vii. Metodología
- viii. Resultados
- ix. Conclusión
- x. Listado de tablas
- xi. Listado de figuras
- xii. Agradecimientos
- xiii. Bibliografía

Listado de abreviaturas:

AST: Asparato Aminotransferasa.

ATP: Adenosín Trifosfato.

BCP: Bypass Cardiopulmonary Bypass.

DCE: Donantes de Criterios Expandidos.

DGF: Delayed Graft Function.

DMSA: Ácido Dimercaptosuccínico.

ECMO: Oxigenación por Membrana Extracorpórea.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

ESRD: End Stage Renal Disease

EVLP: Perfusión *Ex-Vivo* de Pulmón.

FG: Filtrado Glomerular.

FGF- β : Factor de Crecimiento Transformador β .

hAEC: Célula epitelial amniótica humana.

HGF: Factor de Crecimiento de los Hepatocitos.

HMP: Hypothermic Machine Perfusion.

HSC-EV: Vesícula Extracelular derivada de Célula Madre Mesenquimal.

HTK: Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate.

ICAM-1: Molécula de Adhesión Intercelular 1.

IDO: Indoleamina 2-3 Dioxigenasa.

IRI: Ischemia Reperfusion Injurie.

KDPI: Kidney Donor Profile.

KDRI: Kidney Donor Risk Index.

LPDG: Low-Potassium-Dextran-Glucose.

Mi-ARN: Micro Ácido Ribonucleico.

MSC: Célula Madre Mesenquimal.

NCI: Nefropatía Crónica del Injerto.

NEVKP: Normothermic *Ex-Vivo* Kidney Perfusion.

NMP: Normothermic Machine Perfusion.

ON: Óxido Nítrico.

ONT: *Organización Nacional de Trasplantes.*

PGE2: Prostaglandina E2.

PNF: Primary Nonfunction.

PTDB: Pretransplant Donor biopsy.

RIPC: Preacondicionamiento Isquémico Remoto.

RPC: Célula Progenitora Renal.

RTEC: Célula Epitelial Tubular Renal.

SCS: Static Cold Storage.

SiRNA: Small interfering RNA.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α .

Treg: Célula T reguladora.

TSG-6: Proteína del Gen 6.

UNa: Sodio en Orina.

UW: *University of Winsconsin.*

VE: Vesículas Extracelular.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

I. Resumen:

La paulatina oferta de órganos de donantes de criterios expandidos (DCE) principalmente por el envejecimiento progresivo de la población y del número de enfermos en insuficiencia renal crónica, exige un incremento del número de órganos disponibles para trasplante. La longevidad de la población se asocia con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal, motivo que justifica que el número de pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) sometidos a diálisis vaya aumentando. El tratamiento por excelencia de la enfermedad terminal es el trasplante de órganos. En Europa se encuentran, actualmente, 60 mil pacientes en lista de espera para un riñón y teniendo en cuenta que casi una cuarta parte de los riñones extraídos no son implantados, no sorprende que exista una marcada escasez de órganos. Las técnicas y soluciones de preservación son trascendentales para conservar y optimizar la calidad de los órganos de donantes, todo ello estrechamente relacionado con la morbilidad y la supervivencia de los injertos después del trasplante. La reaparición de la perfusión dinámica normotérmica protagoniza los estudios actuales respecto a la preservación de órganos, ofreciendo la posibilidad de reparación y evaluación de estos, haciendo uso de su naturaleza dinámica y su ambiente fisiológico. Los avances logrados actualmente en la perfusión prolongada dentro de una máquina *ex-vivo*, abren una puerta para la reparación y reprogramación de órganos, pudiendo dar así paso a la próxima evolución en el trasplante de órganos: los centros de reparación de órganos.

Palabras clave: trasplante; preservación de órganos; insuficiencia renal; lista de espera; perfusión dinámica; reparación de órganos.

I. Abstract:

The gradual demand for expanded criteria donor organs (DCEs), mainly due to the progressive increase in population aging and the consequent increase in the number of organs available for transplantation, calls for an increase in the number of organs available for transplantation. The longevity of the population, especially at the level of the nephrological system, is associated with an increased risk of renal failure, which explains why the number of patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing dialysis has soared. The treatment par excellence of terminal disease is organ transplantation. In Europe there are currently 60,000 patients on the waiting list for a kidney, considering that almost a third of the kidneys removed are not implanted, it is not surprising that there is a marked shortage of organs. Preservation techniques and their solutions are essential to preserve and optimize the quality of donor organs, all of which are closely related to morbidity and survival of grafts after transplantation. The reappearance of dynamic perfusion is the focus of current studies on organ preservation, offering the possibility of repairing and evaluating these organs, making use of their dynamic nature and physiological environment. The advances currently made in the long-term perfusion of the *ex-vivo* machine open the door for the repair and reprogramming of organs, thus opening the way for the next evolution in organ transplantation, the organ repair centers.

Keywords: transplantation; organ preservation; kidney failure; waiting list; dynamic perfusion; organ repair.

II. Introducción:

La actividad de los trasplantes a nivel mundial ha aumentado de forma notable en la última década, figurando un aumento del 2,3% en el registro mundial de trasplantes a finales de 2019. Pese a la tendencia creciente que ha experimentado el campo de la donación y trasplante, aún no estamos capacitados para proveer el 10% del total de personas candidatas o en lista de espera para recibir un órgano (1). Asimismo a nivel nacional se ha reflejado un notable crecimiento de la actividad trasplantadora de órganos, registrándose un total de 5449 órganos a finales de 2019 (2).

El desarrollo y avance que el trasplante renal ha experimentado en las últimas décadas, ha conseguido que casi el 70% de los receptores logren una supervivencia de 5 años (3). A pesar de la curva ascendente en la actividad de trasplante y del número de donantes a nivel mundial, se ha de tomar en consideración que el número de pacientes que se registran cada año en las listas de espera es una cifra en constante crecimiento y que siempre supera a la tasa de donantes (4). Según los datos recogidos por el Global Observatory on Donation and Transplantation, los dos líderes mundiales, España y EEUU, presentaban respectivamente a finales de 2018 un total de 3933 y 60901 pacientes a la espera de un trasplante renal. Partiendo de los 7246 pacientes que en 2018 se encontraban activos en la lista de espera en España para recibir un riñón, podemos concluir que un alto porcentaje se quedaron sin ser intervenidos ese año. En el caso de EEUU un total de 3934 pacientes fallecieron mientras se encontraban a la espera de un implante renal (1).

La demanda creciente genera un conflicto importante, una necesidad que se observa de forma más brusca y dura en aquellos países con una regulación escasa y poco vigilada de donantes vivos (5). De esta forma, la falta de órganos sólidos, no solamente genera un problema de listas de espera, sino que también termina ocasionando un problema ético en dichos países vulnerables: el tráfico ilegal de órganos (3)(5). Los lugares donde puedan estar más presentes este tipo de actividades no éticas, corren el riesgo de trasplantar órganos cuya calidad no haya sido valorada adecuadamente y por tanto puede resultar ser un órgano no apto o sin seguridad para ser trasplantado (3).

Los factores asociados a la cuantía de donantes, tan solo es una de las diversas causas implicadas en la escasez de órganos (6). Incrementar el número de donantes no depende únicamente de la llamada solidaria de los profesionales sanitarios hacia la población, sino que también se interponen factores particulares de cada persona. Estas rémoras se explican de la siguiente forma: las personas procuran visualizar y comprender la utilización de órganos procedentes de una persona con el fin de ser implantadas en otra. Se trata de un proceso igual de complejo que delicado y el entendimiento y procesamiento de este, pueden implicar la misma dificultad (7)(3). Es decir, se trata de un intervención más que complicada, que para lograr el éxito, requiere el cumplimiento y la comprensión íntegra de las distintas dimensiones de la persona (8). Habiendo aclarado una de las causas de falta de órganos, es preciso recalcar que los órganos de los que disponemos, no son otra cosa sino fruto del altruismo de la población (9). Entre las distintas ocasiones en las que la disposición de la población para donar se ha visto afectada, el papel de los profesionales de la salud, así como el de las instituciones sanitarias han jugado una gran labor. Por ello, la transmisión positiva de mensajes, promoviendo una imagen correcta y clara del valor de la donación, es una necesidad indispensable (10).

Así, en España a finales de 2019, se llevaron a cabo un total de 2668 entrevistas para donantes, de estas, casi un 14% resultaron declinadas (2) . A pesar del incremento del número de entrevistas que se están llevando a cabo, el número de pacientes necesitados de un órgano en la actualidad aún precisa que, como mínimo, se duplique la cifra de donantes. Por consiguiente, a excepción de la posible disponibilidad de xenotrasplantes, la mayor apuesta hoy en día sigue siendo lograr el mejor número posible de donantes cadavéricos y sacar el máximo partido posible de los órganos cedidos.

Otra segunda causa, y de principal interés para nuevos estudios, son los órganos descartados previos a la realización de un trasplante (**Tabla 1**). Pese a ser la escasez de órganos un reto de grandísima importancia, existen diversos motivos y factores consensuados que llevan a no emplear cierto número de órganos extraídos, obstaculizando así el máximo aprovechamiento. Con otras palabras, no existe una tasa máxima de implante de todos los órganos y minimizar el porcentaje de descarte es un objetivo clave para este trabajo (11).

Por lo general, entre los motivos para desechar un órgano, la calidad del mismo es uno de los factores más importantes. Esto se debe principalmente a determinantes como la edad y otras comorbilidades (alteraciones endocrinas, metabólicas, hemodinámicas e inflamatorias), así como el efecto consecuente de la propia preservación del órgano antes de ser trasplantado (12). Por consiguiente, es de especial relevancia la forma en las que son llevadas a cabo los procedimientos previos y posteriores a la obtención de dichos órganos, cuya calidad puede determinar e impactar su aprovechamiento (11).

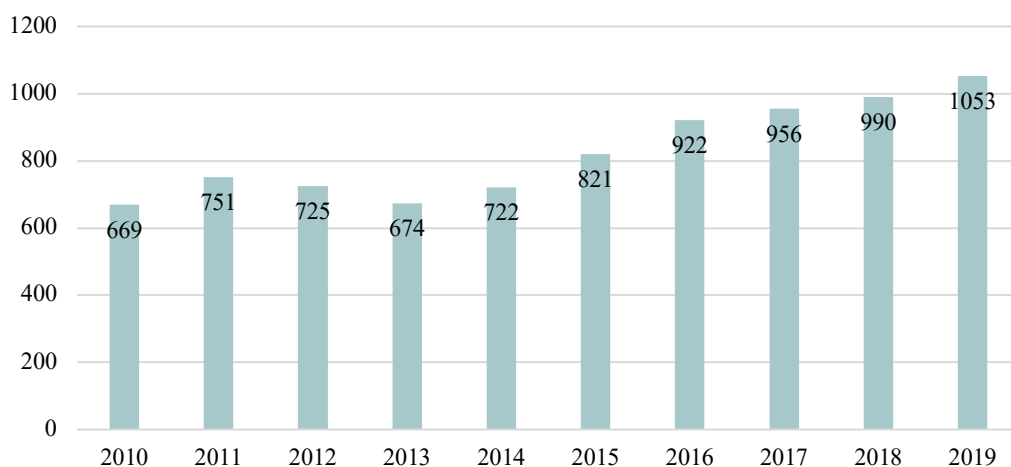
Así, según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), a lo largo 2019, el 25,4% del total de riñones extraídos no fueron trasplantados, por lo que un total de 1053 riñones fueron descartados (**Tabla 2**). La evolución del porcentaje de riñones desechados desde 2010 hasta 2019 ha sufrido un aumento de 384 órganos, es decir, un incremento de un 57% en comparación con hace 10 años (**Tabla 2**)(4).

Tabla 1. Tasa de descarte de órganos en España y otros países con actividad trasplantadora.

| | España | USA | Eurotransplant* |
|-----------------|---------------|---------------|------------------------|
| Riñón | 24,1 % | 18,5 % | 9,9 % |
| Páncreas | 39,6 % | 24,1 % | 50,1 % |
| Corazón | 12,4 % | 1,2 % | 14,1 % |
| Pulmón | 30,0 % | 9,6 % | 17,1 % |
| Hígado | 26,7 % | 9,6 % | 17,1 % |

***Eurotransplant** : organización que engloba los siguientes países : Austria , Alemania , Bélgica , Croacia , Hungría , Países Bajos , Luxemburgo y Eslovenia.

Tabla 2. Número total de riñones extraídos y no trasplantados en España 2010-2019.



(4).

En España, a diferencia de otros países, el porcentaje de donantes mayores de 70 años acostumbra a ser más frecuente. En 2015 el 32,4% de los donantes tenían una edad igual o superior a 70 años, mientras que el porcentaje de donantes inferiores a 60 años rondaba un 46,8%. Debido a este elevado número de donantes igual o mayores de 70 años, se puede explicar en cierto grado, el elevado número de órganos descartados a nivel nacional: la probabilidad de presentar comorbilidades a edades más avanzada es mayor y órganos con ciertas afecciones presentan a su vez una mayor posibilidad para no cumplir los criterios de órgano apto para el trasplante (4)(6).

Entre las variadas causas de no implante en riñones extraídos, se encuentran tres grandes grupos: a) las causas propias de las características del donante (14% fueron descartados debido a arterioesclerosis), b) las características inherentes al injerto (un 20% fueron descartados debido al Score/Biopsia) y por último c) el factor con menos incidencia, causas relacionadas con el receptor (4).

Respecto a los trasplantes de otros órganos, en el caso del corazón, en el año 2019 un total de 33 corazones fueron desechados, es decir, el 10 % de los corazones que se extrajeron finalizaron siendo descartados (**Tabla 3**). Con un 52% del total, la causa predominante fue la ateromatosis (13).

En el caso de los trasplantes pulmonares se descartó el 29,1 %, siendo la principal causa debido al aspecto macroscópico, sea por ejemplo por enfisema o atelectasias (**Tabla 3**) (14). Una cifra similar de descarte presentaba el hígado con un 28,1 %. (**Tabla 3**). Por último y con el porcentaje más elevado se encuentra el trasplante de páncreas, habiendo desechado a lo largo de 2019 un 52,5 % de éstos y de nuevo debido al aspecto macroscópico en un 74% de los casos (**Tabla 3**) (15).

La selección de un riñón apto para ser trasplantado se ha convertido a lo largo de esta década en un proceso dificultoso debido a la tendencia creciente de comorbilidades en la población general. Se dispone a día de hoy de una metodología rigurosa a la hora de estimar el riesgo de fracaso y el perfil adecuado del órgano sobre el cual se realizará el procedimiento (16). Dentro de esta valoración, se tienen en cuenta parámetros como los rasgos clínicos e histológicos. Existen dos índices de especial relevancia para ayudar en el proceso de selección: KDRI y KDPI. El KDRI o también llamado “Kidney Donor Risk Index” es un índice que se basará en la edad, el peso, la altura, la etnia, la historia de diabetes e hipertensión, los niveles de creatinina e incluso la causa de muerte.

Este análisis íntegro se efectúa con la finalidad de poder determinar el riesgo de fallo para el órgano (17). Uno de los parámetros más importantes a destacar es la edad, factor que conforme aumenta empeora la calidad del órgano, llegando a afectar a distintos componentes como el filtrado glomerular, la pérdida de la funcionalidad normal y la degeneración de nefronas y otros subcomponentes. El KDRI por tanto es una medida métrica empleada para calcular la idoneidad de un donante (18). Por otro lado, tenemos la medida que surgió de la evolución del KDRI, el llamado KDPI o también “Kidney Donor Profile Index”, un índice derivado del KDRI pero que expresa los datos en un rango de percentil (17). Se considera de mayor riesgo para el fracaso, un órgano que presente un KDPI mayor que 85% (6).

Anteriormente se comentó el porcentaje de donantes mayores o iguales a 70 años en España en el año 2015, lo que con la introducción del KDPI se traduce a una estimación del KDPI mayor que 80% en más del la mitad de estos (6). Es decir, aún estando España a la cabeza de las tasas de donación, no por tener más órganos se asegura que por ello haya siempre una mayor disponibilidad de órganos útiles e implantables.

Tabla 3. Órganos desechados en España en 2019 según la ONT

| | |
|-----------------|---------------|
| Riñón | 25,4 % |
| Páncreas | 52,2 % |
| Corazón | 10% |
| Pulmón | 29,1 % |
| Hígado | 28,1 % |

Estas medidas de KDPI finalmente lo que proporcionan, es una guía para ayudar a valorar la calidad de los donantes de criterios expandidos (DCEs), es decir, cualquier donante mayor de 60 años o donantes mayores de 50 años con patologías como hipertensión arterial, creatinina mayor o igual que 1,5 o cuyo fallecimiento se deba a un infarto (17).

El conflicto que conllevan estas medidas es que no tienen en consideración parámetros asociados al propio acto del trasplante, por ejemplo, no tienen en cuenta tiempos de isquemia fría previa a la intervención o algunos factores propios del receptor. Por separado también se realizan biopsias pre-trasplante de donante (PTDB) (19). Éste último según la opinión de algunos expertos podría aumentar el número de órganos aceptables que son desechados, sin embargo conforme otras fuentes, los criterios histológicos suponen una herramienta provechosa para reconocer riñones aptos (6)(18).

De este modo, sin tener unos criterios optimizados que integren todos los factores de interés y sin una demostración clara del beneficio de las biopsias pre-trasplante, en un contexto de falta de órganos, urge disponer de una evaluación completa y considerada para potenciar el empleo de los riñones procedentes de ECDs.

Por ende, la limitación del número de órganos para trasplante ha conducido a la instauración de nuevas medidas que tienen como principal propósito lograr una mayor disponibilidad de órganos aptos y aumentar el número de posibles trasplantes. Entre estas medidas caben destacar el trasplante de órganos divididos, órganos procedentes de donantes vivos o de los ya anteriormente mencionados donantes de criterios expandidos. No obstante, el índice de aprovechamiento se mantiene relativamente bajo y por ello no nos podemos beneficiar plenamente del aumento de provisión de órganos (20).

Encauzándonos al campo de los trasplantes renales, la limitación de disponibilidad junto al pobre aprovechamiento de los riñones y la limitación geográfica que expone el riñón a tiempos de isquemia extendidos, llevan al acrecentamiento del número de riñones rechazados (11). Tal restricción lleva al desarrollo de numerosas estrategias e investigaciones cuyos objetivos se centran en: fomentar la aceptación del número de riñones sólidos aptos para trasplante, tanto como sacar el mayor aprovechamiento posible de estos y además pretende reducir la cifra de riñones descartados (20).

El número de riñones que son extraídos y descartados han alcanzado un 25%, esta cifra es lo que realmente refleja la motivación que está empujando a las distintas sociedades científicas a investigar medidas y métodos alternativos para beneficiarnos de la mayor cuantía posible de injertos renales descartados (4). Por este motivo, el campo de los trasplantes de órganos comienza a centrarse en una transformación de sus objetivos, enfocando sus senderos hacia un nuevo horizonte: la recuperación de los órganos que hasta ahora habían sido descartados o considerados no cualificados. La recopilación de todos estos propósitos nos lleva a definir lo que sería un objetivo final, la fundación de un “Centro de Reparación de Órganos”. Este representaría el motor de todos los avances de conservación y regeneración al que tanto aspiramos mediante la práctica de la perfusión de órganos *ex-vivo*.

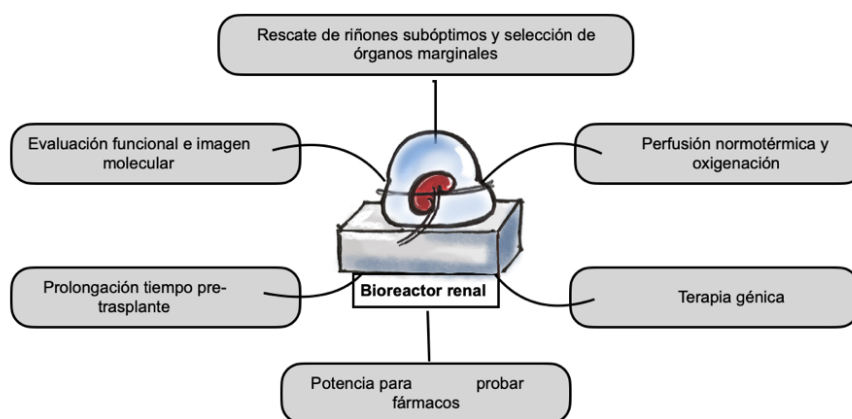
Esta herramienta capacitada para evaluar, optimizar y rescatar al riñón puede suponer una transformación importante en el campo de la actividad del trasplante (21).

III. Concepto y Finalidad del Centro de Reparación de Órganos:

El centro Reparación de Órganos se define como una instalación destinada a la regeneración y rescate de órganos, basada en un conjunto de técnicas y métodos innovadores cuyo propósito es optimizar el rendimiento de los procesos involucrados en la obtención e implantación de los injertos renales, garantizar una mejor calidad de dicho injerto e incrementar la suma de órganos disponibles para implantar (22). Dicho centro protagoniza el siguiente paso en la evolución de los trasplantes de órganos dentro del contexto de progresos científicos de la biomedicina, la biología molecular y las tecnologías de perfusión de la era actual (20).

El pilar sobre el que se construyen los cimientos de este centro de reparación y conservación de órganos lo compone: un sistema automático de perfusión normotérmica *ex-vivo* capacitado para la evaluación mediante imágenes moleculares, también denominado biorreactor (**Figura 1**). Dicho de otro modo, se define el centro de reparación de órganos como una plataforma dotada de biorreactores destinados a preservar, evaluar y tratar injertos así como permitir y facilitar nuevas aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de posibles patologías (22). La perfusión normotérmica *ex-vivo* concede actualmente la capacidad para evaluar injertos de forma previa al proceso de trasplante, es decir, puede valorar la idoneidad para ser trasplantado (20).

Figura 1. Papel del biorreactor renal dentro de un centro de reparación de órganos.



Nota: opciones que brinda el biorreactor a un riñón.

Un centro dotado de un biorreactor renal específico, podría permitir a través de un mayor control y una optimización de la calidad del injerto, servir como herramienta de rescate de órganos que de lo contrario pasarían a ser desestimados (20)(23). En definitiva, incitaría a un cambio del ecosistema de los trasplantes, empleando la perfusión *ex-vivo* normotérmica como método de preservación por excelencia para así poder diagnosticar y manipular el órgano en condiciones lo más semejantes posibles a las fisiológicas (22).

Traduciendo este proceso a los riñones (**Figura 2**): se sustituye el proceso de extracción de un riñón en el hospital donante y su respectivo transporte mediante preservación hipotérmica hacia el hospital receptor por la extracción de dicho riñón, su transporte **hacia un centro de reparación de órganos** donde el riñón será procesado, diagnosticado y preservado mediante perfusión normotérmica *ex-vivo* para finalmente ser distribuido hacia el hospital receptor con su función renal ya optimizada (24).

Figura 2. Esquema de gestión de órganos con un centro de reparación de órganos.



Llevadas al campo del trasplante renal, las finalidades que puede comprender un centro de reparación de órganos son muy amplias:

- **Optimizar los riñones y potenciar su aprovisionamiento:** podría reducir la cuantía de órganos descartados, promoviendo la recuperación de órganos considerados marginales. La mayor disponibilidad instantánea potenciaría además la realización de trasplantes de órganos sucesivos en caso de disfunción del injerto (25).

- **Mejorar la preservación del órgano mediante la perfusión continua normotérmica *ex- vivo*:** facilitaría una posible reparación si fuera preciso incluso durante la extracción y el transporte de dicho órgano, restableciendo funciones que pueden verse afectadas debido a lesión (24). De este modo se aseguraría el almacenamiento correcto de dicho órgano para posteriormente ser evaluado y tratado sin sufrir excesivamente por el proceso de la preservación hipotérmica empleado hasta el día de hoy (23). Dicho de otro modo, uno de sus objetivos es la prevención de lesiones isquémicas durante el trasplante. El sistema de preservación de órganos sobre el que se sustenta el centro de reparación de órganos permitiría la evaluación de la función del órgano previo a ser trasplantado, además de brindar la posibilidad de aplicar nuevas estrategias de inducción de tolerancia inmunitaria y realizar un mayor cribado de enfermedades transmisibles de los órganos (25).

- **Ampliar la accesibilidad a los órganos.** Tras haber sido evaluado, optimizado y preservado, el órgano podría llegar a expandir las cadenas de donación en donantes vivos. Se sugiere que el adecuado sistema de preservación podría permitir a receptores con una patología aguda, la programación adaptable de las cirugías de trasplante.

- **Agilizar la investigación que envuelve al mundo de la actividad trasplantadora.** El centro de reparación de órganos puede constituir una base para galvanizar la búsqueda de mejoras en este campo. Entre las competencias que podría seguir desarrollando están:
 - La disposición de facilitar los avances en el ámbito de la criobiología.
 - La capacidad de acelerar el avance en los xenotrasplantes y los órganos in vitro.

La idea principal que ampara un centro de reparación de órganos ya se trató de comprobar a una escala reducida y de forma experimental por los investigadores del Grupo de la Universidad de Toronto en el campo de los trasplantes de pulmón (22). Se demostró la capacidad de ofrecer la asistencia a un pulmón desde un centro distinto al hospital donde se había extraído y diferente al centro al que posteriormente sería abastecido. Esto lo llevaron a cabo trasladando el pulmón derivado de hospital lejano hasta el hospital de Toronto, donde se le atendió y trató, todo ello fue posible gracias a una preservación dinámica mediante perfusión *ex-vivo*. Posteriormente se proporcionó el órgano al hospital receptor donde con éxito fue implantado (22). El hospital de Toronto en este caso habría actuado de centro reparador de órganos.

Un centro de reparación tiene la capacidad para disponer de tecnología y dispositivos lo suficientemente avanzados para hacer frente a las limitaciones para el trasplante, afrontar la necesidad de progreso en la medicina regenerativa y principalmente responder a la necesidad emergente e insatisfecha de los métodos de preservación actuales. Será la progresión de la perfusión *ex-vivo* normotérmica, como potencial protagonista de la nueva era de la preservación, la que acabará promoviendo cada vez más la posibilidad del desarrollo de un centro de reparación de órganos (20)

IV. Desarrollo de la idea:

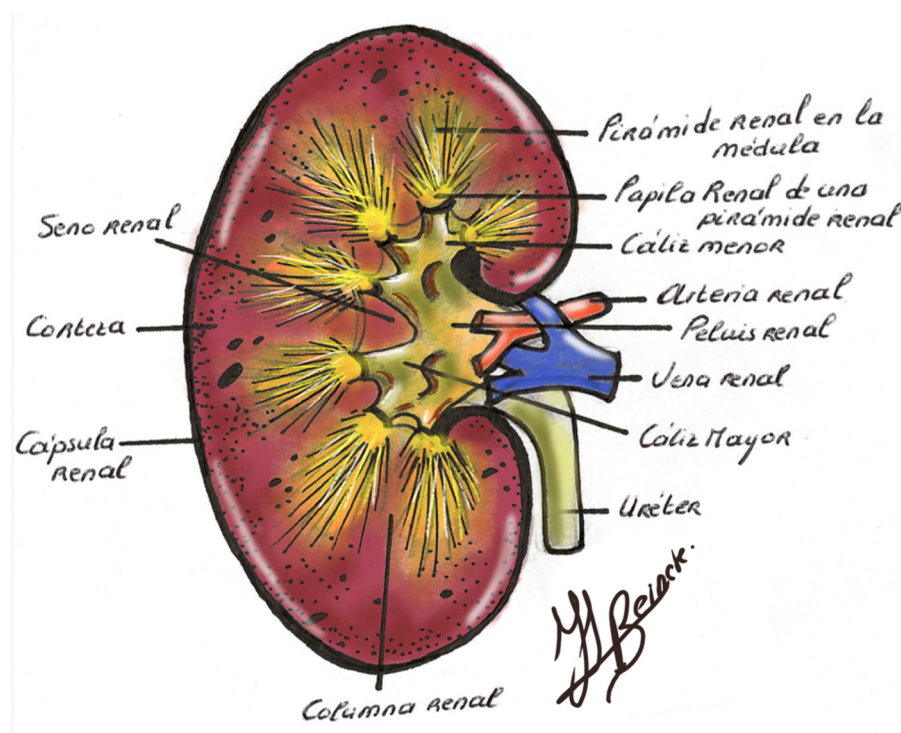
a. Recuerdo anatómico y vascular del riñón:

Los riñones son dos órganos ovalados localizados a nivel retroperitoneal en la pared posterior del abdomen entre la altura de las vértebras T12-L3. El riñón derecho se halla a una altura ligeramente inferior al riñón izquierdo, que además se encuentra también más próximo de la línea media del cuerpo. Cada uno de los riñones presenta una muesca a nivel medial que engloba el hilio, región por la que transcurre el paquete vascular, nervioso y linfático del riñón. El paquete vascular contiene la arteria y la vena renal.

Desde el punto de vista de un corte transversal se diferencian dos estructuras a nivel macroscópico: la corteza y la médula. La médula se subdivide a su vez en 8 a 10 volúmenes cuya forma se asemejan a un cono y a los cuales se denominan pirámides renales. Los límites de las pirámides en su nivel externo e interno se llaman respectivamente borde y papila. La unión de las papilas se proyecta a nivel de un espacio llamado pelvis renal y que a su vez se vuelve a dividir en cálices mayores y menores (**Figura 3**). Dichos cálices son los encargados de la recolecta de la orina (26).

Analizando el riñón desde un punto de vista microscópico, tenemos la nefrona, también llamada la unidad funcional del riñón. Las nefronas son las encargadas de la producción de la orina y cada riñón posee por lo general de 800.000 a 1.000.000 nefronas. El contenido de dichas nefronas se compone de vasos capilares que se denomina glomérulo (**Figura 4**). La función del glomérulo es la de la filtración del líquido que llega desde la sangre.

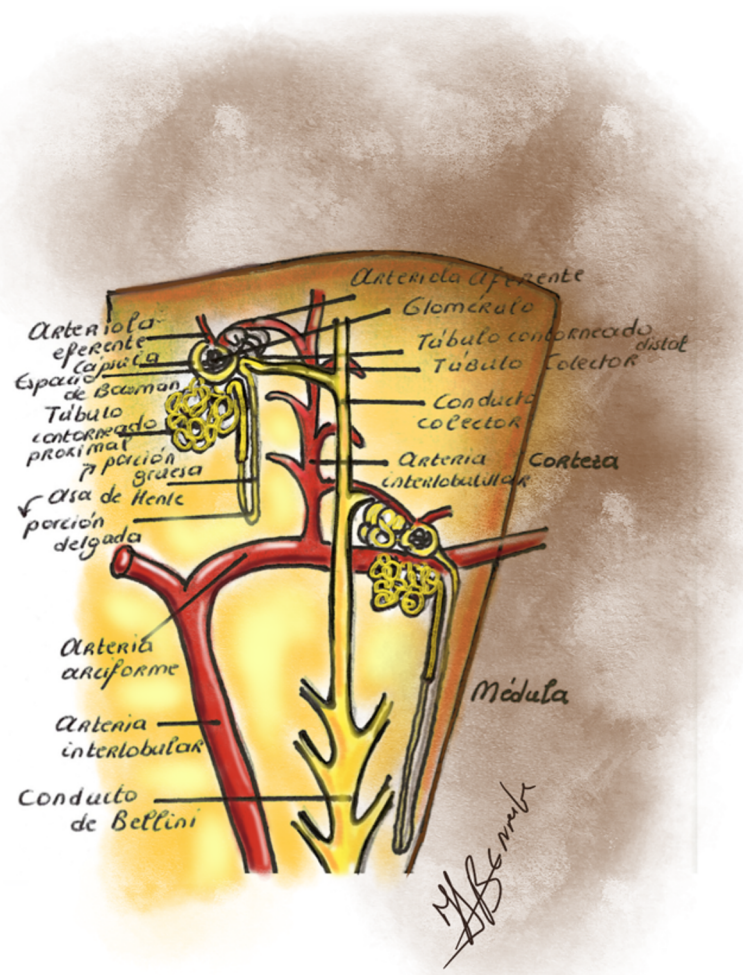
Figura 3. Anatomía del riñón



Nota: Dibujo anatómico del riñón y sus componentes macroscópicos.

El glomérulo se encuentra cubierto externamente por una cápsula llamada la cápsula de Bowman y ambas estructuras se hallan a la altura de la corteza renal, de igual forma que el túbulo contorneado proximal, vía por el cual sigue discurriendo el líquido filtrado. Desde aquí el líquido sigue su paso por otras estructuras como son el asa de Henle y el túbulo contorneado distal, que se encargarán de llevar el filtrado a un conducto colector medular y finalmente verter el contenido en la pelvis renal (26)

Figura 4. Vascularización renal y estructura de la nefrona.



Nota: dibujo de los componentes microscópicos del riñón.

En último lugar, la vascularización renal: la irrigación del riñón tiene una especial importancia para comprender el proceso de la perfusión renal, la arteria renal una vez dentro del riñón y pasando a través del hilio, se divide en arterias interlobares, arterias arciformes, arterias interlobulillares y las arteriolas aferentes. Éstas últimas son las que desembocan en los capilares glomerulares para llevar a cabo el proceso de la filtración. Los extremos finales de los capilares glomerulares se fusionan con el fin de formar la llamada arteriola eferente y ésta concluirá en los capilares peritubulares, constituyendo la segunda red capilar. Los capilares peritubulares se prolongan hasta el sistema venoso, llegando así hacia la salida del riñón contiguo a la arteria renal y el uréter (27).

El riñón es un órgano complejo y vital que se encarga de mantener funciones cruciales del cuerpo. Funciona como un sistema encargado de mantener los líquidos corporales en equilibrio, por lo tanto, es un órgano que puede determinar en gran medida la supervivencia de las personas.

b. Concepto del trasplante de riñón

El trasplante renal se define como el tratamiento quirúrgico que implica la implantación de un riñón sano, extraído de un donante vivo o difunto, a un enfermo renal crónico en una de sus etapas finales. El riñón es el órgano por excelencia que se hace cargo de la filtración y eliminación de productos de desechos, algunos minerales y los fluidos de la sangre. El conjunto de estas funciones los lleva a cabo mediante la generación de orina. Por tanto, un incorrecto funcionamiento de éstos, por un proceso crónico o agudo, puede suponer un grave peligro para la vida y requiere la inmediata intervención para la retirada de los productos tóxicos resultantes, la restauración de la regulación de la composición urinaria y la intervención urgente en la normalización del volumen del líquido corporal (28). Ante esta situación existen dos recursos: terapia de sustitución mediante un riñón artificial por diálisis o un trasplante renal.

El trasplante, actividad que se consideraba una práctica experimental y de riesgo hace más de 6 décadas, se ha transformado en estos momentos en una intervención que se aplica de forma rutinaria en más de 80 países. La primera práctica con éxito de un trasplante, un trasplante de riñón llevado a cabo entre dos gemelos idénticos, tuvo lugar el 23 de Diciembre de 1954 en Boston (29). Gracias a numerosos avances, los resultados con éxito de los injertos se han visto acrecentados: el descubrimiento del papel de la ciclosporina, la mayor comprensión de los efectos positivos de la combinación de inmunosupresores, la investigación en la compatibilidad de donantes con sus receptores y finalmente la quimioprofilaxis en la prevención de infecciones oportunistas. Por otro lado, la mejora en la capacidad diagnóstica de nuestro sistema sanitario, paralelo al aumento progresivo de población con diabetes mellitus tipo 2, ha fomentado la detección y el control de personas con enfermedad renal en estadios avanzados (29).

La terapia mediante diálisis a pesar de sustituir el papel del riñón, no es lo suficiente competente para desempeñar todas las funciones del órgano (30). Ciertamente, que los costes de diálisis de mantenimiento en un año no superan los costes post-trasplante del primer año en un paciente, pero esta cuantía del primer año luego se reduce llamativamente en los años siguientes (29). Este aminoramiento en parte se debe a la inmunosupresión genérica de precio módico, y por ello el bajo coste facilita así también el apoyo para la realización de dichas intervenciones de trasplante.

Visto así, el trasplante de riñón a largo plazo reduce los costes de cuidados en un paciente renal en comparación con los de la diálisis. Desde comienzos del siglo XX, diversas sociedades científicas manifiestan una clara superioridad de supervivencia a largo plazo en los pacientes renales sometidos a un trasplante, frente a aquellos que en estadios tardíos permanecían bajo una terapia de sustitución renal mediante diálisis (31). De este modo, los trasplantes de riñón son el tratamiento de elección, tanto por su resultado de supervivencia como por su reducción de costes, siempre y cuando sean llevados a cabo en pacientes que verdaderamente lo precisen (29). Dicho de otra forma, el trasplante renal se conceptúa en la actualidad en la gran mayoría de las veces, una de las únicas oportunidades de supervivencia en los enfermos renales en sus etapas avanzadas (32).

Con llevar a cabo un correcto trasplante renal, se espera recuperar gracias a la fisiología de un nuevo riñón, la capacidad de llevar a cabo una eliminación de desechos y una homeostasis correcta. (33) Uno de los beneficios del riñón, a diferencia de órganos como el corazón o el páncreas, es que el ser humano por norma general posee dos de ellos. Este hecho abre la posibilidad de disponer por ello de dos tipos de donantes: un donante vivo o un donante cadavérico.

El proceso de un trasplante renal ordinario incluye las siguientes secuencias:

- selección y preparación de un receptor y su asesoramiento preoperatorio
- selección, preparación e intervención quirúrgica de un donante
- preservación del riñón que va a ser trasplantado
- preparación del injerto para su implante
- vigilancia y cuidados postoperatorios

La donación de vivo se define como el proceso por el cual un donante en vida cede uno de sus riñones a un paciente con el cual presenta una elevada compatibilidad sanguínea y de antígenos leucocitarios humanos (HLA) del tejido. Habitualmente este tipo de donación se lleva a cabo entre familiares cercanos, la compatibilidad elevada tiende a incrementar la supervivencia a largo plazo con éxito del injerto, dado que la similitud de grupo sanguíneo así como el tipo de tejido, reducen los riesgos de reacciones de rechazo (34).

Por el lado contrario, la donación de riñones en un paciente cadavérico se define como la extracción renal de un paciente difunto para ser empleado como injerto para un receptor. Los riñones obtenidos por esta vía sí pueden presentar la probabilidad de no poseer una adecuada compatibilidad con el receptor, por ello para evitar una respuesta inmune de rechazo, se tiende a emplear drogas inmunosupresoras a largo plazo con el fin de prevenir dicha reacción.

Los pacientes receptores de un trasplante de donante vivo son intervenidos cuando se considera el momento idóneo. Sin embargo, los pacientes receptores de órganos cadavéricos suelen encontrarse en una lista de espera. En el Segundo caso, ante la obtención de un órgano adecuado, los pacientes son contactados por el centro de trasplante para ser valorados para descartar nuevas patologías médicas y se les indican las recomendaciones habituales pre-operatorias (35).

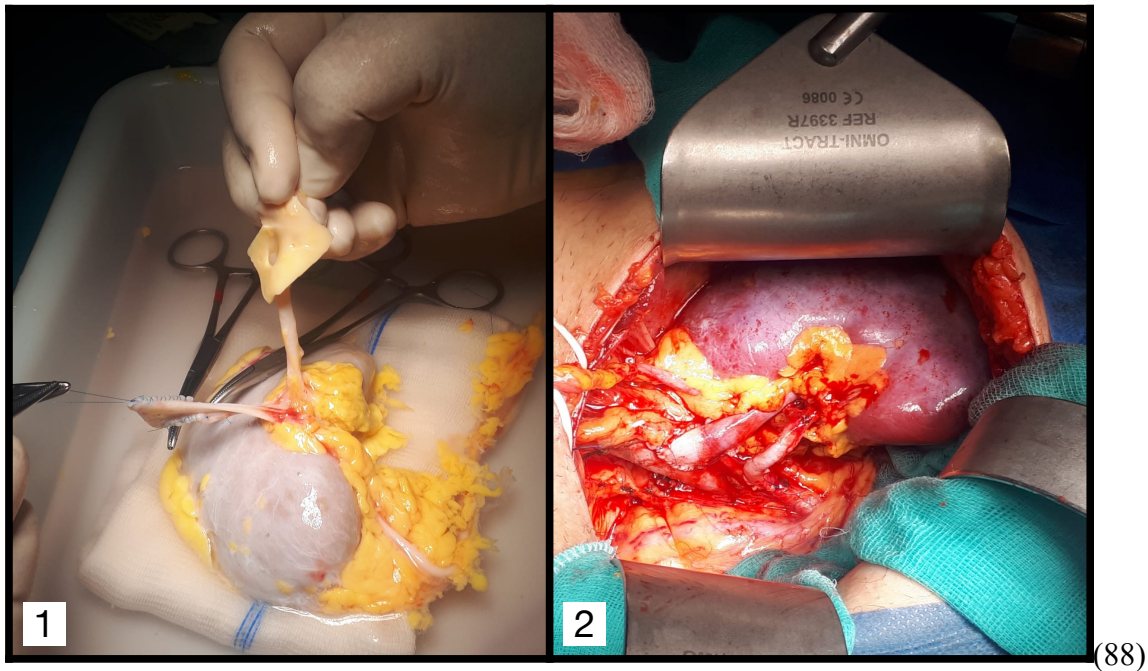
El suministro de órganos de óptima calidad forma parte del éxito del proceso de un trasplante de riñón, las condiciones que determinan el aprovisionamiento también es denominado el método de preservación del órgano.

Hasta ahora, el transporte y almacenamiento hipotérmico estático o cold static storage (SCS), siempre ha sido el método más sencillo, eficiente y competente de la preservación renal. Pese a su metodología pragmática y elemental, cierta cifra de limitaciones se han asociado a la SCS, entre los cuales (36):

- El daño generado e inducido por la hipotermia
- La dificultad en la examinación del riñón
- El asesoramiento de la función y viabilidad del órgano
- La isquemia generada por la re-perfusión (IRI)
- La escasa posibilidad de reparación renal

En los trasplantes llevados a cabo en la actualidad, lo normal es que, tras la extracción y preservación del riñón, este se someta a una examinación médica que se ve limitada por el tiempo de exposición a la isquemia fría. Esta examinación, aunque pobre, se realiza con el fin de verificar que el órgano se encuentre en adecuadas condiciones. Tras su comprobación, se preparará el injerto para su implante y el procedimiento de trasplantación se realizará lo más rápido posible (**Figura 5**).

Figura 5. Preparación e implantación de un riñón.



Nota: En la fotografía nº1 apreciamos la preparación de un riñón para ser trasplantado. En la fotografía nº2 se muestra el resultado del implante del injerto.

La cirugía es una intervención compleja que implica la anastomosis de los vasos y uréter del nuevo riñón al paciente receptor. Tras el procedimiento de implante, se procede al cierre de apertura abdominal y la colocación de un drenaje para la colección de restos hemáticos y líquidos. El paciente es vigilado y suministrado de analgesia para su recuperación. Dentro de los tratamientos post-trasplante, se incluye la administración de antibióticos intravenosos y medicación inmunosupresora como pueden ser el tacrolimus, la ciclosporina y la prednisolona, generalmente el paciente abandona el hospital tras una a dos semanas. Existen casos en los que los pacientes no recuperan la funcionalidad normal renal en la primera semana, prologándose este proceso de recuperación de 4 a 6 semanas y necesitando por lo tanto una diálisis temporal a lo largo del proceso de recuperación (37).

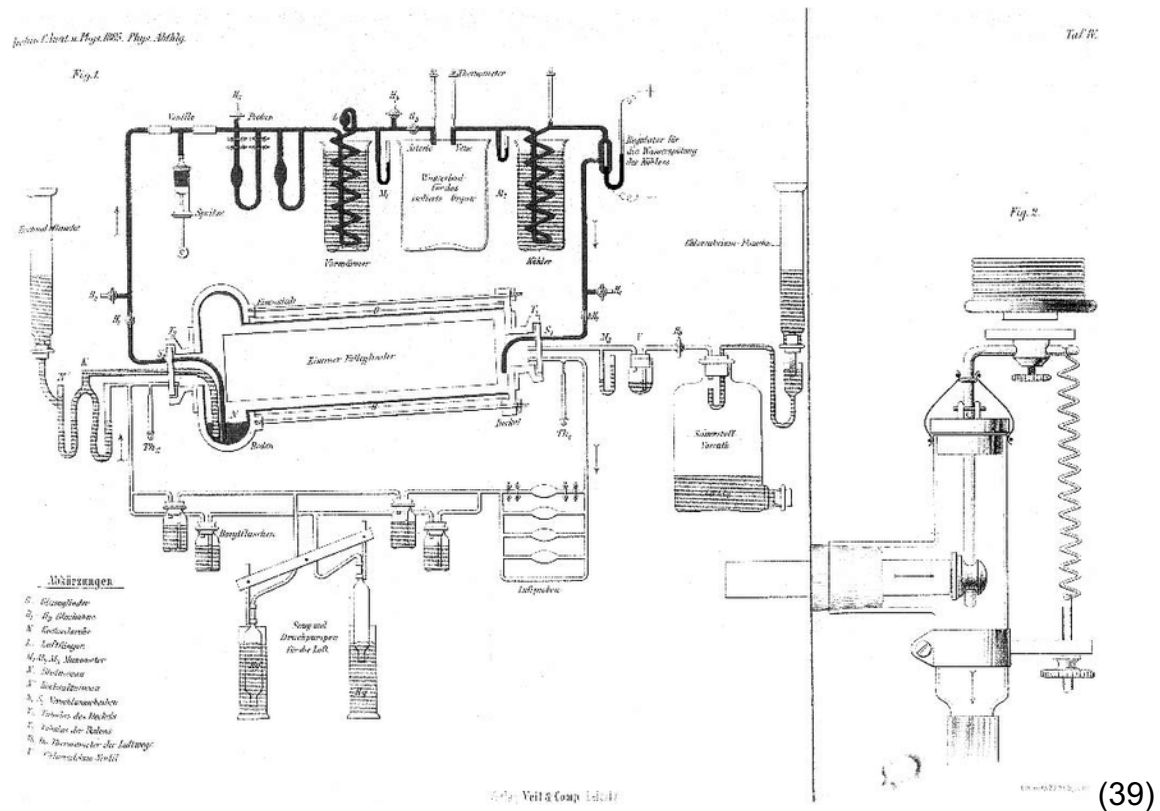
c. Fisiopatología y bases de la preservación renal

La concepción de la preservación de órganos nace como resultado del desarrollo de circulación extracorpórea, dicho concepto ya figuraba como especulación en el año 1812 en una monografía redactada por el médico y fisiólogo César Julien Jean Le Gallois. En la siguiente obra, el autor planteaba: *“Si el lugar del corazón pudiera ser suplido por inyección, y si, para la continuación regular de esta inyección, pudiera suministrarse una cantidad de sangre arterial, ya sea natural o artificialmente formada, suponiendo que tal formación sea posible, entonces la vida podría ser indefinida mantenido en cualquier porción”* (38).

El primer aparato de circulación artificial cerrado que más se acerca al concepto actual de perfusión de órganos, fue desarrollado en 1895 por Max von Frey y Max Gruber. Este circuito cerrado, contiene un oxigenador de película alimentado con oxígeno a través de una válvula y un dispositivo de medición de presión de gas (**Figura 5**). La circulación de este sistema primordial se sustentaba de una jeringa y un circuito de válvulas monitorizadas de 10 ml de sangre, cuya temperatura se elevaba de antemano y posteriormente se dejaba enfriar. Además, introdujeron en el circuito: una barrera protectora como medida preventiva y una trampa de aire destinada a disminuir el riesgo de una embolia gaseosa (39). Entre los trabajos anteriores se reúnen las bases sobre las que se ha ido construyendo la actual oxigenación de membrana extracorpórea y los sistemas de perfusión destinados a la preservación de órganos.

Históricamente, cualquier método primitivo de sistema de perfusión empleaba sangre de procedencia animal, la necesidad excesiva continuada de sangre solía ser un problema recurrente, por lo que los investigadores optaron por la dilución de ésta con una solución salina o Ringer. El infortunio de las soluciones Ringer causaron, con especial importancia a nivel pulmonar, edemas severos viscerales (38). El primer éxito de viabilidad de un órgano animal sin embargo fue llevado a cabo en el año 1937, Alexis Carrel, un biólogo y médico francés que perfundió glándulas tiroideas de gato en “El aparato Lindbergh“ (un aparato para el cultivo de órganos completos) con una solución a la que denomina “Tyrode’s solution”. Dicha solución se integraba de glucosa, iones y un 40-50% de suero homólogo (38).

Figura 6. El aparato respiratorio de von Frey y Gruber (1885), un precursor de las máquinas corazón-pulmón actuales.



Estos experimentos primordiales demostraron de una forma sencilla la capacidad de supervivencia durante días de diversos tejidos en un ambiente externo al cuerpo, todo ello siempre en condiciones normotérmicas y en un medio de cultivo. Por lo tanto, la indagación y experimentación en esta dirección han servido para consolidar los cimientos de los medios de preservación que se emplean hoy en día. La finalidad del circuito normotérmico era básicamente mantener la perfusión sanguínea lo más similar posible a los niveles fisiológicos, sin embargo, varias observaciones señalaron a los importantes daños causados al órgano, proponiendo el uso de temperaturas menos elevadas para intentar atenuar estos procesos mediante de la deceleración metabólica (38).

La hipotermia, sin embargo, también acabó por causar efectos no deseados, entre ellos, espasmos vasculares de los injertos renales. Como resultado, los métodos de preservación dinámica hipotérmica tampoco acabaron por considerarse idóneos. Es decir, a pesar de lograr

la preservación exitosa de un riñón en un medio hipotérmico dinámico durante 3-5 días, los daños ocasionados junto a la complejidad del transporte y el equipamiento, no resultaron ser costo-eficientes (36).

Con el origen del mantenimiento estático en frío o Static Cold Storage (SCS), el proceso de transporte y preservación se ha simplificado. Se trata de una técnica de preservación simple que implica el enjuague del injerto con una solución de preservación a una temperatura aproximadamente entre 0 a 4 °C y la inmersión del mismo órgano en una cámara de la misma temperatura. Esta técnica resultó ser más costo-eficiente y acabó por reemplazar los métodos hasta ahora empleados de preservación dinámica. Así, el SCS se convirtió de forma paulatina a partir de 1960 hasta la actualidad, en el método gold standard de la preservación (36). El principio por el que se rige el mantenimiento estático frío es la reducción del metabolismo celular, esto se consigue gracias a la provisión de un entorno hipotérmico y una solución de preservación, éste último aporta a la conservación hipotérmica cierto grado de cito-protección. Entre las soluciones de preservación más empleadas se encuentran (36):

- La solución “EuroCollins”, modificación de la solución “Collins”, primera solución de preservación en ser comercializada en el año 1969.
- La solución “The University of Wisconsin (UW)”, un fluido de tipo intracelular con concentraciones bajas de Na⁺ y elevadas en K⁺ que busca mantener un adecuado equilibrio iónico pese a la función deficiente de las bombas Na⁺/K⁺ por el medio hipotérmico.
- La solución “Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK)”, resultado de la agregación de aminoácidos a sistemas tampón de histidina. Esta concentración se caracteriza por sus concentraciones bajas tanto de K⁺ como de Na⁺.
- La solución “Custodiol-N” (HTK modificada).
- La solución “Celsior”, una solución similar a la “Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK)” pero con valores más elevados de Na⁺.
- La solución “EP4” o “EP-TU”, un medio de tipo fluido extracelular con valores aún más reducidos de K⁺ y Na⁺.
- La solución “LPDG” o “Low-potassium dextran glucose”, solución actualmente Gold Standard para la preservación de injertos pulmonares.

Pese al éxito de la preservación estática hipotérmica y su actual uso, siguen siendo frecuentes daños en los injertos provocados por los mecanismos fisiopatológicos asociados a la hipotermia y su consecutiva reperfusión. Estas lesiones del injerto tras la isquemia-reperfusión o “ischemia-reperfusión injuries (IRI)” suponen un riesgo importante para los resultados y la calidad del trasplante del injerto. Diversas comunidades científicas recalcan este método de preservación y cuestionan por ello los procedimientos hipotérmicos aludiendo a la responsabilidad de éste del agravamiento de las lesiones isquémicas. Entre los mecanismos responsables de deterioro tenemos: la disminución de la actividad de la enzima Na^+/K^+ ATPasa, la reducción de la formación de adenosín trifosfato (ATP), el decrecimiento de la actividad metabólica, la reducción de la longevidad celular, trastornos mitocondriales y la activación anormal endotelial. Estos factores mencionados, además, pueden impulsar alteraciones osmóticas (40).

La disfunción vascular así como la inflamación de las células endoteliales son consecuencias características de respuestas propias de la macro y microvasculatura frente a estrés celular. Este estrés celular se traduce en lesiones debido a isquemia-reperfusión y son por este motivo daños ineludibles. Particularmente tienen lugar durante la fase isquémica e hipóxica y en el momento en el cual el injerto retrocede a la temperatura basal fisiológica pasando a la fase de reperfusión y reoxigenación (40).

Se ha mostrado que este daño inducido por la isquemia-reperfusión incrementa la posibilidad de disfunción temprana de los injertos y disminuye la supervivencia post-trasplante de los pacientes (41). Por esto, aunque hablemos del almacenamiento estático en frío como método de preservación actual por excelencia, la escasez de órganos sigue incrementando y la SCS tampoco mejora las cifras. Debido a ello, hemos tenido que acabar recurriendo al uso de órganos de DCEs. El contexto de la falta de órganos y su enfoque en el papel no colaborador de la SCS ha despertado la necesidad de un sistema adecuado de preservación como requisito para la nueva era de los trasplantes de órganos. Aplicar la hipotermia a un método de perfusión dinámica sería el siguiente paso (42).

Folkert Belzer diseñó el primer sistema de máquina de perfusión hipotérmica o “Hypothermic machine perfusión” (HMP) y con ello llevaron a cabo la primera intervención de trasplante con un riñón humano preservado en una máquina de perfusión hipotérmica.

La HMP se fundamenta en la sustentación de la energía oxidativa generada por las mitocondrias en una temperatura entre 0-8°C. Está capacitado para proveer de forma constante sustratos para la síntesis de ATP, facilitando así la recuperación de energía por parte del tejido. Una de las primeras publicaciones respecto a la rama de investigación de HMP en Países Bajos, reveló en el año 1978 que el porcentaje de funcionalidad inmediata de riñones tras haber sido expuestos a HMP, eran significativamente mayores que el porcentaje en riñones mantenidos en un medio frío estático (43). Otro artículo publicado cinco años *a posteriori* en la región Eurotrasplante, basado en resultados de 75 riñones trasplantados tras HMP y 2686 riñones trasplantados tras SCS, no pudo confirmar que los valores de medición de funcionalidad renal (aclaramiento de creatinina, disfunción primaria (PNF) y función del injerto retardado (DGF)) difirieran significativamente de un método a otro (43). Aún así, la introducción de un método de preservación continuo mediante una máquina de perfusión continua hipotérmica, ha supuesto una notable mejora en el campo de los trasplantes de riñón, incrementando el rendimiento y éxito de los injertos de donantes de criterio expandidos equiparándolo con los resultados con la SCS (44).

La preservación renal actual permanecen basándose en la teoría de la hipotermia, apoyándose en los procesos de inhibición de la actividad enzimática, enlenteciendo de este modo la ATP, frenando fases de degradación (como por ejemplo la hidrólisis fosfolipídica) y facilitando al riñón su almacenamiento o preservación en ausencia de oxígeno durante diversas horas (45)

Pese a innovaciones en el cambio de la preservación hipotérmica gracias a la administración de oxígeno y la agregación de nuevos agentes en las soluciones de preservación durante el SCS, las propias condiciones de hipotermia dificultan las acciones y aplicaciones de los nuevos agentes. Las soluciones sí pueden llegar a intervenir en las cascadas de señales, pero los mecanismos de acción propias no se llevan a cabo hasta que el riñón vuelva a una temperatura caliente fisiológica. Además, dotar al riñón de una perfusión ideal y controlada tras la inserción del injerto al receptor puede ser un reto importante. En un medio ricamente oxigenado, el recalentamiento renal tras un período importante de isquemia puede intensificar y engrandecer el riesgo de daño renal (46).

Entre las distintas alteraciones se observan cambios a nivel celular y la apertura de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial. Además, en una situación ordinaria, tras la reanudación de la circulación con sangre oxigenada del receptor, surge un proceso inflamatorio complejo que hiere el órgano causando una mayor lesión (47). Dentro de las células inflamatorias, los leucocitos poseen una gran labor en dicho proceso de lesión, la situación isquémica provoca daño en la célula endotelial, y esta lesión a su vez impulsa un ambiente proinflamatorio que estimula y activa los leucocitos. La interacción leucocitaria-endotelial es optimizada por la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y selectinas. El resultado de esta migración de células encamina el intersticio a una congestión microvascular y el llamado fenómeno de “no-reflujo” (carencia de aporte sanguíneo para reperfundir un espacio isquémico). La infiltración además incrementa la expresión de citoquinas, la producción de radicales libres de oxígeno y la activación de complemento. Todo ello sostiene la respuesta de la lesión y puede debutar en la necrosis del tejido (48). También las plaquetas juegan un papel en el deterioro por las IRI, pues median la vasoconstricción y los procesos inflamatorios asociados al daño renal, así como la formación de trombos que pueden obstruir la microvasculatura y reducir la circulación del injerto (36)(43).

Todos estos hallazgos y perjuicios relacionados con los tiempos de isquemia en la conservación hipotérmica han traído de vuelta los intereses generados por las teorías primordiales de una preservación que simule las condiciones orgánicas.

Así las teorías de Le Gallois respecto a la preservación en condiciones similares a las fisiológicas mencionadas anteriormente, cobran de nuevo suficiente importancia para pasar al primer plano de las investigaciones actuales en la preservación actual y futura de los órganos a ser trasplantados.

La preservación dinámica normotérmica, la perfusión de máquina normotérmica o “normothermic machine perfusion” (NMP) es el avance más reciente y actual de las ciencias aplicadas a la perfusión. Es un sistema que perfunde el riñón de una forma continua a una temperatura normotérmica, es decir, una preservación entre 35°C a 38°C. Las innovaciones en la preservación han facilitado el uso de circuitos que mimetizan condiciones fisiológicas adecuadas, idea ya planteada en 1973 por Downs et al (49).

Si esto lo aplicamos a los trasplantes renales, las condiciones semejantes a las fisiológicas permitirían al riñón llevar a cabo sus actividad normal y gran parte de sus funciones, esto se debe a que el metabolismo aeróbico del órgano tiene la capacidad de recuperarse bajo dichas condiciones normotérmicas. Que los riñones estén capacitados de tener una actividad semejante a la normal, facilita minimizar o evitar en cierto grado el daño isquémico por hipotermia. Es decir, estas condiciones ayudan al órgano a recuperarse del estrés sufrido a nivel celular durante el tiempo que sucede entre la muerte del donante y la obtención del órgano. Estas cualidades pueden intervenir en los daños y los posibles rechazos consecutivos a la trasplantación. Por otro lado, la NMP tiene la aptitud para mantener al órgano en un estado fijo y equilibrado, esto también posibilita contemplar y valorar la viabilidad del riñón (50).

El resultado de las distintas ventajas iluminan y brindan una nueva ocasión para manipular y optimizar las condiciones del riñón a través de la aplicación de tratamientos a un riñón en funcionamiento (45). Por lo tanto, el centro de reparación de órganos se sustenta en la NMP como método de preservación sobre el cual se llevarían a cabo los distintos procesos de recuperación y rescate de órganos. Para mantener una apropiada integridad celular y vascular durante la perfusión se necesita una aportación correcta de oxígeno y nutrientes. La solución de perfusión puede fundamentarse en oxígeno natural como es el que se transporta mediante la sangre o un medio artificial (45).

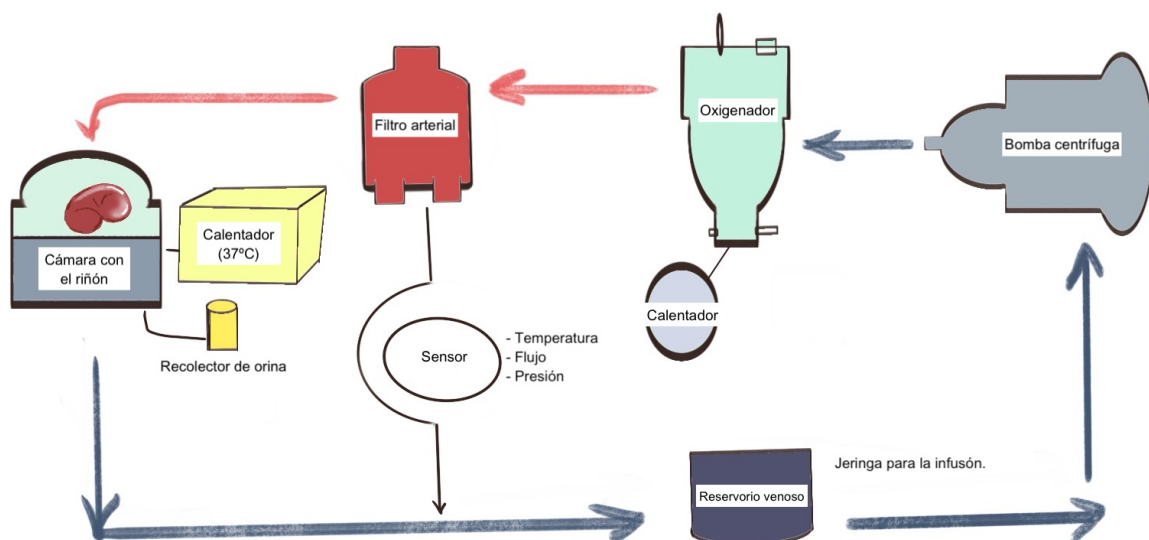
Los retos con los que siempre se habían topado hasta ahora las investigaciones respecto a la preservación en condiciones normotérmicas, habían sido aquellas relacionadas con el control y el perfeccionamiento de la oxigenación, sin tener que confrontar los contratiempos que más se habían observado: formación de trombos, daño vascular e infección (50).

Los nuevos proyectos relacionados con la perfusión normotérmica *ex-vivo* que se están estudiando en la nueva era de la preservación, podrían suponer una tecnología lo suficientemente sofisticada como para estar preparada para vigilar la viabilidad y responder a todas estas necesidades que hasta ahora no habían sido suplidas para hacer más eficiente la actividad trasplantadora (51).

El sistema de perfusión dinámica normotérmica funciona por medio de la reanudación de la circulación sanguínea del órgano del donante a través de una bomba. Presenta por ello, la capacidad de suministrar tanto oxígeno como elementos terapéuticos a través de esta vía. Gracias a esta cualidad, es un candidato ideal para una preservación que permita el reacondicionamiento y reparación de los injertos (42).

Ateniéndonos al riñón, se ha introducido la perfusión renal normotérmica *ex-vivo* (NEVKP) (Figura 7), una tecnología emergente fundamentada en la preservación de los injertos renales que entre sus objetivos procura brindar la oportunidad de evitar la SCS. Se perfunden los riñones por lo general con un fluido eritrocito-basado que aporta los nutrientes y el oxígeno a una temperatura fisiológica durante el todo el proceso de preservación. La NEVKP tiene por ello el potencial de disminuir daños mayores en riñones que ya de antemano presentaban una mala tolerancia a la SCS o tiempos prolongados de isquemia caliente (52).

Figura 7. NEVKP: circuito de perfusión renal *ex-vivo* normotérmico.



Nota: Componentes del dispositivo de perfusión dinámica renal *ex-vivo* normotérmica, resultado del enfoque novedoso para la conservación del injerto.

d. Biorreactor renal:

El éxito y la productividad de un centro de reparación de órganos dependerá en gran medida del rendimiento de su sistema para la preservación, evaluación y capacidad de procesamiento para la bioingeniería de estos (22). Un sistema automático de perfusión junto a dispositivo de captura de imágenes podría cumplir las cualidades necesarias para llevar a cabo las funciones esperadas de dicho centro. En otras palabras, el biorreactor puede ser el método de mayor potencial para protagonizar la era moderna de los trasplantes.

a) Perfusión renal normotérmica *ex-vivo*:

El mantenimiento de los órganos mediante un soporte *ex-vivo* permite que los mismos se mantengan fuera del cuerpo a una temperatura corporal normal. Que el riñón se mantenga en condiciones orgánicas hace que se habilite la posibilidad para testar y aplicar terapias de la bioingeniería, así como pruebas diagnósticas de precisión. El biorreactor quiere ofrecer unas condiciones que permitan que los resultados de los tratamientos, no se diferencien en mayor grado de los efectos que se podrían obtener en un paciente vivo (22).

El uso de la perfusión normotérmica no tiene porqué ceñirse estrictamente a lo largo de todo el intervalo de conservación. Desde un punto de vista pragmático, lo ideal es combinar la preservación hipotérmica de forma reducida y la normotermia (53). Es decir, períodos de perfusión normotérmica *ex-vivo* a inicios de la etapa de preservación o a la mitad o final de éste. Siendo la primera opción la más estudiada.

La clave del circuito que constituye la perfusión *ex-vivo*, se compone de un bypass cardiopulmonar (BCP), un sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), un reservorio venoso y una bomba centrífuga. Según un estudio de preservación normotérmica de riñones descrita, este reservorio se rellena con una disolución de perfusión

junto a Ringer Lactato, la disolución STEEN (simuladora de la sangre), heparina, gluconato cálcico y bicarbonato sódico (54). Esta disolución de perfusión es impulsada gracias a la bomba centrífuga desde el reservorio venoso hacia el oxigenador, para una vez ahí, incrementar la temperatura de ésta hasta unos 37°C y oxigenarla. El reservorio venoso también se encarga de recoger de nuevo el fluido venoso de salida. La solución posteriormente se filtra a través de un filtro de burbuja arterial y a una presión de 60 a 80 mmHg se canaliza mediante la arteria renal hacia el riñón (51).

Enfocándonos de nuevo en la NEVKP, debemos tener en cuenta las funciones del riñón, por esto, otra bomba de perfusión se encargará de reemplazar la orina con Ringer Lactato y una distinta bomba de jeringa administrará los nutrientes e insulina en el reservorio venoso. Finalmente, otra bomba de jeringa separada se hará cargo del suministro de un vasodilatador en la línea arterial (51)-(54).

La particularidad de los dispositivos de perfusión continua normotérmica permite monitorizar diversos parámetros de interés, pudiendo analizar así, de forma continuada, muestras de sangre venosa y arterial, además de marcadores de lesión renal (como la aspartato aminotransferasa (AST) y el lactato). Entre los parámetros en tiempo renal de importante utilidad encontramos: el flujo vascular renal, la producción de orina, la presión, el gasto de oxígeno y la resistencia intrarrenal (51).

Un estudio publicado en la revista *Journal of Visualized Experiments* en el año 2015, demostró que la técnica con NEVKP se pudo llevar a cabo con resultados exitosos durante un período prolongado en un modelo porcino (51). Este estudio combinó la preservación inicial de SCS durante 3 horas, para posteriormente proseguir con la preservación mediante NEVKP durante las 10 horas finales. Otro ejemplo más es el estudio llevado a cabo en relación a la perfusión *ex-vivo* de pulmón (EVLP) en UK, que mostró que el sistema de perfusión les facilitaba un aumento significativo del uso de pulmones de donantes para la trasplatación, es decir, un mayor aprovechamiento (55). Así, existe evidencia de que la EVLP podría ser un sistema eficaz para incrementar la población de donantes para el trasplante de pulmón evitando el detrimento de los receptores (56).

De este mismo modo, la aspiración principal de la EVKP es asegurar el aprovechamiento de los riñones de donantes con criterios expandidos, disminuir los daños por isquemia-reperusión o IRI y proveer las mejores condiciones posibles para la reparación de los injertos subóptimos. En resumen, tiene como objetivo aumentar el número total de donantes y optimizar la función del riñón. Todo ello requiere de un tiempo de perfusión *ex-vivo* continuo y prolongado (36). La creación de un dispositivo perfusor portátil o biorreactor autosuficiente podría evitar por completo la SCS en un futuro, siendo dicho biorreactor la base de un centro de reparación de órganos destinado a preservar y rescatar entre otros, órganos procedentes de ECD (51).

b). Gammacámara

La realización de imágenes moleculares mediante una gammacámara, atribuye al biorreactor el potencial para evaluar la funcionalidad del riñón. Si nos basamos en otros ensayos, la gammagrafía se realizaría tras la administración de un radiofármaco como puede ser el $^{99m}\text{TcDMSA}$, un isótopo metaestable ^{99m}Tc en combinación con ácido dimercaptosuccínico o DMSA, con la intención de valorar en este mismo momento la correcta biodistribución del $^{99m}\text{TcDMSA}$, su morfología y actividad. Dicho radiofármaco presenta en el injerto renal una afinidad importante por las células tubulares proximales, por lo que la gammagrafía con DMSA se emplea habitualmente para detectar desperfectos en el parénquima de éste. En los estudios rutinarios, mediante proyecciones oblicuas posteriores y bilaterales, se obtendrán las imágenes planas del injerto con colimadores de alta resolución (57).

De este modo, convendría que la gammacámara se situara lateralmente y debajo del riñón a estudiar dentro del biorreactor. Junto a imágenes pinhole o imágenes estenopeicas con un colimador de alta resolución se detectarían otros defectos corticales más pequeños (57).

Cierto es que la ayuda de una ecografía doppler del injerto completaría una adecuada valoración gráfica, sin embargo, los estudios han demostrado que para la detección de ciertas patologías agudas y crónicas inflamatorias, la gammagrafía con DMSA es más sensible que la ecografía renal (58)(59).

Otras investigaciones ya compararon en su momento diversos métodos de imagen para la valoración de pielonefritis, detectando una mayor tasa de defectos mediante la DMSA frente a la ecografía y la pielografía intravenosa (60)(61).

Dentro de las claves de un centro de reparación de órganos, la gammacámara portátil sería el dispositivo portátil lo suficiente preciso y práctico para la captura de imágenes. Además, también ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de muerte encefálica en otros ensayos (62). De este mismo modo, la gammacámara portátil, compacta y adyacente al biorreactor, permitirá la adquisición de una imagen molecular para proporcionar información funcional del órgano. Esto supondría un mayor control sobre los órganos a implantar y una mayor garantía para obtener una mayor calidad del injerto.

e. Terapia celular:

Cuando hablamos de los términos de reacondicionamiento y terapia celular en el contexto del centro de reparación de órganos, debemos primero aclarar el concepto de regeneración. La regeneración no es otra, sino que la recreación de un tejido sano a partir de tejido dañado *in vivo* o directamente la creación *in vitro* de un tejido nuevo mediante células madre. Su finalidad es la reconstrucción con el amago de fomentar la recuperación de los órganos, es decir, tratar y sanear tejidos que se encontraban a priori lesionados. Es bastante común que algunos órganos tengan una tendencia natural por la regeneración de diversas estructuras dañadas, desafortunadamente, otros no tienen la suficiente capacidad como para restablecer su composición y funcionalidad a su estado de origen (63).

Es sorprendente que los riñones, órganos capacitados para superar ciertas agresiones, sean uno de los órganos mencionados antes que no tienen las propiedades suficientes para hacer frente a las enfermedades renales graves, disminuyéndose su capacidad hasta perder la función renal y cronificando la patología. Si comparamos aquellos órganos y tejidos dotados de una buena regeneración tras sufrir un daño, con aquellos que no tienen dicha competencia, se observa que esta incapacidad de regeneración se puede deber a una reacción desencadenada en una dirección distinta a la de la reparación, como sería por ejemplo la fibrosis (64). En especial, el papel de la inflamación ha sido reconocido como un factor que dispone de influencia marcada en el equilibrio que se encuentra entre la regeneración, la fibrosis local, la propagación de dicha fibrosis y las nuevas lesiones.

La comprensión creciente de la relación entre la regeneración, inflamación y fibrosis, combinado con el avance de las técnicas de manipulación de las stem cell, promueve una mayor investigación en las áreas relacionadas con los métodos destinados a integrar y fomentar la terapias de regeneración (65).

a) Terapia mediante células madre:

El trasplante de órganos ha vivido a lo largo de su historia tres períodos diferentes: desde un comienzo las técnicas quirúrgicas predominaban sobre el escenario, sin embargo, a pesar de los logros conseguidos en la viabilidad de los procedimientos, ésta se vio limitada por la inexistencia de terapias anti-rechazo. La introducción de la ciclosporina hizo evolucionar la era quirúrgica a una nueva etapa inmunológica, una etapa protagonizada por la inmunosupresión, pero también por los efectos secundarios que conlleva.

Las consecuencias del período inmunológico han sido los detonantes para que los equipos de investigación se hayan querido enfocar en nuevas estrategias que redujeran los efectos no deseados. Desde el impulso de estudios encaminados en esta nueva dirección o tercera etapa,

el mundo de los trasplantes se ha visto desafiado de forma creciente por las tecnologías basadas en la medicina regenerativa, cuyo objetivo principal actual reside en reparar y regenerar órganos (66).

Para comprender los mecanismos de reparación renal, hemos de comprender primero el papel de las células madre o stem cells: células pluripotentes con capacidad diferenciadora y autorrenovadora. Dentro del riñón se han localizado células progenitoras renales (RPCs) de distintas regiones renales que se identifican y caracterizan por métodos como pueden ser los análisis de marcadores en la superficie de los RPCs. Estudios evidenciaron el potencial de las stem cell para contribuir a la regeneración de las células epiteliales tubulares renales o (RTECs) en el riñón lesionado (67). Esta capacidad regenerativa se ha observado en particular en aquellas células sometidas a los medios condicionados (MC) derivados de las células madre mesenquimales (MSC), todo ello gracias a los efectos paracrinos que tiene sobre regiones dañadas. Estas MSC son células madre adultas que proceden de la médula ósea, grasa u otros tejidos. A destacar, cuentan con el potencial de diferenciarse en linajes celulares, en especial, de origen mesodérmico. Así son capaces de regenerar de este modo nichos de poblaciones celulares heterogéneas. Entre estas poblaciones de células, algunas poseerían capacidades superiores inmunomoduladoras y capacidades para la regeneración de tejidos (68).

Bi and Colleagues verificaron que las células estromales derivadas de adipocitos disminuyeron la repercusión de la lesión aguda de riñón inducida por cisplatino en una población de ratones hembra. Además, el medio condicionado de las MCSs que se había cultivado indujo la migración y proliferación de células epiteliales que procedían del riñón. Todo ello concluyó en una disminución significativa de la muerte inducida por cisplatino en las células tubulares in vitro. Con otras palabras, la inyección llevada a cabo del MC a la población de ratones que habían sido expuestos a cisplatino, aumentó la supervivencia y redujo el daño renal y la consecutiva muerte apoptótica de las RTECs (69).

Las MSCs han provocado un interés especial en el mundo de la regeneración gracias a su capacidad de diferenciación multilineal, su potente capacidad inmunomoduladora y sus características aptas para el cultivo y manipulación in vitro (70). La elaboración de moléculas inmunosupresoras hace que las MSCs sean capaces de regular los linfocitos T y B. Entre dichas moléculas se encuentran la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), el óxido

nítrico (ON), la prostaglandina E2 (PGE2), el factor de crecimiento transformante (TGF- β), el ligando de la muerte programada 1 y el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF).

Como ya se ha mencionado antes, los efectos paracrinos de las MSCs tienen cierto protagonismo dentro de los efectos terapéuticos de éstas, los estudios sugieren que son imprescindibles para la efectividad de las reacciones inmunomoduladores (71). Dichos estudios mostraron que las MSCs en lugar de reemplazar directamente los tejidos lesionados, ejercían su efecto terapéutico gracias a los efectores paracrinos secretados por las mismas. Entre los distintos efectores, los exosomas con su fuerte capacidad antiinflamatoria fueron claves (71).

Los exosomas son un tipo de vésicula extracelular (VE) segregada por las células con un tamaño de entre 30-150 nm y descubiertas por primera vez en 1967 (72). Este tipo de vésiculas se hallan tanto en la sangre como la orina, la saliva y otros fluidos fisiológicos. Los exosomas se encuentran encapsulados por una membrana de bicapa lipídica, algunos estudios exponen que componentes de dicha membrana como el colesterol, la esfingomielina o la ceramida, pueden desempeñar un papel importante en la función de éstos (73). Los exosomas en función de sus propiedades, pueden emplearse también como marcadores para el diagnóstico de enfermedades raras, para la administración de fármacos o como agentes terapéuticos. Se caracterizan por expresar marcadores típicos del estroma mesenquimal como los CD44, CD73, CD90, CD105 y CD146 (74).

Lo que nos interesa en particular en este trabajo es su aplicación terapéutica, un método que a diferencia de las inyecciones de células vivas, no causa un crecimiento incontrolado ni induce la formación de tumores, por lo que se propone como tratamiento más seguro y más simple de controlar (75).

En el área de las enfermedades renales crónicas (ERCs), la principal causa de disfunción renal es la progresión de la fibrosis (76). Se ha descrito la eficacia de los exosomas en la prevención del progreso de las enfermedades crónicas del riñón, al comprobar la inhibición de la apoptosis en las células renales de un modelo de ratón que presentaba una nefropatía diabética inducida por estreptozotocina. Los resultados mostraron que las vesículas extracelulares redujeron el volumen urinario, así como la apoptosis de células epiteliales podocitarias y tubulares. La aportación extra de exosomas bajo la cápsula renal demostró en el mismo modelo animal una mejora acelerada de la morfología renal (76).

Dicho así, la minuciosa gama de micro-ácido ribonucleico (micro-ARN o mi-ARN) que se encuentra englobada en los exosomas, está habilitada para regular los genes profibróticos capaces de restaurar la función renal (77).

Las ERC limitan gravemente las supervivencias de los órganos que son implantados, esto lleva a que en más de una ocasión el paciente requerirá más de un trasplante. El empleo de los exosomas, en un órgano que va a ser trasplantando, busca mejorar la tolerancia y propiciar la supervivencia del aloinjerto. Por otro lado, también resulta interesante su uso en la fase de precondicionamiento del riñón, brindando la posibilidad para reducir las IRI y la nefropatía crónica del injerto (NCI). Así se testó en otro modelo de ratón la efectividad de las vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales (MSC-EVs) , en el cual los riñones que fueron tratados mientras se perfundían bajo condiciones hipotérmicas, manifestaron una limitación de signos de daño renal (78)(79).

La actividad paracrina también promueve la capacidad de adaptación de las MSC a su microambiente, alterando por un lado su comportamiento y por otro su perfil secretor. Esta plasticidad confiere a las MSC empleadas como terapia celular una enorme ventaja respecto a otras drogas convencionales. Por otro lado, la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el incremento de los queratinocitos y la migración de fibroblastos, explican el necesario papel angiogénico de las MSC y su capacidad para la regeneración de heridas. El conjunto de estos procesos lleva consecutivamente a la reducción de la permeabilidad endotelial en la inflamación y la regulación de la actividad de la angiopoyetina-1 mediante células endoteliales (80).

Visto así, las MSC tienen tres campos de interés terapéuticos que hemos mencionado hasta ahora, el papel protector, el papel regenerador y el papel como mediador para revertir la inflamación.

Diversos efectos inmunoreguladores de las MSC son potenciados en condiciones inflamatorias, las MSC regulan la actividad proinflamatoria de los macrófagos por medio de la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que simultáneamente reajustan la expresión de la proteína del gen 6 (TSG-6) y la prostaglandina E2 (PGE2)(81). La

modulación de la PGE2 impulsa un cambio de fenotipo y favorece la formación de linfocitos Th2 junto a la proliferación de células T reguladoras (81).

Como herramienta terapéutica, las MSC también tienen sus obstáculos, las limitaciones con más peso se presentan en las tasas de supervivencia celular, la integración de las células en su tejido huésped y su posible diferenciación celular no guiada tras el trasplante. Todo ello podría conducir a la generación de un microambiente hostil que conllevaría un decrecimiento del rendimiento de la transferencia celular. Aún así, tanto las limitaciones de las MSC como las limitaciones intrínsecas al propio trasplante celular alogénico, fueron resueltas en tratamientos experimentales mediante el uso del secretoma de MSC generado *ex-vivo* que reproduce las cualidades regenerativas del trasplante celular completo (82).

La capacidad de las MSC de preparar, tratar y reparar órganos de donantes marginales podría al fin dar origen a una mejoría en la supervivencia y los resultados a largo plazo del injerto. Por esta razón, un centro reparador de órganos dotado de instrumentos que puedan proporcionar las condiciones adecuadas para realizar estas terapias celulares de regeneración podría rescatar un porcentaje elevado de órganos que hoy por hoy siguen siendo descartados o desechados (82).

Cabe destacar que además de las MSC, otros tipos de líneas celulares han demostrado tener resultados beneficiosos en el trasplante: las células reguladoras T (Tregs) y las células epiteliales amnióticas humanas (hAECs). En un futuro, podrían manifestar su utilidad con la administración de NMP (83) (84).

b) Terapia génica:

La posibilidad de modificar la expresión génica ofrece opciones eficaces e individualizadas en la terapia de órganos *ex-vivo*. Brasile et al mostraron en un experimento el potencial de conducir un gen exógeno hacia el endotelio vascular renal mientras este se encontraba perfundido por una NMP (85).

La capacidad de dirigir genes con función protectora podría amparar el injerto para su proceso de trasplante. Esta labor se puede explicar por la capacidad que tienen ciertos genes para bloquear mecanismos transcripcionales que intervienen en las IRI, así como el amortiguamiento de las HLA (86).

Entre los diferentes tipos de manipulación genética se encuentra el “Small interfering RNA” (siRNA), método empleado para el silenciamiento transitorio de genes de interés y que requiere de nanopartículas como componente vehicular. Estas nanopartículas tienen como ventaja sus efectos de larga duración junto a una liberación lenta de los ARN bicatenarios. Las partículas podrían servir como vectores para la introducción de fármacos normalmente administrados de forma sistémica. De este modo, los beneficios de las nanopartículas, ofrecen la posibilidad de llevar a cabo tratamientos durante la NMP (87). Sin embargo, para combatir las IRI, lesiones cuyos efectos perduran cierto tiempo, se precisaría una protección más duradera (86).

f. Evaluación funcional del riñón:

El riñón, a lo largo de su estancia en el centro de reparación de órganos, es supervisado y analizado. Mediante el NEVKP se puede monitorizar la operatividad renal: desde el análisis urinario por la orina recolectada en el reservorio, hasta el cálculo del filtrado glomerular (FG) y del aclaramiento de la creatinina. Así mismo, la perfusión también facilitaría el análisis de la sangre venosa y arterial junto a la valoración de marcadores de lesión renal (AST, lactato, DGF y PNF). La gammacámara por su lado tiene la capacidad para valorar la morfología renal y su correcta perfusión mediante la aplicación de criterios morfométricos.

De este modo, el sistema de imagen molecular en combinación con los parámetros monitorizados puede llevar un control íntegro de la función del injerto.

V. Objetivo:

Objetivo general:

- Exponer la situación actual de insuficiencia de órganos para trasplante y definir el centro de reparación de órganos como respuesta a la necesidad ineludible de atinar la escasez.

Objetivos específicos:

- Concretar la función de un centro de reparación de órganos y sus componentes.
- Clarificar el avance en el campo de la preservación y perfusión renal.
- Glosar la era de la remodelación y reparación renal.

VI. Métodos:

Para este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: *Pubmed, Medline, The Cochrane Library*. Se ha tomado como inspiración el proyecto vigente dirigido por el Dr. David Vera Donoso: *Biorreactor integral para la selección, preservación y recuperación de riñones para trasplante*. Han sido aceptados los artículos y documentos más relevantes relacionadas con la temática de este trabajo y se ha incidido principalmente en aquellos artículos que hablaban sobre la perfusión normotérmica *ex-vivo* y el futuro de los trasplantes de riñón. La búsqueda ha sido realizada en inglés principalmente por ser la lengua vehicular en el campo médico. Las palabras clave empleadas han sido: *Kidney transplantation AND Organ repair; Kidney preservation AND Organ repair*.

VII. Resultados:

Los resultados de la búsqueda mediante los bolanos “*Kidney preservation AND Organ repair*” para artículos publicados en los últimos 5 años, alcanzó una cifra de 52 artículo. Sin embargo, una vez habiendo añadido el filtro de “Clinical Trials”, no se obtuvo ningún resultado. Por consiguiente, seleccionamos filtros para “Reviews” y “Systematic Reviews”, alcanzando unas 19 publicaciones, de las cuales solo 9 cumplían los criterios para la elaboración de este trabajo (**Tabla 4**).

- “*Ex-vivo machine perfusion for kidney preservation*”.
- “*Ex-vivo machine perfusion for graft preservation*”.
- “*The evolution of donation after circulatory death donor kidney repair in the United Kingdom*”.
- “*The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion*”.
- “*Ex-vivo normothermic perfusion in renal transplantation: past, present and future*”.
- “*Kidney perfusion: some like it hot others prefer to keep it cool*”.
- “*Mesenchymal Stromal Cells as Anti-Inflammatory and Regenerative Mediators for Donor Kidneys During Normothermic Machine Perfusion*”.
- “*Sex-specific effects of LiCl treatment on preservation of renal function and extended life-span in murine models of SLE: perspective on insights into the potential basis for survivorship in NZB/W female mice*”.
- “*Cell therapy during machine perfusión*”.

De los 9 artículos, los 6 primeros tuvieron aportaciones en el desarrollo del concepto y finalidad del centro de reparación de órganos y en el apartado de desarrollo de la idea: especialmente en el subapartado de fisiopatología y bases de la preservación renal, así como el subapartado que trata sobre el biorreactor renal.

Tabla 4. Publicaciones valiosas resultados de la búsqueda con los bolanos “Kidney preservation AND Organ repair”.

| Trabajo | Título | Aportación |
|---|---|---|
| 1) Hamar M, Selzner M. Ex-vivo machine perfusion for kidney preservation. <i>Curr Opin Organ Transplant.</i> 2018 Jun;23(3):369-374. | <i>“Ex-vivo machine perfusion for kidney preservation”.</i> | Papel de la perfusion dinámica en la preservación renal. |
| 2) Kathis JM, Paul A, Robinson LA, Selzner M. Ex vivo machine perfusion for renal graft preservation. <i>Transplant Rev (Orlando).</i> 2018 Jan;32(1):1-9. | <i>“Ex vivo machine perfusion for renal graft preservation”.</i> | El potencial de mejora de la perfusión dinámica según su temperatura. |
| 3) Hosgood SA, Nicholson ML. The evolution of donation after circulatory death donor kidney repair in the United Kingdom. <i>Curr Opin Organ Transplant.</i> 2018 Feb;23(1):130-135. | <i>“The evolution of donation after circulatory death donor kidney repair in the United Kingdom”.</i> | La evolución de la perfusión normotérmica en el trasplante de riñón. |
| 4) DiRito JR, Hosgood SA, Tietjen GT, Nicholson ML. The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion. <i>Am J Transplant.</i> 2018 Oct;18(10):2400-2408. | <i>“The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion”.</i> | Los mecanismos de lesión por isquemia-reperfusión renal. |
| 5) Yong C, Hosgood SA, Nicholson ML. Ex-vivo normothermic perfusion in renal transplantation: past, present and future. <i>Curr Opin Organ Transplant.</i> 2016 Jun;21(3):301-7. | <i>“Ex-vivo normothermic perfusion in renal transplantation: past, present and future”.</i> | Las etapas evolutivas del trasplante renal. |
| 6) Jochmans I, Nicholson ML, Hosgood SA. Kidney perfusion: some like it hot others prefer to keep it cool. <i>Curr Opin Organ Transplant.</i> 2017 Jun;22(3):260-266. | <i>“Kidney perfusion: some like it hot others prefer to keep it cool”.</i> | Revisión de las tecnologías de perfusion renal de máquina. |

| | | |
|--|--|---|
| <p>7) Sierra-Parraga JM, Eijken M, Hunter J, Moers C, Leuvenink H, Møller B, Ploeg RJ, Baan CC, Jespersen B, Hoogduijn MJ. Mesenchymal Stromal Cells as Anti-Inflammatory and Regenerative Mediators for Donor Kidneys During Normothermic Machine Perfusion. <i>Stem Cells Dev.</i> 2017 Aug 15;26(16):1162-1170.</p> | <p><i>“Mesenchymal Stromal Cells as Anti-Inflammatory and Regenerative Mediators for Donor Kidneys During Normothermic Machine Perfusion”.</i></p> | <p>Las propiedades regenerativas de las células madre mesenquimales.</p> |
| <p>8) Hart DA. Sex-specific effects of LiCl treatment on preservation of renal function and extended life-span in murine models of SLE: perspective on insights into the potential basis for survivorship in NZB/W female mice. <i>Biol Sex Differ.</i> 2016 Jun 27;7:31</p> | <p><i>“Sex-specific effects of LiCl treatment on preservation of renal function and extended life-span in murine models of SLE: perspective on insights into the potential basis for survivorship in NZB/W female mice”.</i></p> | <p>Modificación de la expresión genética en las enfermedades renales terminales.</p> |
| <p>9) Thompson ER, Connelly C, Ali S, Sheerin NS, Wilson CH. Cell therapy during machine perfusion. <i>Transpl Int.</i> 2021 Jan;34(1):49-58.</p> | <p><i>“Cell therapy during machine perfusión”.</i></p> | <p>El potencial para el reacondicionamiento dirigido por órganos y las futuras vías de investigación.</p> |

Por último, la búsqueda efectuada por medio de los bolanos “*Kidney Transplantation AND Organ Repair*” para publicaciones a partir de los último 5 años, obtuvo como resultado 186 artículos. Agregamos el filtro de “Clinical Trials” y tras el cribado únicamente permanecen los dos siguientes ensayos clínicos (**Tabla 5**):

- *“Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the Renal Protection Against Ischaemia-Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial”*: Ensayo clínico sobre el preacondicionamiento isquémico remoto (RIPC) de donante vivo y su efecto sobre la función del riñón.
- *“Renal Function Improvement Following ANG-3777 Treatment in Patients at High Risk for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation”*: Ensayo clínico que aborda la eficacia del tratamiento mediante ANG-3777 en pacientes con un riñón trasplantado.

Tabla 5. Publicaciones valiosas resultados de la búsqueda con los bolanos “Kidney transplantation AND Organ repair”.

| Trabajo | Título | Aportación |
|---|---|---|
| <p>1) Veighey KV, Nicholas JM, Clayton T, Knight R, Robertson S, Dalton N, Harber M, Watson CJE, De Fijter JW, Loukogeorgakis S, MacAllister R. Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the Renal Protection Against Ischaemia-Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomized trial. <i>Br J Anaesth.</i> 2019 Nov;123(5):584-591.</p> | <p><i>“Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the Renal Protection Against Ischaemia-Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial”.</i></p> | <p>Importancia de la reducción de lesión renal por isquema-reperusión y su impacto en la función renal.</p> |
| <p>2) Bromberg JS, Weir MR, Gaber AO, Yamin MA, Goldberg ID, Mayne TJ, Cal W, Cooper M. Renal Function Improvement Following ANG-3777 Treatment in Patients at High Risk for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. <i>Transplantation.</i> 2021 Feb 1;105(2):443-450.</p> | <p><i>“Renal Function Improvement Following ANG-3777 Treatment in Patients at High Risk for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation”.</i></p> | <p>Factores contribuyentes a la función retardada del injerto (DGF).</p> |

Los dos ensayos clínicos contribuyeron respectivamente al desarrollo del concepto del trasplante renal y al subapartado de la perfusión renal normotérmica *ex-vivo*.

VIII. Conclusión:

Una nueva era se está abriendo paso para los enfermos en insuficiencia renal terminal. Los avances y conocimientos que hemos ido adquiriendo a lo largo de la historia, nos están empujando hacia una coyuntura idónea para beneficiarnos de una mayor cantidad de órganos para trasplante y optimizar los resultados de los injertos implantados. Por el momento, pese a todas las investigaciones, el trasplante y la diálisis siguen siendo las principales opciones terapéuticas para las patologías terminales renales. Las listas de espera continúan creciendo constantemente. Con las estrategias que estamos aplicando en la actualidad en el campo de los trasplantes, y el aumento de edad de los donantes, es casi inevitable rechazar cierto porcentaje de órganos. En España seguimos descartando casi una cuarta parte de todos los riñones con opción a trasplante. Los estudios relacionados con las bases celulares y moleculares, la biología de las stem cell o células madre, comienzan a publicar ensayos con éxito de opciones de terapias regenerativas. Del mismo modo, grupos de investigación en el área de la perfusión y preservación renal, la remodelación y el reacondicionamiento de órganos para el trasplante, han desvelado el potencial que podrían tener para hacer frente a las demandas sanitarias de la era actual. Con otras palabras, la evolución en el campo de los trasplantes se posiciona hacia la regeneración y recuperación *ex-vivo* de órganos de donantes con criterios expandidos. La aplicación clínica del concepto de un centro de reparación de órganos puede suplir las herramientas necesarias para el desarrollo de este ecosistema de trasplantes innovador. Dentro de los objetivos que presenta el centro de reparación de órganos, el rescate de un gran porcentaje de pacientes en la lista de espera llevaría a reducir el número de pacientes que finalizan su vida en hemodiálisis. Ofreceríamos también un aumento en la supervivencia de la población afectada por enfermedad renal en fases terminales.

El trasplante de órganos es sin duda uno de los mayores éxitos de la medicina moderna. El enfoque multidisciplinar de las patologías complejas podría impulsar nuestros conocimientos hacia nuevos horizontes en el campo de las enfermedades en fase terminal.

IX. Agradecimientos:

Quisiera agradecer en primer lugar a mi tutor, el Dr. César David Vera Donoso, el apoyo y tiempo implicado para la supervisión de la realización de este trabajo. La dedicación, pasión y motivación del profesor por su oficio han sido el principal móvil que ha alentado mi curiosidad e interés por el campo de la Urología y sus ramas de investigación. Como estudiantes, el trabajo de final de grado representa el cierre de una de las etapas más importantes de nuestra vida: nuestra formación ética y teórica como futuros médicos. Por ello también quería presentar mis agradecimientos a la universidad por confiar en mi y brindarme la oportunidad para formarme.

Quiero dar las gracias a mi familia por concederme la oportunidad de perseguir mis estudios: a mi madre y a mi padre por conferirme la capacidad para llegar tan lejos.

En último lugar quisiera rendir homenaje a mi abuelo, por su continua motivación y cariño: Abuelo, por escasos meses no he podido darte la noticia alegre de al fin tener una nieta médico en la familia. Sé que estarías igual de orgulloso de mí que yo de ti.

X. Índice de figuras:

Figura 1: Papel del biorreactor renal dentro de un centro de reparación de órganos. (página X)

Figura 2: Esquema de gestión de órganos con un centro de reparación de órganos. (página X)

Figura 3: Anatomía del riñón. (página X)

Figura 4: Vascularización renal y estructura de la nefrona. (página X)

Figura 5: Preparación e implantación de un riñón.

Figura 6: El aparato respiratorio de von Frey y Gruber (1885), un precursor de las máquinas corazón-pulmón actuales. (página X)

Figura 7: NEVKP: Circuito de perfusión renal *ex-vivo* normotérmico (página X)

XI. Índice de tablas:

Tabla 1: Tasa de descarte de órganos en España y otros países con actividad trasplantadora. (página X)

Tabla 2: Número total de riñones extraídos y no trasplantados en España 2010-2019. (página X)

Tabla 3: Órganos desechados en España en 2019 según la ONT. (página X)

Tabla 4: Publicaciones valiosas resultados de la búsqueda con los bolanos “Kidney preservation AND Organ repair”.

Tabla 5: Publicaciones valiosas resultados de la búsqueda con los bolanos “Kidney transplantation AND Organ repair”.

I. Bibliografía:

1. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. La ONT gestiona este Registro desde hace 12 años, por designación de la OMS y publica sus datos en la “Newsletter Transplant”. Madrid: GABINETE DE PRENSA; 2018.
2. International figures on donation and transplantation 2016. NEWSLETTER TRANSPLANT. 2017;(Volume 22).
3. Council of Europe. Meeting the organ shortage: current status and strategies for improvement of organ donation. A European consensus document. 2003;2014(Julio).
4. ONT. Actividad de donación y trasplante renal. España. Vol. XII. 2018.
5. Ambagtsheer F, Van Balen LJ, Duijst-Heesters WLJM, Massey EK, Weimar W. Reporting Organ Trafficking Networks: A Survey-Based Plea to Breach the Secrecy Oath. *Am J Transplant* [Internet]. 2015 Julio 1 [consultado 2020 Oct 22];15(7):1759–67. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.13245>
6. Stallone G, Grandaliano G. To discard or not to discard: Transplantation and the art of scoring [Internet]. Vol. 12, *Clinical Kidney Journal*. Oxford University Press; 2019 [consultado 2020 Sep 30]. p. 564–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411597/>
7. Jawoniyi O, Gormley K, McGleenan E, Noble HR. Organ donation and transplantation: Awareness and roles of healthcare professionals-A systematic literature review. *J Clin Nurs* [Internet]. 2018 Mar 1 [consultado 2020 Oct 22];27(5–6): e726–38. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jocn.14154>
8. Freeman RB, Bernat JL. Ethical Issues in Organ Transplantation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Nov 1;55(3):282–9.
9. Milaniak I, Wilczek-Rużyczka E, Przybyłowski P. Role of Empathy and Altruism in Organ Donation Decisionmaking Among Nursing and Paramedic Students. *Transplant Proc*. 2018 Sep 1;50(7):1928–32.

10. Symvoulakis EK, Markaki A, Anyfantakis D, Rachiotis G. Organ donation awareness: Rethinking media campaigns [Internet]. Vol. 7, International Journal of Health Policy and Management. Kerman University of Medical Sciences; 2018 [Consultado 2020 Oct 22]. p. 1165–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358651/>
11. Cooper M, Formica R, Friedewald J, Hirose R, O'Connor K, Mohan S, et al. Report of National Kidney Foundation Consensus Conference to Decrease Kidney Discards. Clin Transplant [Internet]. 2019 Jan 1 [Consultado 2020 Sep 28];33(1): e13419. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ctr.13419>
12. Husain SA, King KL, Pastan S, Pazter RE, Cohen DJ, Radhakrishnan J, et al. Association Between Declined Offers of Deceased Donor Kidney Allograft and Outcomes in Kidney Transplant Candidates.
13. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante cardiaco y cardiopulmonar. 2018;93.
14. ONT. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE PULMONAR ESPAÑA 2019. Madrid; 2019.
15. ONT. (2019). ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE PANCREÁTICO ESPAÑA 2019. Madrid; 2019.
16. Brennan C, Husain SA, King KL, Jin Z, Schold JD, Mohan S, et al. Article A Donor Utilization Index to Assess the Utilization and Discard of Deceased Donor Kidneys Perceived as High Risk. 2019;14.
17. del Moral Martín RMG, Retamero Díaz JA, Cava Molina M, Cobacho Tornel BM, Bravo Soto J, Osuna Ortega A, et al. Validation of KDRI/KDPI for the selection of expanded criteria kidney donors. Nefrologia [Internet]. 2018 May 1 [Consultado 2020 Oct 21];38(3):297–303. Citado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.08.006>.
18. Salvadori M, Tsalouchos A. Histological and clinical evaluation of marginal donor kidneys before transplantation: Which is best?. World Journal of Transplantation. 2019;(9):62–80.

19. Mazzucco G, Magnani C, Fortunato M, Todesco A, Monga G. The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. [Consultado 2020 Oct 25];40:3401–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/25/10/3401/1870735>
20. Whitson BA, Black SM. Organ assessment and repair centers: The future of transplantation is near. *World J Transplant*. 2014;4(2):40.
21. Hamar M, Selzner M. Ex-vivo machine perfusion for kidney preservation. *Current Opinion Organ Transplant* [Internet]. 2018 Jun 1 [Consultado 2020 Oct 22];23(3):369–74. Disponible en: <http://journals.lww.com/00075200-201806000-00015>
22. Keshavjee S. Human organ repair centers: Fact or fiction? *JTCVS Open* [Internet]. [Consultado 2020 Oct 25]:164–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2020.05.001>
23. Fujiyoshi M, E. De Meijer V, J. Porte R. *Organ Repair and Regeneration: Preserving Organs in the Regenerative Medicine Era*. 1.^a ed. ELSEVIER; 2020.
24. Black S, Whitson B. Regional organ Assessment and Repair Centers (ARCs). *Ibnosina J Med Biomed Sci*. 2013;5(5):243.
25. Giwa S, Lewis JK, Alvarez L, Langer R, Roth AE, Church GM, et al. The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Nat Biotechnol*. 2017;35(6):530–42.
26. Moorthy AV, Blichfeldt TC. Anatomy and Physiology of the Kidney. *Pathophysiol Kidney Dis Hypertens*. 2009;68(5):1–15.
27. Chalmers C. Applied anatomy and physiology and the renal disease process. *Ren Nurs Care Manag People with Kidney Dis Fifth Ed*. 2019;21–58.
28. E. Hall J, C. Guyton A. *Nefropatías y diuréticos*. 12.^a ed. GUYTON Y HALL. *Tratado de Fisiología Médica*. ELSEVIER; 2011. pp. 408–409.

29. Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(5):299–304.
30. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis [Internet]. Vol. 20, *BMC Nephrology*. BioMed Central Ltd.; 2019 [Consultado 2021 Febrero 9]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623578/>
31. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):42–9.
32. Bezinover D, Saner F. Organ transplantation in the modern era Prof. Dmitri Bezinover, Prof. Fuat Saner [Internet]. Vol. 19, *BMC Anesthesiology*. BioMed Central Ltd.; 2019 [Consultado 2021 Febrero 8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399965/>
33. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE.* 2018;(Volume 85):138–144.
34. Crew RJ, Ratner LE. ABO-incompatible kidney transplantation: Current practice and the decade ahead. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2010;15(4):526–30.
35. Molmenti EP, Molmenti CLS, Grodstein E, Rilo H, Teperman LW. Directed organ donation and deceased donor-initiated kidney chains [Internet]. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018 [Consultado 2021 Mayo 6]. p. 1193–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319104/>
36. Jing L, Yao L, Zhao M, Peng LP, Liu M. Organ preservation: From the past to the future. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. [Consultado 2021 Mayo 7];39(5):845–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2017.182>
37. Manfredini R, Gallerani M, De Giorgi A, Tiseo R, Lamberti N, Manfredini F, et al. Renal transplantation and outcome: Does time of surgery matter? *Prog Transplant.* 2016;26(4):397–8.

38. M. Barry J, L. Jordan M, J. Conlin M. Renal Transplantation. 9.^a ed. Campbell-Walsh UROLOGY. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2007. pp. 1295–1306.
39. Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH. History of Extracorporeal Circulation: The Conceptional and Developmental Period. *J Extra Corpor Technol.* 2003;35(3):172–83.
40. Giraud S, Steichen C, Couturier P, Tillet S, Mallet V, Coudroy R, et al. Influence of hypoxic preservation temperature on endothelial cells and kidney integrity. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019 [Consultado 2021 Marzo 9];2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275986/>
41. Eltzhig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med* [Internet]. 2011; [Consultado 2021 Marzo 11];17(11):1391–401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2507>
42. Kathis JM, Paul A, Robinson LA, Selzner M. Ex vivo machine perfusion for renal graft preservation. *Transplant Rev* [Internet]. [Consultado 2021 Marzo 15];32(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2017.04.002>
43. *Transplant WJ. Contents.* 2020;3230(1).
44. Jochmans I, Nicholson ML, Hosgood SA. Kidney perfusion: Some like it hot others prefer to keep it cool. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(3):260–6.
45. Weissenbacher A, Hunter J. Normothermic machine perfusion of the kidney. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2017;(6):1–6.
46. Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond [Internet]. Vol. 28, *EBioMedicine.* Elsevier B.V.; 2018 [Consultado 2021 Marzo 27]. p. 31–42. Disponible en: </pmc/articles/PMC5835570/>
47. Hosgood SA, van Heurn E, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? *Transpl Int* [Internet]. 2015 Jun 1 [Consultado 2021 Marzo 22];28(6):657–64. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/tri.12319>

48. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury [Internet]. Vol. 46, Cellular Physiology and Biochemistry. S. Karger AG; 2018 [Consultado 2021 Marzo 27]. p. 1650–67. Disponible en: www.karger.com/cpbwww.karger.com/cpb
49. Hoffman R, Huang J, Belzer FO. Mechanism of action of washout solutions for kidney preservation. Vol. 16, Transplantation. 1973. p. 46–53.
50. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodríguez J, Guibert E, et al. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. *Transfus Med Hemotherapy*. 2019;46(3):151–72.
51. Kathis JM, Spetzler VN, Goldaracena N, Echeverri J, Louis KS, Foltys DB, et al. Normothermic ex vivo kidney perfusion for the preservation of kidney grafts prior to transplantation. *J Vis Exp* [Internet]. 2015 Jul 15 [Consultado 2021 Marzo 27];2015(101):1–13. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4544894/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544894/)
52. Robinson LA, Selzner M, Program M-OT, Urbanellis P, Kollmann D, Linares I, et al. Significant Dysfunction of Kidney Grafts Exposed to Prolonged Warm Ischemia Is Minimized Through Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion. 2020
53. Bellini MI, Nozdrin M, Yiu J, Papalois V. Machine Perfusion for Abdominal Organ Preservation: A Systematic Review of Kidney and Liver Human Grafts. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Aug 15 [Consultado 2021 Marzo 27];8(8):1221. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/8/1221>
54. Kathis JM, Echeverri J, Goldaracena N, Louis KS, Chun Y-M, Linares I, et al. Eight-Hour Continuous Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion Is a Safe Preservation Technique for Kidney Transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2016 Sep 23 [Consultado 2021 Marzo 27];100(9):1862–70. Disponible en: <https://journals.lww.com/00007890-201609000-00017>
55. Loor G, Warnecke G, Villavicencio MA, Smith MA, Kukreja J, Ardehali A, et al. Portable normothermic ex-vivo lung perfusion, ventilation, and functional assessment with the Organ Care System on donor lung use for transplantation from extended-criteria donors (EXPAND): a single-arm, pivotal trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(11):975–84.

56. Moreno Garijo J, Roscoe A. Ex-vivo lung perfusion. *Current Opinon Anaesthesiology*. 2020;33(1):50–4.
57. Sarikaya I, Sarikaya A. Current Status of Radionuclide Renal Cortical Imaging in Pyelonephritis. *J Nucl Med Technol*. 2019;47(4):309–12.
58. Bjorgvinsson E, Majd M, Egli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: Comparison of sonography and ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1991 [Consultado 2021 Abril 16];157(3):539–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651644/>
59. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nusslé D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* [Internet]. 1994 [Consultado 2021 Abril 16];124(1):17–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8283371/>
60. Jakobsson B, Nolstedt L, Svensson L, Söderlundh S, Berg U. ^{99m}Technetium-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol*. 1992;6(4):328–34.
61. Kass EJ, Fink-Bennett D, Cacciarelli AA, Balon H, Pavlock S. The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. Vol. 148, *Journal of Urology*. 1992. p. 606–8.
62. Moya Sánchez J, Royo-Villanova Reparaz M, Andreu Ruiz A, Ros Argente del Castillo T, Sánchez Cámara S, de Gea García JH, et al. Portable gamma-camera for the diagnosis of brain death diagnosis. *Med Intensiva* [Internet]. 2020[Consultado 2021 Abril 16];44(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.07.013>
63. Davies JA, Murray P, Wilm B. Regenerative medicine therapies: lessons from the kidney [Internet]. Vol. 14, *Current Opinion in Physiology*. Elsevier Ltd; 2020 [Consultado 2021 Abril 20]. p. 41–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32467861/>
64. Heindryckx F, Li JP. Role of proteoglycans in neuro-inflammation and central nervous system fibrosis. *Matrix Biol* [Internet]. 2018[Consultado 2021 Abril 16];68–69(2017):589–601. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.015>

65. Ferrini A, Stevens MM, Sattler S, Rosenthal N. Toward Regeneration of the Heart: Bioengineering Strategies for Immunomodulation [Internet]. Vol. 6, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2019 [Consultado 2021 Abril 26]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949485/>
66. Edgar L, Pu T, Porter B, Aziz JM, La Pointe C, Asthana A, et al. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Br J Surg*. 2020;107(7):793–800.
67. Ahmadi A, Rad NK, Ezzatizadeh V, Moghadasali R. Kidney Regeneration: Stem Cells as a New Trend. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2019;15(3):263–83.
68. Term L, Performance S, Cell S, Device H, Liver A, Hiroshi F, et al. Unveiling the Differences of Secretome of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Adipose Tissue derived Stem Cells and Human Umbilical Cord Perivascular Cells: A Proteomic Analysis. *System*. 2015;1(902):1–37.
69. Bi B, Schmitt R, Israilova M, Nishio H, Cantley LG. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Sep [Consultado 2021 Abril 20];18(9):2486–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17656474/>
70. Joo, Suh, Lee, Bang, Lee. Current Knowledge and Future Perspectives on Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Agent. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jan 22 [Consultado 2021 Apr 26];21(3):727. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/727>
71. Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, Ochiya T. The Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stromal/Stem Cells Mediated via Paracrine Activity. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jul 12 [Consultado 2021 Abril 26];8(7):1025. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336889/>
72. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol*. 1967;13(3):269–88.
73. Xiang X, Poliakov A, Liu C, Liu Y, Deng Z, Wang J, et al. Induction of myeloid-derived suppressor cells by tumor exosomes. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Jun 1 [Consultado 2021 Abril 26];124(11):2621–33. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.24249>

74. Bruno S, Tapparo M, Collino F, Chiabotto G, Deregibus MC, Soares Lindoso R, et al. Renal Regenerative Potential of Different Extracellular Vesicle Populations Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells. *Tissue Eng - Part A* [Internet]. 2017 Noviembre 1 [Consultado 2021 Abril 26];23(21–22):1262–73. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ten.tea.2017.0069>
75. Gomzikova MO, Rizvanov AA. Current Trends in Regenerative Medicine: From Cell to Cell-Free Therapy. *Bionanoscience*. 2017;7(1):240–5.
76. Jiang ZZ, Liu YM, Niu X, Yin JY, Hu B, Guo SC, et al. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type i diabetes in rats. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2016 Feb 6 [Consultado 2021 Abril 26];7(1):24. Disponible en: <http://stemcellres.com/content/7/1/24>
77. Grange C, Tritta S, Tapparo M, Cedrino M, Tetta C, Camussi G, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [Consultado 2021 Abril 26];9(1):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41100-9>
78. Grange C, Skovronova R, Marabese F, Bussolati B. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles and Kidney Regeneration [Internet]. Vol. 8, *Cells*. NLM (Medline); 2019 [Consultado 2021 Abril 26]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614642/>
79. Gregorini M, Corradetti V, Pattonieri EF, Rocca C, Milanese S, Peloso A, et al. Perfusion of isolated rat kidney with Mesenchymal Stromal Cells/Extracellular Vesicles prevents ischaemic injury. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2017 Dec 1 [Consultado 2021 Abril 26];21(12):3381–93. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639291/>
80. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy [Internet]. Vol. 7, *Stem Cell Research and Therapy*. BioMed Central; 2016 [Consultado 2021 Abril 28]. p. 37. Disponible: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-016-0303-6>

81. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine [Internet]. Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2017 [Consultado 2021 Abril 28]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28841158/>
82. Kang S, Kim SM, Sung JH. Cellular and molecular stimulation of adipose-derived stem cells under hypoxia. *Cell Biol Int*. 2014;38(5):553–62.
83. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet* [Internet]. 2020 May 23 [Consultado 2021 Mayo 6];395(10237):1627–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446407/>
84. Sánchez-Fueyo A, Whitehouse G, Grageda N, Cramp ME, Lim TY, Romano M, et al. Applicability, safety, and biological activity of regulatory T cell therapy in liver transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Apr 1 [Consultado 2021 Mayo 6];20(4):1125–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715056/>
85. DiRito JR, Hosgood SA, Tietjen GT, Nicholson ML. The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion. *Am J Transplant*. 2018;18(10):2400–8.
86. Tietjen GT, Hosgood SA, DiRito J, Cui J, Deep D, Song E, et al. Nanoparticle targeting to the endothelium during normothermic machine perfusion of human kidneys. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 Nov 29 [Consultado 2021 Mayo 6];9(418):6764. Disponible en: </pmc/articles/PMC5931373/>
87. Thompson ER, Connelly C, Ali S, Sheerin NS, Wilson CH. Cell therapy during machine perfusion. *Transpl Int*. 2021;34(1):49–58.
88. Vera CD. 2021. Preparación e implantación de un riñón. Fotografía.

CENTRO DE REPARACIÓN DE ÓRGANOS: UNA ALTERNATIVA A LA ESCASEZ DE ÓRGANOS PARA TRASPLANTE.

Inés Bernete Mallén¹; Dr. César David Vera Donoso²

¹Estudiante de último curso en la Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”

²Prof. Urología en la Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”

Introducción

La actividad de los trasplantes a nivel mundial ha aumentado de forma notable en la última década (aumento del 2,3% en el registro mundial de trasplantes a finales de 2019). Pese a la tendencia creciente que ha experimentado el campo de la donación y trasplante, aún no estamos capacitados para proveer al 10% del total de personas candidatas o en lista de espera para recibir un órgano (**Tabla 1**) (1). A pesar de la curva ascendiente en la actividad y el número de donantes a nivel mundial, el número de pacientes que se siguen registrando cada año en las listas de espera, supera ampliamente al número de órganos donados (2). Con otras palabras, no existe un máximo uso de todos los órganos y minimizar el porcentaje de descarte es un objetivo clave en el cual se ha basado este trabajo (3). Por ello, nuevas soluciones han de plantearse y el Centro de Reparación de Órganos es una de ellas.

Objetivos

Objetivo general:

- Exponer la situación actual de insuficiencia de órganos para trasplante y definir el centro de reparación de órganos como respuesta a la necesidad ineludible de aliviar la escasez.

Objetivos específicos:

- Concretar la función de un centro de reparación de órganos y sus componentes.
- Clarificar el avance en el campo de la preservación y perfusión renal.
- Glosar la era de la remodelación y reparación renal.

Métodos

Para este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: *Pubmed*, *Medline*, *Embase*, *The Cochrane Library*. Se ha tomado como inspiración el proyecto vigente dirigido por el Dr. César David Vera Donoso: *Bioreactor integral para la selección, preservación y recuperación de riñones para trasplante* (**Figura 1**). Han sido aceptados los artículos y documentos más relevantes relacionadas con la temática de este trabajo y se ha incidido principalmente en aquellos artículos que hablaban sobre la perfusión normotérmica ex-vivo (**Figura 2**) y el futuro de los trasplantes de riñón.

Resultados

La búsqueda mediante los bolanos “Kidney preservation AND Organ repair” y “Kidney transplantation AND Organ repair” para los últimos 5 años, obtuvo como resultado 52 y 186 publicaciones respectivamente. Tras aplicar el filtro de “Clinical Trials”, los resultados se reducen a 9 y 2 ensayos. El trabajo aborda un campo innovador con una literatura aún limitada pero cuya investigación se encuentra en pleno auge.

Tabla 1. Tasa de descarte de órganos en España y otros países con actividad trasplantadora

| | España | USA | Eurotransplant* |
|-----------------|---------------|--------|-----------------|
| Riñón | 24,1 % | 18,5 % | 9,9 % |
| Páncreas | 39,6 % | 24,1 % | 50,1 % |
| Corazón | 12,4 % | 1,2 % | 14,1 % |
| Pulmón | 30,0 % | 9,6 % | 17,1 % |
| Hígado | 26,7 % | 9,6 % | 17,1 % |

*Eurotransplant : organización que engloba los siguientes países : Austria , Alemania , Bélgica , Croacia , Hungría , Países Bajos , Luxemburgo y Eslovenia.

Figura 1. Competencias del Bioreactor renal

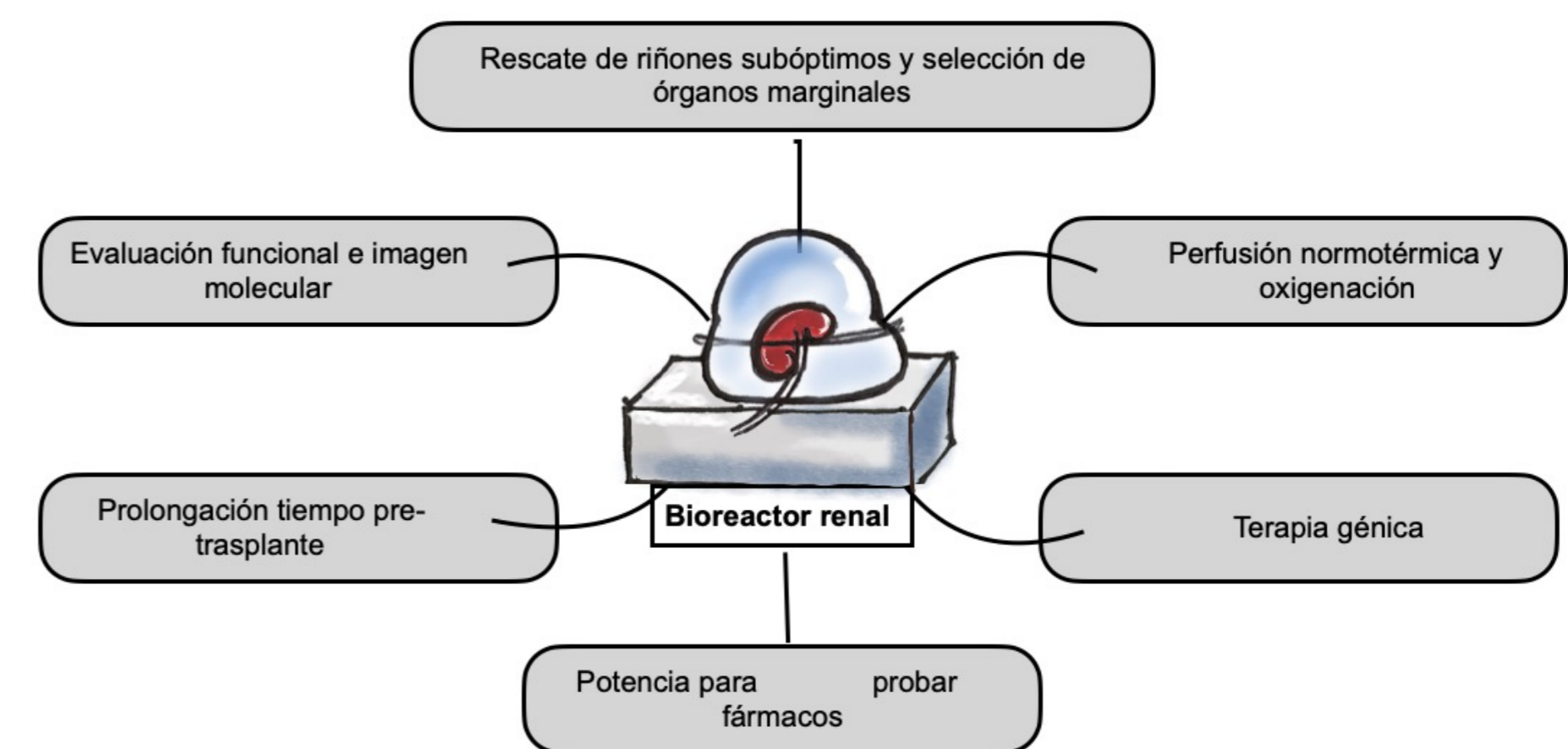


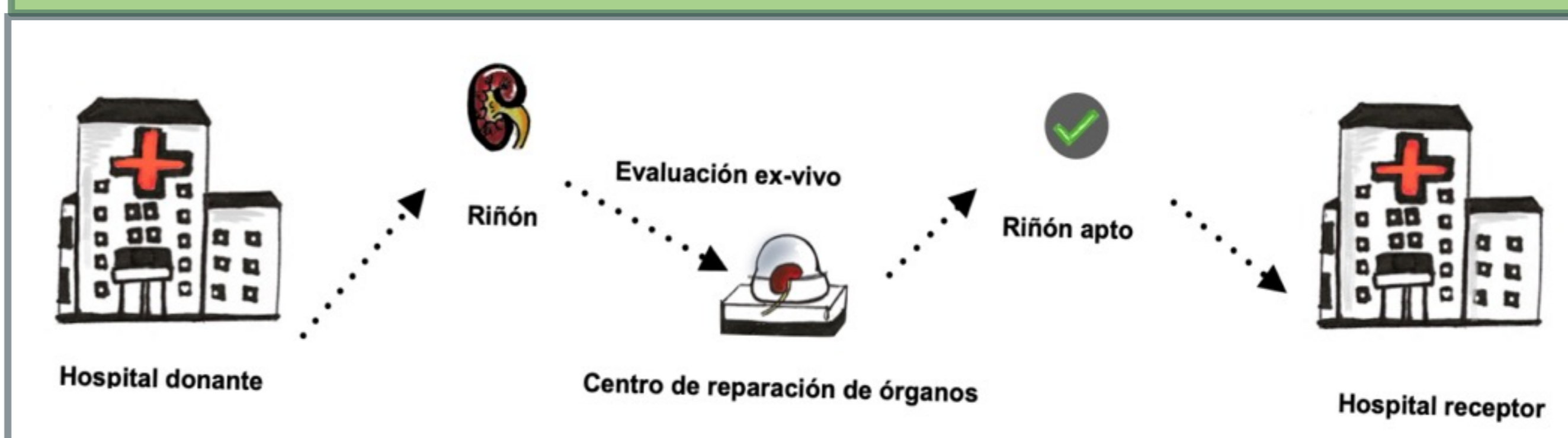
Figura 2. Preservación y perfusión ex-vivo de un riñón junto a su recolección de orina como muestra de funcionalidad renal



Conclusión

La evolución en el campo de los trasplantes de riñón se posiciona hacia la regeneración y recuperación ex-vivo de **órganos de donantes con criterios expandidos**. La aplicación clínica del concepto de un centro de reparación de órganos puede proveer las herramientas necesarias para el desarrollo de este ecosistema innovador de trasplantes (**Figura 3**). Ofreceríamos de este modo, un aumento en la supervivencia de la población afectada por enfermedad renal en fases terminales.

Figura 3 Esquema de gestión de órganos con un centro de reparación de órganos



Bibliografía

1. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. La ONT gestiona este Registro desde hace 12 años, por designación de la OMS y publica sus datos en la “Newsletter Transplant”. Madrid: GABINETE DE PRENSA; 2018.
2. ONT. Actividad de donación y trasplante renal. España [Internet]. Vol. XII. 2018. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad de Donación y Trasplante Renal.pdf>
3. Cooper M, Formica R, Friedewald J, Hirose R, O'Connor K, Mohan S, et al. Report of National Kidney Foundation Consensus Conference to Decrease Kidney Discards. Clin Transplant [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Sep 28];33(1): e13419.
4. Multi Organ Transplant Program. The Organ Repair Center [Internet]. 2016 [citado 3 mayo 2020]. Disponible en: https://www.myast.org/sites/default/files/ceot2016/Selzner_CEOT2016.pdf