



CUSTODIOL® -CE

**Solución HTK¹ de Bretschneider
para la conservación de riñón, hígado, páncreas y corazón**

Descripción

Composición

1.000 ml de CUSTODIOL® -CE contienen:

0,8766 g	Cloruro de sodio	=	15,0	mmol/l
0,6710 g	Cloruro de potasio	=	9,0	mmol/l
0,1842 g	Hidrógeno-2-cetoglutarato potásico	=	1,0	mmol/l
0,8132 g	Cloruro de magnesio · 6 H ₂ O	=	4,0	mmol/l
3,7733 g	Histidina · HCl · H ₂ O	=	18,0	mmol/l
27,9289 g	Histidina	=	180,0	mmol/l
0,4085 g	Triptófano	=	2,0	mmol/l
5,4651 g	Manitol	=	30,0	mmol/l
0,0022 g	Cloruro de calcio · 2 H ₂ O	=	0,015	mmol/l

en agua estéril para inyección

Anión: Cl 50 mEq

Propiedades físicas

pH 7,02 7,20 a 25 °C [pH 7,4 7,45 a 4°C]

Osmolalidad: 300 mosmol/kg

Indicaciones de uso

La solución HTK CUSTODIOL® -CE está indicada para la perfusión y la irrigación de riñones, hígado, páncreas y corazón de donantes antes de ser extraídos del donante o inmediatamente después de la extracción. La solución se deja en la vasculatura del órgano durante el almacenamiento hipotérmico y el transporte hasta el receptor.

Advertencias y precauciones

Advertencia: La perfusión del riñón, el hígado, el páncreas y/o el corazón debe llevarse a cabo con una presión hidrostática máxima de 120 mmHg.

Advertencia: CUSTODIOL® -CE no está indicado para la administración intravenosa o intraarterial. Está indicado únicamente para la perfusión selectiva de riñón, hígado, páncreas y corazón y para el enfriamiento de las áreas superficiales, es decir, para la conservación del órgano del donante durante el transporte desde el donante hasta el receptor. CUSTODIOL® -CE no puede emplearse para la infusión sistémica.

Advertencia: Mantener fuera del alcance de los niños.

Advertencia: No utilice si el embalaje estéril está dañado

Advertencia: CUSTODIOL® -CE no puede ser reutilizada hacer a la contaminación de la solución por fluidos corporales. No es posible el reprocesamiento y reesterilización.

Precaución: El producto debe usarse antes de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Precaución: El producto debe almacenarse de acuerdo con las recomendaciones antes de su uso.

Acontecimientos adversos

No se han observado efectos secundarios que podrían atribuirse a este producto..

¹H=Istidina, T=Triptofano, K=Acido chetoglutarico

Interacciones con otros medicamentos

No se han notificado interacciones con agentes terapéuticos tales como los glucósidos, diuréticos, nitratos, antihipertensivos, bloqueantes beta y antagonistas del calcio, que se administran perioperatoriamente.

Sobredosis (síntomas, remedios)

En caso de que la solución HTK ingrese en la circulación general, el cambio resultante en la concentración de sodio y de calcio es muy leve. Después de verificar los niveles de sodio y calcio en la circulación extracorpórea, ambos electrolitos deben reponerse si es necesario.

Instrucciones de uso (recomendaciones)

Equipo necesario:

Equipo de perfusión con una pieza Y

Cánula de perfusión de 2,5 a 3 mm

Pinza para tubo

Soporte para perfusión con altura adaptable hasta 200 cm con cinta métrica

Equipo de enfriamiento (5 a 8 °C)

Tubo de perfusión con diámetro interno de 6 mm

Recipiente transportador con bolsa estéril para transportar el órgano enfriado desde el donante hasta el receptor.

No se requiere ni se recomienda la filtración CUSTODIOL® -CE.

Tolerancia de isquemia en el riñón

El riñón puede almacenarse con la solución CUSTODIOL® -CE helada a alrededor de 2 a 4 °C con un periodo de isquemia (fría) de hasta 48 horas. El tiempo de isquemia tibia, es decir, el periodo promedio requerido para completar la anastomosis de los vasos, es generalmente de 30 minutos. En base a este periodo de tiempo, el órgano se recupera completamente, con una función inmediata óptima en 24 horas.

Tolerancia de isquemia en el hígado

El hígado puede almacenarse con la solución CUSTODIOL® -CE helada a alrededor de 2 a 4 °C con un periodo de isquemia (fría) de hasta 15 horas. El tiempo de isquemia tibia, es decir, el periodo promedio requerido para completar la anastomosis de los vasos, es generalmente de 30 minutos. En base a este periodo de tiempo, el órgano se recupera completamente con una función inmediata óptima en 24 horas.

Tolerancia de isquemia en el páncreas

El páncreas puede almacenarse con la solución CUSTODIOL® -CE helada a alrededor de 2 a 4 °C con un periodo de isquemia (fría) de hasta 15 horas. El tiempo de isquemia tibia, es decir, el periodo promedio requerido para completar la anastomosis de los vasos, es generalmente de 30 minutos.

Tolerancia de isquemia en el corazón

El corazón puede almacenarse con la solución CUSTODIOL® -CE helada a alrededor de 2 a 4 °C con un periodo de isquemia (fría) de hasta 4-6 horas, volumen de perfusión 2 litro como mínimo.

Introducción de la perfusión renal

Después de una laparotomía exitosa, se prepara el riñón mediante la ligadura de los vasos capsulares. El catéter para la perfusión selectiva del riñón se fija en la arteria renal con un torniquete. La perfusión fría (2-4 °C) se realiza bajo presión hidrostática (máximo de 120 mmHg). Durante el primer minuto de perfusión, se realiza una incisión en la vena renal y se coloca una pinza adyacente a la vena cava. El perfundido derramado se elimina de la cavidad abdominal. Después de aproximadamente 10 minutos de perfusión, se reseca el riñón antes del trasplante.

Introducción de la perfusión hepática

El donante debe ser heparinizado adecuadamente, y la aorta o la bifurcación iliaca y la vena porta quedarán expuestas. El tubo de perfusión debe tener el mayor diámetro posible, y las cánulas deben tener un diámetro interno de al menos 5 mm. Debido a la baja viscosidad de la solución, la perfusión se realiza solo bajo presión hidrostática (máximo de 120 mmHg). La perfusión de la vena porta puede realizarse mediante la canulación de la vena mesentérica superior o inferior, haciendo avanzar el catéter hasta el origen de la vena porta. Después de realizar la canulación, pinzar la aorta y abrir la vena cava, se inicia la perfusión sin burbujas simultáneamente a través de ambas líneas. Como norma general se debe perfundir por gravedad alrededor de 10-15 minutos un volumen total promedio de 5 – 8 litros de HTK, aunque puedan existir órganos que precisen de un mayor volumen para una completa y deseada perfusión, y variaciones de protocolo que cada hospital pudiera aplicar. Teniendo en cuenta la baja viscosidad del Custodiol respecto a otras soluciones, es muy importante regular el flujo de perfusión, sin necesidad de utilizar sistemas de presión para ello.

Si el centro decide utilizar la técnica de irrigación aórtica única, se perfunde la cantidad total necesaria de la solución conservante únicamente a través de la línea aórtica. Nuevamente, no se requiere ni se recomienda una infusión presurizada. Se recomienda un sistema de perfusión con forma de Y además de un tubo de perfusión del mayor calibre posible y cánulas de perfusión con un diámetro interno de al menos Charriere 15 (5 mm). El tiempo requerido para la perfusión se extiende alrededor de 5 minutos.

En el lugar del implante, la preparación de la mesa auxiliar incluye la reperfusión de aproximadamente 500 ml de la solución HTK fría. La perfusión se interrumpe al completar las anastomosis de la vena cava inferior al final del segundo tiempo de isquemia tibia. En vista de las propiedades del flujo y de la concentración baja de potasio de la solución HTK, se pueden realizar la irrigación del órgano o pruebas para detectar filtraciones en las anastomosis empleando la solución HTK misma, de ser necesario. Como alternativa, se puede emplear cualquier solución de irrigación estándar. Se prefiere la reperfusión simultánea a través de la arteria y la vena porta, aunque se acepta la reperfusión principal a través de la vena porta solamente.

Introducción de la perfusión pancreática

Hay dos aspectos importantes que deben considerarse para la perfusión del páncreas. En primer lugar, el páncreas es un órgano de flujo bajo y puede dañarse por una hiperperfusión. En segundo lugar, incluso la manipulación más delicada puede causar edema. Si no se tienen en cuenta estos factores, puede producirse no solo el deterioro de la función endocrina, sino que también puede dañarse, tal vez con mayor gravedad, la función exocrina y ocasionar una pancreatitis por reperfusión.

Al extraer el páncreas, el cirujano debe asegurar ante todo una perfusión arterial adecuada a través del tronco celíaco, la arteria esplénica y la arteria pancreática dorsal (si está presente), junto con la arteria mesentérica superior y la arteria gastroduodenal. En segundo lugar, debe garantizarse el drenaje venoso, ya sea abriendo la vena porta, la vena mesentérica inferior o la vena esplénica en el hilio esplénico, o mediante la evacuación fisiológica hacia el área de drenaje de la vena porta. En la práctica, después de una adecuada disección y exposición de la aorta abdominal, la vena cava y la aorta por encima del tronco celíaco, se considera recomendable dividir la arteria mesentérica inferior entre las ligaduras, pinzar la aorta por debajo del diafragma y, luego, hacer pasar durante 10-15 minutos un total de 6 a 10 litros en la parte distal de la aorta, a fin de perfundir el hígado, el páncreas y los riñones. Teniendo en cuenta la baja viscosidad del Custodiol respecto a otras soluciones, es muy importante regular el flujo de perfusión, sin necesidad de utilizar sistemas de presión para ello. La solución se perfunde por gravedad con el líquido a un nivel de 1,5 metros por encima del corazón. En esta etapa, la raíz mesentérica no debe dividirse en posición distal a una sutura de la grapadora TA, de modo que, al perfundir el intestino delgado, el hígado pueda perfundirse a través de la vena porta. Esto no solo acelerará el enfriamiento del hígado, sino que también proporcionará una garantía contra la sobreperfusión del páncreas. Después de dividir la raíz mesentérica, el cirujano puede cerrar el mesocolon y el ligamento esplenocólico, separando todo el intestino delgado y grueso en sentido caudal. Esto hará que el enfriamiento superficial sea aún más eficaz.

Introducción de la perfusión cardiaca

La inactivación del corazón hace que se vuelva susceptible al sobreestiramiento. Por lo tanto, la descompresión del ventrículo izquierdo debe realizarse al comienzo de la cardioplejia. Para los corazones de adultos, cabe la siguiente recomendación: La solución, enfriada hasta 5-8°C, se perfunde en las arterias coronarias con presión hidrostática de 100 mmHg (lo que equivale a una altura inicial del frasco de perfusión por encima del nivel del corazón = 140 cm). Una vez que ha acontecido el paro cardiaco (dentro del primer minuto de haber comenzado la perfusión), debe bajarse la altura del frasco de perfusión hasta alrededor de 50-70 cm por encima del nivel del corazón, lo que equivale a 40-50 mmHg. En pacientes con estenosis coronaria pronunciada, será necesario aplicar una presión de perfusión más alta (alrededor de 50 mmHg) durante un período relativamente más prolongado. El tiempo de perfusión total debe ser de 6 a 8 minutos, a fin de asegurar un equilibrio homogéneo. Incluso para los corazones pequeños, una velocidad de perfusión de 1 ml/min/gramo del peso calculado del corazón a una presión de perfusión de 40-50 mmHg y un tiempo de perfusión de 6 a 8 min deberían ser suficientes para asegurar el equilibrio. A continuación, se puede extirpar el corazón. El corazón debe tolerar un tiempo de isquemia fría de hasta 4-6 horas.

Transporte de órganos de donantes

Para el transporte de un órgano desde el donante hasta el receptor, se utiliza una bolsa estéril que acoge el tamaño del órgano en la solución CUSTODIOL® -CE helada. El órgano debe quedar completamente cubierto por la solución. La bolsa se sella con cinta adhesiva y se coloca en un segundo recipiente, que también se llena con la solución CUSTODIOL® -CE, a fin de evitar que el aislamiento y el enfriamiento se vean afectados por el aire contenido. El órgano con doble bolsa se coloca en un recipiente de plástico estéril y se cierra con una tapa de seguridad. Luego, la bolsa de plástico se coloca en un recipiente transportador cargado con hielo para el transporte. También se incluyen la información sobre el donante, copias de los resultados de laboratorio y muestras de sangre del donante. El transporte del órgano del donante en la solución CUSTODIOL® -CE debe realizarse con la mayor rapidez posible.

Experiencia clínica

En los artículos científicos, CUSTODIOL® -CE se describe generalmente como HTK o solución HTK.

Ensayos sobre trasplantes de riñón

En un importante ensayo clínico, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, llevado a cabo en Europa, se compararon tres soluciones conservantes y de perfusión para el uso en trasplantes de riñón.² Las tres soluciones fueron la solución HTK CUSTODIOL®, la solución Belzer UW y la solución Euro Collins (EC). Participaron 47 centros, que siguieron un estricto protocolo. El estudio incluyó más de mil riñones. En el estudio de HTK UW, hubo 342 donantes y 611 trasplantes (el grupo de UW tuvo 168 donantes y 297 trasplantes, y el grupo de HTK tuvo 174 donantes y 314 trasplantes). En el estudio de HTK EC, hubo 317 donantes y 569 trasplantes (el grupo de EC tuvo 155 donantes y 277 trasplantes, y el grupo de HTK tuvo 162 donantes y 292 trasplantes). Este estudio realizó una comparación directa de la supervivencia del riñón en el grupo de HTK con el grupo de UW y también con la solución EC, y mostró que, para los trasplantes de riñón, la solución HTK tiene unos resultados generales tan buenos como la solución UW y significativamente mejores que la solución EC en cuanto a la función inicial nula. El tiempo promedio de isquemia fría en el estudio de HTK UW fue de 25,8 horas en el grupo de HTK y de 25,5 horas en el grupo de UW. En el grupo de HTK EC, el tiempo promedio de isquemia fría fue de 24,1 horas en el grupo de HTK y de 24,2 horas en el grupo de EC. A continuación, se presentan las tasas de supervivencia general del riñón observadas en el estudio de 47 centros que comparó la solución HTK con UW y la solución HTK con EC en cuatro momentos de evaluación:

	HTK	UW	HTK	EC
1 mes	91%	91%	85%	86%
12 meses	83%	82%	80%	74%
24 meses	77%	74%	76%	71%
36 meses	74%	68%	70%	67%

El retraso de la función del injerto que requirió dos o más sesiones de diálisis durante la primera semana fue del 20% (107/544) en los grupos combinados de HTK, del 25% (66/266) para el grupo de UW y del 32% (85/268) para el grupo de EC. Se produjo función inicial nula (FIN) en el 33% de los riñones tanto en el grupo de HTK como en el grupo de UW y, en el otro estudio, se observó FIN en el 29% del grupo de HTK y en el 43% del grupo de EC.

Ensayos sobre trasplantes de hígado

Se han descrito varios estudios clínicos que examinaron los resultados de la solución HTK CUSTODIOL® -CE en trasplantes de hígado. Estos estudios han recopilado datos sobre las tasas de supervivencia y otras medidas de resultados. La evidencia principal sobre la eficacia proviene de un estudio clínico prospectivo realizado en cuatro centros bajo el auspicio de la organización Eurotransplant de Leiden, Países Bajos. Los cuatro centros estaban ubicados en Essen, Innsbruck, Gotinga y Viena. Los resultados de este y de otros estudios se analizan a continuación.

Gubernatis resumió la experiencia en la clínica para cirugía abdominal y trasplantes de Medizinischen Hochschule Hannover respecto de los hígados conservados en la solución UW y en la solución HTK. Este fue un estudio retrospectivo de los trasplantes realizados en Hannover entre 1988 y 1996. Durante este periodo, se realizaron 515 trasplantes de hígado con la solución UW y 232 con la solución HTK. Estos trasplantes se llevaron a cabo en 416 pacientes con la solución UW y en 197 con la solución HTK (algunos casos fueron retrasplantes). Las curvas de supervivencia para todos los pacientes hasta los cinco años fueron prácticamente indistinguibles y, sin duda, no mostraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico. Una actualización de la experiencia en Hannover hasta 1999 mostró que 461 hígados se habían conservado con la solución HTK y 607 con la solución UW. El profesor Gubernatis reiteró su conclusión anterior de que las dos soluciones eran equivalentes en cuanto a su capacidad de conservar el hígado para un trasplante.

Se organizó un estudio prospectivo, aleatorizado, bajo la dirección del profesor J. Erhard en Essen, en el que se compararon 30 hígados conservados con la solución HTK con 30 hígados conservados con la solución UW. Hubo dos casos de función inicial nula (FIN) en el grupo de UW y un solo caso de FIN en el grupo de HTK. La supervivencia del injerto al cabo de 3 meses fue del 87% en el grupo de HTK y del 80% en el grupo de UW (p=0,21). La supervivencia de los pacientes al cabo de 30 meses fue del 77% en el grupo de HTK y del 74% en el grupo de UW.

Se llevó a cabo un estudio clínico prospectivo multicéntrico en Europa para evaluar los resultados de la solución HTK en trasplantes de hígado³. Participaron cuatro centros de trasplantes. Se incluyeron 228 hígados

²de Boer J, De Meester J, Smits JMA, Doxiadis IIN, Groenewoud AF, Persijn GG (1999). Estudio multicéntrico aleatorizado de Eurotransplant para comparar la conservación del injerto renal con HTK, UW y EC. Transplantation en impresión, publicación alrededor de diciembre de 1999.

³Pokorny H, Grünberger T, Rockenschaub S, Windhager T, Rosensting A, Lange R, et al. (2000). Conservación del hígado con HTK: experiencia multicéntrica. Póster presentado en el Congreso Internacional de la Sociedad de Trasplantes, Roma, Italia.

en el estudio (205 fueron trasplantes iniciales y 23 fueron retrasplantes). Este ensayo tuvo lugar entre 1996 y 1999 bajo el auspicio de Eurotransplant. Los cuatro centros de trasplantes que participaron fueron el centro de trasplantes de Innsbruck, el centro de trasplantes de Viena, la clínica universitaria de Essen y el hospital universitario de Gotinga. La tasa de supervivencia (de los pacientes) al cabo de un año observada en este estudio fue del 82,5%. La siguiente tabla muestra la supervivencia de los pacientes en diferentes momentos del estudio de comparación directa en Essen, el estudio prospectivo de cuatro centros y el estudio retrospectivo en Hannover. Estos datos muestran que las tasas de supervivencia de los pacientes para los hígados conservados con HTK son similares a los de los hígados conservados con UW.

	HTK Ess	UW Ess	HTK (4 Ctr)	HTK Han	UW Han
1 mes	87%*	80%*			
3 meses			82,5%		
12 meses				71%	72%
30 meses	77%	74%		69%	67%

*Supervivencia del injerto

Ensayos sobre trasplantes de páncreas

En la publicación *Transplantation*,⁴ Fridell, et al. describieron un estudio clínico realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana sobre el trasplante de páncreas, en el que se compararon las soluciones HTK y UW. El 1 de mayo de 2003, el centro de trasplantes cambió la solución UW por la solución HTK, y los últimos diez páncreas consecutivos conservados con UW se compararon con los primeros diez páncreas consecutivos conservados con HTK. El estudio no halló diferencias entre las dos soluciones en la función inicial del injerto ni en la supervivencia del injerto. La totalidad de los 20 pacientes y páncreas se encontraban en buen estado al cabo de 30 días. Todos los parámetros de la función del injerto fueron equivalentes durante la primera semana, a los 14 días y a los 30 días. Los autores concluyen que "dentro de este intervalo de tiempo de isquemia fría [11 ± 4 h], las soluciones UW y HTK demostraron una eficacia similar en la conservación del páncreas".

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 33 trasplantes de páncreas durante el periodo de septiembre de 2002 a octubre de 2003 en el instituto de trasplantes Thomas E. Starzl de la Universidad de Pittsburgh.⁵ Diecisiete de los páncreas se conservaron con la solución UW y los otros 16 se conservaron con HTK. Se analizaron los casos con respecto a la función inicial del injerto y las complicaciones durante los primeros 30 días. No se observaron diferencias significativas en las características de los donantes entre los dos grupos, excepto por la edad de los donantes: 21,9 en el grupo de HTK y 29,5 en el grupo de UW, una diferencia que fue estadísticamente significativa, aunque sin relevancia desde el punto de vista clínico.

Todos los pacientes continuaban con vida al cabo de 30 días, pero un páncreas en el grupo de HTK fracasó debido a una infección derivada del donante (el paciente fue retrasplantado con éxito). La supervivencia del injerto al cabo de un año fue similar en los dos grupos. Los marcadores de la función del injerto se midieron el día 1 y el día 10. No se observaron diferencias significativas, excepto que el día 10 los niveles de creatinina sérica promediaron $2,42 \pm 0,48$ mg/dl en el grupo de HTK y $1,77 \pm 0,46$ mg/dl en el grupo de UW, un resultado que fue estadísticamente significativo. La experiencia en los primeros 100 trasplantes de páncreas con HTK había mostrado tasas de complicaciones, niveles de creatinina sérica y supervivencia del injerto que eran similares en comparación con la experiencia histórica con UW.

Riege, et al. describieron un estudio de 100 trasplantes de páncreas en Chirurgische Klinik, Ruhr Universität.⁶ En 95 casos se empleó la solución UW y en cinco casos se empleó HTK. Los 100 trasplantes requirieron la administración inicial de insulina. En el grupo de HTK, no hubo ningún caso de función primaria nula, trombosis vascular o hemodíalisis, y hubo un solo caso de pancreatitis del injerto. Las cantidades comparables en el grupo de UW mucho más numerosas fueron 0, 7, 1 y 3. La supervivencia de los pacientes al cabo de un año fue del 93% en los grupos combinados, mientras que la supervivencia del injerto fue de alrededor del 75% (no se informaron las tasas diferenciales).

Becker, et al.⁷ describieron la experiencia con 16 trasplantes simultáneos de riñón páncreas realizados en Medizinischen Hochschule Hannover entre 1999 y 2001, todos con HTK como solución de almacenamiento en frío. Un injerto pancreático fracasó debido a trombosis y otro injerto de riñón páncreas fracasó debido a un rechazo agudo, por lo que la supervivencia del injerto pancreático al cabo de un año fue del 87% y la supervivencia del riñón fue del 93%. Todos los pacientes continuaban con vida al cabo de un año. Se observó función inicial nula en un páncreas y disfunción inicial en un paciente. Se produjeron cuatro episodios de rechazo.

⁴Fridell JA, Agarwal A, Milgrom ML, Goggins WC, Murdock P, Prescovita MD (2004). Comparación de la solución de histidina-triptófano-cetoglutarato y la solución de la Universidad de Wisconsin para la conservación de órganos en el trasplante clínico de páncreas. *Transplantation*, 77:1304-1306.

⁵Potdar S, Malek S, Eghtesad B, Shapiro R, Basu A, Patel K, Broznick B, Fung J (2004). Experiencia inicial con la solución de histidina-triptófano-cetoglutarato en el trasplante clínico de páncreas. *Clinical Transplantation*, 18:661-665

⁶Riege R, Busing M, Kozuschek (1999). Conservación del páncreas para trasplantes. *Transplant Proceedings*, 31:2095-2096

⁷Becker T, Lück R, Lehner F, Höppner J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Uso de la solución de perfusión HTK en trasplantes de páncreas riñón. *Acta Chir Austriaca*, 33 (supl. del n.º 174): 1-1.

Ensayos sobre trasplantes de corazón

Se han descrito varios estudios clínicos que examinaron el funcionamiento de la solución HTK CUSTODIOL® en trasplantes de corazón. Estos estudios han recopilado datos sobre las tasas de supervivencia y otras medidas de resultados.

En el centro de trasplantes Bad Oeynhausen, durante el periodo 1989-2002, se empleó la solución HTK para la conservación de 1233 corazones. Diecinueve corazones se conservaron con otras soluciones. Los datos notificados aquí representan la experiencia completa del centro, sin excluir ningún caso. La siguiente tabla resume la experiencia en Bad Oeynhausen:

Experiencia en Bad Oeynhausen sobre trasplante cardiaco

	Solución HTK	Otras soluciones*
Cantidad de sujetos	1233	19
<i>Edad del donante</i>		
Mediana	33,8	36,2
Mínimo	0	16
Máximo	72	65
<i>Causa del la muerte del donante</i>		
Sangrado traumático	501	6
Sangrado espontáneo	491	9
Hipoxia	97	2
Herida de bala	33	1
Trasplante dominó	1	1
Isquemia cerebral	43	
Tumor cerebral	31	
Intoxicación	18	
Otras	18	
<i>Tiempo de isquemia fría</i>		
Mediana	194,6	213,1
Desviación estándar	42,3	43,1
Mínimo	68	108
Máximo	340	289
<i>Sexo del receptor</i>		
Masculino	1014 (82,2%)	17 (89,5%)
Femenino	219 (17,8%)	2 (10,5%)
<i>Edad del receptor</i>		
Mediana	50,4	53,9
Desviación estándar	17,0	13,3
Máximo	77,9	66,4
Mínimo	0	15,5
<i>Diagnóstico del receptor</i>		
Miocardopatía	625	8
Enfermedad de las arterias coronarias	479	9
Valvulopatía	65	1
Enfermedad congénita	37	
Retrasplante	21	1
Miocarditis aguda	2	
Otras enfermedades	4	

*Las otras soluciones incluyeron UW, solución de Roe, lactato de Ringer, solución salina normal, Plasmalyte A, Plegisol, solución de Carmichael y solución de Stanford.

<i>Causas de la muerte después del trasplante</i>		
Rechazo del injerto	52	1
Fracaso orgánico múltiple	25	
Vasculopatía del injerto	3	
Sangrado agudo	1	
Infección	49	2
Insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo	11	
Insuficiencia del ventrículo derecho	13	
Complicaciones neurológicas	13	2
Complicaciones pulmonares	3	
Complicaciones abdominales	6	
Complicaciones perioperatorias	8	
Fracaso primario del injerto	23 (1,9%)	0
Muertes en el primer año	248 (21%)	7 (37%)
Muertes en los primeros tres meses	184 (16%)	5 (27%)

Wieselthaler et al.⁹ describieron un estudio prospectivo, aleatorizado, llevado a cabo en la Universidad de Viena, que comparó la solución CUSTODIOL® con Celsior, otra solución cardíaca de almacenamiento en frío. Se aleatorizaron 48 pacientes al grupo de CUSTODIOL® o al grupo de Celsior. A continuación, se presentan los resultados de este estudio:

	HTK	Celsior
Cantidad de sujetos	24	24
Fracaso perioperatorio del injerto	2/24 (8,3%)	2/24 (8,3%)
Supervivencia de los pacientes al cabo de 30 días	22/24 (91,7%)	23/24 (95,8%)
Supervivencia del injerto al cabo de 30 días	22/25 (88,0%)	23/25 (92,0%)
Ritmo cardíaco estable espontáneo inmediatamente después de abrir la pinza cruzada aórtica*	9/24 (37,5%)	19/24 (79,2%)
<i>Tiempo de isquemia fría (min)</i>		
Media	199	183
Desviación estándar	54	43
Mínimo	96	165
Máximo	290	282
<i>Edad del donante (años)</i>		
Media	38	38
Desviación estándar	12	11
<i>Edad del receptor (años)</i>		
Media	55	57
Desviación estándar	9	11
Disfunción cardíaca del donante	7/24	2/24
<i>Causas del fracaso del primer injerto</i>		
Infección		1
Fracaso agudo del injerto	2	1
Muertes en pacientes retrasplantados	1/1	0/1

*En el estudio descrito por Wieselthaler et al., solo 9/24 corazones conservados con CUSTODIOL® recuperaron inmediatamente el ritmo sinusal normal tras la reperusión, en comparación con 19/24 corazones conservados con Celsior. Sin embargo, en el estudio de mayor tamaño realizado por Reichenspurner et al., el 87% de 137 corazones conservados con CUSTODIOL® recuperó inmediatamente el ritmo sinusal normal. No está claro el motivo por el que estos dos estudios mostraron resultados tan diferentes, aunque es posible que se deba en parte a la mayor cantidad de casos de disfunción cardíaca del donante en el grupo de HTK.

⁹Wieselthaler GM, Chevtchik O, Konetschny, Moidl R, Mllinger E, Mares P, Griessmacher A, Grimm M, Wolner E, Laufer G (1999). Mejoría en la función del injerto al utilizar una nueva solución conservante miocardiaca: Celsior. Datos preliminares de un estudio prospectivo aleatorizado. Transplantation Proceedings, 31:2067-2070

Se llevó a cabo un ensayo clínico con la solución Celsior durante un periodo de 13 meses (mayo de 1997 a mayo de 1998), que fue descrito por Vega et al.⁹ Los datos obtenidos en Bad Oeynhausen (analizados anteriormente) durante este mismo periodo de 13 meses se volvieron a analizar por separado de la población más numerosa para compararlos con Celsior. Se realizaron trasplantes en 79 pacientes durante este periodo en Bad Oeynhausen, y los valores de supervivencia a los 7 y 30 días para Celsior y las soluciones de control obtenidos en el estudio de Vega, junto con los datos obtenidos durante el mismo periodo en Bad Oeynhausen, se muestran en la siguiente tabla. Cabe destacar que el centro Bad Oeynhausen acepta algunos corazones de donantes que normalmente serían rechazados por otros centros. Los datos que se presentan incluyen tanto los corazones de donantes “críticos” (p. ej., aquellos con tiempo de isquemia fría superior a 240 minutos, edad del donante mayor de 50 años, etc.) como los que no se consideran así. Sin los casos “críticos”, los criterios de aceptación para el estudio de Celsior y los casos no críticos en Bad Oeynhausen son más similares.

Grupo	Supervivencia a los 7 días	Supervivencia a los 30 días
Datos del estudio de Celsior: corazones conservados con Celsior	62/64 (96,9%)	60/64 (93,7%)
Datos del estudio de Celsior: corazones conservados con una solución de control*	63/67 (94,0%)	59/67 (88,1%)
Datos obtenidos durante el mismo periodo de 13 meses en Bad Oeynhausen para HTK, que incluyen todos los pacientes (n = 79)	75/79 (94,9%)	70/79 (88,6%)
Datos obtenidos durante el mismo periodo de 13 meses en Bad Oeynhausen para HTK, que incluye los donantes no críticos (n = 51)	50/51 (98,0%)	47/51 (92,2%)

*El “grupo de control” en el estudio de Vega consistió en los datos combinados obtenidos de varias soluciones conservantes diferentes (cualquiera que el centro utilizara antes del estudio). Las soluciones incluyeron UW, solución de Roe, lactato de Ringer, solución salina normal, Plasmalyte A, Plegisol, solución de Carmichael, solución de Stanford y otros.

Acontecimientos adversos observados en los estudios clínicos

Estudios sobre el riñón

No se produjeron acontecimientos adversos imprevistos en estos estudios clínicos. Los acontecimientos adversos que se produjeron eran de esperar debido a la naturaleza del trasplante. Ninguno de los acontecimientos se considera que haya sido afectado por alguna de las soluciones.

Las tasas de insuficiencia renal en las primeras 48 horas fueron similares en todos los grupos: UW 15/297 y HTK 18/314; EC 15/277 y HTK 13/272.

En el estudio de HTK UW sobre el riñón, se produjeron episodios de rechazo agudo en 99/314 (32%) casos en el grupo de HTK y en 105/297 (35%) casos en el grupo de UW. En el estudio de HTK EC, se produjeron episodios de rechazo agudo en 99/292 (34%) casos en el grupo de HTK y en 108/277 (39%) casos en el grupo de EC.

Estudios sobre el hígado

No se produjeron acontecimientos adversos imprevistos en estos estudios clínicos. Los acontecimientos adversos que se produjeron eran de esperar debido a la naturaleza del trasplante.

En el ensayo multicéntrico, la tasa de disfunción primaria (DFP) fue del 10,3%, con una tasa de función primaria nula (FPN) del 3,6%. Se observaron complicaciones del conducto biliar en el 19% de los trasplantes. Esto se compara a los datos obtenidos de Eurotransplant sobre la solución UW: tasa de DFP del 15,2% y tasa de FPN del 7,8%.

Estudios sobre el páncreas

No se produjeron acontecimientos adversos imprevistos en estos estudios clínicos. Los acontecimientos adversos que se produjeron eran de esperar debido a la naturaleza del trasplante.

En el estudio clínico realizado en la Universidad de Indiana, no se observaron diferencias en la función inicial del injerto ni en la supervivencia del injerto o de los pacientes al cabo de 30 días.

⁹Vega JD, Ochsner JL, Valluvan J, McGiffin DC, McCurry KR, et al. (2001). Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado, de Celsior como solución de irrigación y de almacenamiento hipotérmico de aloinjertos cardiacos. Ann. Thorac. Surg. 71:1442-1447.

En el estudio clínico realizado en la Universidad de Pittsburgh, uno de los 17 páncreas fracasó debido a una infección derivada del donante (el paciente fue trasplantado con éxito). Los marcadores de la función del injerto se midieron el día 1 y el día 10. No se observaron diferencias significativas, excepto que el día 10 los niveles de creatinina sérica promediaron $2,42 \pm 0,48$ mg/dl en el grupo de HTK y $1,77 \pm 0,46$ mg/dl en el grupo de UW, un resultado que fue estadísticamente significativo. Sin embargo, después de 100 trasplantes con HTK en este centro, la creatinina sérica no tuvo niveles significativamente diferentes de los que se habían observado con UW.

Becker, et al.¹⁰ describieron la experiencia en Medizinischen Hochschule Hannover sobre 16 trasplantes simultáneos de riñón páncreas realizados entre 1999 y 2001, todos con HTK como solución de almacenamiento en frío. Un injerto pancreático fracasó debido a trombosis y otro injerto de riñón páncreas fracasó debido a un rechazo agudo, por lo que la supervivencia del injerto pancreático al cabo de un año fue del 87 % y la supervivencia del injerto renal fue del 93%. Todos los pacientes continuaban con vida al cabo de un año. Se observó función inicial nula en un páncreas y disfunción inicial en un paciente. Se produjeron cuatro episodios de rechazo.

Estudios sobre el corazón

No se produjeron acontecimientos adversos imprevistos en estos estudios clínicos. Los acontecimientos adversos que se produjeron eran de esperar debido a la naturaleza del trasplante de corazón.

En la experiencia en Bad Oeynhausen, la tasa de disfunción primaria (DFP) fue del 1,9%.

Presentación

Bolsas de 1000 ml
Bolsas de 2000 ml
Bolsas de 5000 ml

Conservar entre 2 °C y 8 °C protegido de la luz.

Simbolos

Simbolos y significados definidos según la norma en 980 / ISO 15223:



No apta para infusión intravenosa



No deben utilizarse las soluciones que no presenten un aspecto transparente



No reutilizable



La solución CUSTODIOL® -CE no debe utilizarse en el caso de que se haya dañado el envase estéril



Manténgase alejada de la luz



Temperatura de conservación



La solución CUSTODIOL® -CE esta esterilizadas




La solución CUSTODIOL® -CE no puede utilizarse una vez transcurrida la fecha de caducidad impresa en el envase



El número de lote

Pharmaceutical company and manufacturer

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH
Werner-von-Siemens-Str. 22-28
D-64625 Bensheim (Alemania)
Tel.: +49 6251 1083-0
Fax: +49 6251 1083-146
www.koehler-chemie.de
info@koehler-chemie.de

 0297 CE-signo y acceso directo de Notified Body DQS Medizinprodukte GmbH, Frankfurt, Germania

¹⁰Becker T, Luck R, Lehner F, Hdpnner J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Use of HTK perfusion solution in pancreas-kidney transplantation. Acta Chir Austriaca, 33 (Suppl to No. 174): 1-1.