

Disminución del retraso de la función del injerto renal con la hipotermia: ¿máquina o donante?

Martins PN, Williams WW. To Cool or Not to Cool - Organ-Preservation Strategies in Transplantation. N Engl J Med. 2023;388:468-9.

Edoardo Melilli¹, Maria Fiol², Gabriel Moreno-González³

¹Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

²Servicio de Urología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

³Coordinación de Trasplante Renal. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

NefroPlus 2023;15(1):16-19

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El retraso de la función del injerto (RFI) es una complicación frecuente en el trasplante renal con una incidencia entre el 25 y el 30%¹. En 2022, en nuestro centro, el RFI se observó en el 24% de los trasplantes procedentes de donante cadáver, el 22% de los cuales fueron de donantes en muerte encefálica y el 25%, de donantes en asistolia controlada (datos no publicados).

Existen diferentes factores de riesgo para el RFI²⁻⁷ (tabla 1), pero, sobre todo, está asociado a donantes con criterios expandidos⁸, donantes con fracaso renal agudo⁹, tiempo de isquemia fría prolongado (> 10 h) y donación en asistolia¹⁰.

Hay varias definiciones del RFI¹¹⁻¹⁴; no obstante, la más utilizada es la definición clásica (la misma de Malinoski et al.¹⁵), que es la necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante renal. Además, cuanto más dure el FRI, peores son los resultados¹⁶⁻¹⁸. El RFI conlleva un ingreso más largo (con costes y complicaciones relacionadas¹⁹), mayores complicaciones infecciosas²⁰ y, de manera más relevante, está relacionado con un aumento del riesgo de rechazo agudo, una reducción de la supervivencia del injerto renal y del paciente²¹, aunque, en caso de donante en asistolia, los resultados no son unívocos²².

Debido a lo anterior, es fundamental minimizar al máximo la aparición del RFI en el trasplante renal, pero, hasta la fecha, ni la investigación básica ni los estudios clínicos han encontrado ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado un

beneficio clínico. En los últimos años, se han descrito dos estrategias para disminuir el RFI. La primera es el uso de máquinas de perfusión *ex vivo* para preservar el órgano en lugar de la perfusión estática en frío. El uso de las máquinas de perfusión hipotérmica (MPH) ha demostrado reducir la tasa de RFI en donantes en muerte encefálica, sobre todo de criterios expandidos^{23,24}. No obstante, el alto coste de los bienes fungibles de la máquina y la controversia sobre su eficacia en donantes en asistolia^{25,26} limitan su uso generalizado. La segunda estrategia es la inducción de hipotermia controlada leve en el donante (temperatura de 35 °C) durante el mantenimiento previo a la extracción. Con esta estrategia se ha demostrado una reducción aproximada de la incidencia de RFI del 10%²⁷.

Con estos antecedentes, los autores del artículo analizado se plantearon la hipótesis de que inducir una hipotermia ligera en el donante sería superior al uso de MPH para reducir el RFI. Para confirmar esta hipótesis, diseñaron un ensayo clínico aleatorizado, abierto y pragmático (o sea, en condiciones clínicas «reales»). La figura 1 muestra el diseño del estudio que preveía un esquema secuencial. Este diseño ha permitido reducir la *n* final y, sobre todo, evitar la futilidad mediante dos análisis intermedios. Se analizaron tres grupos: la inducción de hipotermia en el donante; la hipotermia en el donante asociado al uso de MPH, y el uso de la MPH sola.

Los resultados mostraron que la estrategia basada solo en la hipotermia ligera inducida en el donante es inferior frente a los otros dos grupos. En la segunda aleatorización, el análisis intermedio confirmó la futilidad de la inducción de hipotermia ligera en el donante cuando se usaba la máquina de perfusión (v. fig. 1). No hubo diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente al año de seguimiento. Los autores demuestran que, en donantes de muerte encefálica, la mejor estrategia es utilizar la máquina de hipotermia de perfusión pulsátil para reducir el RFI. El estudio es aplicable a la realidad norteamericana, puesto que el tipo de donantes y receptores, y los tiempos de isquemia fueron muy parecidos a los que se comunican en el registro UNOS.

Correspondencia: Edoardo Melilli

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Bellvitge.
Carrer de la Feixa Llarga, s/n.
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
emelilli@bellvitgehospital.cat

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

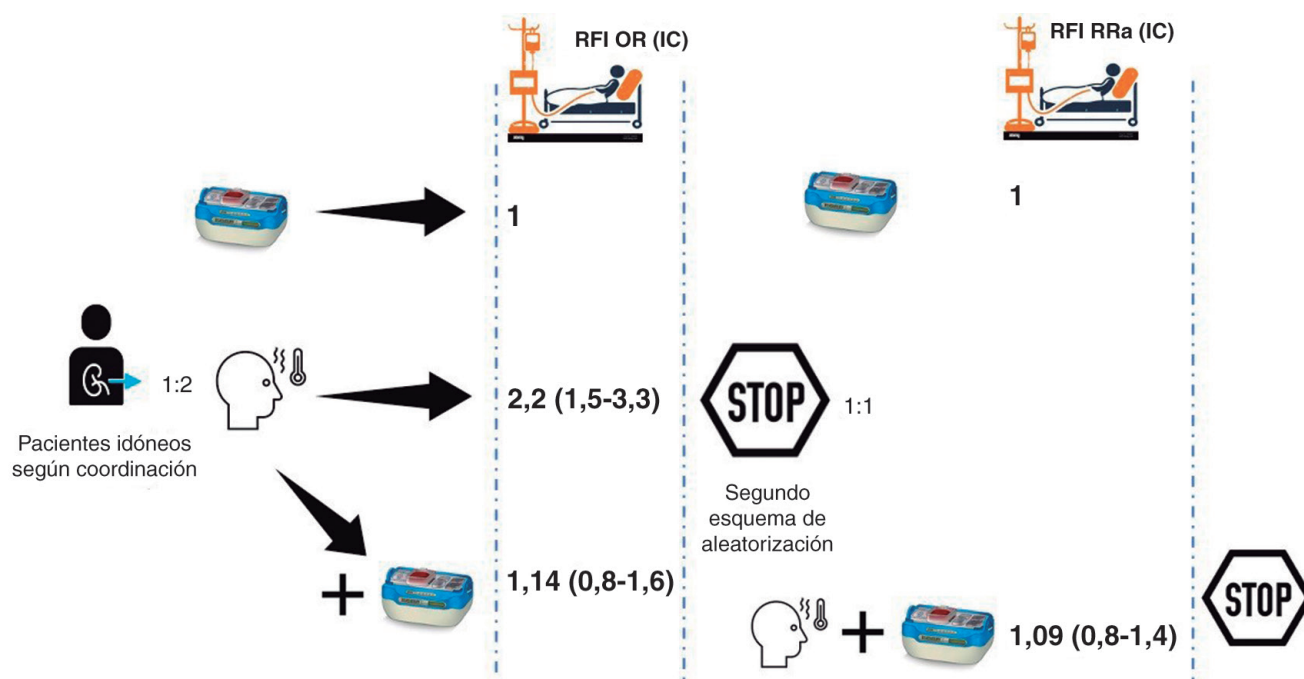
Tabla 1. Factores relacionados con el retraso de la función del injerto

Factores relacionados con el donante	Factores relacionados con el receptor	Factores relacionados con los cuidados perioperatorios
Muerte encefálica (relacionado con la tormenta de citocinas)	Tiempo en diálisis	Tiempo de anastomosis arterial
Lesión renal aguda	Obesidad	Uso de solución fisiológica (frente a equilibradas)
Donante en asistolia (sobre todo, asistolia no controlada)	Hipersensibilización (cPRA elevado o presencia de DSA)	Técnica de extracción (superrápida frente a perfusión normotérmica regional en donantes en asistolia controlada)
Tiempo de isquemia fría	Comorbilidades	Inestabilidad hemodinámica
Tiempo de isquemia caliente	Hipotensión crónica	Pauta de inmunosupresión (anticalcineurínicos)
Criterios expandidos	Retrasplante	
Obesidad		
Inestabilidad hemodinámica		
Calidad del órgano		

cPRA: cálculo de anticuerpos reactivos al panel (*calculated Panel Reactive Antibody*); DSA: anticuerpos específicos de donante (*donor specific antibody*).

Las limitaciones principales están relacionadas con el diseño pragmático. La primera es la asignación diferente para uso de máquinas de perfusión dependiendo de las organizaciones de extracción de órganos; dos de ellas utilizaron máquinas de per-

fusión con todos los donantes renales, mientras que las otras cuatro las utilizaron de forma selectiva. Otra de las limitaciones es que el 11% de los riñones del grupo de hipotermia del donante se pusieron en MPH por previsión de tiempos largos de

**Figura 1. Diseño del estudio. Las líneas verticales representan los momentos de análisis durante el periodo considerado.**

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RFI: retraso de la función del injerto; RRa: riesgo relativo ajustado.

isquemia fría. Asimismo, el 27% de los riñones asignados a máquinas de perfusión no se pudieron poner por problemas técnicos. Faltan datos de otros resultados clínicos, como rechazo agudo, función del injerto al año, así como un análisis de costes. Tampoco se muestran los parámetros de la MPH que se asocian al riesgo de RFI o datos sobre la estrategia inmunosupresora o del tratamiento de sueroterapia utilizado, ya que ambos pueden haber influido en los resultados^{28,29,5}.

¿Este estudio es aplicable a nuestro entorno? En primer lugar, las características de los donantes y receptores son diferentes a nuestra realidad. En la cohorte norteamericana son, aproximadamente, 10 años más jóvenes respecto a la media en España. De igual forma, el porcentaje de donantes con criterios expandidos del 20% es muy diferente a nuestra experiencia. En segundo lugar, el tiempo en diálisis de los receptores es probablemente muy superior a los que tenemos en España (en el estudio era de 5 años), lo que es muy importante, dado que el tiempo en diálisis es un factor de riesgo elevado de RFI. Finalmente, la incidencia más elevada de RFI en la cohorte norteamericana

entre el 30^{1,5} y el 40%²⁷ (sin MPH), comparado con el 22% de nuestra realidad, podría reducir el impacto global de la máquina de perfusión.

En nuestro centro seguimos apostando por la utilización de las máquinas de perfusión hipotérmica para nuestros donantes, sobre todo cuando se esperan tiempos de isquemia fría prolongados y en donantes con criterios expandidos. El uso de la máquina de perfusión hipotérmica y su impacto en donación en asistolia sin/con perfusión regional normotérmica previa; su eficacia en caso de colocar el injerto horas después de haberlo extraído y el valor añadido del uso de sus parámetros hemodinámicos (índice de resistencia) como criterio para valorar la viabilidad del órgano son preguntas que quedan para futuras investigaciones.

Conflicto de intereses

Los autores de esta revisión declaran que no ha habido conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron*. 2018;140:94-8. doi: 10.1159/000491558.
- Morath C, Döhler B, Kälble F, Pego da Silva L, Echtermiek F, Schwenger V, et al. Pre-transplant HLA Antibodies and Delayed Graft Function in the Current Era of Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:1886. doi: 10.3389/fimmu.2020.01886. PMID: 32983110; PMCID: PMC7489336.
- Shi B, Ying T, Xu J, Wyburn K, Laurence J, Chadban SJ. Obesity is Associated with Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *Transpl Int*. 2023;36:11107. doi: 10.3389/ti.2023.11107. PMID: 37324221; PMCID: PMC10261700.
- Wazir S, Abbas M, Ratanasrimetha P, Zhang C, Hariharan S, Puttarajappa CM. Preoperative blood pressure and risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2022;36:e14776. doi: 10.1111/ctr.14776. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35821617.
- Collins MG, Fahim MA, Pascoe EM, Hawley CM, Johnson DW, Varghese J, et al. BEST-Fluids Investigators; Australasian Kidney Trials Network. Balanced crystalloid solution versus saline in deceased donor kidney transplantation (BEST-Fluids): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2023;402:105-17. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00642-6.
- Haller J, Wehmeier C, Hönger G, Hirt-Minkowski P, Gürke L, Wolff T, et al. Differential Impact of Delayed Graft Function in Deceased Donor Renal Transplant Recipients with and without Donor-specific HLA-antibodies. *Transplantation*. 2019;103:e273-e280. doi: 10.1097/TP.0000000000002802. PMID: 31205266.
- Dolla C, Mella A, Vigilante G, Fop F, Allesina A, Presta R, et al. Recipient pre-existing chronic hypotension is associated with delayed graft function and inferior graft survival in kidney transplantation from elderly donors. *PLoS One*. 2021;16:e0249552. doi: 10.1371/journal.pone.0249552. PMID: 33819285; PMCID: PMC8021200.
- Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. *J Pers Med*. 2022;12:1557. doi: 10.3390/jpm12101557. PMID: 36294695; PMCID: PMC9605016.
- Nita GE, Gopal JP, Khambalia HA, Moinuddin Z, van Dellen D. Kidney Transplantation from Donors with Acute Kidney Injury: Are the Concerns Justified? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int*. 2023;36:11232. doi: 10.3389/ti.2023.11232. PMID: 37275464; PMCID: PMC10233654.
- Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabia E. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022;42:135-44. doi: 10.1016/j.nefro.2021.01.005. Epub 2022 May 3. PMID: 36153910.
- Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*. 2013;96:885-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a19348. PMID: 24056620.
- Montagud-Marrahi E, Molina-Andújar A, Rovira J, Revuelta I, Ventura-Aguir P, Piñeiro G, et al. The impact of functional delayed graft function in the modern era of kidney transplantation - A retrospective study. *Transpl Int*. 2021;34:175-84. doi: 10.1111/tri.13781. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33131120.
- Hu XJ, Zheng J, Li Y, Tian XH, Tian PX, Xiang HL, et al. Prediction of kidney transplant outcome based on different DGF definitions in Chinese deceased donation. *BMC Nephrol*. 2019;20:409. doi: 10.1186/s12882-019-1557-x. PMID: 31722677; PMCID: PMC6854725.
- Hall IE, Reese PP, Doshi MD, Weng FL, Schröppel B, Asch WS, et al. Delayed Graft Function Phenotypes and 12-Month Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2017;101:1913-23. doi: 10.1097/TP.0000000000001409. PMID: 27495761; PMCID: PMC5292094.
- Malinoski D, Saunders C, Swain S, Groat T, Wood PR, Reese J, et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors. *N Engl J Med*. 2023;388:418-26. doi: 10.1056/NEJMoa2118265. PMID: 36724328.

16. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association Between Duration of Delayed Graft Function, Acute Rejection, and Allograft Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2019;103:412-9. doi: 10.1097/TP.0000000000002275. PMID: 29762458.
17. Schrezenmeier E, Müller M, Friedersdorff F, Khadzhynov D, Halleck F, Staack O, et al. Evaluation of severity of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:973-81. doi: 10.1093/ndt/gfab304. PMID: 34665258.
18. Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, Mumford L, Dorling A, Callaghan CJ. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant*. 2021;21:3346-3355. doi: 10.1111/ajt.16574. Epub 2021 May 6. PMID: 33756062.
19. Kim DW, Tsapepas D, King KL, Husain SA, Corvino FA, Dillon A, et al. Financial impact of delayed graft function in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2020;34:e14022. doi: 10.1111/ctr.14022. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32573812; PMCID: PMC8415124.
20. Alshaikh EA, Astor BC, Muth B, Jorgenson M, Swanson K, Garg N, et al. Delayed Graft Function Among Kidney Transplant Recipients Is Associated with an Increased Risk of Urinary Tract Infection and BK Viremia. *Transplant Direct*. 2023;9:e1526. doi: 10.1097/TXD.0000000000001526. PMID: 37654682; PMCID: PMC10466499.
21. Li MT, Ramakrishnan A, Yu M, Daniel E, Sandra V, Sanichar N, et al. Effects of Delayed Graft Function on Transplant Outcomes: A Meta-analysis. *Transplant Direct*. 2023;9:e1433. doi: 10.1097/TXD.0000000000001433. PMID: 36700066; PMCID: PMC9835896.
22. de Kok MJ, McGuinness D, Shiels PG, de Vries DK, Tutein Nolthenius JB, Wijermars LG, et al. The Neglectable Impact of Delayed Graft Function on Long-term Graft Survival in Kidneys Donated After Circulatory Death Associates with Superior Organ Resilience. *Ann Surg*. 2019;270:877-83. doi: 10.1097/SLA.0000000000003515. PMID: 31567503.
23. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:7-19.
24. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int*. 2011;24:548-54. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01232.x. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21332580.
25. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2010;10:1991-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03165.x. PMID: 20883534.
26. Summers DM, Ahmad N, Randle LV, O'Sullivan AM, Johnson RJ, Collett D, et al. Cold Pulsatile Machine Perfusion Versus Static Cold Storage for Kidneys Donated After Circulatory Death: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2020;104:1019-25. doi: 10.1097/TP.0000000000002907. PMID: 31403552.
27. Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med*. 2015;373:405-14. doi: 10.1056/NEJMoa1501969. PMID: 26222557.
28. Oliveras L, Lopez-Vargas P, Melilli E, et al. Delayed initiation or reduced initial dose of calcineurin inhibitors for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 11. Art. No.: CD014855. DOI: 10.1002/14651858.CD014855. (Accessed 10 September 2023.)
29. Willicombe M, Rizzello A, Goodall D, Papalois V, McLean AG, Taube D. Risk factors and outcomes of delayed graft function in renal transplant recipients receiving a steroid sparing immunosuppression protocol. *World J Transplant*. 2017;7:34-42. doi: 10.5500/wjt.v7.i1.34. PMID: 28280693; PMCID: PMC5324026.