

¿El uso de dopamina en los donantes de cadáver disminuye la necesidad de diálisis postoperatoria en los receptores de trasplante renal?

Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. JAMA 2009;302(10):1067-75.

Análisis crítico: Carmen Cobelo Casas¹, María Dolores Martínez Esteban¹, Mercedes Cabello Díaz¹, Fernando García López² y Domingo Hernández Marrero¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ² Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico. Seguimiento 36 meses.

■ Asignación

■ Aleatoria, estratificada por región participante, y oculta para los investigadores.

■ Enmascaramiento

■ No enmascarado.

■ Ámbito

■ En el marco de Eurotransplant, que coordina la donación e implante de riñones trasplantados en varios países de Europa, este estudio se efectuó en el ámbito de dos organizaciones coordinadoras de trasplantes en Alemania (Baviera y Baden-Württemberg), que abarcan una población de 23,2 millones de habitantes.

■ Pacientes

■ **Donantes:** tras la confirmación de muerte cerebral, estables hemodinámicamente, con noradrenalina a dosis menor o igual de 0,4 µg/kg/min, con cifras de creatinina en el momento de la donación menores de 2 mg/dl e inferiores a 1,3 mg/dl al ingreso. Se excluyeron aquellos que precisaron agentes adrenérgicos diferentes a la noradrenalina.

■ **Receptores:** pacientes en lista de espera de trasplante renal mayores de 18 años.

■ Intervenciones

■ Los donantes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: un grupo de tratamiento que recibió dopamina a dosis de 4 µg/kg/min hasta el clampaje vascular, y un grupo control sin dopamina.

■ Variables de resultado

La variable principal de resultado es el requerimiento de más de una sesión de diálisis tras el trasplante renal y se estratificó según tiempos de isquemia fría. Como variables secundarias se analizaron las cifras de creatinina sérica durante la primera semana posterior al trasplante, y la incidencia y gravedad del rechazo agudo comprobadas mediante biopsias. El análisis de las variables de estudio se llevó a cabo según el principio de intención de tratar.

■ Tamaño de la muestra

Los cálculos se hicieron basados en los siguientes supuestos:

Reducción en el grupo de tratamiento de la necesidad de diálisis múltiples después del trasplante en un 12%, considerando una frecuencia esperada de diálisis en el grupo control del 35%.

Con estas premisas el cálculo fue de 480 receptores de trasplante renal, para alcanzar una potencia del 80% y un valor alfa de 0,05 con una comparación bilateral.

■ Promoción

Parcialmente financiado por Novartis Farmacéutica.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Las características demográficas y clínicas de donantes y receptores eran similares en ambos grupos, así como la terapia inmunosupresora, aunque los donantes tratados con dopamina presentaron un aumento estadísticamente significativo (pero probablemente sin relevancia clínica) de la presión arterial sistólica (3,8 mmHg; $p = 0,02$) y del volumen de diuresis antes de la extracción (29 ml; $p = 0,009$). También hubo diferencia significativa entre los grupos en la administración concomitante de noradrenalina (78,4% en el grupo de tratamiento frente a 85,8% en el grupo control; $p = 0,03$). Un mayor número de injertos de los donantes tratados con dopamina fueron catalogados por los cirujanos como subóptimos (13,9% frente a 6,5%; $p = 0,01$) por arteriosclerosis.

| Variable principal | Grupo I (n = 227) | Grupo II (n = 260) |
|---------------------------|---|---------------------------|
| Alguna diálisis | 77/227 (33,9%) | 106/260 (40,8%) |
| RAR (%) (IC 95%) | 6,8% (-1,7% a 15,4%) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 30% (8%-47%) | |
| NNT (IC 95%) | NNTB 15 (NNTH 58 a ∞ NNTB 7) ^a | |
| Múltiples diálisis | 56/227 (24,7%) | 92/260 (35,4%) |
| RAR (%) (IC 95%) | 10,7% (2,6% a 18,8%) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 30% (8% a 47%) | |
| NNT (IC 95%) | NNTB 10 (6 a 38) | |

^a NNTB: número necesario para tratar para obtener un beneficio; NNTH: número necesario para tratar para ocasionar un daño; Véase nota metodológica: García López F. «Intervalo de confianza del número necesario para tratar». *Nefrología* 2006;26(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Variables secundarias

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados en cuanto a incidencia y gravedad del rechazo agudo comprobado por biopsia en los primeros 30 días posteriores al trasplante (el 20,7 en el grupo tratado con dopamina frente al 17,3% en el grupo control; $p = 0,34$). Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia del injerto (el 81,4 frente al 75,7%; $p = 0,26$) y del paciente (el 92,9 frente al 89,5%; $p = 0,33$) a los 3 años.

Efectos secundarios

Los donantes tratados con dopamina presentaron taquicardia en un 10%, hipertensión en un 3,3% o ambas, efectos reversibles que fueron reversibles tras reducir la dosis de dopamina o suspenderla.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El pretratamiento con bajas dosis de dopamina de los donantes en muerte cerebral disminuye la necesidad de diálisis múltiple tras el trasplante renal, este efecto que es más importante en los injertos sometidos a un tiempo de isquemia fría más prolongado (más de 21 horas).

■ COMENTARIOS

Se trata de un ensayo clínico con distribución aleatoria, multicéntrico, de grupos paralelos que trata de investigar si el pretratamiento de los donante en muerte cerebral con bajas dosis de dopamina mejora la función del injerto tras el trasplante renal, medida por la necesidad de diálisis múltiples de los receptores; el resultado final observado es una disminución del número de diálisis en el grupo tratado. La edad del donante, el tiempo de isquemia fría y el peso del receptor fueron también factores que se asociaron con la necesidad de múltiples diálisis.

El hecho de ser un estudio no enmascarado puede condicionar un sesgo importante en cuanto a la decisión de someter o no al paciente a diálisis después del trasplante (variable principal de resultado). No obstante, y como comentan los autores, existió una relación significativa entre la dosis de dopamina recibida por el donante y la menor necesidad de diálisis y mejor función renal a la semana (medida por aclaramiento de creatinina) en el receptor. Además, ajustando el análisis según el lugar en el que se realizó el trasplante (misma región, distinta región del mismo país, otro país) los resultados fueron similares. Ambos hechos excluyen, al menos parcialmente, los sesgos de tratamiento.

No existía un protocolo de actuación en los receptores, de tal manera que la indicación de diálisis después del trasplante renal quedaba sujeta al criterio del médico responsable del paciente, y al tratarse de un estudio multicéntrico esto podría dar lugar a una amplia variabilidad. Para evitar esa subjetividad los autores separan la necesidad de diálisis posterior al trasplante en dos grupos: pacientes que requieren una única sesión (generalmente indicada por problemas clínicos puntuales: hiperpotasemia, sobrecarga de volumen) de aquellos que requirieron más de una sesión de diálisis (mejor indicador de retraso en la función del injerto). Sin embargo, cabe la sospecha de que el artículo haya incurrido en el «sesgo de la descripción de los resultados» (v. «Nota metodológica»), al sustituir una vez analizados los resultados la variable de resultado original (la necesi-

dad de diálisis) por otra secundaria (necesidad de diálisis múltiples), con significación estadística; en el protocolo original (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00115115>) la variable de resultado principal era la necesidad de hemodiálisis.

Además, valoran la función del injerto no sólo por la necesidad de diálisis posterior al trasplante, sino por el aclaramiento de creatinina a la semana del trasplante, dato que sí es objetivo.

En cuanto a la incidencia y la gravedad del rechazo agudo en los primeros 30 días posteriores al trasplante, no se encontraron diferencias entre ambos grupos, pero al no haberse realizado biopsias de protocolo, cabe la posibilidad de que estas diferencias fueran subclínicas y hayan pasado inadvertidas.

Analizada la supervivencia global del injerto, no hubo diferencias a los 3 años entre el grupo tratado con dopamina y el grupo control; en cambio sí hubo una diferencia significativa en la supervivencia entre aquellos que requirieron múltiples diálisis respecto a los que recibieron solo una o ninguna. De modo que la dopamina, de forma indirecta, al reducir la necesidad de diálisis podría mejorar la supervivencia del injerto a largo plazo.

Finalmente, no se especifica si se modificó el tratamiento inmunosupresor en aquellos pacientes con función renal retrasada, aspecto que puede ser decisivo a la hora de analizar la supervivencia del injerto renal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El pretratamiento con dopamina a bajas dosis de los donantes en muerte cerebral disminuye la necesidad de múltiples diálisis posteriores al trasplante renal, lo que puede mejorar de forma indirecta la supervivencia del injerto. Sin embargo, no se ha demostrado aún que disminuya la necesidad de diálisis posterior al trasplante renal. Antes de recomendarlo de forma generalizada, serían necesarios ensayos enmascarados de confirmación, y con normas uniformes de actuación en cuanto a indicación de diálisis y protocolos de inmunosupresión.

■ NOTA METODOLÓGICA

El sesgo de la descripción de los resultados

El sesgo de la descripción de los resultados es la publicación selectiva de un subgrupo de las variables de resultado establecidas en el protocolo después de conocer la naturaleza de los resultados. Este sesgo se puede manifestar de diversas formas: cuando el contenido principal de la descripción de los resultados se centra en una variable de resultado secundaria en el protocolo inicial en lugar de en la variable de resultado principal (si la variable de resultado secundaria ofrece un resultado con significación estadística mientras que los resultados de la variable de resultado principal no son significativos); cuando en la publicación de los resultados del ensayo clínico se describe de modo selectivo un análisis de subgrupos, debido a sus resultados favorables; cuando se presentan los resultados del análisis por protocolo al ser favorables a la intervención y no por tratamiento asignado (intención de tratar) si este análisis no favorece a la intervención, o cuando no se describen por completo los efectos adversos de la intervención si son perjudiciales.

Hay tres tipos de descripción selectiva (sesgada) de los resultados: la descripción parcial de algunas variables de resultado y no la de todas las analizadas; la descripción selectiva de una variable de resultado (p. ej., cuando se analiza una variable en distintos momentos pero no se describen todos ellos), y la descripción incompleta de una variable de resultado (p. ej., si se habla de diferencia de medias, pero no del error estándar de la diferencia).

Este sesgo implica que la publicación de un ensayo no cuenta con fidelidad lo que contenía el protocolo, generalmente con el propósito de presentar una descripción mejorada de la intervención con respecto a lo que ocurrió en realidad. Se trata de una falta de honradez científica que puede tener consecuencias muy negativas, al sobrestimar la importancia de las intervenciones terapéuticas.

El sesgo de la descripción de los resultados es muy común en la presentación de los ensayos clínicos. Se ha visto que entre el 40 y el 62% de los ensayos modificaron, introdujeron u omitieron al menos una variable de resultado. La elevada frecuencia de este sesgo, así como de otro íntimamente relacionado con él, el sesgo de publicación (la publicación selectiva de aquellos ensayos clínicos con resultados positivos) se encuentra en el origen de la exigencia de que todos los protocolos de los ensa-

yos clínicos se registren en bases de datos de acceso público antes del comienzo del ensayo, como establecen muchas revistas médicas como requisito previo para la publicación de ensayos clínicos, o como exige también la última versión de la Declaración de Helsinki.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PloS ONE* 2008;3:e3081.
- Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010;340:c365.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal.

Tema: Pretratamiento del donante renal de cadáver.

Palabras clave: Función retrasada del injerto. Diálisis posterior al trasplante renal. Tratamiento del donante con dopamina. Trasplante renal.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).
