

¿Las soluciones cristaloides equilibradas reducen el riesgo de función retrasada del injerto en receptores de trasplante renal de donante cadáver?

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.

Análisis crítico: Covadonga López del Moral, Juan Carlos Ruiz San Millán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander

NefroPlus 2023;15(2):31-34

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico pragmático, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, realizado entre enero de 2018 y agosto de 2020 con seguimiento de 52 semanas. Registrado en el Registro de ensayos clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ACTRN12617000358347) y en ClinicalTrials.gov (NCT03829488).

■ Asignación

- Aleatorizado en proporción 1:1 para recibir Plasma-Lyte 148 (solución cristaloides equilibrada) o solución salina al 0,9% en el perioperatorio y hasta 48 h después de la cirugía del trasplante. La aleatorización se realizó antes del trasplante.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego. Se enmascaró el tipo de fluidoterapia, proporcionando bolsas de 1 l empaquetadas de forma idéntica.

■ Ámbito

- El estudio se realizó en 16 centros de Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 o en programa crónico de diálisis que reciben un trasplante renal de donante cadáver.
- Consentimiento informado por escrito.

■ Criterios de exclusión

- Trasplante multiorgánico (trasplante renal combinado con otro órgano).
- Niños con peso inferior a 20 kg o considerados de pequeño tamaño corporal para la administración de fluidoterapia de forma enmascarada.
- Hipersensibilidad a los preparados de los fluidos o a su envase.

- Participantes incluidos y aleatorizados con cancelación de la cirugía del trasplante.

■ Intervenciones

Administración del fluido asignado (Plasma-Lyte 148 o solución salina al 0,9%) como mantenimiento, reposición y reanimación durante y después de la cirugía y hasta 48 h después del trasplante o el cese de la fluidoterapia intravenosa, si esto ocurriera antes.

■ Variables del estudio

■ Variable principal

- Función retrasada del injerto (FRI), definida como la necesidad de diálisis en los primeros 7 días postrasplante.

■ Variables secundarias

- Duración de la FRI: número de sesiones de diálisis hasta el día 28 y duración de diálisis hasta la semana 12 postrasplante.
- Evento combinado: duración de la FRI y reducción de creatinina sérica en el día 2 postrasplante.
- Reducción de creatinina sérica $\geq 10\%$ en los primeros 3 días postrasplante y evolución de creatinina sérica hasta 52 semanas.
- Hiperpotasemia $\geq 5,5$ mmol/l, tratamiento requerido para control de hiperpotasemia y nivel máximo de potasio sérico en las primeras 48 h postrasplante.
- Sobrecarga de volumen (aumento de peso $> 5\%$ en el día 2 postrasplante).
- Diuresis acumulada en las primeras 48 h postrasplante.
- Necesidad de soporte inotrópico durante y después de la cirugía.
- Episodios de rechazo agudo en las primeras 52 semanas y número de biopsias realizadas hasta el día 28 postrasplante.
- Mortalidad a las 52 semanas.

- Supervivencia del injerto a las 52 semanas y función del injerto (tasa de filtrado glomerular estimado, FGe) a las 4, 12, 26 y 52 semanas.
- Duración de la estancia hospitalaria.
- Efectos adversos graves hasta el día 7 postrasplante relacionados potencialmente con el tratamiento del estudio.

0,9% (n = 404). Un paciente en el grupo de solución salina retiró su consentimiento antes del día 7, lo que dejó un total de 807 pacientes en el análisis principal por intención de tratar (404 pacientes en el grupo de Plasma-Lyte 148 y 403 pacientes en el grupo de solución salina al 0,9%).

■ Tamaño muestral



Un total de 808 pacientes fueron aleatorizados para recibir Plasma-Lyte 148 (n = 404) o solución salina al

■ Promoción y conflicto de intereses

Baxter Healthcare Corporation y Australasian Kidney Trials Network (AKTN; Universidad de Queensland, QLD, Australia).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Las características basales y el perfil demográfico de los grupos fueron similares. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 55 años, el 29% eran diabéticos y las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica fueron las glomerulonefritis (39%) y la nefropatía diabética (22%).

El 88% de los pacientes eran receptores de un primer trasplante renal y la mayoría (64%) no presentaban sensibilización al antígeno leucocitario humano (HLA) (*calculated Panel-Reactive Antibody*, cPRA 0%), con solo el 3% de pacientes con cPRA $\geq$ 99%. La mediana de tiempo de isquemia fría fue de 10 h y el tratamiento de inducción más común fue basiliximab (89%). La mayoría de los pacientes recibieron triple inmunosupresión basal con glucocorticoides, ácido micofenólico e inhibidor de calcineurina (84% tacrolimus, 15% ciclosporina).

La media de edad de los donantes fue 48 años, con el 75% de muerte cerebral y el 25% de donación en asistolia. El 28% de los donantes presentaban criterios expandidos y la utilización de máquina de perfusión fue marginal (2%). La mediana de puntuación del KDRI (*Kidney Donor Risk Index*) modificado australiano¹ fue 1,24.

Variable principal

La FRI se observó en 121/404 pacientes (30%) del grupo de Plasma-Lyte 148 y en 160/403 pacientes (40%) del grupo de solución salina al 0,9% (riesgo relativo [RR] ajustado: 0,74, IC 95%: 0,66-0,84, p < 0,0001), lo que representa una diferencia de riesgo ajustada del 10,1% (IC95%: 3,5-16,6).

El beneficio de la solución cristaloide equilibrada respecto a la solución salina se extendió a casi todos los subgrupos, pero hubo diferencias del efecto según el tipo de donante, ya que mostró una estimación del beneficio menor en los receptores de donante en muerte cerebral en comparación con aquellos de donante en asistolia (p interacción = 0,0072).

Variables secundarias

- El volumen de fluidoterapia administrado desde la aleatorización hasta las 48 h postrasplante fue mayor en el grupo de Plasma-Lyte 148 (8.143 ml) que en el grupo de solución salina (7.180 ml).
- El grupo de solución cristaloide equilibrada presentó menor cloro sérico y concentración de sodio respecto al grupo de suero salino, con una concentración media de bicarbonato y un pH mayores hasta el día 2 postrasplante.
- No hubo diferencias en la concentración media de potasio sérico en las 48 h postrasplante entre ambos grupos. La concentración media de urea, hemoglobina y el peso corporal fue similar en los dos grupos, así como la media de creatinina sérica hasta el día 7 postrasplante.
- El volumen medio de diuresis acumulada a las 48 h del trasplante fue mayor en el grupo de Plasma-Lyte 148 (6.011 frente a 4.948 ml).
- En los análisis *a posteriori* por intención de tratar se objetivaron diferencias en el número y duración de las sesiones de diálisis a favor del grupo de solución cristaloide equilibrada, aunque estas diferencias no se observaron en el análisis primario.
- No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto al evento combinado (duración de FRI y reducción de creatinina sérica en el día 2 postrasplante). Tampoco se objetivaron diferencias en el resto de las variables secundarias entre ambos grupos: reducción de creatinina sérica $\geq$ 10% en los primeros 3 días, soporte inotrópico, episodios de rechazo agudo, número de biopsias realizadas, mortalidad global, supervivencia del injerto a 52 semanas, función del injerto (FGe a las 12, 26 y 52 semanas) y duración de la estancia hospitalaria.

Efectos adversos

La incidencia de eventos adversos graves registrados y potencialmente relacionados con el tratamiento del estudio fue similar en ambos grupos. En cambio, se objetivó un mayor número de ingresos en la unidad de cuidados intensivos con necesidad de ventilación mecánica en el grupo de solución salina ($p = 0,0015$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La administración de fluidoterapia intravenosa con soluciones cristaloideas equilibradas (Plasma-Lyte 148) durante y después de la cirugía de trasplante renal en receptores de donante cadáver reduce la incidencia de FRI en comparación con las soluciones salinas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La FRI se relaciona con rechazo agudo, disfunción del injerto y mortalidad en trasplante renal^{2,3}. El estudio BEST-Fluids es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con inclusión de un número elevado de receptores de trasplante renal de donante cadáver. Su hallazgo principal es la menor incidencia de FRI en el grupo que recibe Plasma-Lyte 148 que en el grupo de solución salina al 0,9%. Estudios previos no han mostrado diferencias^{4,5} y otros han objetivado beneficios de las soluciones cristaloideas, pero el número de pacientes incluidos era menor o se trataba de estudios retrospectivos^{6,7}.

En este estudio se muestra un efecto beneficioso de Plasma-Lyte 148 sin diferencias en la concentración sérica de potasio. Además, el cloro sérico es menor, el pH y bicarbonato mayores y el volumen urinario es más elevado en el grupo de solución cristaloide, lo que pone de manifiesto el menor riesgo de acidosis metabólica hiperclorémica que con las soluciones salinas. La elección de Plasma-Lyte 148 respecto a otras soluciones cristaloideas equilibradas fue debido a su mayor disponibilidad y al hecho de tratarse de un fluido isotónico, sin calcio ni lactato. Deberá objetivarse en futuros estudios si el beneficio de Plasma-Lyte 148 se debe únicamente a la menor incidencia de hipercloremia y si estos resultados se extienden al resto de soluciones cristaloideas.

A pesar del efecto positivo de Plasma-Lyte 148 en la FRI, no se objetivan diferencias en función renal, pérdida del injerto ni mortalidad a las 52 semanas. La falta de asociación entre FRI y función renal al año postrasplante pone de manifiesto la limitación del estudio para predecir resultados a largo plazo y probablemente se precise un mayor tiempo de seguimiento para determinar el impacto clínico de la menor incidencia de FRI en el grupo de soluciones cristaloideas.

En el estudio se registran múltiples variables, pero faltan datos, como la diuresis residual, parámetros de laboratorio antes del trasplante, variables hemodinámicas o dosis y niveles de fármacos inmunosupresores. Los efectos secundarios son registrados y considerados potencialmente relacionados con el tratamiento por parte del investigador, pero no se especifican los tipos de eventos adversos o las causas de ingreso en cuidados intensivos, que fue mayor de forma significativa en el grupo de solución salina.

Otros aspectos importantes para interpretar los resultados del ensayo son las características de receptores y donantes. La mayoría de los pacientes no presentan sensibilización HLA y el tratamiento con timoglobulina se realiza en una baja proporción, siendo basiliximab el agente de inducción en casi el 90% de los casos. Esto resalta la necesidad de considerar si los beneficios de las soluciones cristaloideas en la FRI se extienden al grupo de receptores de alto riesgo inmunológico. Los donantes son jóvenes, con el 28% de criterios expandidos y solo el 25% de donación en asistolia. A pesar de que parece que en el análisis de subgrupos hay un mayor beneficio de la reducción de FRI en el grupo de asistolia que en el de muerte cerebral, se necesita más evidencia para establecer el impacto del uso de Plasma-Lyte 148 en una población con mayor proporción de donación en asistolia y con un perfil de donantes más añosos y con criterios expandidos. Además, el uso de máquina de perfusión es poco frecuente en el estudio (2%), por lo que los resultados no son extrapolables a este subgrupo de pacientes.

Por último, el estudio solo incluye a receptores de trasplante renal de donante cadáver. Aunque la incidencia de FRI en trasplantes de donantes de vivo es menor⁸, deberá estudiarse el uso de los diferentes tipos de fluidoterapia tras la cirugía del trasplante en esta población y sus efectos en la FRI.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio apoya la utilización de soluciones cristaloideas equilibradas como fluidoterapia de elección tras la cirugía de trasplante renal en receptores de donante cadáver, aunque deberá establecerse el beneficio en la FRI en otras poblaciones, fundamentalmente en aquellas con un perfil diferente de donantes y receptores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Fluidoterapia tras el trasplante

Tipo de artículo: Ensayo clínico pragmático

Palabras clave: Trasplante renal. Fluidoterapia. Solución salina. Soluciones equilibradas. Plasma-Lyte. Función retrasada del injerto

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO de RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

Los autores del análisis crítico declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clayton PA, Dansie K, Sypek MP, White S, Chadban S, Kanellis J, et al. External validation of the US and UK kidney donor risk indices for deceased donor kidney transplant survival in the Australian and New Zealand population. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:2127-31.
2. Butala NM, Reese PP, Doshi MD, Parikh CR. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis. *Transplantation*. 2013;95:1008-14.
3. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1039-47.
4. Wan S, Roberts MA, Mount P. Normal saline versus lower-chloride solutions for kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; CD010741.
5. Jahangir A, Sahra S, Niazi MRK, Siddiqui FS, Anwar MY, Jahangir A, et al. Comparison of normal saline solution with low-chloride solutions in renal transplants: a meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40:484-95.
6. Adwaney A, Randall DW, Blunden MJ, Prowle JR, Kirwan CJ. Perioperative Plasma-Lyte use reduces the incidence of renal replacement therapy and hyperkalaemia following renal transplantation when compared with 0.9% saline: a retrospective cohort study. *Clin Kidney J*. 2017;10:838-44.
7. Kolodzie K, Cakmakkaya OS, Boparai ES, Tavakol M, Feiner JR, Kim MO, et al. Perioperative Normal Saline Administration and Delayed Graft Function in Patients Undergoing Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2021;135:621-32.
8. Redfield R, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A, et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016;29:81-7.