

¿Mejora los resultados del trasplante renal en asistolia la perfusión ex vivo del injerto con máquina de perfusión pulsátil en hipotermia?

Zhong Z, Lan J, Ye S, Liu Z, Fan L, Zhang Y, et al. Outcome improvement for hypothermic machine perfusion versus cold storage for kidneys from cardiac death donors. *Artif Organs*. 2017;41:647-53.

Análisis crítico: Isabel Pérez Flores¹, Cristina Fernández Pérez², Ana Isabel Sánchez Fructuoso^{1*}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. UCM. Madrid

² UGC de Medicina Preventiva. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). UCM. Madrid

NefroPlus 2018;10(1):52-54

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, unicéntrico, aleatorizado, triple ciego, realizado desde julio de 2010 hasta julio de 2015. Evaluación de la evolución de injertos renales procedentes de donantes en asistolia (DCD) tipo III la primera semana postrasplante y a corto-medio plazo (1 y 3 años).

■ Asignación

- Aleatorización en proporción 1:1, de tal forma que, de cada donante, un riñón se aleatorizó a máquina de perfusión pulsátil (MP) y el contralateral, a preservación estática en frío (CS). Método de aleatorización no especificado.

■ Enmascaramiento

- Un comité científico independiente, formado por clínicos y científicos, fue el responsable del diseño, abordaje, análisis de datos y preparación del manuscrito.

■ Ámbito

- Donantes supervisados por la Cruz Roja en las provincias de Hubei y Hunan, China. Receptores del Zhongnan Hospital de la Universidad de Wuhan, China.

■ Pacientes

- Se incluyeron en el estudio 282 riñones procedentes de 141 donantes.

Criterios de inclusión

DCD tipo III, ≥ 16 años, con 2 riñones válidos para trasplante y que fueran trasplantados por el mismo equipo quirúrgico usando idéntica técnica.

Criterios de exclusión

Receptores que hubieran recibido un trasplante previo, trasplantes dobles de riñón o trasplantes combinados.

■ Intervenciones

Se llevó a cabo un análisis por protocolo. Un riñón de cada donante se asignó a MP y el contralateral, a CS.

Los parámetros de perfusión de la MP no fueron revelados al equipo de trasplante para evitar sesgos en las decisiones clínicas.

■ Variables de resultado

Variables principales

Disfunción primaria del injerto (PNF), retraso en la función inicial, definida como necesidad de diálisis en la primera semana (DGF) y como ausencia de descenso de la creatinina sérica, al menos un 10% cada día durante 3 días consecutivos (DGF funcional).

Variables secundarias

Cifras medias de creatinina sérica y volúmenes de diuresis durante la primera semana, índices de resistencia arterial por Doppler en las primeras 48 h de arteria renal principal y arterias subsegmentarias del injerto, supervivencia censurada del injerto a 1 y 3 años.

■ Tamaño muestral

- Se seleccionaron un total de 168 DCD, pero se excluyeron 27 donantes por distintos motivos (cancelación de procedimiento, riñones no válidos para trasplante, fallo técnico de la máquina, etc.). El tamaño final de la muestra fue de 141 DCD y en el artículo no se especifica que se haya realizado una estimación de este con anterioridad. El error beta de este estudio es del 0,43. Para poder obtener una potencia estadística del 80%, teniendo en cuenta la incidencia de DGF, hubiera sido necesario un número de 242 DCD.

■ Estadística

Se realizó un análisis de riñones pareados procedentes de un mismo donante. Sin embargo, aunque para el diseño se utilizó el método del emparejamiento, en el análisis final de los datos se utilizaron test para muestras independientes (t de Student y χ^2). Se describen las características basales de los receptores de los 2 grupos, sin diferencias estadísticamente significativas, pero no especifican las comorbilidades de estos ni

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

las incidencias postrasplante. En el caso del análisis de la creatinina sérica y de los volúmenes de diuresis, se utilizó un ANOVA para muestras repetidas. Hay que destacar la importancia de la diuresis residual que pudieran mantener los receptores en la evolución de los volúmenes de diuresis postrasplante, que tampoco parece estar recogido. Se realizó un estudio de supervivencia del injerto, censurado por la muerte del pa-

ciente, mediante el test de *log-rank*. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0.

■ Promoción

Estudio apoyado por un programa científico estatal (No: U1403222) y una fundación de investigación básica universitaria (No: 2042014kf0101). Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Variable principal	Grupo MP (n = 141)	Grupo CS (n = 141)	OR (IC del 95%); p
DGF (n, %)	31 (22,0)	47 (33,3)	4,537 (-); 0,033
DGF-f (n, %)	32 (22,7)	48 (34,0)	4,467 (-); 0,035
VARIABLES SECUNDARIAS			
Creatinina sérica (media)			5,165 (-); 0,024
Volúmenes de diuresis (media)			3,962 (-); 0,047
IR arteria principal (media, DE)	0,673 ± 0,063	0,793 ± 0,124	3,115 (-); < 0,001
IR arteria subsegmentaria (media, DE)	0,660 ± 0,062	0,764 ± 0,077	1,275 (-); < 0,001
Supervivencia del injerto a 1 año (%)	98	93	0,026
Supervivencia del injerto a 3 años (%)	93	82	0,036

CS: preservación estática en frío; DE: desviación estándar; DGF: diálisis en la primera semana; DGF-f: diálisis en la primera semana funcional; IC: intervalo de confianza; IR: índice de resistencia; MP: máquina de perfusión pulsátil; OR: *odds ratio*.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La MP puede reducir la incidencia de DGF en los trasplantes procedentes de DCD tipo III, lo que se relaciona con menores índices de resistencia arterial, mejoría de la función renal inicial e incremento de la supervivencia del injerto a 1 y 3 años. Plantean la hipótesis de que la MP puede mejorar la viabilidad de los injertos al contrarrestar el vasoespasmo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Uno de los principales retos de los trasplantes renales procedentes de DCD consiste en disminuir la mayor incidencia de PNF y DGF que presentan estos riñones frente a los de donantes en muerte encefálica. Por eso es tan importante en estos injertos optimizar su preservación. Varios estudios han evaluado el impacto de la MP en la evolución del trasplante, con resultados controvertidos.

Este ensayo clínico tiene importantes limitaciones. Evalúa riñones pareados, pero no utiliza los test estadísticos adecuados y, además, pueden existir sesgos de selección relacionados con el receptor que no se han tenido en cuenta. Aunque detalla en una tabla las características basales de los receptores, no menciona el grado de comorbilidad de los pacientes, las calcificaciones vasculares y otros datos tan importantes en la evolución del injerto como la incidencia de rechazo agudo, los niveles séricos de inhibidores de la calcineurina, la estabilidad hemodinámica del receptor en la primera semana, etc. El hecho de que no se recojan estos datos y se apliquen test multivariados en caso de que existan diferencias (altamente probable, porque es muy difícil aparear todas estas variables) nos lleva a pensar en la existencia de posibles sesgos y que los resultados no puedan ser concluyentes. Además, hay que resaltar la

existencia de diferencias, en el límite de la significación, en los tiempos de isquemia a favor del grupo de MP (isquemia fría: 10,3 frente a 11,8 h, $p = 0,062$; isquemia caliente: 52 frente a 55 min, $p = 0,074$), que deberían tenerse en cuenta a la hora del análisis, porque son una de las variables reconocidas de mayor impacto en los resultados. Otro dato que también llama la atención es la ausencia de PNF, cuya incidencia no suele ser muy elevada según los datos descritos en la bibliografía, pero esta siempre oscila entre un 3-10%¹, con lo que este estudio no puede sacar conclusiones con respecto a esta variable principal del resultado. Tampoco se dispone de datos de función renal a partir de la primera semana, con lo que no podemos analizar si realmente influye en esta después de este período.

En una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos reciente, se ha descrito que el uso de MP en riñones procedentes de DCD disminuye la incidencia de DGF (riesgo relativo: 0,75; intervalo de confianza del 95%, 0,61-0,92), pero no tiene ningún impacto en la PNF ni supone una mejoría de la supervivencia del injerto². Estas conclusiones apoyan los datos publicados por equipos con amplia experiencia en DCD, que afirman que la presencia de DGF en este tipo de riñones no tiene un efecto deletéreo directo sobre la función renal a medio y largo plazo, como ocurre en los de muerte encefálica¹. En esta misma línea, un ensayo clínico aleatorizado internacional sobre la MP publicado recientemente afirma que esta disminuye la incidencia de DGF en todo tipo de donantes, sobre todo en el grupo de menor tiempo de isquemia fría, pero no consigue demostrar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto³.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio no es concluyente para poder apoyar el uso de MP para la preservación de riñones procedentes de DCD. Serían necesarios estudios de coste-efectividad para generalizar su uso, dado que los beneficios referidos en los estudios mejor diseñados publicados en la bibliografía son mínimos y con escaso impacto en la supervivencia y función renal a medio-largo plazo.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Máquina de perfusión pulsátil y trasplante renal de donantes en asistolia

Subespecialidad: Trasplante renal

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Donación en asistolia tipo III. Trasplante renal. Retraso en la función inicial del injerto. Máquina de perfusión pulsátil

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Fructuoso AI, Marqués M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Pérez-Contín MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med.* 2006;145:157-64.
2. Martínez Arcos L, Fabuel Alcañiz JJ, Gómez Dos Santos V, Burgos Revilla FJ. Functional results of renal preservation in hypothermic pulsatile machine perfusion versus cold preservation: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Transplant Proceed.* 2018;50:24-32.
3. Kox J, Moers C, Monbaliu D, Strelniec A, Treckmann J, Jochmans I, et al. The benefits of hypothermic machine preservation and short cold ischemia times in deceased donor kidneys. *Transplantation.* 2018. DOI: 10.1097/TP.0000000000002188. [Epub ahead of print].