

Implicaciones de la lesión por isquemia-reperfusión en el trasplante de órganos

Araní Casillas-Ramírez,* Javier Sigifredo Cavazos-Velázquez,* Delma Yaneth Meza-Martínez,*
José Roberto De la Garza-De León†

RESUMEN

Los excelentes resultados que se han obtenido en el trasplante de varios órganos se han traducido en un incremento del número de pacientes con enfermedades terminales que buscan este tratamiento quirúrgico. Si bien se han realizado importantes avances que han colocado a este procedimiento como una técnica rutinaria en la práctica clínica, la lesión por isquemia-reperfusión inherente a todo trasplante de órganos continúa siendo un problema sin resolver. La lesión por isquemia-reperfusión hace referencia al daño tisular causado cuando el flujo sanguíneo regresa a un órgano después de un periodo de isquemia. En el periodo inmediato postrasplante, la lesión por isquemia-reperfusión incrementa el riesgo de disfunción o fallo primario del injerto trasplantado y complica el manejo postrasplante del receptor. Hasta la fecha no existe ninguna terapia para la prevención o el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusión. Recientemente, se han revelado nuevos mediadores que tienen el potencial de ser dianas terapéuticas efectivas sobre las cuales se puedan diseñar nuevas estrategias que protejan efectivamente frente a la lesión por isquemia-reperfusión. En el presente artículo de revisión bibliográfica se abordará la relevancia de la lesión por isquemia-reperfusión en el trasplante de órganos, así como sus mecanismos patogénicos y algunas tendencias en cuanto a estrategias terapéuticas que tienen el potencial de alcanzar una aplicación clínica.

Palabras clave: Isquemia-reperfusión, trasplante de órganos, estrategias protectoras, mecanismos de señalización.

ABSTRACT

The excellent results that have been obtained in the transplantation of various organs have resulted in an increase in the number of terminally ill patients seeking this surgical treatment. While there have been important advances that have placed this procedure as a routine technique in clinical practice, the ischemia-reperfusion injury inherent in every organ transplantation remains an unsolved problem. Ischemia-reperfusion injury refers to tissue damage caused when blood flow returns to an organ following a period of ischemia. In the immediate post-transplant period, ischemia-reperfusion injury increases the risk of primary failure or dysfunction of the transplanted graft and complicates the post-transplant management of the recipient. To date there is no therapy for the prevention or treatment of ischemia-reperfusion injury. Recently,

www.medigraphic.org.mx

* Hospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria «Bicentenario 2010», Cd. Victoria, México.

† Campus de la Salud «Dr. Rodolfo Torre Cantú», Universidad La Salle Victoria, Cd. Victoria, México.

Correspondencia:

Dra. Araní Casillas Ramírez
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria «Bicentenario 2010»
Libramiento Guadalupe Victoria s/n
Área de Pajaritos, 87087,
Cd. Victoria, Tamaulipas.
E-mail: acasillas.hraev@gmail.com

new mediators have been identified that have the potential to be effective therapeutic targets on which to design new strategies that successfully protect against ischemia-reperfusion. This literature review discusses the relevance of ischemia-reperfusion injury in organ transplantation and its pathogenic mechanisms, as well as some trends in therapeutic strategies that have the potential to achieve a clinical application.

Key words: *Ischemia-reperfusion injury, organ transplantation, protective strategies, signaling mechanisms.*

INTRODUCCIÓN

El trasplante está indicado en las enfermedades progresivas en las que no son posibles otras medidas terapéuticas y en las que la supervivencia esperada al año es inferior a la que se conseguiría con el trasplante. Los excelentes resultados que se han obtenido con varios órganos en trasplante han resultado en un incremento del número de pacientes con enfermedades terminales que buscan este tratamiento quirúrgico.¹ Si bien es cierto que se han realizado importantes avances que han colocado a este procedimiento como una técnica rutinaria en la práctica clínica, la lesión por isquemia-reperfusión (I/R) inherente a todo trasplante de órganos continúa siendo un problema sin resolver.²

La lesión por I/R hace referencia al daño tisular causado cuando el flujo sanguíneo regresa a un órgano después de un periodo de isquemia. Un órgano puede estar sujeto a periodos de isquemia fría o normotérmica, dependiendo de las condiciones clínicas. La isquemia fría ocurre típicamente en el trasplante después de la procuración de los órganos y durante la preservación en frío. En el periodo inmediato postrasplante, la lesión por I/R incrementa el riesgo de disfunción o fallo primario del injerto trasplantado y complica el manejo postrasplante del receptor.³⁻⁵ Además, se ha demostrado que la lesión por I/R acelera las reacciones inmunes específicas e inespecíficas de los aloantígenos y se ha identificado esto como un factor de riesgo clave para el desarrollo de cambios degenerativos en los injertos y pobre supervivencia del injerto a largo plazo.⁶

Por lo anteriormente expuesto, es evidente que la lesión por I/R es un problema común e importante en todos los trasplantes de donante cadavérico de órganos sólidos. Durante el trasplante de órganos sólidos, tanto la isquemia normotérmica como la isquemia fría son frecuentemente inevitables, pero sus efectos adversos pueden ser minimizados.¹ Hasta la fecha no existe una terapia para la prevención o el tratamiento de la lesión por I/R. Recientemente, en diversos modelos experimentales que examinan la patogénesis de la lesión por I/R se han descrito nuevos mediadores que tienen el potencial de ser dianas terapéuticas efectivas sobre las cuales se pueden diseñar nuevas estrategias que protejan efectivamente frente a la lesión por I/R.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria (HRAECV) «Bicentenario 2010» se han llevado a cabo 20 trasplantes renales desde su creación y, actualmente, se realizan esfuerzos para fomentar la donación de órganos y capacitar al personal necesario para que en un futuro cercano se puedan realizar en la institución trasplantes hepáticos y cardíacos. Con esto se persigue la meta de consolidar al HRAECV como un centro de referencia en trasplantes a nivel regional, ya que hasta el momento la región de Tamaulipas no cuenta con otro centro hospitalario de tercer nivel con la modernidad de las instalaciones y el personal altamente especializado como los que tiene nuestra institución. Para dar cumplimiento a este objetivo, es importante tener en cuenta el estado actual del conocimiento de la lesión por I/R en el trasplante de órganos, lo cual permitiría considerar a futuro la utilización de estrategias prometedoras en la práctica clínica que permitan reducir los efectos adversos de la lesión por I/R, y a la vez haría posible incursionar en la investigación clínica en el área de trasplantes.

En el presente artículo de revisión bibliográfica se abordará la relevancia de la lesión por I/R en el trasplante de órganos y sus mecanismos patogénicos, así como también algunas tendencias en cuanto a estrategias terapéuticas que tienen el potencial de alcanzar una aplicación clínica.

ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

TRASPLANTE RENAL

En el trasplante renal, la incidencia de la función retardada del injerto depende –entre otros factores– de la lesión por I/R. El tiempo de isquemia fría prolongado favorece la función retardada del injerto y ambos condicionan un aumento en la incidencia de rechazos y del tiempo de hospitalización, así como una peor función renal y una disminución de la supervivencia del injerto renal a largo plazo. Además el daño isquémico es un determinante en la aparición de rechazos agudos. La activación del sistema renina-angiotensina puede ser importante en la patofisiología de la función retardada del injerto renal. Se sabe que las soluciones de preservación minimizan la lesión por I/R, y por ello, una apropiada selección de la solución puede

contribuir a mejorar la función del injerto renal y a mejorar el pronóstico de la supervivencia del injerto.^{3,7}

Como resultado de la lesión por I/R, la apoptosis es la forma de muerte celular que se observa en los injertos renales. Sin embargo, un estudio clínico ha demostrado que el incremento de apoptosis en las células epiteliales tubulares posterior a la preservación en frío no determina la función excretoria renal inmediata ni la tardía.¹

TRASPLANTE CARDIACO

Mientras que la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes trasplantados ha mejorado significativamente debido al avance en la inmunosupresión y al mejor manejo de donantes y receptores, las estrategias de protección del miocardio frente a la lesión por I/R y la tasa de mortalidad operatoria y hospitalaria no han cambiado de forma sustancial en los últimos 25 años. La causa más frecuente de mortalidad en el periodo hospitalario es el fallo primario del injerto. Ese síndrome se asocia con una multitud de variables clínicas, pero sus mecanismos fisiopatológicos permanecen sin ser aclarados.⁸ Una posibilidad abierta a la investigación es tratar de optimizar la técnica de preservación miocárdica con el fin de atenuar la lesión por I/R, la cual está implicada en la aparición del fallo primario del injerto.⁹ Recientemente, se desarrolló un sistema de perfusión para reducir significativamente la duración de la isquemia, proporcionando un flujo sanguíneo constante en un corazón que late durante el transporte (sistema de cuidado de órganos). Aunque este sistema ha demostrado ser una solución innovadora para reducir significativamente el tiempo de isquemia, la superioridad de este dispositivo de perfusión aún debe ser evaluada a nivel clínico.⁵

TRASPLANTE HEPÁTICO

Si bien el trasplante hepático es la mejor opción terapéutica para determinadas entidades patológicas como la cirrosis, la hepatitis autoinmune y la insuficiencia hepática aguda y grave, la lesión por I/R, inherente a todo trasplante hepático, es la causa principal tanto del mal funcionamiento inicial como del fallo primario del injerto hepático.¹⁰ Este último es responsable del 81% de los retrasplantes durante la primera semana tras la intervención quirúrgica.¹¹

Varios factores clínicos, que incluyen el ayuno, la edad del injerto y la esteatosis, contribuyen a aumentar la susceptibilidad a la lesión hepática de I/R, lo que aumenta aún más los riesgos de los pacientes. En trasplante hepático a nivel clínico, el ayuno del paciente debido a una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos o la falta de un soporte nutricional adecuado aumentan la incidencia de lesión hepatocelular y la disfunción primaria.¹²

La lista de espera de trasplante hepático está creciendo a un ritmo acelerado, mientras que el número de órganos disponibles no se incrementa en la misma proporción. La escasez de órganos ha llevado a los centros de trasplante a ampliar los criterios para la aceptación de injertos hepáticos marginales que muestran poca tolerancia a la I/R y, por lo tanto, mayores índices de disfunción o fallo primario del injerto tras el trasplante. Algunos de estos incluyen el uso de órganos de donantes añosos, de donantes a corazón parado, y los injertos esteatósicos.¹³

Por todo lo anteriormente expuesto, minimizar los efectos adversos de la lesión por I/R asociada con el trasplante de órganos podría aumentar el número de pacientes que se recuperan exitosamente de un trasplante, así como contribuir a incrementar los órganos disponibles para trasplante. El primer paso para lograr este objetivo sería el completo entendimiento de los mecanismos involucrados en la lesión por I/R.

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Si bien la lesión por I/R se ha dividido en dos fases, la lesión causada por la isquemia y la lesión debida a la reperusión, la separación de los eventos celulares que ocurren en cada fase no es absoluta, ya que el daño celular en el órgano hipóxico se acentúa después de la restauración del aporte de oxígeno, lo que sugiere que los eventos que suceden en la reperusión son consecuencia de aquellos que se inician durante la isquemia.²

De manera general, durante la isquemia se interrumpe el aporte de oxígeno al órgano y se detiene la cadena respiratoria mitocondrial, lo que comporta una disminución en los niveles de trifosfato de adenosina (ATP). La degradación de ATP estimula la glucólisis anaeróbica, con la consiguiente formación de ácido láctico. La acidosis resultante, además de alterar la cinética normal de las enzimas, resulta ser un sistema menos efectivo para producir ATP y por ello, las células se ven privadas de la energía necesaria para mantener la homeostasis. El fallo en la homeostasis celular se caracteriza por la pérdida de gradiente de los iones de sodio y de calcio a través de las membranas celulares. Este hecho trae como consecuencia edema intracelular y el consiguiente hinchamiento de las células del endotelio vascular. Estos fenómenos inducen una alteración en los orgánulos citoplasmáticos y en la integridad de la membrana, que puede desencadenar la muerte celular.^{1,11,14}

La reperusión (recuperación del flujo sanguíneo) de un órgano previamente isquémico inicia toda una serie de fenómenos inflamatorios en los que están implicados múltiples mediadores de la inflamación, plaquetas, leucocitos y

el endotelio vascular, los cuales al interactuar derivan en la lesión por reperusión. Como ejemplo, entre los mediadores inflamatorios descritos en la lesión por I/R destacan los radicales libres de oxígeno (RLO), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la interleucina 1 (IL-1), el leucotrieno B4 (LTB4) y el factor activador de plaquetas (PAF). Además, también se ha demostrado la participación de interleucinas con propiedades antiinflamatorias que funcionan como reguladoras del proceso inflamatorio que se desarrolla en la I/R, tales como IL-6, IL-13, e IL-10.

Los mediadores inflamatorios son modulados a nivel transcripcional. Estudios sobre transducción de señales en la lesión por I/R han descrito un papel notorio de diferentes factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B (NFκB), la proteína activadora 1 (AP-1), el factor nuclear HMGB1, el transductor de la señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), el STAT6, el factor inducible por hipoxia (HIF-1) y el factor de choque térmico (HSF). La lesión por reperusión también implica a las cinasas intracelulares que activan factores de transcripción, como las proteínas cinasas activadas por estrés (SAPK), la cinasa del N-terminal de c-Jun (JNK) o la proteína cinasa activada por mitógenos p38 (p38 MAPK).^{11,15,16}

En lo referente a la acumulación de neutrófilos, se considera que este proceso está regulado por la participación tanto de citocinas como de factores del complemento, así como de moléculas de adhesión y quimiocinas que permi-

ten el reclutamiento, adhesión y trans migración de los neutrófilos. Algunas moléculas de adhesión celular conocidas por su papel en I/R comprenden E-selectina, P-selectina, L-selectina, integrinas β1, integrinas β2, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión a células vasculares 1 (VCAM-1). De la misma manera, se ha sugerido la participación de quimiocinas, entre las que se han mencionado la IL-8 y sus homólogos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1 y 2 (MIP-1 y 2), y el quimioatrayente de monocitos 1, 2 y 3 (MCP-1, 2, y 3).^{11,15,16}

Por último, la disfunción microcirculatoria resulta de una serie de eventos que involucra la interacción de células intravasculares (por ejemplo neutrófilos) con células no parenquimales (como las células del endotelio vascular), y que es mediada por la síntesis y liberación de moléculas de adhesión, citocinas, factores del complemento, RLO, óxido nítrico (NO) y endotelinas (ET).^{1,11,14}

Lo anteriormente expuesto evidencia la multitud de mediadores y factores implicados en la lesión por I/R. Ilustrando lo anterior, en la *figura 1* se indican algunos de los mecanismos involucrados. Además, las interrelaciones entre las vías de señalización participantes son muy complejas y aún no es posible hablar con total certeza de los eventos que suceden desde que se inicia la reperusión hasta que tiene lugar el malfuncionamiento o fallo primario del injerto. Todo ello ha dificultado el diseño de estrategias efectivas para reducir la lesión por I/R en el trasplante de órganos.

Lesión por isquemia-reperusión en el trasplante de órganos

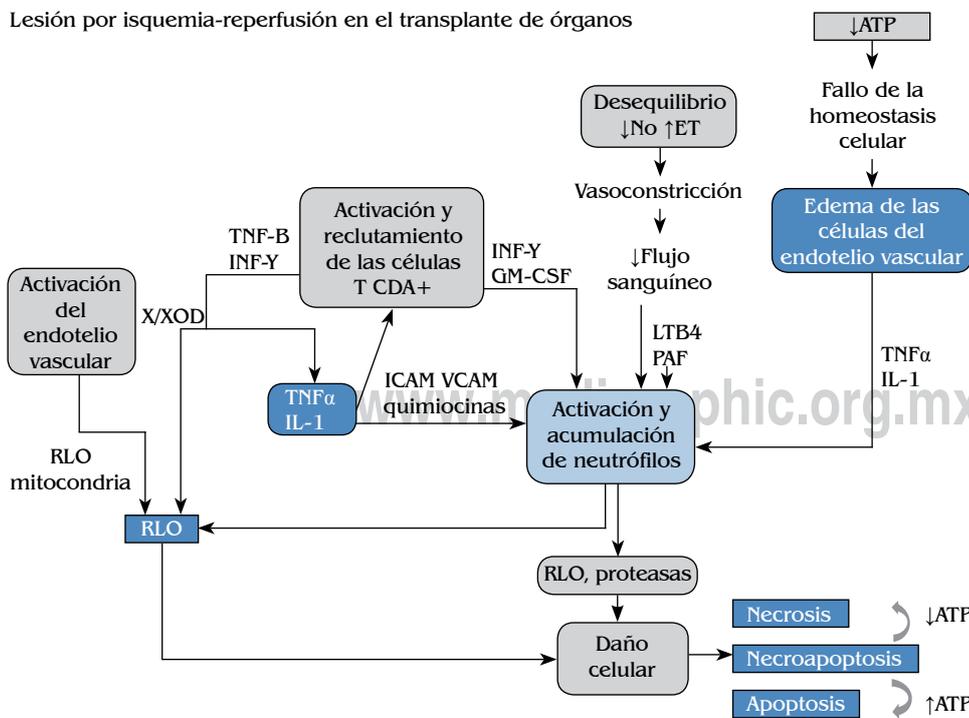


Figura 1. Mecanismos involucrados en la patofisiología del síndrome por isquemia-reperusión.

NUEVAS ESTRATEGIAS PROTECTORAS CON EL POTENCIAL DE REDUCIR LA LESIÓN POR I/R EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

MODULADORES FARMACOLÓGICOS DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL

Aunque la causa de la lesión por I/R es multifactorial, la evidencia experimental generada recientemente sugiere que la respuesta inmune innata desempeña un importante papel en la iniciación de la cascada inflamatoria que conduce al daño por I/R en el injerto trasplantado.¹⁷ Los receptores tipo Toll (TLR) se conocen clásicamente por su expresión en las células presentadoras de antígeno, donde participan en el reconocimiento de estructuras moleculares asociadas con los patógenos que no están presentes en las células del hospedero. Sin embargo, como lo demuestran varios estudios recientes, los TLR tienen una distribución tisular mucho más amplia, pueden reconocer moléculas derivadas de los tejidos lesionados del hospedero y desencadenan respuestas no solo inmunes sino también una fuerte respuesta inflamatoria.¹⁸ Actualmente se reconocen 10 TLR expresados en humanos. De estos, el TLR2 y al TLR4 se han asociado con los efectos perjudiciales inflamatorios observados en la lesión por I/R asociada con el trasplante de órganos sólidos como el riñón, el corazón o el hígado.^{17,19,20}

Los resultados obtenidos a partir de modelos experimentales están siendo corroborados a nivel clínico; por ejemplo, se ha observado un aumento de la expresión de TLR2 y TLR4 en monocitos de pacientes que recibieron un trasplante hepático, lo cual fue asociado con el rechazo agudo.²¹ A la luz de estos hallazgos, actualmente se están realizando diversos estudios dirigidos a investigar si la modulación farmacológica de TLR2 y TLR4 pudiera ser de utilidad como estrategia protectora frente a la lesión por I/R en el trasplante de órganos. En este sentido, para reducir los efectos adversos de la lesión por I/R en el corazón, se ha evaluado la utilidad de administrar un ligando del TLR2 denominado Pam₃CSK₄, o de administrar un compuesto antiinflamatorio llamado Serp-1, que induce la disminución de la expresión de TLR2 y TLR4.^{19,20} Sin embargo, aún no está claro si TLR2 y TLR4 desempeñan un papel protector o nocivo en la lesión por I/R en el trasplante de órganos.^{17,19} Es necesario realizar más estudios para determinar el potencial de los antagonistas del TLR2 y del TLR4 en el tratamiento de la lesión por I/R y definir el esquema de modulación farmacológica más adecuado para cada órgano sometido a trasplante.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES DE LINFOCITOS

Existe evidencia que indica que los linfocitos periféricos desempeñan un papel patogénico en la lesión por I/R fría. Sin embargo, no está claro el papel de los linfocitos residentes frente a los linfocitos periféricos ni la interrelación entre estos.²² Diversos estudios han demostrado una participación de los linfocitos B en la lesión por I/R en el intestino y el riñón;^{23,24} también se ha demostrado que los linfocitos T son patogénicos en I/R en miocardio, hígado y riñón.²⁵ El papel de los linfocitos T puede ser patogénico o protector dependiendo del tipo de célula T implicado, mientras que el papel de los linfocitos B ha demostrado ser predominantemente patogénico en diversos modelos de I/R en intestino, corazón, riñón e hígado.²⁵ A partir de estos hallazgos se ha enfocado la atención en una nueva clase de agentes inmunosupresores que inhiben el egreso de los linfocitos T de los nódulos linfoides, tales como el FTY720, el SEW2871 y el resveratrol, que han demostrado ser efectivos a nivel experimental como estrategias para reducir la lesión por I/R en diversos órganos.²⁵

TERAPIAS BASADAS EN LA APLICACIÓN DE CO

Aunque el monóxido de carbono (CO) es conocido por ser tóxico debido a su capacidad para interferir con la entrega de oxígeno en altas concentraciones, hallazgos recientes han indicado que la generación de CO puede servir como un mecanismo clave para mantener la integridad de la función fisiológica en órganos sometidos a I/R y apoyan el desarrollo de un nuevo paradigma en el cual el CO, a bajas concentraciones, funciona como una molécula de señalización y ejerce una citoprotección significativa.²⁶ En consecuencia, el CO exógeno ha demostrado efectos protectores en varios modelos de lesión por I/R a través de mecanismos antiinflamatorios, vasodilatadores y anti-apoptóticos,²⁶ por lo que podría considerarse como una valiosa terapia para reducir la lesión por I/R asociada con el trasplante de órganos.

Los datos disponibles a nivel preclínico indican que la aplicación de CO en trasplante puede darse en tres etapas: en el donante, durante la preservación en frío y en la etapa de reperusión. Los resultados obtenidos indican que, en general, el tratamiento con CO mejora la función posterior al trasplante en corazón, riñón, pulmón e hígado.²⁶ Aunque un breve tratamiento por inhalación de CO podría ser aplicable a nivel clínico en trasplante, pueden existir obstáculos importantes para administrarlo *in vivo*, debido a la capacidad del CO para unirse a la hemoglobina y a sus posibles efectos adversos.²⁶ Por ello, el tratamiento *ex vivo* del injerto con CO gaseoso podría minimizar los problemas que se asocian con la aplicación del CO *in vivo*

e impulsaría el avance significativo de la aplicación del CO en un entorno clínico.

Estas posibles ventajas han sido confirmadas en estudios experimentales en modelos murinos y porcinos en los que se observó una reducción significativa de la lesión por I/R y mejor función y supervivencia del injerto posterior al trasplante de riñón, hígado y pulmón perfundidos y almacenados con solución de preservación UW que contenía CO.²⁷⁻²⁹ Estos efectos beneficiosos del CO no se relacionaron con eventos adversos ni con elevación de COHb en los animales receptores.³⁰ Actualmente, se está conduciendo un estudio clínico en fase II prospectivo, multicéntrico, simple ciego y controlado con placebo para examinar la seguridad y la tolerabilidad del CO inhalado en pacientes de trasplante renal.²⁶

NUEVAS HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO DE LA LESIÓN POR I/R

La ecografía tiene un papel importante en el diagnóstico de la disfunción del injerto después del trasplante. Una ecografía con medio de contraste de realce puede permitir una evaluación precisa de focos isquémicos del injerto en el período postrasplante. La introducción de medios de contraste de realce en el ultrasonido abre nuevas direcciones en la evaluación de la perfusión tisular de órganos parenquimatosos (por ejemplo, en el diagnóstico de las lesiones hepáticas focales). El uso de un medio de contraste de realce en el ultrasonido es una herramienta de diagnóstico muy prometedora en receptores de aloinjertos de riñón, pero la experiencia actual de su uso en este contexto clínico es muy limitada y requiere de mayor investigación. Un estudio ha evaluado la utilidad de esta nueva técnica utilizando como medio de contraste de realce el hexafluoruro de azufre en la evaluación postrasplante de la perfusión del injerto renal. Los resultados del estudio mostraron que el retraso de la entrada del medio de contraste en el injerto evaluado indica claramente la función retardada del injerto.^{31,32}

El primer paso para lograr la aplicación clínica de las nuevas estrategias protectoras mencionadas anteriormente es su evaluación en los modelos experimentales adecuados. Los modelos experimentales han sido cruciales en el entendimiento de la patofisiología de la lesión por I/R asociada con el trasplante de órganos y juegan un importante papel en la búsqueda de intervenciones terapéuticas adecuadas. Aunque la experimentación con animales es materia de restricciones legales y éticas, los modelos animales aún son extensivamente usados y son necesarios para desarrollar protocolos preclínicos que sean directamente transferibles al humano.

CONCLUSIONES

Es evidente que reducir los efectos adversos de la lesión por I/R es de importancia crítica en el trasplante de órganos. Aunque el conocimiento sobre los mecanismos moleculares de la lesión por I/R va en aumento, solamente muy pocos de estos conceptos han logrado su transición al paciente humano. En el trasplante, el tratamiento del donante plantea cuestiones éticas, y en la donación multiorgánica se debe excluir un efecto negativo en otros órganos. Además, el perfil farmacológico de la mayoría de sustancias es desconocido; esto limita su uso en el trasplante de órganos. La lesión de I/R es un fenómeno multifacético y fascinante que probablemente no se puede prevenir a través de inhibir una sola vía de señalización. El futuro de las estrategias farmacológicas para atenuar o prevenir la lesión por I/R podría encontrarse en una combinación de fármacos que actúen en varias etapas de la cascada de la lesión por I/R. Además, el uso cada vez mayor de donantes marginales para el trasplante pone de relieve aún más la necesidad de realizar investigación dirigida a elucidar los mecanismos de la lesión por I/R en estos injertos subóptimos, debido a que son más susceptibles a la isquemia. De hecho, actualmente se conoce poco sobre cómo los cambios metabólicos debido a la edad o la esteatosis afectan a la lesión por I/R y sobre cómo podrían influir en el diseño de las futuras estrategias de protección en el trasplante de órganos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kosieradzki M, Lisik W, Rowiński W, Małkowski P. Progress in abdominal organ transplantation. *Med Sci Monit.* 2011; 17 (12): 282-291.
2. Casillas-Ramírez A, Mosbah IB, Franco-Gou R, Rimola A, Roselló-Catafau J, Peralta C. Ischemia-reperfusion syndrome associated with liver transplantation: an update. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29 (5): 306-313.
3. Caban A, Budziński G, Oczkiewicz G, Suszka-Switek A, Dec R, Cierpka L. Factors determining changes in concentrations of pro-inflammatory markers in blood serum in the initial period after kidney transplantation from dead donor. *Ann Transplant.* 2009; 14 (4): 10-13.
4. Casillas-Ramírez A, Mosbah IB, Ramalho F, Roselló-Catafau J, Peralta C. Past and future approaches to ischemia-reperfusion lesion associated with liver transplantation. *Life Sci.* 2006; 79 (20): 1881-1894.
5. Beyersdorf F. The use of controlled reperfusion strategies in cardiac surgery to minimize ischaemia/reperfusion damage. *Cardiovasc Res.* 2009; 83 (2): 262-268.
6. Pratschke J, Weiss S, Neuhaus P, Pascher A. Review of nonimmunological causes for deteriorated graft function and graft loss after transplantation. *Transpl Int.* 2008; 21 (6): 512-522.
7. Sulikowski T, Domanski L, Zietek Z, Adler G, Pawlik A, Kaczmarczyk M, Ciechanowicz A, Ciechanowski K, Ostrowski M. The effect of preservation solutions UW and EC on the expression of renin I, angiotensinogen and angiotensin I-converting enzyme genes in rat kidney. *Ann Transplant.* 2011; 16 (3): 108-113.

8. Martínez-Dolz L, Almenar L, Arnau MA, Osa A, Rueda J, Vicente JL, García-Sánchez F, Palencia M, Caffarena JM. Analysis of factors that can influence the appearance of acute heart transplant failure. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56 (2): 168-174.
9. Castedo E, Segovia J, Escudero C, Olmedilla B, Granado F, Blas C, Guardiola JM, Millán I, Pulpón LA, Ugarte J. Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine's cytoprotective effect. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58 (8): 941-950.
10. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*. 1992; 53 :957-978.
11. Jaeschke H. Preservation injury: mechanisms, prevention and consequences. *J Hepatol*. 1996; 25 (5): 774-780.
12. Massip-Salcedo M, Roselló-Catafau J, Prieto J, Ávila MA, Peralta C. The response of the hepatocyte to ischemia. *Liver Int*. 2007; 27 (1): 6-16.
13. Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9 (7): 651-663.
14. Ostadal B. The past, the present and the future of experimental research on myocardial ischemia and protection. *Pharmacol Rep*. 2009; 61 (1): 3-12.
15. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res*. 2004; 61 (3): 461-470.
16. McKay DB. Intracellular pattern recognition receptors and renal ischemia. *Crit Rev Immunol*. 2011; 31 (4): 297-306.
17. Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48 (9): 1121-1132.
18. Mesa-Villanueva M, Patiño PJ. Receptores tipo Toll: entre el reconocimiento de lo no propio infeccioso y las señales endógenas de peligro. *Inmunología*. 2006; 25 (2): 115-130.
19. Arslan F, Keogh B, McGuirk P, Parker AE. TLR2 and TLR4 in ischemia reperfusion injury. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 704202.
20. Ha T, Liu L, Kelley J, Kao R, Williams D, Li C. Toll-like receptors: new players in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15 (7): 1875-1893.
21. Deng JF, Geng L, Qian YG, Li H, Wang Y, Xie HY, Feng XW, Zheng SS. The role of toll-like receptors 2 and 4 in acute allograft rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39 (10): 3222-3224.
22. Ildefonso JA, Arias-Díaz J. Pathophysiology of liver ischemia-reperfusion injury. *Cir Esp*. 2010; 87 (4): 202-209.
23. Williams JP, Pechet TT, Weiser MR, Reid R, Kobzik L, Moore FD et al. Intestinal reperfusion injury is mediated by IgM and complement. *Journal of Applied Physiology*. 1999; 86: 938-942.
24. Burne-Taney MJ, Ascon DB, Daniels F, Racusen L, Baldwin W, Rabb H. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury. *Journal of Immunology*. 2003; 171: 3210-3215.
25. Linfert D, Chowdhry T, Rabb H. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009; 23 (1): 1-10.
26. Ozaki KS, Kimura S, Murase N. Use of carbon monoxide in minimizing ischemia/reperfusion injury in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012; 26 (2): 125-139.
27. Nakao A, Faleo G, Shimizu H, Nakahira K, Kohmoto J, Sugimoto R, Choi AM et al. *Ex vivo* carbon monoxide prevents cytochrome P450 degradation and ischemia/reperfusion injury of kidney grafts. *Kidney Int*. 2008; 74: 1009-1016.
28. Ikeda A, Ueki S, Nakao A, Tomiyama K, Ross MA, Stolz DB, Geller DA et al. Liver graft exposure to carbon monoxide during cold storage protects sinusoidal endothelial cells and ameliorates reperfusion injury in rats. *Liver Transpl*. 2009; 15: 1458-1468.
29. Kohmoto J, Nakao A, Sugimoto R, Wang Y, Zhan J, Ueda H, McCurry KR. Carbon monoxide-saturated preservation solution protects lung grafts from ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136: 1067-1075.
30. Yoshida J, Ozaki KS, Nalesnik MA, Ueki S, Castillo-Rama M, Faleo G, Ezzelarab M, Nakao A, Ekser B et al. *Ex vivo* application of carbon monoxide in UW solution prevents transplant-induced renal ischemia/reperfusion injury in pigs. *Am J Transplant*. 2010; 10 (4): 763-772.
31. Grzelak P, Kurnatowska I, Sapięcha M, Durczynski A, Strzelczyk J, Nowicki M, Stefanczyk L. Ultrasonographic evaluation of disturbances in the perfusion of renal graft parenchyma as a result of acute occlusion of supernumerary arteries—a new application for contrast-enhanced ultrasonography. *Ann Transplant*. 2011; 16 (3): 23-29.
32. Grzelak P, Szymczyk K, Strzelczyk J, Kurnatowska I, Sapięcha M, Nowicki M, Stefanczyk L. Perfusion of kidney graft pyramids and cortex in contrast-enhanced ultrasonography in the determination of the cause of delayed graft function. *Ann Transplant*. 2011; 16 (1): 48-53.