

## ¿Influyen la diálisis preoperatoria y la anticoagulación utilizada en la función precoz del injerto renal?

Kikic Z, Lorenz M, Sunder-Plassmann G, Schillinger M, Regele H, Gyori G, et al. Effect of hemodialysis before transplant surgery on renal allograft function—a pair of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009;88:1377-85.

Análisis crítico: **Cristina Jironda Gallegos, M.<sup>a</sup> Dolores Martínez Esteban, Mercedes Cabello-Díaz, Fernando J. García López, Domingo Hernández Marrero**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>1</sup> Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10721

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Dos ensayo clínicos aleatorizados de dos grupos paralelos y unicéntricos. Seguimiento de 12 meses.

### ■ Asignación

- Aleatorización no generada por ordenador, estratificada por edad del donante, aparentemente oculta para el investigador (sistema de sobres opacos).

### ■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

### ■ Ámbito

- Facultad de Medicina, Universidad de Viena.

### ■ Pacientes

- Pacientes adultos con enfermedad renal terminal en hemodiálisis y en lista de espera de trasplante renal de donante cadáver. Se excluyeron los trasplantes procedentes de donante a corazón parado, los pacientes en espera de trasplante de órganos combinado, los que necesitaban ultrafiltración preoperatoria por sobrecarga de volumen sintomática, los hiperinmunizados con PRA  $\geq 40\%$  y los que hubieran recibido una sesión de hemodiálisis en un tiempo  $\leq 16$  horas previas a la aleatorización.

### ■ Intervenciones

- De un total de 856 pacientes en lista de espera, 241 fueron divididos en dos grupos en función del nivel de potasio sérico pretrasplante:

1. Los pacientes con potasio sérico menor o igual a 5 mEq/l fueron aleatorizados a recibir diálisis frente a no diálisis (n = 110).
2. Los pacientes con potasio sérico mayor de 5 mEq/l eran sometidos a diálisis, y fueron aleatorizados a recibir anticoagulación durante la diálisis con heparina frente a citrato (n = 110).

En los pacientes asignados a recibir diálisis pretrasplante (n = 56), se utilizaba una membrana sintéti-

ca de polisulfona de bajo flujo. El flujo de sangre se ajustaba entre 200 y 400 ml/min y el flujo del dializado con bicarbonato a 500 ml/min. La duración de la diálisis era de 3 horas sin ultrafiltración.

Los pacientes asignados a recibir anticoagulación con heparina (n = 66) recibían un bolo inicial de 1.000 U seguido de una infusión continua de 1.000 U/h.

Los pacientes asignados a recibir anticoagulación con citrato (n = 44) recibían citrato trisódico a una dosis de 25-50 mmol/h por la línea arterial. El calcio fue suplementado mediante una infusión continua de cloruro cálcico 1/2 molar por la línea venosa. Se utilizó en este grupo un dializado sin calcio. Para mantener unos niveles de calcio libre en  $\pm 10\%$  del valor basal se ajustaba la tasa de infusión de calcio monitorizando regularmente los niveles de calcio iónico en sangre.

### ■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue la tasa de filtrado glomerular (eGFR) al quinto día postrasplante calculada mediante la ecuación abreviada de la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)<sup>1</sup>.

Para evitar potenciales sesgos de selección, en el análisis por intención de tratar se atribuyó a los pacientes que recibieron diálisis postrasplante un eGFR 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Como variables de resultado secundarias se analizaron:

- El filtrado glomerular estimado de acuerdo a la ecuación de la Clínica Mayo al quinto día: *Mayo Clinic Quadratic (MCQ) equation*<sup>1</sup>:  

$$MCQ = \exp(1,911 + 5,249/\text{creatinina s.} - 2,114/(\text{creatinina s.})^2 - 0,00686 \times \text{edad} [\text{años}] - 0,205 \text{ si mujer})$$
- La creatinina sérica (se atribuyen valores de 8 mg/dl para pacientes en hemodiálisis).
- La función retrasada del injerto (necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante).
- La función enlentecida del injerto (definida por cifra de creatinina  $>3$  mg/dl al quinto día del postoperatorio sin necesidad de diálisis).

- El rechazo del injerto mediado por células comprobado por biopsia en los primeros 3 meses.
- La disfunción aguda del injerto C4d positivo en los primeros 3 meses.
- La supervivencia del injerto censurado por la muerte al primer año.

#### ■ Tamaño de la muestra



Aplicando la prueba de la t de Student, inicialmente se calculó un tamaño muestral de 90 pacientes por ensayo para detectar una diferencia del 30% en

el eGFR a los 5 días, con un poder estadístico del 80%, un nivel de significación de 0,05 y una desviación estándar del 50%.

Considerando una tasa estimada de función retrasada del injerto entre el 20 y el 30%, se amplió el tamaño muestral a 110 pacientes para cada ensayo para usar una prueba no paramétrica, con un poder estadístico del 87%.

#### ■ Promoción

No constan promoción ni declaración de intereses de los autores.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Entre los pacientes aleatorizados a recibir diálisis frente a no diálisis, las características basales y la inmunosupresión fueron similares en ambos grupos, aunque en el grupo de tratamiento con diálisis los pacientes tenían una edad discretamente superior y la proporción de donantes de género femenino era mayor (tabla 1).

Tabla 1.

Variable principal	Ensayo I (n = 110): No HD frente a HD	Ensayo II (n = 110): Heparina frente a citrato
<b>eGFR por MDRD al quinto día postrasplante (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mediana (rango intercuartílico)</b>	<b>Grupo no HD (n = 54): 13 (5-37)</b> <b>Grupo HD (n = 56): 12 (5-36)</b>	<b>Grupo heparina (n = 66): 14 (6-38)</b> <b>Grupo citrato (n = 44): 17 (8-31)</b>
Para el cálculo de la reducción de riesgos y el NNT se empleó la tasa de función retrasada del injerto (DGF)	Grupo no HD (n = 54): 12 (22%) Grupo HD (n = 56): 15 (27%)	Grupo heparina (n = 66): 20 (30%) Grupo citrato (n = 44): 9 (21%)
RAR (%) (IC 95%)	0,05 (-0,11 a 0,21)	0,1 (-0,06 a 0,26)
RRR (%) (IC 95%)	17% (-61% a 57%)	33% (-34% a 66%)
NNT (IC 95%)	NNTB 22 (NNTH 9 a ∞ a NNTB 5) <sup>a</sup>	NNTB 11 (NNTH 16 a ∞ a NNTB 4) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>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.senefroboe.org/notas\\_metodologicas\\_publico.asp](http://www.senefroboe.org/notas_metodologicas_publico.asp), 16 de noviembre de 2006.

No se encontraron diferencias en la eGFR al quinto día, variable de resultado primaria, en el nivel de creatinina sérica al quinto día postrasplante, o en el eGFR al quinto día usando la ecuación de la Clínica Mayo. Tampoco hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la función del injerto renal al año.

Entre los pacientes aleatorizados a recibir anticoagulación con heparina frente a citrato, no se encontraron diferencias en la función precoz del injerto. Sin embargo, sí se encontró un eGFR mayor del injerto al año en pacientes que recibieron citrato (mediana 47, rango intercuartílico de 34 a 56 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> frente a una mediana de 36 y un rango intercuartílico de 26 a 47 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de heparina).

Además, se objetivó la tendencia, no estadísticamente significativa, a una menor tasa de disfunción del injerto C4d positivo en los pacientes que recibían citrato.

La tasa de complicaciones relacionadas con sangrado en la primera semana postrasplante fue similar en el grupo de citrato y en el de heparina.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La diálisis en las horas previas a la cirugía del trasplante no aumenta el riesgo del fracaso renal agudo postrasplante. Además, la anticoagulación regional con citrato no parece disminuir la lesión por isquemia-reperfusión, con lo que esta medida debería reservarse para los pacientes que requieran diálisis pretrasplante con riesgo elevado de sangrado.

## ■ COMENTARIOS

Se trata de dos ensayos clínicos, aleatorizados, abiertos, unicéntricos de dos grupos paralelos que tienen como objetivo valorar el impacto que la diálisis pretrasplante puede tener en la función precoz del injerto, así como la anticoagulación empleada en la sesión (heparina frente a citrato).

Para ello llevan a cabo dos ensayos paralelos (diálisis frente a no diálisis; anticoagulación con citrato frente a heparina).

El resultado final observado es que ni la hemodiálisis en las horas previas a la cirugía de trasplante renal ni el tipo de anticoagulación empleada durante dicha diálisis influyen en el riesgo de fracaso renal agudo postrasplante en pacientes sometidos a trasplante renal de donante cadáver.

En este sentido, los autores esgrimen una serie de argumentos en contra de la diálisis rutinaria previa a la cirugía del trasplante en pacientes normopotasémicos, y no encuentran un mayor beneficio del uso de citrato que el de disminuir el sangrado en los pacientes de riesgo.

En los pacientes sometidos a diálisis previa a la cirugía se emplearon membranas biocompatibles y no se sometieron a ultrafiltración, tratando de evitar los posibles trastornos hemodinámicos y la activación de componentes celulares y humorales de la inmunidad innata.

Este estudio tiene la ventaja de ser experimental, pues los estudios que valoraban el impacto de la diálisis previa al trasplante habían sido hasta ahora observacionales<sup>2,3</sup>.

No obstante, los mismos autores reconocen algunas limitaciones. El estudio no tiene suficiente potencia estadística como para detectar diferencias relevantes para las diferentes variables secundarias, como muestran los intervalos de confianza tan amplios. Por ejemplo, presumiendo una tasa de función retrasada del injerto del 30%, el tamaño muestral mínimo requerido para detectar una diferencia del 10% con un poder estadístico del 80% y una  $p = 0,05$ , debería haber sido de 680 pacientes para cada uno de los dos ensayos en lugar de 110. Otra limitación obvia, a la que no encuentran explicación, es que en la aleatorización a heparina frente a citrato los tamaños muestrales difieren bastante (66 frente a 44), aunque esto no se traduce en un desequilibrio entre los dos grupos. Por último, los ensayos fueron unicéntricos, con lo que pierden valor a la hora de poder extrapolar sus resultados a otros ámbitos.

Por último, el estudio presenta algunas limitaciones importantes en relación con la inmunosupresión. Concretamente, no todos los pacientes recibieron inhibidores de la calcineurina, ni se especifican dosis o niveles de éstos, lo que pudiera haber influido en el objetivo primario y en algunas variables secundarias como el filtrado glomerular o la tasa de función renal retrasada, entre otras. Finalmente, no en todos los casos utilizaron la misma inducción. Sin embargo, los grupos fueron homogéneos con respecto a estas características.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:813-8.
2. Van Loo AA, Vanholder RC, Bernaert PR, et al. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:473.
3. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R, et al. The impact of the pretransplant renal replacement modality on outcome after cadaveric kidney transplantation: The Ghent experience. *Contrib Nephrol* 2006;150:254.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

No existen evidencias claras de que la hemodiálisis previa a la cirugía del trasplante o la anticoagulación empleada influyan en la función precoz del injerto. Por tanto, y ante la ausencia de evidencias científicas contundentes, debemos valorar individualmente cada caso en cuanto a necesidad de diálisis, tiempo de sesión, ultrafiltración, tipo de membrana y anticoagulación.

Serán necesarios más estudios prospectivos, con un mayor número de pacientes, que puedan orientarnos de manera más clara sobre si hay que evitar la diálisis preoperatoria o decantarnos por una anticoagulación concreta durante la misma.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Trasplante renal.

**Tema:** Diálisis pretrasplante renal y anticoagulación empleada durante la sesión.

**Palabras clave:** Diálisis previa a trasplante. Anticoagulación durante la diálisis con heparina o citrato. Función precoz del injerto renal. Trasplante renal.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada-débil.

**GRADO de RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://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).