

# ¿Aporta beneficios la máquina de perfusión hipotérmica frente a la conservación en frío en la incidencia de función renal retrasada del injerto tras el trasplante renal de cadáver?

Moers C, Smits JM, Maathuis MHJ, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7-19.

Análisis crítico: Alfonso Muriel<sup>1</sup>, Verónica López<sup>2</sup>, Javier Zamora Romero<sup>1</sup>, Cristina Gutiérrez<sup>2</sup>, Víctor Abraira Santos<sup>1</sup>, Domingo Hernández Marrero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. CIBER de Epidemiología y Salud Pública. (CIBERESP)

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado. Seguimiento durante 12 meses para la supervivencia del órgano.

## ■ Asignación

- Aleatoria por bloques permutados dentro de las regiones, con lista separada para cada región que entra en el ensayo. Se podía cambiar la distribución aleatoria sólo en el grupo asignado a la máquina si el parche aórtico resultaba demasiado pequeño o si el paciente tenía demasiadas arterias renales para una buena conexión a la máquina de perfusión.

## ■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

## ■ Ámbito

- Eurotransplant: específicamente Holanda, Bélgica y la región del Rin del Norte-Westfalia.

## ■ Pacientes

- Los pares de riñones sólo se incluyeron si ambos riñones fueron realmente trasplantados como trasplantes de riñón único en dos destinatarios diferen-

tes, y ambos destinatarios sobrevivieron al menos una semana tras el trasplante.

## ■ Intervenciones

- Se utilizó el dispositivo LifePort® Kidney Transporter (Organ Recovery Systems) para la máquina de perfusión frente a la solución de preservación en hielo.

## ■ Variables de resultado

Principal: incidencia de la función retrasada del injerto (FRI), definida como la necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante.  
Secundarias: creatinina sérica y duración de la función del órgano retardada, supervivencia del injerto al año.

## ■ Tamaño muestral

- Los cálculos se basaron en los siguientes supuestos: reducción en la función retrasada del injerto de, al menos, un 10%, basada en una presumible incidencia del 35% en los pacientes con solución fría; con estas premisas el cálculo sería de 300 parejas de riñones.

## ■ Promoción

Organ Recovery Systems. Los autores hacen declaración explícita de intereses en relación con el estudio.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a características basales relevantes.

Variable principal	Grupo I (n = 336)	Grupo II (n = 336)
Variable principal 1	69/336	89/336
RAR (%) (IC 95%)	5,95% (-0,44% a 12,35%)	
RRR (%) (IC 95%)	22,47% (-1,68% a 46,62%)	
NNT (IC 95%)	17( 8 a -22,5)	
Variable principal corregida	Odds ratio ajustado 0,57(0,36 a 0,88)	

RAR: reducción relativa del riesgo; IC: intervalo de confianza; RRR: reducción relativa del riesgo; NNT: número necesario para tratar.

**Variables secundarias**

La incidencia de función retrasada del injerto funcional (definida por la ausencia de descenso de la creatinina al menos un 10% durante 3 días consecutivos en la primera semana postrasplante) fue menor en el grupo de la máquina de perfusión hipotérmica (22,9 vs. 30,1%,  $p = 0,03$ ). En aquellos pacientes que presentaron función retrasada del injerto, la duración fue menor en el grupo de la máquina (10 vs. 13 días,  $p = 0,04$ ). Asimismo, la supervivencia global del injerto al año fue mayor en este grupo (94 vs. 90%,  $p = 0,04$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las demás variables secundarias.

**Efectos secundarios**

En general, la proporción de efectos secundarios fue similar en ambos grupos.

**■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

La preservación del órgano con la máquina de perfusión hipotérmica se asocia a un significativo descenso del riesgo de desarrollar función retrasada del injerto renal. Adicionalmente, esto mejora la supervivencia del injerto en el primer año postrasplante.

**■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES**

La función renal retrasada del injerto representa una frecuente (30%) y seria complicación tras el trasplante renal que puede empeorar la evolución de esos enfermos (más rechazos, peor función renal y supervivencia, etc.). No se sabe con claridad si la preservación en frío de los injertos o mediante la máquina de perfusión puede minimizar esta complicación. Este ensayo clínico aleatorizado, no enmascarado, muestra que la preservación de los injertos con la máquina de perfusión hipotérmica en el trasplante renal con donante de cadáver se asocia a una menor incidencia de función retrasada del injerto y a una mayor supervivencia al año al compararlos con aquellos injertos conservados en solución fría.

El hecho de ser un estudio no enmascarado puede condicionar un sesgo importante dado que el investigador sabe *a priori* qué injertos se preservaron con la máquina de perfusión. Indudablemente, esto puede influir en su decisión de someter o no a hemodiálisis (un tratamiento que representa el criterio principal de valoración del estudio) a esos pacientes y en qué momento hacerlo.

Los pares de riñones sólo se incluyeron si ambos riñones fueron realmente trasplantados como trasplantes de riñón único en dos destinatarios diferentes, y ambos destinatarios sobrevivieron al menos una semana tras el trasplante. Esto también pudiera representar un sesgo del estudio.

Se podía cambiar la aleatorización sólo en el grupo asignado a la máquina si el parche aórtico resultaba demasiado pequeño o si el paciente tenía demasiadas arterias renales para una buena conexión a la máquina de perfusión. Este cambio se hizo en 25 donantes (4,6%); por lo tanto, es posible que, en éstos, los mejores injertos se asignaran al grupo de la máquina de perfusión.

Por último, no se especifica el tratamiento inmunosupresor recibido en ambos grupos de pacientes, ni si se modificó el tratamiento inmunosupresor en aquellos enfermos con función renal retrasada. Este aspecto puede también ser decisivo a la hora de analizar las complicaciones y la supervivencia del injerto renal.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Shah A, Milgrom D, Mangus R. Comparison of pulsatile perfusion and cold storage for paired kidney allografts. *Transplantation* 2008;86:1006-9.
2. Opelz G, Bernd D. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007;83:247-53.

**■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES**

Similar a la de los autores.

**■ CLASIFICACIÓN**

**Subespecialidad:** Trasplante.

**Tema:** Presentación del injerto.

**Palabras clave:** Función retrasada del injerto. Máquina de perfusión hipotérmica. Supervivencia del injerto. Ensayo clínico aleatorizado. Trasplante renal de cadáver.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1b.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

**NOTA METODOLÓGICA****ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE MEDIDAS REPETIDAS**

Análisis crítico: Alfonso Muriel, Verónica López, Javier Zamora, Cristina Gutiérrez, Víctor Abraira, Domingo Hernández

En muchas situaciones clínicas no se cumple la asunción de independencia en las observaciones que los métodos estadísticos exigen. Ejemplos de estas situaciones serían:

- La asignación aleatoria por *clusters*, grupos o conglomerados (médico, clínica, hospital, etc.) distribuye los tratamientos según una estructura superior, pero la unidad de análisis siguen siendo los pacientes.
- La utilización de unidades de análisis distintas a la del paciente pero que forman parte del mismo paciente. En nefrología se podría estudiar el efecto de un cierto tratamiento en la función de cada uno de los riñones.
- El estudio de determinaciones clínicas repetidas en el tiempo para el mismo paciente (p. ej., se miden los niveles de creatinina en diversos tiempos tras un fracaso renal).
- El mismo paciente aparece varias veces en el estudio. En trasplante renal es habitual que si un paciente rechaza un órgano, se le implante uno nuevo y el paciente sea contabilizado dos veces.
- En los estudios de variables tiempo a un evento, en algunas situaciones el evento puede ser repetido (p. ej., episodios de rechazo agudo, infección).

Si en estas situaciones se realiza el análisis estadístico con los métodos convencionales, las estimaciones de los errores típicos, que se utilizan tanto para la construcción de los intervalos de confianza como contraste de hipótesis, son erróneas. Los errores típicos obtenidos suelen ser más pequeños de lo que sería en la realidad, si la correlación entre las observaciones es directa, que es lo habitual. Esta situación implicaría efectos estadísticamente significativos de manera errónea, en otras palabras, falsos positivos a favor del investigador.

Existen métodos estadísticos avanzados que permiten contemplar estas situaciones, aunque no han sido utilizados frecuentemente debido a su desconocimiento o porque no estaban disponibles en paquetes estadísticos convencionales. Entre las alternativas de análisis figuran los modelos lineales generalizados (GLM) con efectos fijos o aleatorios, los modelos GEE en los que la distribución de la variable respuesta es modelada como función de las covariables, asumiendo un modelo lineal generalizado y la correlación entre observaciones es incorporada para obtener estimaciones más fiables de los parámetros de regresión. En análisis de supervivencia, los llamados modelos de fragilidad (*frailty models*), en el sentido que hay un grupo de individuos más «frágiles» que otros que hacen que el evento se observe en ellos con una mayor probabilidad.

Actualmente la mayoría de estos modelos se encuentran implementados en los paquetes estadísticos habituales en investigación biomédica (SPSS, Stata, SAS, ®).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Altman D, Bland JM. Statistics Notes: Units of analysis. *BMJ* 1997;314:1874.
2. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models. *Biometrika* 1986;73:13-22.
3. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models* (2.ª ed.). Londres: Chapman and Hall; 1989.
4. Sauerland S, Lefering R, Bayer-Sandow T, Bruser P, Neugebauer EAM. Fingers, Hands or Patients? the Concept of Independent Observations. *J Hand Surg Eur* 2003;28:102-5.