



Artículo original

doi: 10.35366/94026

Efecto de N-acetilcisteína en la modulación del estrés oxidativo, lesión renal aguda y función inicial del injerto en pacientes trasplantados renales de donantes con muerte encefálica



Effect of N-acetylcysteine in modulation of oxidative stress, acute kidney injury and immediate graft function in kidney transplant recipients from deceased donors

Carla Adelina Escorza-Molina,* Norma Araceli Bobadilla-Sandoval,‡
José André Madrigal-Bustamante,§ Mario Vilatobá-Chapa,|| Isidoro Aczel Sánchez-Cedillo¶

* Médico, Especialista en Anestesiología del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Ciudad de México.

‡ Doctora en Ciencias, Investigadora de tiempo completo, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental en el Instituto de Investigaciones Biomédicas. Ciudad de México.

§ Maestro en Bioética, Director del Registro Nacional de Trasplantes en el Centro Nacional de Trasplantes. Ciudad de México.

|| Médico, Especialista en Cirugía; Jefe del Departamento de Trasplantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México.

¶ Maestro en Ciencias, adscrito al Departamento de Trasplantes del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE. Ciudad de México.

RESUMEN

La lesión por isquemia seguida de reperfusión es una constante en trasplante renal; se asocia a daño celular producido por especies reactivas de oxígeno, en especial en injertos recuperados de donantes fallecidos. N-acetilcisteína (NAC) es un fármaco que participa en la neutralización de especies reactivas de oxígeno y ha demostrado ser útil en diversos contextos clínicos. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de NAC ministrada en el donante multiorgánico sobre el estrés oxidativo, lesión renal aguda y función inicial del injerto renal trasplantado mediante la cuantificación de marcadores biológicos en suero y orina. Entre marzo de 2014 y julio de 2015 se trasplantaron 28 injertos renales a pacientes adultos con enfermedad renal crónica en lista de espera en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» con protocolos clínicos y quirúrgicos completos; y de acuerdo con un procedimiento aleatorio y cegado con una probabilidad 1/1, estos pacientes fueron asignados a recibir un injerto de donantes, cuyo manejo durante la cirugía de extracción incluyó la infusión endovenosa sistémica de NAC

ABSTRACT

Ischemia reperfusion injury is constant in kidney transplantation and is associated with cellular damage caused by reactive oxygen species, especially in grafts recovered from deceased donors. N-Acetylcysteine (NAC) is a drug that participates in the neutralization of reactive oxygen species and has proven to be useful in several clinical contexts. The aim of this study was to evaluate biomarkers of oxidative stress, acute kidney injury and immediate function of transplanted kidneys from deceased donors exposed to NAC before clamping during procurement, by measuring biological markers in serum and urine of receptors. Between March 2014 and July 2015, 28 renal grafts were transplanted to adult patients with chronic kidney disease on the waiting list at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», whose clinical and surgical protocols were complete; and according to a randomized and blinded procedure with a 1/1 probability, these patients were assigned to receive a donor graft whose management during extraction surgery included systemic intravenous



30 mg/kg o placebo 2 horas antes del pinzamiento vascular definitivo para la extracción. Se evaluó la concentración urinaria de NGAL, Hsp72, H_2O_2 a las 6, 12 y 24 horas postreperusión y MDA en suero al día siete postrasplante y se registró la ocurrencia de función retardada del injerto (FRI). No se registraron complicaciones relacionadas con la intervención. No hubo diferencia en las concentraciones de marcadores biológicos de lesión renal y/o estrés oxidativo entre pacientes con injertos expuestos a NAC o placebo; sin embargo, en un subanálisis, quienes presentaron FRI con riñones expuestos a NAC mostraron menor concentración urinaria de NGAL, Hsp72 y H_2O_2 (NGAL ng/dL 24 horas postreperusión 1056.8 [404.03-2120.17] vs 5891.75 [2197.71-8500.51], NAC vs placebo, $p = 0.05$; Hsp72 ng/mL 12 horas postreperusión 0.39 [0.2-0.52] vs 1.96 [1.17-8.9], NAC vs placebo, $p = 0.02$; H_2O_2 nmol/mL 12 horas postreperusión 5.68 [1.83-7.87] vs 73.32 [51.87-130.87], NAC vs placebo, $p = 0.02$), lo que sugiere un efecto protector del fármaco en los órganos sometidos a un mayor insulto isquémico al modular el estrés oxidativo y asociarse a concentraciones bajas de marcadores de lesión renal aguda.

Palabras clave: N-acetilcisteína, trasplante renal, lesión renal, estrés oxidativo, función retardada, NGAL.

INTRODUCCIÓN

Los injertos renales recuperados de donantes con muerte encefálica son expuestos a periodos variables de isquemia en función de las condiciones hemodinámicas que se mantienen antes su extracción; la perfusión sanguínea es completamente interrumpida para mantener las condiciones de preservación a baja temperatura, al momento de ser trasplantados la restauración de la perfusión sanguínea condiciona una serie de fenómenos que se traducen en lesión por reperusión. La lesión por isquemia-reperusión (LIR) es un evento constante en trasplante renal y las consecuencias clínicas de este fenómeno pueden traducirse en una pobre función inicial y compromiso del injerto a mediano y largo plazo.¹ Para abatir o modular la LIR, se han propuesto múltiples estrategias farmacológicas y no farmacológicas, tanto en donantes como en receptores, evaluando el impacto con marcadores biológicos de depuración, lesión renal aguda y estrés oxidativo. De estos estudios se han obtenido resultados variables y contradictorios, sin encontrarse, hasta hoy, una estrategia efectiva para prevenir o limitar la lesión relacionada con los eventos de isquemia seguidos por reperusión durante el trasplante renal.²

Ante la perpetuación de la hipoxia que caracteriza al periodo de isquemia, diversos grupos celulares con funciones especializadas en el riñón disminuyen

infusion of NAC 30 mg/kg or placebo 2 hours before definitive vascular clamping for extraction. The urinary concentration of NGAL, Hsp72, H_2O_2 was evaluated at 6, 12 and 24 hours after graft reperfusion and serum MDA at day 7 after transplantation and the occurrence of delayed graft function (DGF) was recorded. There were no complications related to the intervention. There was no difference in the concentrations of biological markers of acute kidney injury and/or oxidative stress between patients with grafts exposed to NAC or placebo; however, in a sub-analysis, patients who presented DGF showed lower urinary concentration of NGAL, Hsp72 and H_2O_2 when donors received NAC, some of which showed statistical significance (NGAL ng/dL 24 hours post-reperfusion 1056.8 [404.03-2120.17] vs 5891.75 [2197.71-8500.51], NAC vs placebo, $p = 0.05$; Hsp72 ng/mL 12 hours post-reperfusion 0.39 [0.2-0.52] vs 1.96 [1.17-8.9], NAC vs placebo, $p = 0.02$; H_2O_2 nmol/mL 12 hours postreperfusion 5.68 [1.83-7.87] vs 73.32 [51.87-130.87], NAC vs placebo, $p = 0.02$), suggesting a potential protective effect of the drug on organs subjected to greater ischemic insult by modulating oxidative stress and also revealing lower concentrations of acute kidney injury biomarkers.

Keywords: N-acetylcysteine, kidney transplant, kidney injury, oxidative stress, delayed graft function, NGAL.

la producción de adenosín trifosfato, con acumulación de adenosín difosfato y adenosín monofosfato (AMP). El AMP es metabolizado a nucleótidos de adenina e hipoxantina. Durante el reestablecimiento de la normoxia al momento de la reperusión, la conversión de la hipoxantina acumulada a ácido úrico genera aniones superóxido y peróxido de hidrógeno, que además interactúan para formar una especie altamente reactiva: el anión hidroxilo. Las especies reactivas de oxígeno producen disfunción mitocondrial, citotoxicidad, peroxidación lipídica, daño al ADN e inducción de la apoptosis. Las células más afectadas son aquellas especialmente susceptibles a la isquemia, como las células tubulares renales.

Los mecanismos intracelulares que participan en la regulación del daño por estrés oxidativo incluyen rutas enzimáticas catalizadas por la enzima superóxido dismutasa y el binomio glutatión peroxidasa/glutatión reductasa. La enzima glutatión reductasa cataliza la reducción del glutatión oxidado a glutatión reducido; este último es empleado por la glutatión peroxidasa (GPO) para la reducción de peróxido de hidrógeno y lipoperóxidos.

Durante la isquemia, las reservas de cisteína intracelular no se mantienen constantes, por lo que la generación de glutatión no es óptima y la función reductora de la GPO no puede llevarse a cabo de manera eficiente.^{3,4}

N-acetilcisteína (NAC) es un fármaco considerado como antioxidante, ya que es precursor de la L-cisteína, la cual interviene en la formación de glutatión y en la reducción de especies reactivas de oxígeno. Este fármaco se ha empleado con éxito para tratar el daño hepático, resultado de la intoxicación por acetaminofén u otras causas de lesión hepática aguda relacionadas con lesión por estrés oxidativo, se ha demostrado su papel en la reducción de la lesión renal originada por la exposición a medio de contraste.^{5,6}

NAC también se ha propuesto como intervención para modular la LIR en trasplante hepático, intestinal, pulmonar y renal. En este último, los resultados han sido poco concluyentes, tal vez en parte porque las intervenciones se han llevado a cabo en los receptores de los injertos renales, ya habiéndose instalado la LIR.⁷⁻¹⁰

El objetivo de este ensayo clínico, doble ciego, controlado por placebo, es determinar si el uso de N-acetilcisteína ministrado en donantes con muerte encefálica antes del pinzamiento para la extracción de los injertos renales, tiene un efecto en la modulación del estrés oxidativo, lesión y función inicial postreperfusion, medida a través de marcadores biológicos en orina y suero de los receptores.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo fue aceptado por el comité científico y comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». La intervención fue asignada a 14 donantes multiorgánicos con muerte encefálica, cuyo diagnóstico fue realizado mediante electroencefalograma por personal calificado. Para la evaluación de los desenlaces de interés se incluyeron 28 receptores renales, mayores de 18 años de edad, que aceptaran participar en el estudio, firmaran consentimiento informado y que hubieran sido trasplantados con los injertos de los donantes intervenidos. Fueron excluidos donantes cuyo diagnóstico se realizó con angiografía cerebral, o de los que la donación de alguno de los órganos fuera dirigida a receptores protocolizados fuera del instituto. Se eliminó a dos receptores, debido a que uno de ellos recibió trasplante combinado de hígado-riñón y del otro no fue posible recuperar las muestras biológicas para su estudio.

El tamaño de la muestra se determinó a través del cálculo de diferencia de medias independientes con base en el estudio de Danilovic,¹¹ considerando valor de alfa de 0.05 y poder de 0.9. La asignación de la

intervención a los donantes fue aleatoria y en bloques, mediante el empleo de una tabla de combinaciones posibles además del uso de una serie de números aleatorios y fue almacenada en sobres sellados que se abrieron hasta el momento de la cirugía de recuperación multiorgánica. La maniobra fue realizada por investigadores independientes que no intervinieron en la cirugía de procuración, trasplante, manejo perioperatorio o seguimiento de los receptores. La maniobra consistió en la ministración endovenosa de N-acetilcisteína a razón de 30 mg/kg diluidos en 250 mililitros de solución salina 0.9% al inicio de la procuración. El grupo placebo recibió el mismo volumen de solución salina sin el fármaco. Durante el procedimiento quirúrgico, todos los injertos fueron recuperados tras ser perfundidos con 5 litros de solución de preservación a 4 °C, con una velocidad de infusión uniforme a través de cánulas 20 Fr y almacenados en bolsas estériles en depósitos con temperatura controlada.

Las muestras de orina se obtuvieron directamente de la sonda urinaria colocada a los receptores a las 6, 12 y 24 horas postreperfusion, mientras que la muestra de suero se recuperó a los siete días postrasplante; todos los productos biológicos fueron etiquetados y almacenados inmediatamente a -80 °C.

Se obtuvieron datos clínicos y demográficos tanto de los receptores como de los donantes.

Tabla 1: Características basales de los donantes con muerte encefálica. Comparación entre el grupo placebo y grupo intervención.

Variable	Placebo (n = 7)	NAC (n = 7)	p
Género femenino, n (%)	3 (42.8)	3 (42.8)	1.0
Edad*	31 ± 13	36.85 ± 16.65	0.49
IMC*	25.2 ± 3.65	28.42 ± 8.98	0.39
CrS†	0.97 [0.76-1.46]	1.76 [1.05-2.4]	0.31
Sodio sérico*	147 ± 11.36	148 ± 12.84	0.88
DMT2, n (%)	1 (14.29)	2 (28.5)	0.51
HAS, n (%)	1 (14.29)	2 (28.5)	0.51
Obesidad, n (%)	2 (28.57)	2 (28.57)	1.0
Muerte por EVC, n (%)	1 (14.29)	3 (42.86)	0.23
KDPI†	22 [7-52]	45 [24-89]	0.22
KDRI†	0.76 [0.65-1.01]	0.95 [0.78-.55]	0.22

NAC = grupo intervenido con N-acetilcisteína, IMC = índice de masa corporal en kg/m² de superficie corporal, DMT2 = diabetes mellitus tipo 2, CrS = creatinina sérica, HAS = hipertensión arterial sistémica, EVC = enfermedad vascular cerebral, KDPI = Kidney Donor Profile Index, KDRI = Kidney Donor Risk Index.

* Media ± desviación estándar.

† Mediana [RIC 25-75].

Detección urinaria de NGAL. Tanto para la cuantificación de NGAL como de Hsp72, fue necesario medir la concentración de creatinina urinaria presente en las muestras para su normalización en el reporte de resultados.

La concentración de NGAL en orina fue analizada con el kit comercial disponible de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (NGAL ELISA kit BioPorto Diagnostics), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Detección urinaria de Hsp72. Las concentraciones de Hsp72 fueron analizadas con el kit comercial disponible de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (kit ADI-EKS 15, Enzo Lifesciences), que consiste en depositar las muestras en un pozo cubierto con anticuerpo monoclonal de ratón, el cual captura la molécula de Hsp72, reacción que desarrolla una respuesta colorimétrica al adicionarse una peroxidasa ligada a un compuesto cromógeno. La densidad óptica de las muestras se leyeron a 450 nm.

Detección de peróxido de hidrógeno urinario (H₂O₂). Se empleó un estuche comercial Amplex® Red Hydrogen Peroxide/Peroxidase Assay Kit (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones emitidas por el fabricante. Es un método colorimétrico en el cual el 10-acetil-3,7-dihidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina reacciona con el peróxido de hidrógeno contenido en las muestras, lo cual crea un producto de oxidación rojo-fluorescente que se cuantificó por espectrofotometría a una absorbencia de 560 nm, para una expresión de resultados en unidades de nmol/mL de H₂O₂.

Detección de malondialdehído en sangre periférica. El MDA es el producto final de la peroxidación de los ácidos grasos y un marcador de la actividad de los radicales libres. Para su determinación se utilizó el método del ácido tiobarbitúrico, el cual es un método colorimétrico que comprende una etapa de precipitación proteica, durante la cual se pone en contacto dicho compuesto con el plasma obtenido de la muestra sanguínea para producir una reacción directa con el MDA, previamente separada mediante la adición de butanol. El producto de MDA se determinó por colorimetría en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 532 nm.

Análisis estadístico. Se realizó con el paquete estadístico STATA versión 11. Las series de números aleatorios se obtuvieron de Excel (Microsoft Office). Se exploró normalidad de los datos cuantitativos recolectados con la prueba Shapiro-Wilk. En función del resultado, se empleó t de Student o U de Mann-Whitney para determinar diferencia entre las medidas de tendencia central de las variables cuantitativas entre

Tabla 2: Características basales de los receptores de riñón. Comparación entre el grupo placebo y grupo intervenido con N-acetilcisteína.

Variable	Placebo (n = 14)	NAC (n = 12)	p
Género femenino, n (%)	9 (64)	5 (41)	0.24
Edad*	36.85 ± 13.79	43.91 ± 12.21	0.18
Peso (kg)*	54 ± 13.4	61.7 ± 9	0.06
IMC*	21.87 ± 4.17	23.6 ± 2.5	0.2
TSR HD, n (%)	7 (50)	7 (58)	0.67
TSR DPCA, n (%)	7 (50)	5 (42)	0.67
Tiempo de inicio en meses TSR*	76.6 ± 55	62 ± 37.22	0.49
DMT2, n (%)	2 (14)	3 (25)	0.49
HAS, n (%)	13 (92)	9 (75)	0.2
Obesidad, n (%)	1 (7)	0	0.34
CrS basal*	11.62 ± 4.29	14.31 ± 6.7	0.22
TFG mL/min/1.73 m ² SC basal*	7.21 ± 4.19	6.4 ± 2.72	0.57

NAC = grupo intervenido con N-acetilcisteína, IMC = índice de masa corporal en kg/m² de superficie corporal, TSR HD = terapia sustitutiva renal con hemodiálisis, TSR DPCA = terapia sustitutiva renal con diálisis peritoneal continua ambulatoria, TSR = terapia sustitutiva renal, DMT2 = diabetes mellitus tipo 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, CrS = creatinina basal, TFG = tasa de filtrado glomerular calculada con CKD-EPI.

* Media ± desviación estándar.

los grupos (NAC, placebo). Se utilizó prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones entre grupos. Se realizó análisis de regresión logística para evaluar el efecto de las variables registradas sobre el desenlace secundario. Se consideró significado estadístico cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizó la información obtenida de los donantes intervenidos y los receptores de los injertos recuperados de los mismos. En total, fue posible tener datos de siete donantes expuestos a N-acetilcisteína y siete expuestos a placebo. Se recuperaron los datos de 14 receptores que recibieron injertos tratados con placebo; dos receptores de diferentes donantes con NAC fueron eliminados por daño a las muestras obtenidas, por lo que se incluyó en el análisis la información de 12 receptores de riñones a cuyos donantes se administró NAC.

Los resultados cuantitativos cuya distribución fue normal se reportan a continuación como media ± desviación estándar, mientras que aquellos con distribución no paramétrica se reportan como mediana-rango intercuartilar 25-75. Las proporciones se reportan como porcentajes.

En las *Tablas 1 y 2* se muestran las características basales de donantes y receptores que fueron expuestos a N-acetilcisteína o placebo, sin reportarse diferencias clínicas o estadísticamente significativas.

No se identificó diferencia con significado estadístico en la concentración de MDA sérico al séptimo día postrasplante entre receptores de injertos expuesto a NAC o placebo (*Tabla 3*).

En el análisis de otros desenlaces (*Tabla 3*), se encontró una menor concentración de creatinina sérica en los receptores de injertos expuestos a placebo al día siete postrasplante; no obstante, esto no fue consistente con la diferencia de tasa de filtrado glomerular calculada en el mismo periodo ($p = 0.06$).

La incidencia de función retardada del injerto fue de 21% en los receptores de riñones tratados con placebo y 41% en quienes recibieron riñones expuestos a N-acetilcisteína; sin embargo, esta tendencia no marca significación estadística. Al analizarse las características de los pacientes que presentaron función retardada del injerto y compararlas con quienes no la desarrollaron (*Tabla 4*), se encontró que el sodio y creatinina séricos cuantificados previamente al ingreso del donante a sala de operaciones para la recuperación de los injertos, fueron significativamente mayores en los receptores de dichos órganos que desarrollaron

retardo en la función (143 [135-154] vs 160 [154-163] $p = 0.02$; 0.97 [0.76-1.05] vs 2.4 [1.46-3.77] $p = 0.004$, respectivamente); además, la tasa de filtrado glomerular de los donantes cuyos receptores presentaron retardo en la función fue menor (140 [98.8-153.1] vs 60 [39.19-83.3] $p = 0.006$).

Se realizó un subanálisis de las características basales y desenlaces medidos y calculados entre pacientes que presentaron retardo en la función del injerto o función renal inmediata postrasplante, para determinar las diferencias entre pacientes con riñones expuestos a NAC o placebo (*Tablas 5 y 6*). Los receptores cuyos riñones fueron expuestos a NAC, pero que no desarrollaron retardo en la función del injerto, exhibieron un peor perfil bioquímico que sus equivalentes no expuestos a la intervención; el análisis arrojó que estos injertos fueron procurados de donantes con mayor IMC y puntajes significativamente más elevados de KDPI y KDRI; empero, al ingresarse como variables independientes en un análisis de regresión logística para caracterizar la ocurrencia de función retardada del injerto, no hubo significación en el estudio univariado ni multivariado. Los receptores de riñones que desarrollaron función retardada y que recibieron injertos tratados con NAC, presentaron menores concentraciones de

Tabla 3: Comparación de resultados de biomarcadores en receptores con injertos renales recuperados de donantes con muerte encefálica intervenidos con N-acetilcisteína o placebo.

Variable	Placebo (n = 14)	NAC (n = 12)	P
NGAL ng/dL 6 horas*	1658.9 [705.03-2526.7]	2459 [1109-3510]	0.28
NGAL ng/dL 12 horas*	916.44 [387.5-1766.08]	1290 [821-2516]	0.28
NGAL ng/dL 24 horas*	441.03 [140.89-1155.91]	766 [441-1381]	0.28
Hsp72 ng/dL 6 horas*	0.615 [0.35-2.83]	0.63 [0.36-0.87]	0.79
Hsp72 ng/dL 12 horas*	0.31 [0.13-1.96]	0.53 [0.38-1.0]	0.57
Hsp72 ng/dL 24 horas*	0.88 [0.33-2.46]	0.55 [0.4-0.9]	0.41
H ₂ O ₂ nmol/mL 6 horas*	3.18 [2.4-15.19]	3.8 [2-16.5]	0.83
H ₂ O ₂ nmol/mL 12 horas*	2.34 [1.88-15.82]	3.49 [1.88-7.4]	0.97
H ₂ O ₂ nmol/mL 24 horas*	2.67 [1.54-12.75]	2.8 [1.8-5.88]	0.83
MDA nmol/dL 7 días*	31.75 [17.18-49.88]	41.62 [22.3-47]	0.68
CrS 7 días	1.01 [0.84-2.02]	1.73 [1.33-3.07]	0.03 [§]
CrS mg/dL 90 días*	1.07 ± 0.35	1.5 ± 0.52	0.008
TFG mL/min/1.73 m ² SC 7 días [†]	63.09 ± 35.8	40.07 ± 19.43	0.05
TFG mL/min/1.73 m ² SC 90 días [†]	69.69 ± 23.54	53.75 ± 18.26	0.06
Función retardada del injerto, n (%)	3 (21)	5 (41)	0.26

NGAL = concentración urinaria de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos normalizada por creatinina, Hsp72 = concentración urinaria de proteína de choque térmico isoforma 72 normalizada por creatinina, H₂O₂ = concentración urinaria de peróxido de hidrógeno, MDA = concentración sérica de malondialdehído al día 7 postrasplante, CrS = creatinina sérica, TFG = tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI.

* Mediana [RIC 25-75].

† Media ± desviación estándar.

§ Diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$.

Tabla 4: Comparación de características de pacientes con función inmediata y función retardada del injerto.

Variable	Función normal (n = 18)	Función retardada (n = 8)	p
Edad*	41.6 ± 14.8	36.75 ± 9.01	0.4
Género femenino, n (%)	9 (50)	5 (62)	0.55
IMC*	22.6 ± 3.83	22.89 ± 3.05	0.85
Creatinina basal*	11.7 ± 4.42	15.31 ± 7.39	0.13
TSR HD, n (%)	9 (50)	5 (62)	0.55
Tiempo en meses desde TSR†	48 [30-96]	66 [48-144]	0.24
DMT2, n (%)	4 (22)	1 (12.5)	0.56
HAS, n (%)	16 (88.8)	6 (75)	0.36
Edad del donante*	37.5 ± 14.84	29 ± 13.24	0.18
Género femenino del donante, n (%)	9 (50)	2 (25)	0.23
IMC donante‡	24.4 [23.04-31.02]	24.22 [21.27-25.9]	0.25
Muerte del donante por EVC, n (%)	7 (38.89)	1 (12.5)	0.17
Na donante‡	143 [135-154]	160 [154-163]	0.02§
Creatinina donante‡	0.97 [0.76-1.05]	2.4 [1.46-3.77]	0.004§
TFG mL/min/1.73 m ² SC donante‡	140 [98.8-153.1]	60 [39W.19-83.3]	0.006§
KDRI†	0.84 [0.75-1.55]	0.95 [0.88-1.01]	0.59
KDPI†	32 [20-89]	45 [38-52]	0.59

NAC = grupo intervenido con N-acetilcisteína, IMC = índice de masa corporal en kg/m² de superficie corporal, TSR HD = terapia sustitutiva renal con hemodiálisis, TSR = terapia sustitutiva renal, DMT2 = diabetes mellitus tipo 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, TFG = tasa de filtrado glomerular calculada con CKD-EPI, KDPI = *Kidney Donor Profile Index*, KDRI = *Kidney Donor Risk Index*.

* Media ± desviación estándar.

† Mediana [RIC 25-75]. § Diferencia estadísticamente significativa p < 0.05.

marcadores bioquímicos urinarios que los tratados con placebo.

Las Figuras 1 a 3 representan el comportamiento de las concentraciones urinarias medidas de los tres biomarcadores de lesión renal aguda y estrés oxidativo en diferentes momentos postreperfusión, en pacientes que desarrollaron retardo en la función del injerto y son comparados con pacientes cuya función fue inmediata; en estas gráficas es posible constatar la tendencia a una marcada disminución de las concentraciones en pacientes que recibieron injertos expuestos a N-acetilcisteína, en particular quienes fueron expuestos a mayor insulto isquémico.

DISCUSIÓN

Al momento de estructurar la presente comunicación, no existe en la literatura médica disponible un estudio donde se evalúe el impacto de la ministración de N-acetilcisteína en donantes fallecidos sobre la función inicial y estrés oxidativo en los receptores de los injertos renales expuestos al fármaco. Para ello, se emplearon marcadores biológicos previamente validados en otros contextos de lesión renal aguda y estrés oxidativo, con la finalidad de obtener datos más sensibles y específicos con respecto al impacto de la intervención farmacológica.^{12,13}

NGAL es un biomarcador temprano de lesión tubular proximal capaz de predecir lesión renal en su fase más temprana, 24 a 48 horas antes del incremento de creatinina y con una sensibilidad de 84 a 90%, especificidad de 83% y precisión de 93.3%.^{14,15} Parikh¹⁶ demostró que una concentración urinaria de 2,000 ng/mg de creatinina fue capaz de identificar a pacientes trasplantados de riñón que desarrollaron retardo en la función del injerto con una sensibilidad de 80% y especificidad de 93%, lo cual fue un hallazgo consistente en nuestros resultados.

Hsp72 es una isoforma de la subfamilia de las Hsp70, que es inducida en células tubulares renales y son proyectadas al espacio urinario durante la lesión renal aguda, siendo una de las proteínas más abundantes, lo que permite su identificación y constituye un predictor temprano de lesión. Ésta se regula al alza en los túbulos renales tras ser sometidos a un insulto isquémico o nefrotóxico. Posterior a un episodio de lesión renal aguda, el segmento S3 del túbulo proximal sufre muerte celular por necrosis y apoptosis, además de desprendimiento de la membrana basal epitelial, por lo que esta molécula puede detectarse en orina después de la isquemia renal, lo que constituye un marcador de lesión renal antes de instalarse todo el espectro clínico conocido.¹⁷⁻¹⁹ En el estudio realizado por Morales-Buenrostro y colaboradores¹⁹ en pacientes críticamente

enfermos, se determinó que una concentración de 1 ng/mL de Hsp72 tuvo una sensibilidad de 100% y especificidad de 83.3% para la detección de lesión renal aguda. Los resultados obtenidos de los receptores de riñón evaluados en el periodo postrasplante, mostraron concentraciones urinarias significativamente mayores en quienes presentaron retardo en la función del injerto y que recibieron injertos expuestos a placebo durante la cirugía de extracción del donante, de estos hallazgos se pudo demostrar significancia estadística a las 12 horas postreperusión (1.96 [1.17-8.9] vs 0.39 [0.2-0.52] en placebo vs NAC, $p = 0.02$).

El peróxido de hidrógeno es un compuesto generado *in vivo* por la dismutación del radical superóxido, reacción catalizada por la enzima superóxido dismutasa. El peróxido de hidrógeno es producido también por un rango de enzimas oxidadas que incluyen la glicolato y monoamino oxidadas, así como por oxidación de ácidos grasos por efecto de los peroxisomas. Esta molécula puede detectarse en diversos tejidos y fluidos humanos, incluyendo la orina, por lo que ha sido propuesta como un biomarcador de estrés oxidativo.^{20,21} En nuestro análisis inicial, no pudo demostrarse diferencia en la concentración de H_2O_2 urinario; no obstante, al realizar el subanálisis en pacientes que presentaron función retardada, hubo diferencia estadísticamente significativa a las 12 y 24 horas postreperusión, a pesar de la limitación en el número de observaciones, lo que favorece a los receptores de injertos expuestos a NAC, lo que podría sugerir un efecto protector

de N-acetilcisteína sobre los tejidos con mayor insulto isquémico.

La peroxidación lipídica es uno de los mecanismos de lesión tisular y resulta en formación de aldehídos, de los cuales el malondialdehído (MDA) es el mejor estudiado como biomarcador de estrés oxidativo, también como marcador biológico temprano de lesión renal aguda en pacientes con quemaduras térmicas extensas al elevarse hasta tres veces sobre su valor basal, siendo su mayor utilidad a partir del séptimo día del insulto y hasta el día 21.¹³ En 2011, Danilovic¹¹ publicó los resultados de un ensayo clínico, controlado por placebo, en donde 38 pacientes trasplantados de riñón de donante fallecido recibieron NAC 1,200 mg en dos tomas al día durante los primeros siete días postrasplante, y comparó la concentración de MDA en suero al séptimo día con receptores pareados que recibieron placebo. Al día siete, la concentración de MDA fue mayor en receptores que recibieron placebo (5.4 ± 1.8 vs 3.2 ± 1.3 , $p < 0.001$; placebo vs NAC, respectivamente); además, la concentración de creatinina a los 90 y 365 días postrasplante fue menor en quienes recibieron NAC. En nuestro estudio estos hallazgos no pudieron ser reproducidos al séptimo día postrasplante. La concentración de MDA fue mayor en todos los receptores que la reportada por Danilovic.

Si bien el uso de NAC para disminuir el estrés oxidativo en receptores de riñón de donante fallecido ha surgido como tema recurrente, la diferencia funda-

Tabla 5: Comparación de características basales entre receptores con injertos renales expuestos a N-acetilcisteína o placebo que presentaron función retardada y función renal inmediata postrasplante.

Variable	Función inmediata			Función retardada		
	Placebo (n = 11)	NAC (n = 7)	p	Placebo (n = 3)	NAC (n = 5)	p
IMC*	21.93 [17.74-24.5]	24 [20.3-24.23]	0.68	20.9 [16.44-23.63]	24.7 [24.2-25]	0.05
Tiempo TSR meses*	48 [24-108]	48 [48-60]	0.78	72 [48-168]	60 [36-144]	0.51
CrS basal*	12.91 [7.83-14.6]	9.9 [8.97-16.36]	0.73	10.9 [6.88-15.96]	16 [14-16.6]	0.17
Edad donante*	25 [24-48]	48 [44-63]	0.09	19 [19-52]	22 [20-41]	0.44
IMC donante*	24.2 [22.9-29.3]	34.5 [23.04-45.97]	0.05	24.22 [24.22-31.02]	21.79 [20.76-25.9]	0.28
Na donante*	152 [136-154]	143 [135-164]	0.89	163 [143-163]	160 [154-160]	0.50
CrS donante*	0.93 [0.76-0.98]	1.05 [0.27-2.57]	0.18	3.77 [1.46-3.77]	1.56 [1.56-2.4]	0.28
TFG donante*	151.54 [98.8-153.51]	140.31 [33.72-391.43]	0.55	36.71 [36.71-79.53]	80.66 [41.67-85.94]	0.09
KDRI*	0.75 [0.65-0.9]	1.55 [1.46-1.82]	0.004	1.01 [1.01-1.74]	0.88 [0.88-0.95]	0.02
KDPI*	20 [7-40]	89 [85-96]	0.004	52 [52-95]	38 [38-45]	0.02

IMC = índice de masa corporal en kg/m^2 de superficie corporal, TSR HD = terapia sustitutiva renal con hemodiálisis, NGAL = concentración urinaria de lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos, Hsp72 = concentración urinaria de proteína de choque térmico isoforma 72, H_2O_2 = concentración urinaria de peróxido de hidrógeno, MDA = concentración sérica de malondialdehído al día 7 postrasplante, CrS = creatinina sérica, TFG = tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI, KDPI = *Kidney Donor Profile Index*, KDRI = *Kidney Donor Risk Index*.

* Mediana [RIC 25-75].

Tabla 6: Comparación de desenlaces entre receptores con injertos renales expuestos a N-acetilcisteína o placebo que presentaron función retardada y función renal inmediata postrasplante.

Variable	Función inmediata			Función retardada		
	Placebo (n = 11)	NAC (n = 7)	p	Placebo (n = 3)	NAC (n = 5)	p
NGAL ng/dL 6 horas*	1373.2 [677.46-2052.57]	2347.17 [1040.46-3204.31]	0.18	9227.33 [1473.86-9745.84]	3003.28 [1860.41-3815.71]	0.29
NGAL ng/dL 12 horas*	621.98 [380.25-978]	1145.35 [782.69-2108.22]	0.16	6215.49 [2441.17-6363.8]	2059.33 [1177.17-2923.93]	0.10
NGAL ng/dL 24 horas*	203.9 [138.59-532.82]	733.85 [478.4-1094.07]	0.06	5891.75 [2197.71-8500.51]	1056.8 [404.03-2120.17]	0.05
Hsp72 ng/dL 6 horas*	0.6 [0.35-1]	0.58 [0.15-0.83]	0.68	22.61 [0.27-59.87]	0.65 [0.61-5.47]	0.29
Hsp72 ng/dL 12 horas*	0.27 [0.13-0.83]	0.99 [0.51-1.12]	0.04	1.96 [1.17-8.9]	0.39 [0.2-0.52]	0.02
Hsp72 ng/dL 24 horas*	0.83 [0.29-3]	0.58 [0.48-1.34]	0.75	0.94 [0.36-1.26]	0.34 [0.33-0.62]	0.10
H ₂ O ₂ nmol/mL 6 horas*	2.82 [1.99-3.21]	3.05 [1.67-9.26]	0.75	93.98 [29.24 -340.48]	14.39 [2.26-60.41]	0.17
H ₂ O ₂ nmol/mL 12 horas*	1.93 [1.44-4.31]	2.59 [1.94-6.94]	0.29	73.32 [51.87-130.87]	5.68 [1.83-7.87]	0.02
H ₂ O ₂ nmol/mL 24 horas*	2.22 [1.38-6.59]	2.15 [1.39-3.76]	0.96	29.74 [27.76-35.75]	7.96 [2.61-8.44]	0.02
MDA nmol/dL 7 días*	25.27 [16.4-68.4]	41.62 [41.44-47.01]	0.33	38.23 [24.14-47.01]	31.31 [9.4-49.48]	0.72
CrS 7 días*	0.93 [0.73-1.18]	1.53 [1.23-1.87]	0.01	5.22 [3-5.26]	3.45 [2.7-4.84]	0.45
CrS 90 días*	0.87[0.83-1.16]	1.48 [1.16-1.82]	0.01	1.09 [1.04-1.75]	1.48 [1.36-1.85]	0.45
TFG mL/min/1.73 m ² SC 7 días*	70.3[53.97-87.22]	43.96 [37.83-52.98]	0.003	10.54 [10.23-18.12]	19.29 [16.39-35.6]	0.10
TFG mL/min/1.73 m ² SC 90 días*	73.61 [68.14-90.29]	44.22 [41.04-63.26]	0.007	49.88 [31.46-51.76]	52.55 [44.98-81.95]	0.29

IMC = índice de masa corporal en kg/m² de superficie corporal, TSR HD = terapia sustitutiva renal con hemodiálisis, NGAL = concentración urinaria de lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos, Hsp72 = concentración urinaria de proteína de choque térmico isoforma 72, H₂O₂ = concentración urinaria de peróxido de hidrógeno, MDA = concentración sérica de malondialdehído al día 7 postrasplante, CrS = creatinina sérica, TFG = tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI, KDPI = *Kidney Donor Profile Index*, KDRI = *Kidney Donor Risk Index*.

* Mediana [RIC 25-75].

mental con nuestro trabajo es el momento de ministración de N-acetilcisteína antes del pinzamiento vascular durante la cirugía de extracción en el donante, con la ventaja hipotética de permitir el incremento de la reserva intracelular de cisteína antes del establecimiento definitivo de la isquemia fría, y exhibir una mejor maquinaria antioxidante al momento de ser reperfundidos. Un trabajo similar al publicado por Danilovic fue desarrollado en 2018 por Modarresi y su equipo de trabajo, donde emplearon la cuantificación de NGAL en orina como instrumento de medición; su trabajo consistió en un ensayo clínico donde 70 receptores de riñón de donante fallecido recibieron 600 mg de NAC o placebo dos veces al día durante los primeros cinco días del postoperatorio, y en este esquema lograron documentar una marcada disminución de las concentraciones de NGAL en orina el primer día (646 ± 374 vs 730 ± 423 , $p = 0.02$, NAC vs placebo, respectivamente) y el quinto (443 ± 432 vs 586 ± 483 , $p < 0.001$, NAC vs placebo, respectivamente); además, encontraron tendencia a la disminución en la incidencia de retardo en la función del injerto favoreciendo el uso de NAC, sin resultar estadísticamente significativa (36 vs 56% en NAC y placebo, $p = 0.15$).²²

En nuestro estudio, el análisis inicial de los resultados demostró que la exposición a NAC no impacta en una mejor función temprana del injerto cuando es medida por marcadores bioquímicos convencionales, y tampoco mostró diferencia considerable en la concentración de malondialdehído sérico ni marcadores biológicos recuperados en orina, obteniendo un resultado similar al reportado por Orban y colaboradores,¹⁰ quienes diseñaron un ensayo clínico de un solo ciego en donde ministraron 600 mg de N-acetilcisteína o placebo a 236 potenciales donantes multiorgánicos antes de la confirmación de la pérdida de vida por angiografía, y evaluaron la incidencia de función retardada del injerto entre los receptores de los riñones recuperados de dichos donantes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas; sus desenlaces se limitaron a creatinina sérica y requerimiento de terapia de sustitución renal durante la primera semana postrasplante, además, la dosificación del fármaco no fue ponderada y no se centraron en donantes de alto riesgo en donde la intervención podría mostrar su mejor desempeño.

N-acetilcisteína es un fármaco de bajo costo y mínimos efectos adversos, que ha sido evaluado en

otros escenarios relacionados con trasplantes de órganos sólidos, mostrando resultados alentadores. En 2013, D'Amico y colaboradores⁷ demostraron en un ensayo clínico controlado con placebo y cegado, que la infusión de NAC a dosis de 30 mg/kg en donantes fallecidos de quienes se recuperaron hígados con fines de trasplante tuvo un gran impacto en los desenlaces clínicos de los receptores en términos de supervivencia a tres y 12 meses postrasplante, así como complicaciones postoperatorias de cualquier origen; asimismo, en un subanálisis de receptores de injertos subóptimos, documentaron que la incidencia de falla primaria fue de 15% en injertos expuestos a NAC contra 32% de los no expuestos; sin embargo, esta comparación no alcanzó significación estadística.

En estudios experimentales con modelos animales de trasplante de intestino delgado se pudo demostrar que la ministración de NAC antes del insulto isquémico, incrementa la síntesis de óxido nítrico y de ácido hialurónico, por lo que le confiere un efecto protector a tejidos especialmente susceptibles a la lesión por isquemia seguida de reperfusión.²³

Ya que la mayor ventaja hipotética del empleo de NAC es en las poblaciones de tejidos con mayor reto isquémico potencial, se realizó un subanálisis de los datos para evaluar el comportamiento de los biomarcadores en pacientes que desarrollaron retardo en la función del injerto. En esta subpoblación, el tratamiento con N-acetilcisteína se relacionó a una importante disminución de la concentración urinaria de marcadores de lesión renal y estrés oxidativo que se

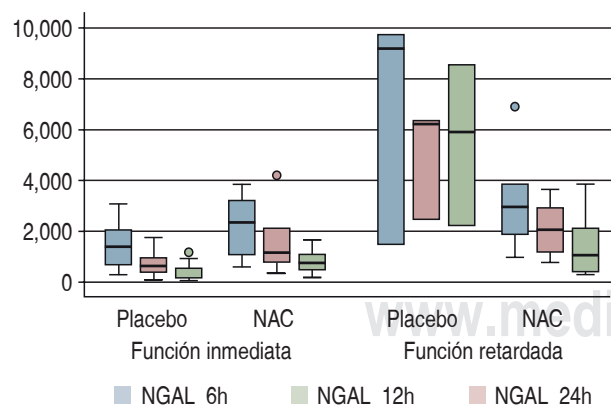


Figura 1: Concentración urinaria de NGAL a las 6, 12 y 24 horas postreperfusión. Comparación entre pacientes que desarrollaron retardo en la función del injerto y quienes mostraron función inmediata. NGAL = lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, NAC = N-acetilcisteína.

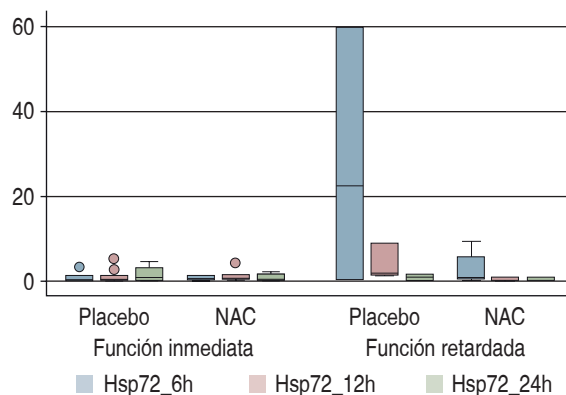


Figura 2: Concentración urinaria de Hsp72 a las 6, 12 y 24 horas postreperfusión. Comparación entre pacientes que desarrollaron retardo en la función del injerto y quienes mostraron función renal inmediata. Hsp72 = proteína de choque térmico 72, NAC = N-acetilcisteína.

cuantificaron en las primeras 6, 12 y 24 horas postrasplante.

En este punto, los resultados podrían sugerir que el efecto de NAC es potencialmente benéfico al infundirse en donantes cuyas condiciones se relacionan a alto riesgo de pobre función inicial de los injertos. Al explorar las características de los pacientes que desarrollaron retardo en la función del injerto, las variables que contrastaron fueron sodio sérico más elevado, creatinina sérica incrementada antes del pinzamiento y tasa de filtrado glomerular considerablemente más baja en los donantes, aun cuando otras características como edad, IMC, comorbilidades y causa de fallecimiento fueron comparables y equivalentes. Estos hallazgos podrían estar relacionados a una pobre reanimación del donante y/o posible daño isquémico previo al cese del flujo durante la extracción.

La incidencia reportada de FRI varía entre 5 y 70%. En 2019, Melih y colaboradores²⁴ reportaron una incidencia de 43% en su centro, e identificaron que en un análisis univariado los factores que se relacionan a este acontecimiento son edad del donante, creatinina previa a la extracción, tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y tiempo de isquemia fría. En nuestra población, el tiempo promedio de isquemia fría fue 1,274 minutos \pm 282 y de isquemia tibia 46 minutos \pm 10.54, sin mostrar diferencias entre los grupos de pacientes incluidos en el estudio y, por lo tanto, no hubo correlación con la presentación de retardo en la función; sin embargo, al realizar un análisis univariable, donantes con creatinina > 1.5 mg/dL y tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m²SC resultaron en un OR de 15 (IC 1.98-113.55, p = 0.00)

y 8 (IC 1.06-60.32, $p = 0.044$), respectivamente, para el desarrollo de FRI.

Cuando se exploraron los datos obtenidos de la subpoblación que no presentó retardo en la función, llamó la atención la tendencia a un peor perfil bioquímico en quienes fueron expuestos a NAC, lo cual contrasta con los hallazgos en los pacientes que requirieron terapia sustitutiva renal durante la primera semana postrasplante. Al analizar las variables posiblemente involucradas en estos desenlaces, incluyendo la propia exposición a la intervención, la diferencia más evidente fue el puntaje de KDPI y KDRI en donantes a los que se ministró NAC, situación que se presentó a pesar de la aleatorización de la intervención, lo cual podría explicar la aparente asociación de la NAC con peores desenlaces en receptores sin requerimiento sustitutivo postrasplante; pero esto pudo descartarse al realizar un modelo de regresión logística considerando como desenlace la presencia o ausencia de retardo en la función del injerto, en la que no fue posible asociar las variables estudiadas, probablemente debido al número de observaciones y su distribución.

Las limitaciones de este estudio se relacionan fundamentalmente con el número de observaciones obtenidas debido a la eliminación de sujetos intervenidos y que el cálculo de tamaño de muestra fue diseñado para el análisis de un desenlace distinto. Esto podría limitar la evaluación de algunas de las tendencias observadas. Los hallazgos del análisis de subpoblaciones podrían representar un nuevo planteamiento para explorarse con una población más robusta.

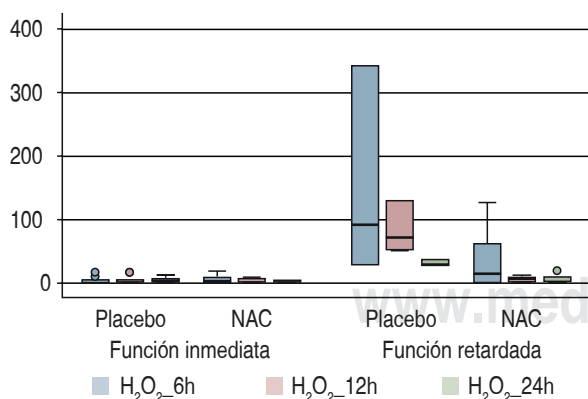


Figura 3: Concentración de H₂O₂ urinario a las 6, 12 y 24 horas post-perfusión. Comparación entre pacientes que desarrollaron retardo en la función del injerto y quienes mostraron función renal inmediata. H₂O₂ = peróxido de hidrógeno, NAC = N-acetilcisteína.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que el uso de N-acetilcisteína como parte del manejo transoperatorio de los donantes multiorgánicos con muerte encefálica durante la cirugía de extracción, podría ser una estrategia adicional para la recuperación de órganos y tejidos mejor preservados y con menor daño por estrés oxidativo, especialmente en donantes cuyas características les confieran riesgo incrementado de retardo en la función de los injertos tras ser trasplantados. Debe resaltarse que los resultados obtenidos de marcadores biológicos si bien aportan información bioquímica de interés, no fue posible relacionarla con desenlaces clínicos durante el periodo de observación. Los hallazgos plantean la posibilidad de generación de nuevas hipótesis que podrían ser exploradas con estudios que incluyan una muestra más enriquecida.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento al Dr. José Luis López, quien dirige al equipo de Coordinación de Donación del INCMNSZ, por su apoyo en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Ditunno P, Impedovo SV, Palazzo S et al. Effects of ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: risk factors and early and long-term outcomes in a single center. *Transplant Proc.* 2013; 45 (7): 2641-2644. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.025.
2. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O. Ischemia/reperfusion injury revisited: an overview of the latest pharmacological strategies. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (20): 5034. doi: 10.3390/ijms20205034.
3. Arumugam TV, Okun E, Tang SC, Thundyil J, Taylor SM, Woodruff TM. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock.* 2009; 32 (1): 4-16. doi: 10.1097/SHK.0b013e318193e333.
4. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1830 (5): 3143-3153. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.
5. Fixl AN, Woods RM, Dervay K. Intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen toxicity. *AACN Adv Crit Care.* 2017; 28 (4): 305-310. doi: 10.4037/aacnacc2017869.
6. Wang N, Qian P, Kumar S, Yan TD, Phan K. The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 209: 319-327. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.083.
7. D'Amico F, Vitale A, Piovan D et al. Use of N-acetylcysteine during liver procurement: a prospective randomized controlled study. *Liver Transpl.* 2013; 19 (2): 135-144. doi: 10.1002/lt.23527.
8. Inci I, Erne B, Arni S et al. Prevention of primary graft dysfunction in lung transplantation by N-acetylcysteine after prolonged cold ischemia. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (11): 1293-1301. doi: 10.1016/j.healun.2010.06.017.
9. Lin A, Sekhon C, Sekhon B et al. Attenuation of ischemia-reperfusion injury in a canine model of autologous renal

- transplantation. *Transplantation*. 2004; 78 (5): 654-659. doi: 10.1097/01.tp.0000131664.18670.17.
10. Orban JC, Quintard H, Cassuto E, Jambou P, Samat-Long C, Ichai C. Effect of N-acetylcysteine pretreatment of deceased organ donors on renal allograft function: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2015; 99 (4): 746-753. doi: 10.1097/TP.0000000000000395.
 11. Danilovic A, Lucon AM, Srougi M et al. Protective effect of N-acetylcysteine on early outcomes of deceased renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43 (5): 1443-1449. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.02.020.
 12. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (2): 254-273. doi: 10.1093/ndt/gfs380.
 13. Sabry A, El-Din AB, El-Hadidy AM, Hassan M. Markers of tubular and glomerular injury in predicting acute renal injury outcome in thermal burn patients: a prospective study. *Ren Fail*. 2009; 31 (6): 457-463. doi: 10.1080/08860220902963616.
 14. Shoaib M, Mahmud SN, Safdar M. Early diagnosis of acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in adult critically ill patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019; 31 (1): 12-15.
 15. Li YM, Li Y, Yan L et al. Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis of observational studies. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 291. doi: 10.1186/s12882-019-1491-y.
 16. Parikh CR, Jani A, Mishra J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6 (7): 1639-1645. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01352.x.
 17. Barrera-Chimal J, Bobadilla NA. Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury? *Biomarkers*. 2012; 17 (5): 385-393. doi: 10.3109/1354750X.2012.680070.
 18. Ortega-Trejo JA, Pérez-Villalva R, Barrera-Chimal J et al. Heat shock protein 72 (Hsp72) specific induction and temporal stability in urine samples as a reliable biomarker of acute kidney injury (AKI). *Biomarkers*. 2015; 20 (6-7): 453-459. doi: 10.3109/1354750X.2015.1096305.
 19. Morales-Buenrostro LE, Salas-Nolasco OI, Barrera-Chimal J et al. Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e109407. doi: 10.1371/journal.pone.0109407
 20. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett*. 2000; 486 (1): 10-13. doi: 10.1016/s0014-5793(00)02197-9.
 21. Halliwell B, Long LH, Yee TP, Lim S, Kelly R. Establishing biomarkers of oxidative stress: the measurement of hydrogen peroxide in human urine. *Curr Med Chem*. 2004; 11 (9): 1085-1092. doi: 10.2174/0929867043365404.
 22. Modarresi A, Nafar M, Sahraei Z et al. N-acetylcysteine decreases urinary level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in deceased-donor renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Biomarkers*. 2018; 23 (6): 589-596. doi: 10.1080/1354750X.2018.1468823.
 23. Kostopanagiotou G, Avgerinos ED, Markidou E et al. Protective effect of NAC preconditioning against ischemia-reperfusion injury in piglet small bowel transplantation: effects on plasma TNF, IL-8, hyaluronic acid, and NO. *J Surg Res*. 2011; 168 (2): 301-305. doi: 10.1016/j.jss.2009.09.002.
 24. Melih KV, Boynuegri B, Mustafa C, Nilgun A. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2019; 51 (4): 1096-1100.

Correspondencia:

Carla Adelina Escorza-Molina

E-mail: carlaescorza@gmail.com