

Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en los trasplantes de órganos sólidos

Safety and effectiveness of
perfusion machine in solid
organ transplantation.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en los trasplantes de órganos sólidos

Safety and effectiveness of
perfusion machine in solid
organ transplantation.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Lorusso, Nicola

Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en los trasplantes de órganos sólidos. Nicola Lorusso, Aurora Llanos Méndez, Antonio Romero Tabares. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2016

110 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-15600-89-3

1. Trasplante de órganos. 2. Perfusión / Instrumentación
I. Llanos Méndez, Aurora II. Romero Tabares, Antonio III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Nicola Lorusso, Aurora Llanos-Méndez, Antonio Romero-Tabares.

Este documento ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el marco del plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-89-3

NIPO: 680-17-077-3

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en los trasplantes de órganos sólidos

Safety and effectiveness of
perfusion machine in solid
organ transplantation.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Nicola Lorusso. Médico Interno Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla). Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación y elaboración del manuscrito.

Dra. Aurora Llanos Méndez. Doctora en Medicina Preventiva y Salud Pública. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, documentación y elaboración del manuscrito.

Dr. Antonio Romero Tabares. Doctor en Medicina y Cirugía. Servicio Andaluz de Salud. Planificación y diseño de la investigación y documentación.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Ángel Ruiz Arraz, Coordinador de Trasplantes, Hospital Clinic (Barcelona) y del Dr. D. Ángel Salvatierra Velázquez, Jefe de Servicio de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	11
Lista de abreviaturas	13
Puntos clave	15
Key points.....	17
Descripción de la tecnología.....	19
Características clínicas	35
Justificación.....	39
Objetivos	40
Metodología	41
Resultados.....	45
Aspectos económicos.....	79
Discusión.....	85
Referencias.....	89
Anexos.....	97

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Principales características de las máquinas de perfusión actualmente disponibles	20
Tabla 2. Perfusión pulsátil <i>versus</i> continua	22
Tabla 3. Composición de las soluciones de perfusión.....	24
Tabla 4. Principales características de las máquinas de perfusión para la preservación de pulmones.....	31
Tabla 5. Trasplantes renales realizados por centros españoles en los que se dispone de máquina de perfusión pulsátil (año 2013).....	33
Tabla 6. Principales diferencias entre la preservación estática hipotérmica y las máquinas de perfusión.....	34
Tabla 7. Descripción del informe de evaluación de tecnologías	46
Tabla 8. Descripción de las revisiones sistemáticas	51
Tabla 9. Nivel de evidencia de las revisiones sistemáticas según la escala SIGN.....	54
Tabla 10. Principales resultados de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas incluidas.....	57
Tabla 11. Análisis de subgrupos de los metaanálisis.....	57
Tabla 12. Descripción de los artículos cohorte sobre máquinas de preservación de riñón.....	65
Tabla 13. Principales resultados de los artículos de cohortes sobre máquinas de preservación de riñón.....	70
Tabla 14. Descripción de los artículos cuasi-experimentales sobre máquinas de preservación de pulmón.....	76
Tabla 15. Principales resultados de los artículos cuasi-experimentales sobre máquinas de preservación de pulmón.....	77
Tabla 16. Coste de las máquinas de perfusión actualmente disponibles ..	79
Tabla 17. Resultados del estudio de Gómez <i>et al.</i>	83
Tabla 18. Resultados del estudio de Groen <i>et al.</i>	84

Lista de abreviaturas

AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
AH	Arteria hepática
ALG	Globulina antilinfocitos
AMSTAR	<i>A measurement tool to assess the methodology quality of systematic reviews</i>
ATP	Adenosin trifosfato
AUD	Dólar australiano
AUnETS	Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
Avalia-t	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
AZA	Azatioprina
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMV	Citomegalovirus
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CsA	Ciclosporina
CTS	<i>Cardiac Transport System</i>
DCE	Donante criterios expandidos
DMA	Donante muerte paro cardiaco o en asistolia
DMC	Donante muerte cerebral
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECRI	<i>The Emergency Care Research Institute</i>
EuroC	Solución Eurocollins
Enroscan	<i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FRI	Función retardada del injerto
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTAIS	<i>Institute's Health Technology Assessment Information Service</i>
HTC	Solución histidina-triptófano-cetoglutarato
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal

INAHTA	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías
IRR	Índice resistivo renal
M	Mortalidad del paciente
MMF	Micofenolato sódico
MP	Máquina de perfusión
MPN	Máquina de perfusión normotérmica
ND	Datos no disponibles
NE	Nivel de evidencia
NFI	No función inicial del injerto
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OCS	<i>Organ Care System</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONT	Organización Nacional de Transplantes
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEEP	Presión positiva de expiración final
PEH	Preservación estática hipotérmica
PI	Perdida del injerto
PMP	Por millón de población
PMS	<i>Propensity Matching Score</i>
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión sistemática
SCS	<i>Static cold storage</i>
SI	Supervivencia del injerto
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SP	Supervivencia del paciente
Tac	Tacrolimus
TIC	Tiempo de isquemia caliente
TIF	Tiempo de isquemia fría
USD	Dólar americano
UW	Solución de la Universidad de Wisconsin
VHC	Virus de la hepatitis C
VP	Vena porta
XPS	<i>XVIVO Perfusion System</i>

Puntos clave

- **Antecedentes:** las máquinas de perfusión (MP) *ex situ* son dispositivos extracorpóreos diseñados para optimizar la evaluación, preservación y recuperación de órganos destinados a trasplante.
- **Objetivos:** el objetivo de esta revisión sistemática fue establecer la efectividad y seguridad de las MP, en comparación con la preservación estática hipotérmica convencional (PEH) en términos de mortalidad, parámetros funcionales del injerto y supervivencia del injerto.
- **Fuentes de datos:** se consultaron las bases de datos referenciales MedLine, EMBASE y *Web of Science* (1996-octubre de 2014). También se buscó en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination*, en la *Cochrane Library*, en el *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), además de otras fuentes de información.
- **Criterios de selección:** se seleccionaron estudios con grupo control en los que se realizara la preservación de órganos sólidos destinados al trasplante en humanos con MP *ex situ* en comparación con la PEH.
- **Extracción y síntesis de la información:** la extracción de la información procedente de los artículos seleccionados y la evaluación de la calidad fueron realizadas por dos revisores. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane, y el nivel de evidencia según SIGN. Se realizó una síntesis cualitativa de los resultados.
- **Resultados:** de las 282 referencias bibliográficas recuperadas se seleccionaron 18: 15 estudiaron las MP en riñón (incluyendo 6 revisiones sistemáticas) y 3 en pulmón. En relación a la preservación de riñones, las revisiones sistemáticas no encontraron mejoras significativas en la utilización de las MP en ninguno de los parámetros estudiados salvo en la función renal retardada (nivel de evidencia 1-), significativa en todos los metaánalisis, y la supervivencia del injerto al año, esta vez sólo en un estudio dirigido a población de donantes con criterios expandidos (nivel de evidencia 1+). Los resultados de los estudios originales fueron acordes a los resultados de los metaánalisis. En relación a la preservación de pulmón, no hubo diferencias estadísticas en la no función inicial del injerto a las 72 horas tras el trasplante,

ni en la mortalidad a los 30 días y al año. No se detectó ningún efecto adverso grave en relación a la preservación de riñón y de pulmón con la MP.

- **Limitaciones:** de las 6 revisiones sistemáticas seleccionadas solo 2 fueron valoradas como de alta calidad, asignándole un nivel de evidencia 1+. No obstante, el nivel de evidencia pudo variar en función de cada resultado debido a la diferente calidad de los trabajos originales contenidos en ellas. Los estudios originales sobre preservación de riñón fueron de moderada y baja calidad. En cuanto a la preservación de pulmón, estuvo basada en estudios de tipo cuasi-experimental, cuyas limitaciones metodológicas fueron la falta de homogeneidad entre los grupos, el pequeño tamaño muestral y el corto periodo de seguimiento post-trasplante.
- **Conclusiones:** los resultados de los artículos incluidos sugieren que la MP para la preservación renal no presenta mejoras significativas en ninguno de los parámetros estudiados salvo en la función renal retardada (nivel de evidencia 1-). En relación a la preservación con MP normotérmicas para pulmones, limitada evidencia mostró que no hubo mejoras significativas en la efectividad con respecto al método convencional. En general, la intervención se consideró una práctica segura.

Key points

- **Introduction:** ex situ machine perfusion (MP) is an extracorporeal device designed to optimize the evaluation, preservation and recovery of organs for transplantation.
- **Objectives:** the objective of this systematic review was to establish the effectiveness and safety of the MP, compared with static cold storage (SCS), in terms of mortality, graft functional parameters and graft survival.
- **Data sources:** Medline, EMBASE and Web of Science were consulted (1996-October 2014). We also searched in the database of the Centre for Reviews and Dissemination, the Cochrane Library, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan) in addition to other information sources.
- **Selection criteria:** preservation of solid organs for transplantation with ex situ MP in humans studies compared with SCS, and type of study with control group were selected.
- **Data collection and synthesis methods:** the data collection from the selected articles and quality assessment were undertaken by two reviewers. For the assessment of risk of bias in setting quality of original articles, the criteria recommended by the Cochrane Collaboration and the level of evidence according to SIGN were followed. A qualitative synthesis of the results was performed.
- **Results:** 18 trials were included from 282 recovered: 15 studied MP in kidney (including 6 systematic reviews) and 3 in lung. In relation to kidney preservation, systematic reviews no found significant improvements in the use of MP in any of the included functional parameters except delayed graft function (level of evidence 1-), that was significant in all meta-analysis, and 1-year graft survival in the expanded criteria donors, only in one review (level of evidence 1+). The results of the original studies were in line with the results of the meta-analysis. In relation to lung preservation, there were no statistical differences in primary no function at 72 hours after transplantation, neither 30 days nor one

year mortality. No serious adverse effect in relation to the preservation of kidney and lung was detected.

- **Limitations:** only 2 of 6 systematic reviews were considered high quality, (level of evidence 1+). However, level of evidence could change depending on the selected original articles on every outcome. The original studies on kidney preservation were considered moderate and low quality. Evidence of the effectiveness of lung MP was based on quasi-experimental studies, whose methodological limitations were the lack of homogeneity between groups, the small sample size and short post-transplantation follow-up.
- **Conclusions:** data from the included studies suggest that kidneys MP did not show significant improvement in parameters studied except delayed graft function (level of evidence 1-). Limited evidence on transplantation of lungs preserved with the normothermic system indicated no significant improvements in effectiveness compared with patients receiving conventionally preserved lungs. These methods were safe in general.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Máquinas de perfusión *ex situ* El nombre de las máquinas de perfusión (MP) puede componerse de algunas o todas las diferentes características que definen la tecnología según:

- Tipo de órgano preservado (sólido, riñón, pulmón, hígado, corazón, etc.).
- Tipo de descripción del aparato (máquina, sistema, dispositivo, método).
- Función *ex situ* (preservación, perfusión, cuidado, conservación, almacenamiento, transporte).
- Temperatura alcanzada (hipotérmica y normotérmica).
- Tipo de flujo de perfusión (pulsátil o continuo).
- Mecanismo de oxigenación, si lo tuviese (oxigenada).

En el mercado se encuentran bajo diferentes nombres comerciales (Tabla 1).

Tabla 1. Principales características de las máquinas de perfusión actualmente disponibles

Nombre comercial	Tipo Perfusión	Marcado CE	Autorización FDA	Fabricante
Riñón				
LifePort® Kidney Transporter	Hipotérmica	2004	2003	<i>Organ Recovery System</i>
RM3® Kidney Preservation System	Hipotérmica	2004	2004	<i>Water Medical System</i>
Waves® Kidney Preservation System	Hipotérmica oxigenada	Sí	2012	<i>Water Medical System</i>
Kidney Assist	Hipotérmica oxigenada	2009	ND	<i>Organ Assist</i>
Airdrive®	Hipotérmica oxigenada	Sí	En curso	<i>Portable Organ Perfusion</i>
Hígado				
Level Assist	Normotérmica oxigenada	2011	ND	<i>Organ Assist</i>
Metra normothermic Perfusion®	Normotérmica	En curso	ND	<i>OrganOX</i>
LifePort® Liver Transporter	Normotérmica	ND	En curso	<i>Organ Recovery System</i>
Airdrive®	Hipotérmica oxigenada	Sí	ND	<i>Portable Organ Perfusion</i>
Pulmón				
Lung Assist	Normotérmica oxigenada	2010	ND	<i>Organ Assist</i>
OCS® Lung	Normotérmica oxigenada	2010	No	<i>TransMedics</i>
Vivoline® LS1	Normotérmica oxigenada	2010	No	<i>Vivoline Medical</i>
XPS® Lung	Normotérmica oxigenada	2014	2014	<i>XVIVO Perfusion</i>
Corazón				
LifeCradle®	Hipotérmica oxigenada	Sí	No	<i>Organ Transport System</i>
OCS® Heart	Normotérmica oxigenada	2006	No	<i>TransMedics</i>
Sherpa Perfusion® CTS	Hipotérmica oxigenada	No	2013	<i>Paragonix</i>

CTS: Cardiac Transport System; ND: No disponible. OCS: Organ Care System; XPS: XVIVO Perfusion System.

Descripción de la tecnología

Las MP son dispositivos extracorpóreos diseñados para optimizar la evaluación, preservación y recuperación de órganos para trasplante. Su finalidad es el mantenimiento de las actividades metabólicas celulares del órgano, mediante la generación de un flujo vascular homogéneo en el interior del órgano, con soluciones especiales de perfusión¹.

Se presentan como estructuras pre-ensambladas que pueden ser:

- Compactas (rectangulares u ovaladas): cerradas herméticamente y de dimensiones reducidas que incluyen en su interior un compartimento, generalmente monouso, para la inserción del órgano, destinado al transporte, esencialmente riñón, y presentan exteriormente una pantalla de visualización de datos, con o sin teclado añadido para la regulación paramétrica (dependiendo del tipo de pantalla, táctil o no táctil).
- Carros con ruedas: son de dimensiones mayores en comparación con las anteriores. En la parte superior y externa presentan un compartimento para alojar el órgano (suele ser estéril y monouso) y una o más pantallas de visualización de datos con su correspondiente teclado (o pantallas táctiles), si procediera, para la regulación paramétrica.

Las MP comparten una serie de características comunes y otras que varían en función de la temperatura de alcance que puede oscilar entre 4 – 10 °C (perfusión hipotérmica) y 25 – 37 °C (perfusión normotérmica) del órgano preservado^{2,3}.

Características comunes de las máquinas de perfusión

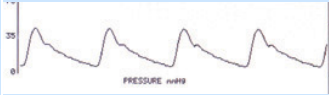
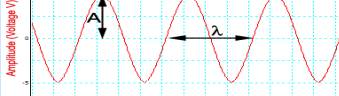
Los dispositivos de preservación mediante perfusión poseen una serie de piezas y factores comunes:

- Bomba de circulación de la solución de perfusión.
- Solución de preservación y reservorio.
- Sistema de refrigeración o de mantenimiento de la temperatura fisiológica (termocambiadores).
- Oxigenador (optativo).
- Sistema de control de los parámetros hemodinámicos y de temperatura.
- Transporte (portátil o no portátil).

Bomba de circulación de la solución de perfusión

La bomba de perfusión es un dispositivo diseñado para liberar e inyectar cantidades establecidas de una solución, en un periodo de tiempo determinado y/o una velocidad de flujo fija y precisa⁴. De esta manera en el dispositivo, a través de una serie de conductos, se establece un flujo vascular

controlado de forma continua o pulsátil. El flujo pulsátil produce una onda de pulso cuya morfología varía dependiendo del sistema y de la presión, del volumen de eyección y de la frecuencia de pulso. En el segundo caso, el flujo es continuo y directamente proporcional a la presión de perfusión (Tabla 2).

Tabla 2. Perfusión pulsátil versus continua		
Características	Pulsátil	Continua
Bomba	Pulsátil	Bomba de rodillo
Onda de presión	Fisiológica 	Sinusoidal 
Presión	Sistólica y diastólica real, y por tanto presión arterial media real	Máxima y mínima Diastólica no real, ya que existe una presión mínima siempre. No hay una diástole completa Media de presiones
Flujo	Normalmente entre 80 – 100 para una presión sistólica de 40 mmHg	Flujo mayor para la misma presión sistólica
Resistencia	Fisiológica $RR = \frac{\text{Sistólica} + (2 \times \text{Diastólica})}{3}$ $RR = \frac{\text{Flujo}}{\text{Flujo}}$	No Fisiológica. Calculada Presión Media / Flujo
Evaluación	Si, basada en medidas fisiológicas	Basada en un cálculo

Los sistemas de bombeo utilizados en las MP suelen ser peristálticos o rotativos⁵:

- Las bombas peristálticas se basan en la compresión progresiva de un tubo elástico. Las más conocidas son las bombas de rodillos que se utilizan habitualmente en circulación extracorpórea y hemodiálisis. Su funcionamiento es sencillo, un motor eléctrico mueve un cabezal provisto de dos a más rodillos que comprimen un tubo elástico contra una carcasa rígida. Idealmente, proporcionan un flujo constante y libre de pulsaciones, sin embargo tienen el inconveniente de su gran tamaño y el alto nivel de hemólisis que producen lo que limita su utilización a unas horas.
- Las bombas rotativas basan su funcionamiento en el giro de un rotor, producen menor hemólisis que las bombas de rodillos y algunas de ellas están diseñadas para asistencias de larga duración. Son de tamaño pequeño, su funcionamiento es sencillo y se limita a controlar la velocidad de giro del rotor con un consumo de energía bajo⁶. Existen dos tipos fundamentales: axiales y centrífugas. Las bombas centrífugas son las más utilizadas y proporcionan un flujo continuo. Están constituidas por una cámara de forma más o menos cónica con un tubo de salida tangencial y un tubo de

entrada central. En el interior de esta cámara se mueve un rotor que hace que el líquido gire a gran velocidad y sea impulsada, gracias a la fuerza centrífuga, por el tubo de salida.

- Otra categoría de bombas utilizadas son las de pistón. Se trata de una bomba hidráulica de desplazamiento positivo, que desplazan líquido, mediante la creación de un desequilibrio de presiones dentro de un entorno cerrado. Este desequilibrio hace que el líquido se mueva de un lugar a otro en un intento de equilibrar la presión. El desplazamiento positivo consiste en el movimiento de un fluido causado por la disminución del volumen de una cámara. Las bombas de pistones son del tipo bombas volumétricas y se emplean para el movimiento de fluidos a alta presión o fluidos de elevadas viscosidades o densidades. Cada movimiento del pistón desaloja en cada movimiento un mismo volumen de fluido, que equivale al volumen ocupado por el pistón durante la carrera del mismo.

Soluciones de perfusión y reservorio

Cada máquina presenta un reservorio de perfusión para el depósito y almacenamiento de las soluciones de perfusión⁷. La composición de estos líquidos es un elemento importante para el mantenimiento del soporte metabólico del órgano y el tiempo de preservación del mismo. Existen diversas soluciones que difieren en su composición (agentes osmóticos activos, electrolitos, coloides, metabolitos antioxidantes y fármacos), si bien comparten los mismos objetivos: minimizar el edema celular, retrasar la destrucción celular y maximizar la función del órgano una vez restablecida la perfusión fisiológica.

En la perfusión hipotérmica, la solución de preservación más utilizada es la solución de la Universidad de Wisconsin modificada (o solución Belzer o Viaspan®)⁸. Presenta una composición electrolítica de tipo intracelular (concentración de K⁺ elevada), omite la glucosa y además, contiene impermeabilizantes no metabolizables como lactobionato y rafinosa. La solución también contiene fosfato y sulfato como tampones, adenosina como precursor para la re-síntesis de ATP y un coloide estable y efectivo para aportar presión coloidosmótica, el hidroxietil-almidón. Por último, se añaden otras sustancias con actividad antioxidante (glutatión, alopurinol) y citoprotectores (magnesio, dexametasona e insulina)⁹. En la actualidad, todavía se considera que es la solución de preservación de referencia para riñón, hígado, páncreas e intestino delgado¹⁰. La composición de las soluciones de preservación se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Composición de las soluciones de perfusión									
Composición	Función	Universidad de Wisconsin	Eurocollins®	Celsior®	Perfadex®	HTK Custodiol®	Citrato hipertónico	IGL-1	Polysol
Cationes	Prevención edema intracelular	Potasio alto Sodio bajo Magnesio	Potasio alto Sodio bajo	Potasio bajo Sodio alto Magnesio Calcio	Potasio bajo Sodio alto Magnesio Calcio	Potasio bajo Sodio bajo Magnesio Calcio	Potasio medio Sodio alto Magnesio Calcio	Potasio medio Sodio alto Magnesio	Potasio bajo Sodio alto
Buffer	Mantenimiento del pH fisiológico	Fosfato Sulfato	Fosfato Bicarbonato	Histidina	Bicarbonato Sulfato Fosfato	Histidina	Histidina	Fosfato Sulfato	Sulfato Histidina
Agentes osmóticos	Prevención edema intracelular	Hidroxietil-almidón Lactobionato Rafinosa	Glucosa	Lactobionato Manitol	Dextrano 40	Manitol	Manitol	Poliiltenglicol Lactobionato Rafinosa	Rafinosa Trehalosa
Antioxidantes	Reducción del daño oxidativo	Glutatión Alopurinol Insulina	-	Glutatión	-	-	-	Glutatión Alopurinol	Glutatión α -tocoferol
Precursore ATP (adenosina)	Restauración del metabolismo energético celular	Adenosina	-	Glutamato Histidina	-	Ketoglutarato	-	Adenosina	Adenosina
Otros componentes	-	Dexametasona	Cloro	-	Cloro	Triptófano Cloro	-	-	Vitaminas Aminoácidos
pH	-	7,4	7,3	7,3	7,4	7,2	7,2	7,4	7,4
Osmolaridad (mOsm/L)	-	320	340	360	335	310	400	320	330

ATP: adenosin trifostato.

En la perfusión normotérmica deben mantenerse presiones osmóticas y oncóticas similares a las de la sangre en condiciones fisiológicas y utilizar soluciones de tipo extra-celulares con el fin de mantener las actividades fisiológicas del órgano, aumentar el aporte de oxígeno y limitar el vasospasmo¹¹. Un ejemplo es la solución STEEN®. Originalmente desarrollada para la perfusión normotérmica de pulmones para trasplante, está actualmente indicada para la perfusión de otros órganos aislados. Contiene tanto glucosa, electrolitos y aminoácidos para mantener el metabolismo celular, como albúmina y dextrano que le confieren alto poder oncótico y capacidades de tapizado endotelial y de secuestro de tóxicos. Recientes estudios están investigando el uso de soluciones a base de glóbulos rojos y plasma, con resultados prometedores¹².

Sistema de refrigeración y de mantenimiento de la temperatura fisiológica (termocambiador)

Las MP hipotérmicas están dotadas de sistemas de refrigeración. Se trata de generadores de frío cuya única función es mantener una temperatura adecuada (alrededor de 4 °C) en el líquido de perfusión. Mientras que las MP normotérmica utilizan termocambiadores para el mantenimiento de la temperatura fisiológica, que puede asociarse a un sistema de refrigeración (*heater cooler unit*) y/o integrarse a un oxigenador de membrana. Un termocambiador de calor es una pieza de equipo construido para una eficiente transferencia de calor desde un medio a otro. Los medios de comunicación pueden estar separados por una pared sólida, de modo que nunca se mezclan, o pueden estar en contacto directo con el órgano.

Oxigenador (optativo)

A pesar de que las necesidades de energía del tejido son mínimas en condiciones de hipotermia, algunos estudios sugieren que el suministro constante de oxígeno y adenosina (precursor para la reposición del ATP) proporcionaría mayores niveles de ATP y menor estrés oxidativo y metabólico a los órganos preservados. Sin embargo, no hay consenso claro en la comunidad científica acerca de la necesidad de dicho suministro de oxígeno durante la hipotermia¹. En la perfusión normotérmica la necesidad de un oxigenador se debe al elevado y rápido consumo de oxígeno debido al funcionamiento de órgano en normotermia¹³. En ocasiones puede estar

integrado con el termocambiador por el beneficio potencial en la recuperación del órgano que podría obtenerse mediante el recalentamiento controlado del oxígeno antes de su perfusión¹⁴.

En la actualidad, la mayoría de las MP desarrolladas incluyen un dispositivo (oxigenador de membrana) que oxigena el líquido de perfusión. Los oxigenadores de membrana se pueden agrupar en tres tipos principales: de placa, espirales y de fibra hueca. Estos últimos son los modelos más modernos, que están sustituyendo a los anteriores¹¹. Se fabrican con membranas microporosas de polipropileno, constituidas por fibras capilares agrupados de forma paralela o como madejas que forman fibras huecas, capilares o membranas capilares¹⁵. Un oxigenador de membrana de fibra hueca sirve para eliminar dióxido de carbono y oxigenar la sangre u otro líquido o sustancia en una circulación sanguínea extracorpórea¹⁶.

En el oxigenador se pueden utilizar dos métodos de circulación sanguínea, perfusión interna y externa. El primer método permite que la sangre fluya hacia el interior de las membranas de fibra hueca y que el gas fluya hacia el exterior de las mismas. El segundo método, permite que la sangre fluya hacia el exterior de las membranas de fibra hueca y que el gas fluya hacia el interior de las mismas. El oxigenador de tipo perfusión externa se ha hecho más popular que el de tipo perfusión interna gracias a una mayor capacidad de transferencia de masa y un grado menor de pérdida de presión. Además, este método permite una reducción del área de la membrana necesaria para la oxigenación y la optimización de la utilización de las características dinámicas del aparato. Pueden estar integrados a un termocambiador que modula la temperatura del oxígeno en el líquido de perfusión¹⁵.

Otra técnica emergente es la persuflación (o perfusión con oxígeno gaseoso) para la preservación de los órganos. Se propone superar el inadecuado aporte de oxígeno de las MP durante la preservación de los órganos, particularmente cuando el líquido de perfusión no está saturado con oxígeno a niveles superiores de pO_2 atmosférica^{11,17}. Se está investigando su utilidad a nivel experimental y clínico en estudios pilotos, sobre todo como terapia de rescate de órganos dañados por la isquemia¹⁸. No se descarta su uso conjunto con otras MP.

Sistema de control de los parámetros hemodinámicos y de temperatura

El sistema se completa con la presencia de sensores que miden multitud de parámetros (pH, temperatura, flujos, presiones de perfusión, etc.) que

cuantifican la función del órgano en tiempo real y un sistema de control para la transducción de dicha información. Suele estar dotado de pantallas de visualización de datos, en ocasiones táctiles para facilitar la visualización y la monitorización de los parámetros medidos. No disponible en todas las MP, como las hipotérmicas destinadas al transporte de corazón.

Transporte

Las MP son equipos transportables, no obstante varían ampliamente en el tamaño dependiendo del órgano y funciones de destino. Los dispositivos de preservación para riñón suelen ser portátiles (más compactos y de dimensiones reducidas), requiriendo un mínimo de dos personas para su transporte, principalmente extrahospitalario. Los demás suelen ser carros rodados de dimensiones mayores y uso intrahospitalario o, en algunos casos, extrahospitalario.

Temperatura de alcance de las máquinas de perfusión

El fin primordial de la preservación de órganos es conseguir su perfusión óptima y su correcta oxigenación durante las dos fases del trasplante: tiempo de isquemia caliente, periodo entre el paro cardiocirculatorio y la inyección de la solución de perfusión, y tiempo de isquemia fría, periodo transcurrido en almacenamiento en frío o en perfusión automatizada hasta su trasplante en el receptor⁵.

En la perfusión hipotérmica, la bomba de perfusión inyecta una solución de preservación fría¹⁹ que permite la completa perfusión del órgano. El sistema de refrigeración generador de frío se encarga de mantener una temperatura adecuada (alrededor de 4 °C) en el líquido de perfusión. La reducción de la temperatura del órgano hasta 5 °C permite conservar el metabolismo celular un 5 % con respecto a la temperatura normal²⁰. Con ello, se consigue disminuir la demanda de oxígeno y la depleción de ATP, aunque continúa el metabolismo anaeróbico de las células, que agota las reservas de energía con la consecuente acumulación de productos metabólicos, como los derivados de la degradación del ATP²¹.

En la perfusión normotérmica el órgano es mantenido a temperatura fisiológica (37 °C) mediante un termocambiador, permitiendo un soporte metabólico completo y la posibilidad de evaluar la viabilidad del injerto antes del trasplante. De la misma forma, podría optimizarse la preservación del injerto mediante la administración de terapias farmacológicas y génicas²².

Los potenciales beneficios de esta técnica de perfusión son reducir la hipoxia, reponer los niveles de ATP y así evitar sus productos de degradación, reducir la generación de radicales libres y hacer un acondicionamiento isquémico en la fase de isquemia-reperfusión¹⁹. Este tipo de perfusión fue utilizada por primera vez para el trasplante de hígado en estudios experimentales en animales²³. Con las MP normotérmica, la perfusión de órganos se lleva a cabo a presiones fisiológicas²⁴.

Tipo de órgano preservado

Riñón

Características de las máquinas

Las MP para el transporte de riñón suelen ser de dimensiones compactas y portátiles, aunque no todas, como por ejemplo la máquina de perfusión RM3® *Kidney Preservation System*, actualmente superada por el desarrollo de un nuevo modelo de la misma casa comercial²⁵. Las que actualmente están comercializadas son de tipo hipotérmica, la más recientes oxigenadas²⁶. Se componen de dos partes: una unidad de control para la perfusión y la monitorización del riñón y un compartimiento monouso y estéril, donde se introduce el órgano para su almacenamiento refrigerado y su perfusión. El hielo se utiliza para mantener la temperatura a 4 °C durante 24 horas. De esta forma, el dispositivo consigue prolongar el tiempo de almacenamiento estático en frío del órgano²⁷.

Perfusión y control paramétrico

El circuito de perfusión y el compartimiento que contiene el órgano disponen de diferentes sistemas para mantener la temperatura a 4 °C (rodeados de hielo granizado, malla porosa al aire realizándose la refrigeración a través del líquido de preservación). El sistema de perfusión produce la perfusión renal pulsátil (60 latidos por minutos) y controlada (presión máxima recomendada de 45 mmHg) utilizando soluciones de perfusión oxigenadas en hipotermia y pantallas para monitorizar, evaluar y guardar los parámetros de perfusión como: flujo, temperatura, presión y la resistencia renal. El sistema de perfusión puede configurarse para que señale una alerta (sonora y visual) si se sobrepasan los límites seleccionados por el usuario²⁶.

Hígado

Características de las máquinas

La descripción de la máquina de perfusión para hígado que se describe a continuación se ha basado principalmente en las características técnicas del Liver Assist^{11,26,28}. El dispositivo se compone de la máquina propiamente dicha y del set fungible de perfusión.

- Máquina: es un carro rodado que permite su transporte, exclusivamente intrahospitalario. Presenta dos unidades de bomba, uno para la perfusión de la arteria hepática (AH) y otro para la perfusión de la vena porta (VP). La temperatura del órgano está controlada por un termocambiador que se conecta al conjunto de material fungible. En la parte superior de la máquina de perfusión se localiza el reservorio del líquido de perfusión. Sobre él se sitúa una bandeja flexible que sostiene y aloja el órgano.
- Set fungible de perfusión: consta de dos circuitos separados, uno para la VP y uno para la AH. Cada uno de los circuitos consiste de una bomba centrífuga para bombear el fluido de perfusión y de un oxigenador con termocambiador integrado, que regula la temperatura del circuito y del órgano. La perfusión puede realizarse a 10 °C (MP hipotérmicas) hasta 37 °C (MP normotérmicas). Los dos sistemas están conectados a la parte superior de la máquina (reservorio y órgano). El líquido de perfusión es drenado fuera del órgano en el reservorio y se bombea a cualquiera de los dos circuitos (VP y AH).

Perfusión y control paramétrico

Los sensores de temperatura, de flujo y de presión controlan los parámetros de perfusión durante el procedimiento de preservación. Debido a que la resistencia vascular del hígado depende de la temperatura alcanzada, la máquina de perfusión regula y adapta la presión de perfusión a la temperatura medida en la cánula de perfusión. Además, tiene dos sistemas de bombeo debido a que la AH se utiliza con flujo pulsátil y a presiones más elevadas, mientras que la VP se utiliza con flujo no pulsátil y a bajas presiones. La bomba de la VP opera a presiones de máximo 16 mmHg y a un flujo máximo de 2 litros/minuto, mientras que la bomba de la AH opera a presiones de máximo 100 mmHg y a un flujo máximo de 1 litro/minuto.

Pulmón

Características de las máquinas

Recientes avances en la preservación pulmonar han permitido el desarrollo de diferentes MP normotérmicas que pueden utilizarse para la preservación *in and ex situ* del órgano (Lung Assist²⁸) o, las más recientes, exclusivamente diseñadas para su uso *ex situ*, XVIVO Perfusion System (XPS® Lung)²⁹, Vivoline® LS1³⁰ y Organ Care System (OCS® Lung)³¹. De éstas, algunas pueden prestarse incluso al transporte extra-hospitalario (XPS® Lung) o ser portátil (OCS® Lung). Actualmente, los estudios realizados utilizan las MP *ex situ* fundamentalmente para el reacondicionamiento del órgano tras su transporte y almacenamiento convencional con hielo. El sistema de perfusión pulmonar consiste en la máquina propiamente dicha y un set de perfusión fungible.

- Máquina: alberga todos los elementos del sistema, incluyendo un oxigenador y una bomba que se utiliza para mantener el flujo al pulmón. La unidad de bombeo para perfundir los pulmones se realiza mediante una solución específica y una unidad de termorregulación para controlar la temperatura, cuyo rango varía en función de cada máquina. Otras características³² se resumen en la Tabla 4.
- Set fungible: consta de un recipiente monouso y estéril diseñado para contener asépticamente el órgano durante el procedimiento y de un circuito que permite la interfaz órgano-máquina dotado de bomba de perfusión, oxigenador de membrana y termocambiador integrados, reservorio, filtro de leucocitos, depósito de drenaje y una serie de conductos y circuitos de alimentación.

Tabla 4. Principales características de las máquinas de perfusión para la preservación de pulmones

Nombre comercial	Temperatura (rango)	Tipo de bomba	Tipo de flujo	Líquido de perfusión	Bandeja soporte órgano	Monitor	Ventilador	Cilindro de gas integrado	Portátil
Lung Assist	10 – 37 °C	Centrífuga	Continuo	Datos no disponibles	No	No	No	Sí	No
OCS® Lung	32 – 37 °C	Pistón	Pulsátil	OCS Lung Solution® con concentrado de células hemáticas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Vivoline® LS1	6 – 37 °C	Rodillo	Continuo	STEEN Solution® con concentrado de células hemáticas	Sí	Sí	No	No	No
XPS® Lung	15 – 37 °C	Centrífuga	Continuo	STEEN Solution®	Sí	Sí	Sí	Sí	No

OCS: Organ Care System; XPS: XVIVO Perfusion System.

Perfusión y control paramétrico

Las máquinas utilizan un flujo pulsátil o continuo a bajas presiones y un flujo máximo que puede regularse mediante la bomba de perfusión. Para obtener datos sobre las funciones del órgano, el sistema está dotado de sensores de temperatura, de flujo y de presión que controlan los parámetros de perfusión durante el procedimiento. Una o más pantallas de visualización de datos permiten su monitorización y regulación. Durante la perfusión, los pulmones se calientan gradualmente hasta alcanzar la temperatura de 37 °C, se evalúa la viabilidad y la recuperación de los pulmones utilizando oxígeno para la oxigenación de la membrana o una mezcla de gases para la desoxigenación (CO y N), que pueden variar en los diferentes modelos de máquinas.

Corazón

Características de las máquinas

En la actualidad se ha desarrollado una máquina (*Organ Care System* – OCS Heart®³³) de perfusión cardiaca de tipo normotérmica y oxigenada. Con el OCS®, la sangre se mantiene en circulación a través del corazón, manteniendo su temperatura fisiológica. La máquina se compone de módulo de perfusión, que consiste en una cámara estéril que alberga el corazón y un conjunto de perfusión para perfundir las soluciones de preservación y proporcionar nutrientes al corazón para que mantenga su actividad.

Perfusión y control paramétrico

El OCS® mantiene el corazón latiendo, permitiendo que el órgano sea viable hasta 12 horas antes de ser trasplantado. El sistema se compone de dos catéteres insertados en el corazón para que la sangre pueda entrar y salir del corazón a través de la aorta y de la arteria pulmonar. El resto de las arterias y venas se suturan para mantener toda la sangre que fluye a través del sistema. La sangre sale del corazón a través de la arteria pulmonar y va al oxigenador. Desde allí, se bombea a través del termocambiator y vuelve al corazón a través de la aorta. La plataforma portátil utiliza pantallas de visualización de datos, que permite la monitorización de la frecuencia cardíaca, presión aórtica y otros parámetros.

Los demás dispositivos de perfusión para corazón que se citan en la Tabla 1 (Sherpa Perfusion®³⁴ CTS y Life Cradle®³⁵ CTS), están principalmente destinados al transporte y la perfusión del corazón. Sin embargo, no integran la tecnología de los demás dispositivos para el control y la monitorización de los parámetros del órgano preservado.

Estado de desarrollo de la tecnología

La *US Food and Drug Administration* (FDA)³⁶ clasifica a las MP como dispositivos clase II. En la Tabla 1, se detallan el nombre comercial, las principales características (órgano de destino, tipo de perfusión, marcado CE y autorización FDA) y fabricante de las MP^{2,25-37}.

Difusión

Los datos de la Memoria de Actividad de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)³⁸ del año 2013 indican que en España son 46 los centros autorizados que han realizado trasplante de riñón, de los cuales 6 (5 en adultos y 1 infantil) se encuentran en Andalucía. A nivel nacional, al menos 7 centros cuentan con dispositivos de perfusión para riñón. En la Tabla 5 se resume el volumen de trasplantes de cada uno de ellos y las comunidades autónomas a la que pertenecen³⁹.

Tabla 5. Trasplantes renales realizados por centros españoles en los que se dispone de máquina de perfusión pulsátil (año 2013)

Comunidad Autónoma	Hospital	Nº de trasplantes	Total trasplantes
Comunidad de Madrid	Clínico San Carlos de Madrid	57	406
	Doce de Octubre de Madrid	141	
	Ramón y Cajal de Madrid	64	
Cataluña	Clinic i Provincial de Barcelona	124	540
Comunidad Valenciana	Universitario de Alicante	68	237
Andalucía	Virgen de las Nieves de Granada	90	412

Además, algunos hospitales españoles están utilizando esta tecnología en un contexto experimental, incluso para la preservación pulmonar⁴⁰.

Tecnologías alternativas

La preservación estática hipotérmica (PEH) es actualmente el procedimiento habitual y consolidado para la preservación de órganos, debido principalmente a su simplicidad y coste en comparación con las MP que son más complejas debido a la necesidad de utilizar dispositivos especializados. El procedimiento consiste en perfundir o lavar el órgano con una solución fría, inmediatamente después de la extracción en el propio quirófano. Posteriormente se mantiene almacenado en esa misma solución u otra similar en una nevera a 4 °C para su transporte y posterior implante¹. Su facilidad de transporte permite tiempos de preservación que

en el ámbito clínico pueden alcanzar las 24 horas, aunque se debate sobre su capacidad de prevenir el deterioro de los órganos procedentes de donantes con criterios expandidos. Las principales diferencias con las máquinas de perfusión se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Principales diferencias entre la preservación estática hipotérmica y las máquinas de perfusión

Características	Preservación estática hipotérmica	Máquinas de perfusión
Solución de preservación	No está garantizado que llega a todo el órgano	Está garantizado que llega a todo el órgano Uniforme Mejora el lavado de sustancias tóxicas Mejora el efecto de la solución de preservación
Temperatura	No garantizada ni controlada Mantenida pero conocida	Garantizada Controlada, mantenida y conocida
Presión	Desconocida Constante	Conocida Controlada y variable
Cambios macroscópicos	No detectables	Detectables
Aspecto del efluente renal	No detectable	Observable
Vasoconstricción hipotérmica	Inicial Constante	Inicial Modificable
Administración de fármacos	No	Posible
Biopsia	No es posible	La biopsia puede ser repetida según el dispositivo
Evaluación	No	Variables de perfusión (IRR, Flujo) Dinámica
Recursos	No	Personal entrenado Requiere tiempo Recursos materiales

Características clínicas

Tipo de tecnología

Dispositivo

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario (para el transporte del órgano cuando proceda)

Indicaciones

Las MP están actualmente indicadas para transportar, evaluar, restaurar y optimizar la preservación de cualquier órgano sólido destinado a trasplante, antes de su implante. Actualmente existen máquinas de preservación *ex situ* para riñón, corazón, hígado y pulmón.

En las últimas décadas, el trasplante de órgano se ha convertido en el tratamiento terapéutico con mejor relación coste-efectividad para la insuficiencia renal en fase terminal y el único disponible para la insuficiencia en fase terminal de órganos como hígado, pulmón y corazón. A nivel mundial, el creciente número de enfermos en lista de espera, el aumento del número de trasplantes y la crónica situación de escasez de órganos impulsaron la ampliación de los criterios de selección de donantes de órganos sólidos, marcando el comienzo de una nueva clase de donantes de órganos denominados "marginales", o también conocidos como donantes con "criterios expandidos"⁴¹. Es por ello que hoy día, no proceden exclusivamente de donantes en muerte cerebral, permitiéndose la utilización de órganos procedentes de donantes de muerte cardiaca o en asistolia, clásicamente restringido a trasplante de riñón⁴². La clasificación de estos últimos, se estableció en Maastricht a mitad de los años noventa⁴³ y los agrupa en 4 diferentes tipos⁴⁴:

- Tipos I y II: donación en asistolia no contralada porque la muerte sobreviene habitualmente en ausencia de un médico que la presencie y de una forma súbita o inesperada.
- Tipo III y IV: donación en asistolia contralada porque su muerte se produce bajo circunstancias vigiladas o previsibles.

Actualmente, los órganos procedentes de donantes con criterios expandidos, junto a los donantes en asistolia, constituyen una de las

estrategias para ampliar el grupo de donantes de órganos⁴⁵. A pesar de que el donante marginal no se ha definido con precisión, los criterios que se utilizan para su definición son^{46,47}:

- Edades extremas (menor de 5 años y mayor de 60 años).
- Patología de base: diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal o, en casos seleccionados, incluso con enfermedades infecciosas.
- Anatomía anormal del órgano extraído.
- Función del órgano deprimida.
- Órganos con isquemia fría prolongada.

Los injertos de donantes con criterios expandidos y en asistolia son más sensibles a la isquemia y presentan peores resultados clínicos en término de disfunción primaria y función retardada¹. Asimismo, se asocian con una mayor frecuencia de rechazos agudos y una peor evolución a largo plazo. Por todo ello, podrían beneficiarse del uso de las MP y representan su principal indicación¹.

Número de pacientes

A nivel mundial se estima que se realizan aproximadamente unos 115.000 trasplantes de órganos sólidos, de los que 31.690 se llevan a cabo en la Unión Europea (ONT 2014)³⁸. España alcanza un récord histórico de 4.360 trasplantes en el año 2014, siendo líder mundial y referente en las actuales estrategias para incrementar la disponibilidad de órganos para trasplantes en la Unión Europea (Programa ACCORD). En relación a la tasa de donantes por millón de población (pmp), destaca con 36 donantes pmp, siendo actualmente el país con la tasa más alta. La Rioja y Cantabria encabezan el ranking de las comunidades con tasa de donantes superiores a 50 pmp. La donación en vivo y la donación en asistolia se consolidan como las dos vías más claras de expansión del número de donantes, siendo esta última el 11,47 % del total, involucrando a 32 hospitales españoles. Por tercer año consecutivo, más del 50 % de los donantes superan los 60 años de edad, confirmando la tendencia de envejecimiento progresivo de la población donante. Los enfermos en lista de espera para trasplante siguen creciendo alcanzando un total de 5.513 en 2013 (+1,85 % frente al 2012)³⁸.

Andalucía presenta resultados acordes con la media española en términos de tasa de donantes, siendo la tercera comunidad autónoma con el mayor número de trasplantes realizados, tras Cataluña y Comunidad de Madrid. Actualmente, los trasplantes de órganos sólidos se llevan a cabo en 6 hospitales de la comunidad: Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Macarena en Sevilla, Virgen de las Nieves de Granada, Reina Sofía

de Córdoba, Puerta del Mar de Cádiz y Regional de Málaga. Todos ellos, en conjunto, llevaron a cabo un total de 686 trasplantes, el 16 % del total nacional, respectivamente de: riñón (412), hígado (195), corazón (27), pulmón (34) y páncreas (18).

Justificación

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

En los últimos 50 años, el trasplante de órganos humanos se ha convertido en una práctica mundial asentada que proporciona un inmenso beneficio en términos de años de vida ganados y mejora de la calidad de vida para las personas receptoras. España, desde hace 22 años, es líder y referente mundial en materia de donación y trasplantes, siendo Andalucía la tercera comunidad autónoma con el mayor número absoluto de trasplantes realizados.

El uso terapéutico generalizado de este procedimiento exige calidad, efectividad y seguridad que permita garantizar un alto nivel de protección de la salud y minimizar el riesgo de las complicaciones tras el trasplante (disfunción precoz del injerto, función retardada del injerto, infecciones, rechazo agudo, supervivencia, etc.). Por ello, es necesaria una buena organización de los sistemas nacionales e internacionales de trasplante, la toma de medidas preventivas durante la obtención, transporte, preservación y utilización de los órganos, y valerse de los mejores conocimientos, tecnologías y tratamientos médicos innovadores disponibles.

En un contexto de escasez de órganos para el trasplante, las máquinas de perfusión que garanticen el funcionamiento metabólico de los órganos fuera del cuerpo humano manteniendo sus condiciones fisiológicas, podrían mejorar su evaluación, recuperación y optimizar su preservación en comparación con la PEH. Por tanto, podrían proporcionar mejores resultados en términos de parámetros funcionales, para que el propio órgano recupere su función normal, aumente su supervivencia y, consecuentemente, disminuya la mortalidad de las personas trasplantadas.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son las máquinas de perfusión ex situ, en comparación con la preservación estática hipotérmica, seguras y efectivas en términos de mortalidad, parámetros funcionales del injerto y supervivencia del injerto en los órganos sólidos destinados al trasplante?

Los objetivos específicos se centran en valorar la seguridad y efectividad de las MP *ex situ* en comparación con la preservación estática hipotérmica, en términos de mortalidad, parámetros funcionales del injerto y supervivencia del injerto en los órganos sólidos destinados al trasplante.

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA⁴⁸. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa.

2. Búsqueda

Inicialmente se trató de localizar y recuperar revisiones sistemáticas de la literatura, con o sin metaanálisis, e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Además, se localizaron estudios de cualquier diseño con grupo control no contenidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas (1996-octubre de 2014): MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas (AUnETS) la Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la ONT, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. Asimismo, se contactó con las empresas fabricantes de las MP. Para los estudios en marcha se consultó el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- **Población:** órganos sólidos destinados al trasplante.
- **Intervención:** máquinas de perfusión *ex situ*.
- **Comparación:** preservación estática hipotérmica.
- **Resultados:** seguridad y efectividad en términos de mortalidad, parámetros funcionales del injerto y supervivencia del injerto.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- *Abstracts* de congresos o estudios incompletos en los que no es posible la evaluación completa de la calidad metodológica.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios con población igual o menor de 10 órganos trasplantados.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

4. Extracción de los datos

Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de la población de estudio, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de mortalidad de las personas receptoras y parámetros funcionales del injerto como la disfunción precoz, función retardada, rechazo agudo, infecciones y supervivencia tras el trasplante.

5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Se utilizaron la escala SIGN⁴⁹ para los estudios de cohortes y la herramienta AMSTAR⁵⁰ para las revisiones sistemáticas. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron

los criterios recomendados por Colaboración Cochrane^a. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*⁴⁹.

^a Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. Barcelona: The Cochrane Collaboration; 2011. URL: www.cochrane-handbook.org. Acceso: 20-10-2012.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales (1996-octubre 2014) Medline, Embase y Web of Science así como otras fuentes de datos, se recuperaron 282 referencias bibliográficas. Después de eliminar las 11 referencias duplicadas, se procedió a la selección por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 42 trabajos a texto completo, 24 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, 12 por estar incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionada. Por ello, se quedaron para su análisis un total de 18 referencias: un informe de evaluación de tecnologías³⁹, 9 artículos originales⁵¹⁻⁵⁹, 6 revisiones sistemáticas⁶⁰⁻⁶⁵ y 2 informes de síntesis de tecnología emergente^{66,67}. De todas las referencias recuperadas, 15 estudiaron las MP en riñón (incluyendo las 6 revisiones sistemáticas, 7 estudios de cohortes⁵¹⁻⁵⁷, el informe de evaluación³⁹ y un informe de síntesis de tecnología emergente⁶⁶), 3 en pulmón (2 artículos cuasiexperimentales^{58,59} y un informe de síntesis⁶⁷) (Anexo 2). No se recuperó ningún estudio sobre preservación de hígado o corazón.

Resultados para riñón

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t) publicó en mayo de 2013 un informe de evaluación sobre coste-efectividad y seguridad de la preservación renal para trasplante³⁹, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad, eficacia y coste-efectividad de la máquina de perfusión pulsátil en la preservación del riñón de donante cadáver frente a la conservación en frío. Las variables estudiadas fueron: función renal retardada, no función inicial del injerto, supervivencia del injerto, supervivencia del paciente e incremento de costes. Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica hasta el 11 de diciembre de 2012 y una posterior actualización hasta el 14 febrero de 2013 en las siguientes bases de datos: Medline, Embase e ISI WOS y en otras bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas que se detallaron junto a otras características del estudio en la Tabla 7. Dos revisores independientes revisaron y seleccionaron los artículos siguiendo unos criterios previamente establecidos. Esta información se sintetizó en tablas de evidencia.

El estudio incluyó un total de 13 artículos: 7 revisiones sistemáticas de efectividad o coste-efectividad, 1 ensayo clínico aleatorizado (ECA) y 5 estudios observacionales. De ellos, 4 revisiones sistemáticas sobre efectividad fueron incluidas en la presente revisión⁶⁰⁻⁶³. El resto, o no cumplieron nuestros criterios de selección o estuvieron contenidos en las revisiones sistemáticas analizadas. Según los niveles de evidencia del *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, la mayor parte de los trabajos recuperados fueron evaluados de calidad medio-alta. Los estudios realizados tanto en donantes en asistolia como en muerte encefálica, mostraron menores tasas de función retardada del injerto y aumento de supervivencia del injerto de la MP frente a la PEH, que respaldan su coste-efectividad debido a la reducción de la estancia hospitalaria y disminución de diálisis en el periodo post-trasplante. En ninguno de los estudios incluidos se presentaron efectos adversos. Por todo ello, los autores recomendaron la utilización de este tipo de método de preservación, más concretamente en donantes con criterios expandidos, donde se necesita aumentar la viabilidad y dotar a los centros de trasplantes de este tipo de máquinas.

Tabla 7. Descripción del informe de evaluación de tecnologías

Características generales	
Nº artículos incluidos	13
Temporalidad	3 revisiones sistemáticas sobre coste-efectividad 4 revisiones sistemáticas sobre efectividad 1 cohortes 2 caso-control 2 series de casos
Población de los estudios incluidos para análisis	
Nº total de trasplantes y MP/PEH	Bond (1000) Groen (605, 309/296) Gomez (ND) Mundy (ND) Dickdan (ND) Bathini (680, 333/347) Deng (351, 175/176) Gallinat (170, 85/85) Jochmans (287, 152/135) Abboud (44, 22/22) Cantaño (6057) Hanf (57; 27/30) Lodhi (ND)
Calidad de los estudios incluidos	Oxford Centre for Evidence Based Medicine Revisiones: nivel medio-alto (1-NE I, 3-NE II y 1-NE II) Estudios primarios: nivel medio-bajo (1-NE I, 1-NE II y 4-NE III). Estudios de costes: nivel medio (2-NE II y 1-NE IV)
Tipo de donante	DMA, DMC, DCE
Tipo máquina de perfusión (número de estudios)	LifePort (11), Gambro (2), Waters Mox (1), Nikkiso APS-02 (1), RM3 (1)
Tipo de fluido de perfusión (número de estudios)	PEH: UW (10), citrato hipertónico (2), hielo granizado (1)

Tabla 7. Descripción del informe de evaluación de tecnologías (continuación)

Medidas de resultados del estudio

- Eficacia-efectividad: tasa de descarte de riñones, función renal retardada, no función inicial del injerto, supervivencia del injerto y del paciente
- Seguridad
- Coste-efectividad

DCE: donante criterios expandidos; DMA: donante muerte paro cardíaco o en asistolia; DMC: donante muerte cerebral; MP: máquinas de perfusión; ND: datos no disponibles; NE: nivel de evidencia; PEH: preservación estática hipotérmica; UW: solución de la Universidad de Wisconsin.

Informes de síntesis

El *Horizon Scanning Technology Network* de Australia y Nueva Zelanda, publicó un informe de priorización sobre el trasportador renal LifePort® Kidey Transporter⁶⁶ con fecha de búsqueda hasta 2008 y una posterior actualización en 2009. Realizó una revisión no sistemática de la literatura, comparando dicha MP hipotérmica y pulsátil frente a la PEH en donante en asistolia (categoría III y IV de la clasificación de Maastricht). Se mostró la estrategia de búsqueda, aunque no se explicitaron las bases de datos consultadas. Se incluyeron un total de 2 artículos en 2008 y 5 estudios en 2009. Estos últimos fueron un estudio multicéntrico europeo aleatorizado y controlado de Moers *et al.*³, una revisión sistemática de efectividad y coste efectividad de Bond *et al.*⁶⁰, dos estudios retrospectivos y una serie de casos. La calidad de los estudios incluidos fue valorada con un nivel de evidencia III (4 estudios) y IV (3 estudios). No se explicitó la escala de valoración de la calidad metodológica ni el método utilizado. En el informe actualizado los autores concluyeron que las MP hipotérmicas no presentan mejores resultados que el método convencional para la preservación de riñones en términos de supervivencia del injerto o supervivencia de los pacientes trasplantados. Sin embargo, mejorando la funcionalidad del injerto podrían proporcionar una mejor calidad de vida para el paciente y un ahorro global para el sistema de salud. Se destacó la necesidad de seguir investigando para determinar el tipo de donantes de órganos diana para la utilización de dicha tecnología y los posibles efectos a largo plazo de los diferentes métodos de preservación.

Revisiones sistemáticas

Descripción y calidad de los artículos

Se han seleccionado para el análisis un total de 6 revisiones sistemáticas. Entre ellas, 5 se publicaron en 2013, siendo la más reciente en diciembre, y sólo una en 2009. Dos revisiones tuvieron origen en países europeos (Reino Unido)^{60,65}, mientras que el resto fueron realizadas por investigadores de China^{62,64}, Australia⁶³ y Canadá⁶¹ (Tabla 8).

Todas las revisiones sistemáticas compararon el uso de las MP hipotérmica con la PEH, aunque no de manera exclusiva. Todos los trabajos excepto uno⁶⁰ realizaron un análisis cuantitativo de los resultados obtenidos (metaanálisis).

El número de estudios incluidos en las revisiones seleccionadas osciló entre 4 y 13. Del total de estudios originales incluidos, 12 se incluyeron en 2 o más de las revisiones, siendo los estudios de Moers *et al.*³ y Watson *et al.*⁶⁸, los que más se repitieron (en 4 y 5 revisiones respectivamente). Entre los objetivos planteados, sólo en uno se investigó el coste-efectividad, además de la efectividad. Un total de 15 artículos se publicaron anteriormente al año 2000. Siete artículos incluidos en la revisión de Bond *et al.*⁶⁰ no cumplían los criterios de selección de esta revisión y por ello no se tuvieron en cuenta a la hora reflejar sus resultados en dicha revisión. Además, presentó los resultados de uno de los 2 ECAs, cuando se encontraba todavía en marcha⁶⁸.

Descripción de la población

Los estudios que formaron parte de las revisiones sistemáticas seleccionadas y de los que se disponen datos tuvieron un tamaño muestral que osciló entre 702, en el estudio de Deng *et al.*⁶², y 11.090 en el estudio de Jiao *et al.*⁶⁴. El estudio multicéntrico europeo publicado por Moers *et al.*³ en 2009, uno de los artículos con mayor tamaño muestral, fue incluido en 4 de las revisiones consideradas^{60,61,63,65} y el ECA de Watson *et al.*⁶⁸ en 5 de ellas. Sin embargo, cada revisión eligió una parte o la totalidad de la población en función de sus objetivos. De hecho, las revisiones seleccionadas estudiaron en su globalidad poblaciones de donantes heterogéneas. En concreto, 2 estudiaron la preservación en donantes en asistolia^{61,62}, 2 en donantes en asistolia y por muerte encefálica^{63,65}, 1 exclusivamente se centró en donantes con criterios expandidos⁶⁴. La revisión de Bond *et al.*⁶⁰ seleccionó artículos con todo tipo de donantes. No obstante, en este trabajo, referente a la efectividad, sólo se mostrarán los resultados de artículos que compararon MP con PEH que incluyeron una población de donantes de muerte en asistolia y de muerte cerebral.

Las edades de los receptores fue una variable recogida sólo en un estudio⁶⁴ oscilando en un rango entre 55,4 y 66 años en los que recibieron el órgano procedente de las MP y entre 53 y 66 años en los receptores trasplantados con órganos conservados mediante el método estándar. En otro estudio⁶² se recogía las edades de los donantes que oscilaron en un rango entre 38,5 y 50,3 años en el grupo intervención y entre 41 y 52 años en el grupo control.

El tiempo de isquemia fría recogido en 3 estudios, osciló entre 4,5 horas⁶¹ y 25 horas⁶⁴ en los órganos preservados mediante las MP y entre 10,5 horas y 25 horas en aquellos con PEH^{61,64}. Otras características recogidas fueron

los minutos de isquemia caliente⁶² y el tratamiento inmunosupresor^{63,64}. En el estudio de Deng *et al.*⁶², éste último fue utilizado como criterio de exclusión cuando se consideró inapropiado.

Descripción de la intervención

Prueba a estudio

Todas las revisiones sistemáticas estudiaron la utilización de las MP para la preservación hipotérmica de riñones para trasplante. Cuatro de ellas, ofrecieron información detallada sobre el tipo de máquina utilizada siendo LifePort® Kidey Transporter la máquina de preservación más frecuentemente comparada. El líquido de perfusión se recoge exclusivamente en el estudio de Jiao *et al.*⁶⁴, siendo la solución KPS-1 la más utilizada.

Prueba de referencia

La prueba de referencia fue la PEH en las 6 revisiones seleccionadas. El líquido de perfusión se recogió en todo los estudios excepto Deng *et al.*⁶², siendo la solución de la Universidad de Wisconsin la más utilizada.

Descripción de las medidas de resultado

Se realizó tanto síntesis cuantitativa (metaanálisis) como cualitativa para los siguientes resultados:

- Disfunción primaria del injerto o no función inicial del injerto. Definida como el fracaso del injerto que no llega a funcionar tras su implante. Sin embargo, así como recoge Lam *et al.*⁶³, su definición fue diferente entre los diferentes estudios incluidos:
 - No se alcanza una creatinina plasmática < 500 µmol/L (5,6 mg/dl) y/o que siempre requiere diálisis.
 - Falta de función permanente del injerto precozmente tras trasplante.
 - Fracaso del injerto que determina la necesidad de diálisis antes del primer mes post-trasplante, excluyendo el rechazo del injerto o trombosis vascular.
 - Tiempo transcurrido desde la disfunción primaria y el trasplante.

Este resultado fue recogido por todas las revisiones, excepto en la de Bathini *et al.*⁶¹, y fue expresado como riesgo relativo (RR) u odds ratio (OR) de tener el evento.

- Función renal retardada o función retardada del injerto. Definida como disfunción persistente de la actividad del injerto renal y necesidad de diálisis en la primera semana tras el trasplante. Este

resultado fue medido por todas las revisiones recuperadas, expresado como RR u OR de tener el evento. Todos los metaanálisis incluyeron este resultado.

- Pérdida o supervivencia del injerto después de 1 año tras el trasplante. Definido como el porcentaje de injertos que fracasan o sobreviven al año. La medida de resultado resumen fue RR o OR del evento pérdida en Lam *et al.*⁶³ y Bathini *et al.*⁶¹, mientras que se midió en términos de supervivencia en Jiao *et al.*⁶⁴ y Deng *et al.*⁶². El resto de los trabajos que sintetizaron este resultado de forma cualitativa^{60,65} lo hicieron como RR, *Hazard Ratio* (HR) o en términos de porcentajes al año o a los 3 años, en función de los estudios originales incluidos en la revisión.
- Mortalidad o supervivencia del paciente al año. La medida de resultado resumen fue RR de morir en Lam *et al.*⁶³ y OR de sobrevivir para Jiao *et al.*⁶⁴ y Deng *et al.*⁶². En la revisión de O'Callaghan *et al.*⁶⁵, este resultado no pudo ser resumido en forma de metaanálisis y se recogieron exclusivamente los porcentajes, al igual que en la revisión de Bond *et al.*⁶⁰

Otros resultados (síntesis cualitativa):

- Función renal del injerto medida como tasa de filtración glomerular, creatinina sérica y parámetros urinarios. Fue recogida por O'Callaghan *et al.*⁶⁵ y Bond *et al.*⁶⁰
- Rechazo agudo del injerto: definido como el número de pacientes que sufren el rechazo del injerto, el número de episodios de rechazo o número de pérdidas de injertos tras el rechazo. Fueron recogidas por O'Callaghan *et al.*⁶⁵ y Bond *et al.*⁶⁰
- Tasa de descarte de riñones tras la preservación/almacenamiento⁶⁰.

Tabla 8. Descripción de las revisiones sistemáticas									
O'Callaghan 2013 ⁶⁵		Bathini 2013 ⁶¹		Deng 2013 ⁶²		Jiao 2013 ⁶⁴		Bond 2009 ⁶⁰	
Características generales									
País de realización	Reino Unido	Australia	Canadá	China	China	China	Reino Unido		
N artículos incluidos	18*	7	9	4	7	11			
Diseño	Metaanálisis: 7 ECAs No metaanálisis: 11 no ECAs	ECA paralelos	4 ECA 3 retrospectivos 1 prospectivo 1 cohortes	ECA	2 ECA 4 prospectivos 1 retrospectivo	3 ECA 2 ECA no finalizados 5 retrospectivos 1 cohortes			
Nº total de trasplantes y MP/PEH	Población de los estudios incluidos para análisis								
	Estudios incluidos en el metaanálisis : Halloran (181) Mozes (187) Heil (54) Danilewicz (74) Moers (818) Watson (90) var der Vliet (71) Estudios no incluidos en el metaanálisis: Sterling (10) Sheil (171) Marshall (181) Toledo-Pereyra (20) Alijani (58) Mendez (52) Tamaki (8) Merion (102) Matsuno (46) Veller (36) Abboud (44)	Mozes (187,93/94) Heil (54, 27/27) Halloran (181,91/90) Jeffers (202,136/66) Kwiatkowski (74,37/37) Moers (672,336/336) Watson (90,45/45)	Matsumo (26,13/13) Moers (164,82/82) Van der Vliet (71,35/36) Watson (84,41/43) Marshall (130,62/68) Locke (2252,1122/1440) Moustafellos (36,18/18) Sheil (171,88/88) Plata-Muñoz (60,30/30)	Joachimans (164,82/82) Watson (90,45/45) Var der Vliet (71,35/36) Matsuno (26,13/13)	Sedigh (95, 36/59) Gallinat (170,85/85) Treckmann (182,91/91) Abboud (44,22/22) Stratta (141,114/27) Matsuoka (60,30/30) Buchanan (5480,1114/4726)	Watson (90,5/45) Moers (672,336/336) Moustafellos (36,18/18) Plata-Muñoz (60,30/30) Los demás estudios incluidos no comparan MP vs. PEH.			

Tabla 8. Descripción de las revisiones sistemáticas (continuación)							
		O'Callaghan 2013 ⁶⁵	Lam 2013 ⁶³	Bathini 2013 ⁶¹	Deng 2013 ⁶²	Jiao 2013 ⁶⁴	Bond 2009 ⁶⁰
Población de los estudios incluidos para análisis							
Edad en años de los receptores o donantes	ND	ND	ND	ND	Donantes (media) MP: 38.5- 50,3 PEH:41-52	Receptores (rango) MP: 55,4-66 PEH: 53-66	ND
Tipo de donante (número de artículos)	DMC(2), DMC/DMA (3), DMA (2)	DMC (5), DMC/DMA (1), DMA (1)	DMA	DMA	DMA	DCE	DMA (3), DMA/DMC (1)
Calidad de los estudios incluidos	JADAD 3 pts in 3 estudios 2 pts in 3 estudios 1 pts in 1 estudios	Cochrane method Alta validez interna (2) Baja validez interna (5)	ND	ND	ND	<i>Down and Black quality assessment method</i> puntos por estudio: 14 pts (1); 15 pts (2), 6 pts (2), 20 pts (1), 22 pts (1)	Método propio HTA (<i>Check list</i> sin evaluación definitiva de los artículos evaluados)
Descripción de la intervención							
Tipo máquina de perfusión (número de artículos)	Waters/Gambro (1) Gambro (1) Waters/MOX100 (3) Kidney LifePort (2)	WatersMOX100 (4) Kidney LifePort (2) Waters/Gambro (1)	Nikkiso APS-02 (1) LifePort (4) Gambro PF-3A (1) Gambro con solución de Belzer (1) Water MOX-100 (1) ND (1)	ND	ND	Lifeport (4) RMS3 (1) ND (2)	LifePort (4)
Tipo de fluido de perfusión	PEH: UW (3) EuroC (2) Collins (1) Collins o HTC (1)	PEH: EuroC (4) UW (1) ND (2)	PEH: UW (3) Citrato hipertónico (2) UW OR EuroC (1) UW OR HTK (1) Hielo granizado (1) ND(1)	ND	ND	MP: KPS-1 (5), ND (2) PEH: UW (2) UW o HTK (2) KOS-1 (1) ND (2)	PEH: UW (3) Citrato hipertónico (1)
Terapias inmunosupresoras (número de artículos)	ND	AZA, ALG, CYC, Csa, Esteroides, Basiliximab, Tac, MMF	ND	ND	ND	Tac (1), ALG (1), ALG/Alemtuzumab (1), ND (4)	ND

Tabla 8. Descripción de las revisiones sistemáticas (continuación)						
	O'Callaghan 2013 ⁶⁵	Lam 2013 ⁶³	Bathini 2013 ⁶¹	Deng 2013 ⁶²	Jiao 2013 ⁶⁴	Bond 2009 ⁶⁰
	Descripción de la intervención					
Horas de isquemia (rango de valores medios)	ND	ND	Fría: MP: 11,9-25	Fría: MP: 11,9-25 PEH: 6,08-23 Caliente: 0- 28,4	Fría: MP: 11-24,5 PEH: 10,5-22,2	ND
Metaanálisis*	Resultados del estudio					
	NFI FRI SI a 1 y 3 años Función renal del injerto Rechazo agudo del injerto SP	NFI FRI PI al año M al año	FRI SI al año	NFI FRI SI al año SP al año	NFI FRI SI al año	NFI FRI SI al año SP al año Función renal del injerto Rechazo agudo Tasa de descarte Efectos adversos Calidad en años de vida Coste-efectividad

ALG: globulina antilinfocitos; AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; DCE: donante criterios expandidos; DMA: donante muerte paro cardíaco o en asistolia; DMC: donante muerte cerebral; EC: ensayo clínico; EuroC: Solución Eurocollins; FRI: función retardada del injerto; HTC: solución histidina-triptófano-cetogutarato; MP: máquinas de perfusión; M: mortalidad del paciente; MMF: micofenolato sódico; ND: datos no disponibles; NFI: no función inicial del injerto; PEH: preservación estática hipotérmica; PI: perdida del injerto; RS: revisión sistemática; SI: supervivencia del injerto; SP: supervivencia del paciente; Tac: tacrolimus; UW: solución de la Universidad de Wisconsin.

*El estudio de Bond *et al.* no realizó metaanálisis de sus resultados.

Descripción de la calidad

En general, de las 6 revisiones sistemáticas seleccionadas 2 fueron valoradas como de alta calidad^{63,65} y se le asignó un nivel de evidencia 1+. La revisión de Jiao *et al.*⁶⁴ no incluyó exclusivamente ECA en su metaanálisis, por ello, fue valorada de calidad moderada y se le asignó un nivel de evidencia global 1-. Las restantes fueron de calidad moderada⁶² con nivel de evidencia 1- y baja calidad^{60,61}, nivel de evidencia 2++ (Tabla 9 y Anexo 3). No obstante, el nivel de evidencia para cada medida de resultado pudo diferir del global asignado a las revisiones, debido a las diferencias en la calidad de los estudios originales incluidos.

Revisión	Nivel de evidencia	
O'Callaghan 2013 ⁶⁵	1 +	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
Lam 2013 ⁶³		
Deng 2013 ⁶²	1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
Jiao 2013 ⁶⁴		
Bathini 2013 ⁶¹	2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles.
Bond 2009 ⁶⁰		

Sesgo de selección

La probabilidad de sesgo de selección fue baja considerando que la búsqueda bibliográfica incluyó, como mínimo, las bases de datos PubMed, Embase y The Cochrane Library. En todas las revisiones se mostró la estrategia y el diagrama de flujo. La revisión se realizó por pares, salvo en un caso (Bathini *et al.*⁶¹). Todas proporcionaron tablas con la descripción de los estudios analizados. Los criterios de inclusión de los artículos estuvieron bien definidos, sin embargo los diferentes tipos de estudio, tamaño muestral y características de los donantes no siempre hizo posible que los trabajos seleccionados fueran homogéneos (O'Callaghan *et al.*⁶⁵, Bathini *et al.*⁶¹, Jiao *et al.*⁶⁴). La principal limitación fue que los autores no proporcionaron un listado con los artículos excluidos para el análisis. De hecho, sólo la revisión de Bond *et al.*⁶⁰, presentó los motivos de exclusión de cada uno de los artículos a texto completo. Pese a ello, la probabilidad de aparición de sesgos que pudieran modificar los resultados del estudio fue considerada baja en su conjunto.

Valoración del riesgo de sesgo de los estudios originales

El análisis de la calidad de los estudios originales se realizó mediante diferentes herramientas: JADAD, Cochrane Method, *Down and Black*

quality assessment method. La revisión de Bond *et al.*⁶⁰ utilizó un método propio utilizando diferentes criterios: tamaño muestral, evaluación de sesgos (selección, realización, desgaste y detección) y método estadístico utilizados. La evaluación de la calidad metodológica no consta en dos de las revisiones analizadas, lo que podría suponer una interpretación sesgada de los resultados (Bathini *et al.*⁶¹ y Deng *et al.*⁶²). En los metaanálisis que solo evaluaron ECAs, la calidad de los mismos fue baja en la mitad o más de los estudios incluidos. En las revisiones que incluyeron otro tipo de diseño, fueron de moderada-alta calidad en el estudio de Jiao *et al.*⁶⁴, mientras que el estudio de Bond *et al.*⁶⁰, fueron la mitad de los estudios de alta calidad y la otra mitad de baja calidad.

Metaanálisis

Sólo Deng *et al.*⁶², Lam *et al.*⁶³ y O'Callaghan *et al.*⁶⁵ incluyeron en el metaanálisis sólo ECAs, mientras que el resto de los trabajos incluyeron otros diseños con grupo control. Los autores aplicaron el modelo de efectos aleatorios por el método de *DerSimonian and Laird* para la combinación estadística de los estudios incluidos cuando éstos mostraban heterogeneidad o un modelo fijo en caso de homogeneidad. Como parámetro de inconsistencia entre los resultados usaron las pruebas Q de Cochrane^{63,65} (considerando $p < 0,10$ como significativo), Chi cuadrado⁶¹⁻⁶⁵ (considerando $p < 0,05$ como significativo) y la I cuadrado⁶¹⁻⁶⁵, considerando valores superiores a 50 % como heterogeneidad en los estudios. Salvo Deng *et al.*⁶², que no encontró heterogeneidad, todos los demás autores realizaron un análisis de sensibilidad o subgrupos de los estudios incluidos, o incluso metarregresión en el caso de O'Callaghan *et al.*⁶⁵. Además, en este trabajo se utilizó el test de interacción de *Altman and Bland* para evaluar la interacción entre los subgrupos creados, siendo esta última no significativa. El análisis de subgrupo se llevó a cabo incluso cuando los estudios analizados no mostraron heterogeneidad en los trabajos^{63,65}. Las variables elegidas para componer los diferentes subgrupos fueron:

- Tipo de donante (en asistolia y no^{63,65}).
- Tipo de estudio (aleatorizado y no aleatorizados^{61,64}).
- Tamaño muestral (grandes o pequeñas poblaciones⁶⁴).
- Año de publicación (anterior o posterior al año 2000^{63,65}).
- Tipo de tratamiento inmunosupresor⁶³.

Tres estudios evaluaron el sesgo de publicación, aunque solo dos^{63,65} presentaron el gráfico *Funnel Plot*, considerándolo como poco probable. El estudio de Deng *et al.*⁶² encontró falta de sesgo de publicación en sus estudios, sin embargo no presentó ayuda grafica de soporte. El estudio de

Jiao *et al.*⁶⁴ justificó su no realización por el pequeño tamaño muestral de los estudios incluidos.

En 2 de las revisiones^{61,63} analizadas no se recogió si hubo conflicto de intereses, las demás revisiones se declaran libres de conflictos.

Validez externa

- Todos los estudios evaluaron la efectividad de las máquinas de perfusión como método para la preservación de riñones para trasplante, proporcionando resultados clínicamente y socialmente relevantes.
- El gran tamaño muestral obtenido por la síntesis cuantitativa aumentaría el poder estadístico, característica relevante para la extrapolación de los resultados.
- Los resultados de los metaanálisis sobre la preservación de riñones resultaron muy similares entre los diferentes estudios, sobre todo en función del tipo de donante de referencia.

Principales resultados

Disfunción primaria del injerto o no función inicial del injerto

No se hallaron diferencias significativas entre MP y PEH en ninguno de los metaanálisis (RR/OR entre 0,54 y 1,30) (Tabla 10). Se detectó heterogeneidad en los resultados de O'Callaghan *et al.*⁶⁵ y Jiao *et al.*⁶⁴, este último realizó un análisis de subgrupos para los estudios no ECAs que resultó estadísticamente significativa, en relación a la reducción de la disfunción primaria del injerto a favor de las MP, en aquellos de menor tamaño muestral.

Sólo una de las revisiones⁶⁰ mostró resultados favorables a la MP (RR entre 0,28 y 0,41).

Función retardada del injerto

Esta variable alcanzó significación estadística en todos los metaanálisis llevados a cabo, independientemente del tipo de donante (Tabla 10), y mostró una reducción de la función retardada del injerto a favor del grupo intervención (MP). El RR/OR osciló entre 0,56 en la revisión de Deng *et al.*⁶² y 0,83 en la de Lam *et al.*⁶³.

Los resultados fueron consistentes cuando se realizó el análisis de subgrupos según el tipo de estudio (Tabla 11), aunque en un trabajo se perdió la significación estadística al estar formados los subgrupos por un número reducido de estudios⁶⁴. Al diferenciar por tipo de donante, sólo se

mantuvo la significación estadística en los donantes de muerte cerebral de una de las revisiones⁶³. No se halló interacción^{63,65} entre el RR de función retardada del injerto, año de publicación, tipo de donante o tiempo de isquemia fría.

Tabla 10. Principales resultados de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Tipo de donante	No función inicial del injerto (IC 95 %)	Función renal retardada (IC 95 %)	Supervivencia / pérdida del injerto (IC 95 %)	Supervivencia / mortalidad del paciente (IC 95 %)
O'Callaghan 2013 ⁶⁵	Todos (DMC, DMA, DCE)	RR: 1,15 (0,46 – 2,9) $p = 0,767$ NE:1+	RR: 0,81 (0,71 – 0,92) $p = 0,002$ NE:1-	No realizado	No realizado
Lam 2013 ⁶³	Todos (DMC, DMA, DCE)	RR: 0,78 (0,36 – 1,68) $p = 0,52$ NE:1+	RR: 0,83 (0,72 – 0,96) $p = 0,01$ NE:1-	PI: RR: 0,87 (0,64 – 1,19) $p = 0,39$ NE:1-	M: RR: 0,89 (0,59 – 1,36) $p = 0,60$ NE:1+
Bathini 2013 ⁶¹	DMA	No realizado	OR: 0,64 (0,43 – 0,95) $p = 0,03$ NE:2++	PI: OR: 0,74 (0,48 – 1,13) $p = 0,17$ NE:2++	No realizado
Deng 2013 ⁶²	DMA	OR: 1,30 (0,49 – 3,44) $p = 0,60$ NE:1-	OR: 0,56 (0,36 – 0,86) $p = 0,008$ NE:1-	SI: OR: 0,64 (0,28 – 1,46) $p = 0,29$ NE:1-	No realizado
Jiao 2013 ⁶⁴	DCE	OR: 0,54 (0,21 – 1,4) $p = 0,20$ NE:1-	OR: 0,59 (0,54 – 0,66) $p < 0,00001$ NE:1-	SI: OR: 1,12 (1,03 – 1,21) $p = 0,005$ NE:1+	SP: OR:0,98 (0,94 – 1,02) $p = 0,36$ NE:1+

DCE: donante criterios expandidos; DMA: donante muerte paro cardíaco o en asistolia, DMC: donante muerte cerebral; DCS: donantes con criterios estándar; IC: intervalo de confianza; M: mortalidad del paciente; ND: datos no disponibles; NE: nivel de evidencia; OR: Odds Ratio; PI: pérdida del injerto; RR: Riesgo Relativo; SI: supervivencia del injerto; SP: supervivencia del paciente.

Tabla 11. Análisis de subgrupos de los metaanálisis

Autor y año	Tipo de donante	Tipo de subgrupo	Función renal retardada (IC 95 %)
O'Callaghan 2013 ⁶⁵	Todos (DMC, DMA, DCE)	ECA alta calidad (Jadad > 2)	RR: 0,83 (0,70 – 0,98); $p = 0,030$
		DMC	RR: 0,84 (0,69 – 1,03); $p = 0,090$
		DMA	RR: 0,80 (0,62 – 1,04); $p = 0,094$
Lam 2013 ⁶³	Todos (DMC, DMA, DCE)	DMC	RR: 0,80 (0,67 – 0,94)
		DMA	RR: 0,91 (0,70 – 1,17) $p = 0,40$
Bathini 2013 ⁶¹	DMA	ECAs (n = 4)	OR: 0,59 (0,38 – 0,90); $p = 0,02$
		No ECAs (n = 5)	OR: 0,84 (0,72 – 0,97); $p = 0,02$
Jiao 2013 ⁶⁴	DCE	ECAs (n = 2)	OR: 0,74 (0,46 – 1,17); $p = 0,19$
		No ECAs con población pequeña (n = 3)	OR: 0,36 (0,18 – 0,71); $p = 0,003$
		No ECAs con población grande (n = 2)	OR: 0,60 (0,53 – 0,66); $p < 0,001$

DMA: donante muerte paro cardíaco o en asistolia; DMC: donante muerte cerebral; DCE: donante criterios expandidos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo.

Los resultados cualitativos de O'Callaghan *et al.*⁶⁵ fueron menos consistentes a favor de la intervención. Solo 2 de los 11 estudios no ECAs de esta revisión y 1 estudio retrospectivo de baja calidad del trabajo de Bond *et al.*⁶⁰ mostraron una significación estadística a favor de las MP hipotérmicas (RR entre 0,28 y 0,31), estando en el límite de la significación uno de ellos⁶⁹ (RR: 0,53; IC 95 %: 0,29 – 0,96; $p = 0,051$).

Supervivencia o pérdida del injerto

Ninguno de los estudios evaluados encontró un aumento de la supervivencia a favor de las MP en población de donante estándar. Se registró una mejor supervivencia del injerto al año en el grupo intervención (MP) solo en el trabajo de Jiao *et al.*⁶⁴ centrado únicamente en trasplante de órganos procedentes de donantes con criterios expandidos (OR: 1,12; IC 95 %: 1,03 – 1,21; $p = 0,005$).

Cuando Bathini *et al.*⁶¹ analizaron sólo los ECAs, no detectaron un aumento de la supervivencia a favor de las MP (OR: 0,64; IC 95 %: 0,28 – 1,46) mientras que los estudios no ECAs sí hallaron diferencias a favor de los órganos preservados con la MP (OR: 0,40; IC 95 %: 0,25 – 0,64). No hubo diferencias⁶³ al analizar los estudios anteriores y posteriores al año 2000.

Un ECA - Moers *et al.*³ de la revisión cualitativa de O'Callaghan *et al.*⁶⁵, no incluido en la revisión de Jiao *et al.*⁶⁴, con datos censurados hasta la muerte, donde la ocurrencia de la muerte determina la imposibilidad de sufrir el evento, encontró un aumento de la supervivencia del injerto a favor de las MP (*Hazard Ratio*: 0,52; $p = 0,03$). Este resultado fue consistente en el subgrupo de los donantes con criterios expandidos (MP: 92,3 % vs. PEH: 80,2 %; *Hazard Ratio*: 0,35; $p = 0,02$), se mantuvo además en los donantes de muerte en asistolia y se perdió en los donantes de muerte cerebral (no se especificaron otros datos). El beneficio en relación a la supervivencia a los 3 años fue igualmente significativa a favor de las MP sin discriminar por el tipo de donante (MP: 91 % vs. PEH: 87 %; $p = 0,04$). En la revisión de Bond *et al.*⁶⁰, donde se incluyó el mismo ECA, aunque la dirección del efecto fue igual, los valores presentados no fueron del todo coincidentes. Esto pudo ser debido a que esta última revisión incluyó solo a una parte de la población del trabajo de Moers *et al.*³ (al año - HR: 0,39; IC 95 %: 0,17 – 0,89; $p = 0,03$). En esta revisión, además se mostró como la supervivencia del injerto al año con datos censurados hasta la muerte en los sujetos que habían padecido función retardada del injerto fue superior respecto al grupo control (RR: 1,14; IC 95 %: 1,01 – 1,29; $p = 0,04$).

Supervivencia/mortalidad del paciente

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia o mortalidad al año entre los grupos en los metaanálisis de Lam *et al.*⁶³ y Jiao *et al.*⁶⁴.

La supervivencia al año en los ECAs de la revisión de O'Callaghan *et al.*⁶⁵ varió en un rango entre 89 % y 97 %, sin encontrar relación según el método de preservación utilizado. Igualmente no significativa fue la diferencia de supervivencia a los 17 y 22 meses que estudiaron otros 2 ECAs. Resultados acordes se encontraron en los estudios de la revisión cualitativa de Bond *et al.*⁶⁰.

Otros resultados

Función renal del injerto

Solo un estudio con diseño ECA de la revisión de O'Callaghan *et al.*⁶⁵ encontró niveles séricos de creatinina estadísticamente más bajos en el grupo intervención a los 12 y 24 meses. Otros 2 mostraron una caída más rápida de dichos niveles siempre en contra de la MP (no se especificó el resultado). Un estudio del trabajo de Bond *et al.*⁶⁰ en relación a este ítem, mostró cómo las órganos preservados con MP recuperaban, en mayor porcentaje, la función renal de forma inmediata tras el trasplante (MP= 13/18, PEH= 2/18; $p < 0,001$).

Rechazo agudo del injerto

Se encontró una disminución estadísticamente significativa de los episodios de rechazo agudo a favor del grupo control en dos de los estudios incluidos en la revisión de O'Callaghan *et al.*⁶⁵. Se trató de un ECA (Danielewicz *et al.*⁷⁰, MP: 50 % vs. 34 %; $p < 0,01$) y otro estudio no ECA (Sheil *et al.*⁷¹, MP: 30 % vs. PEH: 15 %; $p = 0,03$). No siendo significativo en otros estudios.

Tasa de descarte de riñones tras la preservación

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la preservación mediante la utilización de ambas técnicas en los 2 artículos de la revisión de Bond *et al.*⁶⁰ que incluyeron este resultado^{3,68}.

Estudios de cohortes

Descripción y calidad de los artículos originales

Se han seleccionado 7 artículos primarios⁵¹⁻⁵⁷, los más recientes fueron publicados en 2013 por Cannon *et al.*⁵² y Nicholson *et al.*⁵⁵. Todos tuvieron

un diseño de cohorte, 3 de tipo retrospectivo, 3 prospectivos y 1 ambispectivo. El objetivo principal de los trabajos fue comparar la efectividad de las MP hipotérmicas para la preservación de riñones con la PEH. A diferencia de los anteriores, Nicholson *et al.*⁵⁵ 2013, estudió la preservación normotérmica de riñones utilizando el mismo comparador. En cuanto al lugar de desarrollo de la investigación, todos los trabajos fueron realizados en EEUU, salvo uno en Reino Unido⁵⁵ (Tabla 12).

Descripción de la población

El número de participantes incluidos en los estudios fue variable en un rango entre 50 y 26.586. Cinco estudios^{51,53,55} presentaron una población inferior a 100 riñones trasplantados. Poliak *et al.*⁵⁴, evaluaron un total de 650 pacientes post-trasplante, mientras que Cannon *et al.*⁵² fue el estudio que utilizó el mayor número de riñones trasplantados en un total de 26.586 pacientes.

Todos los trabajos, excepto Gage *et al.*⁵⁷, incluyeron entre su población un porcentaje de órganos con criterios expandidos, siendo en el estudio de Nicholson *et al.*⁵⁵ la totalidad de la misma. Polyak *et al.*⁵⁴, del total de su población extrajeron y compararon de manera independiente (otras veces combinada) donantes con criterios estándar y donantes con criterios expandidos. Cannon *et al.*⁵², extrajo del total de su población dos subgrupos. En primer lugar, realizó la comparación de un grupo intervención (MP) con un grupo control apareado (PEH) mediante un programa estadístico específico. En segundo lugar, utilizó pares de riñones, donde el riñón preservado con MP se comparó con su respectivo riñón contralateral preservado con PEH.

Los criterios de inclusión estuvieron condicionados por las características de los donantes (donante de muerte cerebral o estándar, en asistolia y criterios expandidos), mientras que los criterios de exclusión de los artículos fueron mencionados, exclusivamente, por Poliak *et al.*⁵² y Mas *et al.*⁵³. En este último, se estudiaron solo los trasplantes de los que se disponía biopsias en el registro de referencia.

Todos los estudios, salvo Poliak *et al.*⁵⁴, Light *et al.*⁵⁶ y Gage *et al.*⁵⁷, detallaron la edad media de los receptores. El rango de edad osciló entre 44 y 58 años en el grupo intervención (MP) y entre 46 y 56 en el grupo control (PEH). La edad de los donante fue diferente entre los grupos en los trabajos de Polyak *et al.*⁵⁴ y Mas *et al.*⁵³.

Otras características recogidas fueron: género y raza de los receptores, apareamiento HLA y tiempo de isquemia fría (TIF) o caliente (TIC). El TIF se recogió en tres estudios⁵³⁻⁵⁵ y varió en un rango de 8,9 h (\pm 6,1) y 22,8 h (\pm 8,5) en las MP y entre 7,4 h (\pm 9,2) y 17 h (\pm 8) en la PEH.

En el estudio de Mas *et al.*⁵³, la diferencia de dicha variable resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$) debido al diferente porcentaje de donantes con criterios expandidos incluidos en los dos grupos de estudios (MP: 35 %, PEH: 12,8 %).

Descripción de la intervención

Prueba a estudio

Todos los artículos estudiaron las MP para la preservación de riñones para trasplante, 6 de ellos en hipotermia^{51-54,56,57} y solo uno en normotermia⁵⁵.

Todos los trabajos, excepto Cannon *et al.*⁵² y Mas *et al.*⁵³, ofrecieron información sobre tipo de máquina y líquido de perfusión. El modelo de máquina más utilizado fue el citado como *Waters* mientras que el líquido de perfusión más frecuentemente utilizado fue la solución de la Universidad de Wisconsin. El estudio de Nicholson *et al.*⁵⁵, utilizó una máquina ensamblada *ad hoc*, para la preservación normotérmica de riñón. Como líquido de perfusión se utilizó inicialmente la solución de la Universidad de Wisconsin y, posteriormente, una solución de hematíes libre de plasma.

Prueba de referencia

La prueba de referencia fue la PEH en todos los artículos. El líquido de perfusión más frecuentemente utilizado fue la solución de la Universidad de Wisconsin.

Descripción de las medidas de resultado

- Disfunción primaria del injerto o no función inicial del injerto. Definida como el porcentaje de injertos que no llegan a funcionar tras su implante^{55,56}.
- Función renal retardada del injerto. Definida como necesidad de diálisis en la primera semana tras el trasplante^{51,54,55,57}, o el fallo en la producción de orina o descenso de la creatinina en las primeras 24 horas⁵¹. Resultado medido por todos los estudios recuperados, excepto por Light *et al.*⁵⁶, expresado como valores absolutos y porcentajes^{51,53-55,57} o como OR de tener el evento⁵². En el estudio de Cannon *et al.*⁵², se realizó una regresión logística multivariante en la cual la variable dependiente fue la aparición o no de función retardada del injerto y las independientes fueron el tipo de máquina y las variables predictoras del *Propensity Matching Score* (PMS) - modelo estadístico utilizado para crear las cohortes a comparar en el estudio-, que incluyó factores relacionados con donantes (raza, tipo

de donante – donante de muerte cerebral o donante con criterios expandidos, índice de masa corporal, muerte por accidente cerebrovascular, creatinina, procedencia del órgano) y receptores (edad, índice de masa corporal, puntuación de UNOS, raza).

- Supervivencia del injerto al año^{51,52,54,55}, a los 2 años⁵⁴ o incluso a los 3 y 5 años⁵². En los estudios de Shah *et al.*⁵¹, Poliak *et al.*⁵⁴ y Nicholson *et al.*⁵⁵, se calcularon las curvas de supervivencia Kaplan Meier, mientras que Cannon *et al.*⁵² usaron la regresión de Cox para la estimación de riesgo de pérdida del injerto. La supervivencia del injerto se definió como el tiempo desde el trasplante hasta volver a la diálisis o la muerte con injerto en funcionamiento. Los pacientes que estaban vivos con injerto en funcionamiento fueron censurados hasta el final del seguimiento⁵². También realizaron un análisis multivariante con regresión de Cox en la cohorte global y en las cohortes emparejadas del PMS y de pares de riñones. Las variables predictoras fueron las mismas del modelo multivariante para la función retardada del injerto.
- Supervivencia del paciente al año. En el estudio de Shah *et al.*⁵¹ y Nicholson *et al.*⁵⁵, se presentó con curvas de supervivencia Kaplan Meier.
- Rechazo agudo del injerto^{53,55,56}. Definido mediante criterios de Banff para el rechazo humoral agudo del injerto renal⁵⁵.
- Función renal del injerto medida como tasa de filtración glomerular, creatinina sérica al final del seguimiento del paciente (mínimo 24 meses) en el estudio de Mas *et al.*⁵³.

Descripción de la calidad

De los 7 trabajos incluidos para análisis, el estudio de Cannon *et al.*⁵² fue el único valorado de alta calidad (2++), 3 fueron de calidad moderada (nivel de evidencia 2+)^{51,54,55} mientras que los 3 restantes (Mas *et al.*⁵³, Light *et al.*⁵⁶ y Gage *et al.*⁵⁷) fueron de baja calidad (nivel de evidencia 2-) (Anexo 4).

Los principales sesgos a considerar fueron el sesgo de selección y el de clasificación.

- Sesgo de selección. En un estudio de cohorte, la importancia de la evaluación del sesgo de selección depende del procedimiento utilizado para conformar las cohortes del estudio, para que éstas sean homogéneas y comparables. Los estudios de Mas *et al.*⁵³ y Light *et al.*⁵⁶ no tuvieron en cuenta variables claves para la creación de grupos comparables (TIF o tipo de donante). El resto de estudios crearon cohortes homogéneas mediante diferentes técnicas:

- Apareando por variables claves^{54,55}.
- Utilizando pares de riñones del mismo donante^{51,52,57}.
- Aplicando un método estadístico tanto en la creación de los grupos (PMS) como en el ajuste de los resultados por posibles factores de confusión mediante análisis estadísticos multivariantes (regresión de Cox y análisis de regresión logística multivariante)⁵².
- Sesgo de clasificación: el sesgo de clasificación en la exposición no sería posible en este contexto, ya que las diferencias en las técnicas de preservación son evidentes. En cuanto a la mala clasificación del evento o resultados a estudio pudo ocurrir por diversas causas:
 - Tipo de estudios retrospectivos debido a la imposibilidad de contrastar los datos analizados^{51,52,57}.
 - Poblaciones procedentes de grandes bases de datos, donde los autores no definen si la adjudicación de un determinado resultado fue asignado por el investigador o directamente extrapolado desde la base de datos⁵².
 - Definición de las complicaciones del post-trasplante no homogénea que pudo haber variado a lo largo del tiempo o haberse utilizado de manera diferente.
 - Falta de consenso sobre las definiciones utilizadas para la clasificación de los resultados. De todos los estudios originales, solo Nicholson *et al.*⁵⁵ propuso una definición detallada de los resultados medidos.
- Pérdidas durante el seguimiento. Difícilmente podría influir de manera determinante en los estudios considerados, debido a la envergadura y trascendencia de la enfermedad que hace poco probable las pérdidas en el seguimiento. De hecho, el estudio de Mas *et al.*⁵³, que fue el único que explicita dicho seguimiento, garantizó un seguimiento mínimo de 24 meses en toda su población hasta un tope de 62 meses. Los estudios que analizaron la supervivencia, siguieron a los pacientes durante al menos 1 año. Light *et al.*⁵⁶ especificaron que 5 riñones no fueron analizados (todos ellos pertenecientes al grupo MP), 2 de ellos no llegaron a trasplantarse y en los restantes se produjeron complicaciones postoperatorias no relacionadas con el procedimiento de preservación.

Validez externa

- Los estudios no ofrecieron información sobre el cálculo de tamaño muestral o la forma de selección de los participantes para asegurar la aleatorización de la muestra.
- Todos los estudios evaluaron la efectividad de las máquinas de perfusión para riñones, aunque hubo heterogeneidad en sus características, sobre todo en las publicaciones menos recientes como método para la preservación para trasplante.
- Los resultados medidos fueron clínicamente relevantes aunque la comparabilidad y su posterior aplicabilidad a la práctica clínica se ven afectadas por la falta de detalle en la descripción y definición de las variables medidas.
- En todos los estudios seleccionados se ofrecieron, de manera no homogénea, datos sobre el tipo de donante seleccionado, principales características de los donantes y receptores (edad, sexo, raza, apareamiento HLA, tratamiento inmunosupresor etc.), tiempo de isquemia fría y/o caliente.

Tabla 12. Descripción de los artículos cohorte sobre máquinas de preservación de riñón

	Shah 2008 ⁵¹	Cannon 2013 ⁵²	Polyak 2000 ⁵⁴	Mas 2012 ⁵³	Nicholson 2013 ⁵⁵	Light 1996 ⁵⁶	Gage 1997 ⁵⁷
Características generales							
País de realización	EE.UU.	EE.UU.	EE.UU.	EE.UU.	UK	EE.UU.	EE.UU.
Tipo de estudio	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte
Temporalidad	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Ambispectivo	Prospectivo	Retrospectivo
Periodos de estudio	Enero 2002 – diciembre 2004	Enero 20056 – marzo 2011	Enero 1993 – marzo 1999	Enero 2006 – enero 2010	MPN: diciembre 2010 – agosto 2012 PEH: marzo 2008 – agosto 2012	Septiembre 1993 – septiembre 1994	Septiembre 1993 – diciembre 1996
Otras características	Pares de riñones	Cohortes emparejadas mediante <i>Propensity Matching Score</i> o mediante pares de riñones	Cohortes emparejadas por edad, creatinina donante y datos de la biopsia Asignación aleatoria y secuencial de 5 pautas farmacológicas (una de ellas sin intervención)	ND	Cohortes emparejadas por edad y tiempo de isquemia fría	PEH: tiempo de preservación reducida	Pares de riñones
Población de los estudios							
Nº de trasplantes	MP	Emparejados	402	60	18	35	25
		Pares de riñones	2.290				
Tipo de donante (N)	PEH	Emparejados	248	39	47	39	25
		Estándar	MP: 8.863 PEH: 8.926	MP: 23 PEH: 5	No	PEH: 39	50
Asistolia	No	Emparejados	No	No	No	ND	No
		Expandido	MP: 1.568 PEH: 1.472	MP: 177 PEH: 177	No	ND	No
Edad en años de los receptores (media)	MP: 44 PEH: 46 p = 0,56	Emparejados	MP: 165 PEH: 96	MP: 47 PEH: 34	65	MP: 35	No
		Expandido	MP: 53,4 PEH: 53,4	MP: 49,6 PEH: 50,9	MPN: 58 PEH: 56	ND	ND

Tabla 12. Descripción de los artículos cohorte sobre máquinas de preservación de riñón (continuación)							
	Shah 2008 ⁵¹	Cannon 2013 ⁵²	Polyak 2000 ⁵⁴	Mas 2012 ⁵³	Nicholson 2013 ⁵⁵	Light 1996 ⁵⁶	Gage 1997 ⁵⁷
Criterios de inclusión	Riñones preservados con MP hipotérmica que tengan su respectivo contralateral preservado con PEH	ND	Todos los órganos sin: - anomalías vasculares - alteración perfusión vascular - daño quirúrgico severo - donantes simultáneos de páncreas/riñón o hígado/riñón	Biopsias renales disponibles Receptores con el mismo protocolo de inmunosupresión	Receptores sin trasplante previo	- > 55 años - Donantes marginales	ND
	Cohorte similar en edad, género, raza, causas de enfermedad renal terminal	Cohorte similar en edad, raza, IMC No apareamiento HLA (pares de riñones)	ND	Cohortes similar en género, raza, infección por VHC y CMV	Cohortes similar en edad, género, tipo diálisis, apareamiento HLA	ND	ND
Otros	Mismo donante para ambas cohorte	Cohortes similar en edad, raza, IMC, tipo de donante, creatinina terminal Mismo donante (pares de riñones)	Cohortes similar en creatinina, orina intraoperatoria y características de la biopsia Diferentes en edad ($p = 0,05$)	Cohortes similar en género, raza, tiempo isquemia caliente Diferentes en edad y tiempo de isquemia fría	Cohortes similar en edad, género, causas de la muerte, tiempo de isquemia fría, anastomosis, tiempo de isquemia total	No diferencias en edad media	Edad media 40 años, 68 % hombre

Tabla 12. Descripción de los artículos cohorte sobre preservación de riñón (continuación)

	Shah 2008 ⁵¹	Cannon 2013 ⁵²	Polyak 2000 ⁵⁴	Mas 2012 ⁵³	Nicholson 2013 ⁵⁵	Light 1996 ⁵⁶	Gage 1997 ⁵⁷
Intervención							
MP	Hipotérmica Waters UW (Belzer-MPS®) o HTK	Hipotérmica ND ND	Hipotérmica Water-MOX100 y RM3 UW (Belzer-MPS®)	Hipotérmica ND ND	Normotérmica MP <i>ad hoc</i> UW y solución de hematites libre de plasma	Hipotérmica Water MOX UW Belzer-MPS®	Hipotérmica Water MOX UW (Viaspan®)
PEH	Hipotérmica UW (Belzer-MPS®) o HTK	Hipotérmica ND	Hipotérmica UW	Hipotérmica ND	Normotérmica UW	Hipotérmica UW (Viaspan®)	Hipotérmica Albúmina (11) UW Belzer-MPS® (14)
Medidas de resultado	- Función renal retardada - SI a 1 año - SP a 1 año	- Función renal retardada - SI a 1, 3 y 5 años - Fracaso del injerto	- Función renal retardada - SI a 1 y 2 años - Función renal	- Función renal retardada - Rechazo agudo	- No función inicial del injerto - Función renal retardada - SI a 1 año - SP a 1 año - Rechazo agudo	- No función inicial del injerto - Rechazo agudo	- Función renal retardada

CMV: citomegalovirus; PEH: preservación estática hipotérmica; HTC: solución histidina-triptófano-cetoglutarato; IMC: índice de masa corporal; MP: máquinas de perfusión; MPN: máquina de perfusión normotérmica; ND: datos no disponibles; SP: supervivencia del paciente; SI: supervivencia del injerto; UW: solución de la Universidad de Wisconsin; VHC: virus de la hepatitis C

Principales resultados

Disfunción primaria del injerto o no función inicial del injerto

Sólo 2 trabajos estudiaron este resultado. La preservación normotérmica no halló ninguno de estos eventos en la población estudiada⁵⁵, mientras que el estudio de Light *et al.*⁵⁶ no encontró diferencias estadísticamente significativa (MP: 10 % vs. PEH: 28,2 %, $p = 0,057$).

Función renal retardada del injerto

La OR en el estudio de Cannon *et al.*⁵² osciló entre 0,61 y 0,64 siempre a favor del grupo intervención (Tabla 13). En este mismo estudio, el resultado del análisis multivariante fue OR igual a 0,63 (IC 95 %: 0,60 – 0,66; $p < 0,001$). Todos los trabajos⁵¹⁻⁵⁵, excepto Mas *et al.*⁵³, coincidieron en la reducción de la función retardada del injerto a favor de la utilización de las MP (MP entre 5 % y 21,1 % vs. PEH entre 19,7 % y 37 %). Los estudios que incluyeron en su población donantes con criterios expandidos obtuvieron porcentajes de pacientes con función renal retardada más altos.

Supervivencia del injerto

- 1 año: la supervivencia de los injertos del grupo intervención fue significativamente superior (rango entre el 88 % en donantes con criterios expandidos y el 95 % en donantes con criterios estándar) que el grupo control (79 % y 90 %, respectivamente)⁵⁴, encontrando diferencias significativas en la curva de supervivencia para los órganos procedentes de donantes estándar ($p = 0,04$). Este resultado no se confirmó en los estudios de Cannon *et al.*⁵² (90,1 % vs. 84,5 %), Shah *et al.*⁵¹ y Nicholson *et al.*⁵⁵, donde las curvas de supervivencia fueron similares en ambos grupos.
- >1 año: a los 24 meses se mantuvo el efectos beneficioso en términos de supervivencia de las MP sobre la PEH (90 % vs. 83 %; $p = 0,02$) en el trabajo de Poliak *et al.*⁵⁴. Esta significación, se mantuvo incluso en las curvas de supervivencias del injerto a los 2 años para los órganos procedentes de donantes estándar. No se halló la significación estadística en los resultados presentados en porcentajes en el trabajo de Cannon *et al.*⁵² sobre la supervivencia a 3 y 5 años, que fueron respectivamente de 68,1 % vs. 90,5 % y 84,1 % vs. 68,2 %.
- Cuando se ajustó por el tiempo de seguimiento (regresión de Cox), el método de preservación del órgano no influyó en la supervivencia del injerto en ninguna de las cohortes estudiadas⁵²

(PMS: HR: 0,98; IC 95 % 0,91 – 1,06 y para pares de riñones HR: 1,02; IC 95 % 0,87 – 1,19).

- El análisis multivariante demostró de nuevo que no hubo asociación entre el fallo del injerto y el tipo de preservación una vez se ajustó por los diferentes factores de confusión (HR: 0,99; IC 95 %: 0,95 – 1,04; $p = 0,777$).

Supervivencia del paciente al año

Resultado sólo estudiado en dos estudios^{51,55} no encontrando diferencias en las curvas de supervivencia.

Rechazo agudo del injerto

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en 2 trabajos^{53,55}. Los porcentajes oscilaron entre 13,3 % y 27,7 % en las MP y entre 12,8 % y 23,4 % en la PEH. El estudio de Light *et al.*⁵⁶ recogió las mayores cifras de rechazo a los 6 meses de seguimiento (MP: 37 % vs. PEH: 79,5 %).

Tabla 13. Principales resultados de los artículos de cohortes sobre máquinas de preservación de riñón									
Autor y año	Nivel de evidencia	Tipo donante	Población homogénea	Función retardada del injerto	Supervivencia injerto		Supervivencia paciente		
					%	Tipo de análisis	%	Análisis de supervivencia (p)	
Shah 2008 ⁵¹	2+	Estándar Expandido	Si	MP: 5 % PEH: 35 % p < 0,01	MP: 95 PEH: 88 p = 0,43	Kaplan Meier 0,23	MP: 98 PEH: 90 p = 0,16	0,16	
				MP: 21,1 % PEH: 29,1 % p < 0,001 OR: 0,64 p < 0,001	1 año: MP: 90,1 PEH: 84,5 3 años: MP: 68,1 PEH: 90,5 5 años: MP: 84,1 PEH: 68,2				
Cannon 2013 ⁵²	2++	Pares de riñones Asistolia Estándar Expandido	Si Pares de riñones	MP: 19,7 % PEH: 27,5 % p < 0,001 OR: 0,61 p < 0,001	MP: 90,9 PEH: 90,3 3 años: MP: 80,8 PEH: 80,4 5 años: MP: 67,8 PEH: 71,8	Regresión de COX HR: 1,02; p = 0,839	ND	ND	
				MP: 9 % PEH: 24 %	1 año: MP: 95 PEH: 90				
Poliak 2000 ⁵⁴	2+	Estándar Expandidos	Si	MP: 14 % PEH: 37 %	MP: 88 PEH: 79	Kaplan Meier 1 año: 0,04 2 años: 0,02	ND	ND	
				MP: 28,3 % PEH: 28,2 % p = 0,18	1 año: MP: 88,5 PEH: 94,3 p = 0,2				
Mas 2012 ⁵³	2-	Estándar Expandidos	No	MP: 5,6 % PEH: 36,2 % p = 0,014	ND	Kaplan Meier 0,510	ND	1,00	
Nicholson 2013 ^{55*}	2+	Expandidos	Si	MP: 12 % PEH: 24 %	ND	ND	ND	ND	
Gage 1997 ⁵⁷	2-	Estándar	Si, pares de riñones	MP: 12 % PEH: 24 %	ND	ND	ND	ND	

MP: máquinas de perfusión; ND: datos no disponibles; OR: Odds Ratio; PEH: preservación estática hipotérmica; PMS: Propensity Matching Score; HR: Hazard Ratio.
*Utilizó máquinas de perfusión normotérmicas.

Resultados para pulmón

Descripción y calidad de los artículos

Informes de síntesis

El Instituto ECRI publicó en 2012 un informe de síntesis sobre MP para pulmón⁶⁷. Se realizó una revisión no sistemática de la literatura de los cinco años anteriores, que incluyó tanto artículos completos como resúmenes, además de revisar informes de agencias reguladoras, publicaciones comerciales, literatura gris e información técnica de los fabricantes. De igual manera, se revisó la base de datos del Instituto ECRI de alertas de dispositivos de salud. Las bases de datos referenciales fueron PubMed y EMBASE. No se explicitó la estrategia de búsqueda. Se incluyeron un total de 7 artículos, solo 3 de ellos finalizados: 1 serie de casos sobre OCS® Lung, 1 estudio prospectivo y un último estudio no especificado sobre XVIVO®. Los datos limitados sobre XVIVO® con solución de Steen® y la serie de casos OCS® Lung mostraron que los pulmones del donante pueden ser conservados de forma segura. Se identificaron dos alertas en la seguridad relativas al dispositivo OCS® Lung, sobre la posible interrupción de la perfusión, sin que se pudiera aclarar en qué tipo de órgano ocurrió (corazón, pulmón o ambos). No hay evidencia disponible que compare ambos sistemas o el OCS® Lung con la PEH, por lo que su seguridad y eficacia relativa no se pudieron determinar. Ninguno de los sistemas de preservación pulmonar había sido aprobado por la FDA durante la realización del informe.

Estudios cuasi experimentales

Se encontraron 2 artículos^{58,59} sobre perfusión normotérmica *ex situ* de pulmón, publicados respectivamente en el año 2011 y 2014. Los 2 tuvieron un diseño cuasi-experimental con grupo control no equivalente. Además, pueden clasificarse como de regresión discontinua debido al tipo de asignación de individuos al grupo intervención que se basó en unos criterios establecidos y puntos de corte de una medida pre-intervención que en ambos artículos incluyó el cociente PO_2/FIO_2 , entre otros parámetros funcionales y clínicos. El objetivo principal de los trabajos fue comparar la efectividad del reacondicionamiento de pulmones clasificados como no compatibles para el trasplante, mediante la utilización de MP normotérmicas en comparación con la PEH. En cuanto al lugar de

desarrollo de la investigación, ambos trabajos son europeos, realizados respectivamente en Suecia e Italia (Tabla 14).

Descripción de la población

El número de participantes incluidos en los estudios fue variable en un rango entre 35 y 136. El trabajo de Cypel *et al.*⁵⁹ incluyó una población de donantes de muerte cerebral (55 %) y donantes con criterios expandidos (45 %), mientras que en el trabajo de Valenza *et al.*⁵⁸ no se especificó. La edad media osciló entre 39 y 54 en el grupo intervención y 40 y 45 en grupo control. La población donante destinada a MP normotérmica fue significativamente mayor respecto al grupo comparado en el estudio de Valenza *et al.*⁵⁸, mientras que en el estudio de Cypel *et al.*⁵⁹ fue más joven. En relación a los factores de riesgo para la selección de los órganos para trasplante de pulmón, la puntuación OTO Score (rango de 0 a 18 donde el valor 7 se considera el umbral de corte para la aceptabilidad del trasplante), osciló entre 8 y 11 en el grupo intervención y entre 3 y 5 en grupo control, siendo estadísticamente significativa la presencia de mayores factores de riesgo en el grupo intervención de ambos estudios.

Ambos estudios incluyeron receptores procedentes de listas de espera para trasplante de pulmón de edad media o mediana entre 38 y 56 en el grupo intervención, y 49 y 56 en grupo control siendo significativamente mayor la población asignada al grupo control en el estudio de Valenza *et al.*⁵⁸. El estudio de Cypel *et al.*⁵⁹ utilizó el UNOS Score para puntuar la priorización o grado de urgencia al trasplante en función del estado clínico del receptor, siendo no significativa la diferencia encontrada (35 vs. 33; $p = 0,22$). En el estudio de Valenza *et al.*⁵⁸, los receptores del grupo intervención tuvieron mayor probabilidad de morir en los 6 meses siguientes al trasplante.

En ambos estudios, a cada de los receptores se le implantó un órgano preservado solo con PEH, cuando el órgano no cumplía determinados criterios funcionales:

- $PO_2FIO_2 < 300$ mmHg, edema pulmonar, escasa deflación / insuflación pulmonar intraoperatoria, más de 10 bolsas de sangre transfundidas o donantes de muerte en asistolia (categoría III o IV de Maastricht)⁵⁹.
- $PO_2FIO_2 < 300$ mmHg con 5 cm H₂O de presión positiva de espiración final (PEEP) o funcionalidad dudosa tras oxigenación a 300 mmHg⁵⁸.

En caso de cumplirse, se consideraron susceptibles de descarte. En estos casos, tras la PEH, se preservaba *ex situ* durante un total de 4 horas consecutivas mediante MP normotérmicas y se implantaba sólo al conseguirse la optimización de su función pre-trasplante. Entre los

criterios de exclusión para la utilización de la perfusión normotérmica se citaron los siguientes:

- Neumonía establecida.
- Sepsis.
- Daño mecánico del órgano.
- Aspiración gástrica.

La mediana del periodo de seguimiento de la población tras la intervención, en el estudio de Cypel *et al.*⁵⁹, osciló entre 561 días (7 – 821) para el grupo intervención y 542 días (9 – 828) para el grupo control, mientras que en el estudio de Vlaneza *et al.*⁵⁸ fue globalmente de 260 días (114 – 590) sin diferencias entre los grupos.

Descripción de la intervención

Prueba a estudio

Los artículos estudiaron la efectividad del reacondicionamiento *ex situ* normotérmico mediante MP de pulmones almacenados con PEH y susceptibles de descarte. El estudio de Valenza *et al.*⁵⁸ especificó la utilización de una máquina ensamblada *ad hoc* para la realización del estudio. El estudio de Cypel *et al.*⁵⁹ utilizó XVIVO siendo el estudio financiado por la casa fabricante de dicha máquina. Entre los criterios utilizados para evaluar el efectivo reacondicionamiento del órgano, ambos estudios tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Oxigenación.
- Resistencia vascular pulmonar.
- *Compliance* o mecánica respiratoria pulmonar.
- Radiografías *ex situ*.
- Broncoscopias pulmonares.

Prueba de referencia

La prueba de referencia fue la PEH en ambos artículos. No se especificó el líquido de perfusión utilizado.

Descripción de las medidas de resultado

- Disfunción primaria del injerto o no función inicial del injerto a las 72 horas del implante. Expresado como porcentaje de eventos ocurridos en ambos estudios.
 - Mortalidad de los pacientes a los 30 días. Expresado como porcentaje de eventos ocurridos.

- Supervivencia de los pacientes al año o en función del periodo de seguimiento expresado como porcentaje o curvas Kaplan Meier.

Descripción de la calidad

No se le aplicó ninguna escala por no disponer de una herramienta validada que permitiera su realización en este tipo de estudios. Se trató de estudios cuasi-experimentales con una medición de resultados finales post intervención.

Sesgo de selección

En ambos estudios la forma de selección de los participantes se realizó mediante listas de espera, tras la obtención de un consentimiento informado, elegidos de manera consecutiva⁵⁹ o asignado al grupo intervención sólo en caso de empeoramiento crítico del estado clínico⁵⁸. Dicha selección no asegura la comparabilidad de ambas poblaciones en términos de características de los receptores ni tipo de donantes.

En relación a los órganos para el proceso de selección se basaron en unos criterios de inclusión establecidos. Según estos criterios, los órganos con peores parámetros funcionales (susceptibles de descarte) se asignaron al grupo intervención, mientras que el resto (calidad funcional óptima) se preservaron con los métodos convencionales. De hecho, la comparación en términos de puntuación de la escala OTO mostró menores factores de riesgo en los órganos destinados a PEH. La misma procedencia de los órganos fue heterogénea en los dos grupos del estudio de Cypel *et al.*⁵⁹. De esta forma, los grupos creados no fueron equivalentes. No obstante, antes del trasplante, los órganos tenían que haber mejorado los parámetros funcionales de forma similar a los órganos del grupo control pudiendo considerarse funcionalmente homogéneos. Los estudios no consideraron los órganos descartados tras la utilización de las MP en sus resultados, hecho que podría sobrestimar el tamaño del efecto de la intervención.

Validez externa

El reclutamiento diferencial de órganos de los receptores procedentes de listas de espera hace que la población se asemeje a la práctica clínica habitual. Sin embargo, su posible extrapolación a nuestro entorno hospitalario se ve limitada por:

- Falta de información sobre el cálculo de tamaño muestral y el modo de obtención de la misma.
- Pequeña población de pacientes asignados al grupo intervención.
- Falta de definición de los motivos para la elección de determinados criterios de asignación a los grupos.

- No especificación de las características de todos los donantes incluidos.
- No definición del periodo de desarrollo del estudio en el caso de Cypel *et al.*⁵⁹.

El estudio de Cypel *et al.*⁵⁹ fue financiado por una de las empresas que comercializa MP para pulmón (Vitrolife).

Principales resultados

- Disfunción primaria del injerto o no función inicial del injerto. No hubo diferencias en este resultado a las 72 horas ($p > 0,05$), oscilando los porcentajes entre el 15 % y el 32 % para el grupo intervención, y entre el 28 % y 30,1 % para el grupo control (Tabla 15).
- Mortalidad de los pacientes a los 30 días. Hubo 2 muertes en el grupo intervención (10 %) y 6 en el grupo control (5 %) en el estudio de Cypel *et al.*⁵⁹ ($p = 0,33$). Los fallecimientos en el grupo con MP ocurrieron a los 7 (muerte por sepsis) y 16 días de seguimiento (muerte por hemorragia retroperitoneal masiva). En el trabajo de Valenza *et al.*⁵⁸ ningún paciente murió en este periodo de tiempo, aunque hubo 2 muertes posteriores a los 30 días (una muerte por infección oportunista por *Scedosporium apiospermum* a los 39 días y la otra por embolia pulmonar a los 357 días de seguimiento) (Tabla 15).
- Supervivencia de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos trabajos en relación a la supervivencia a menos de 1 año, al año y menos de 2 años (Tabla 15).

Tabla 14. Descripción de los artículos cuasi-experimentales sobre máquinas de preservación de pulmón

		Cypel 2011 ⁵⁹	Valenza 2013 ⁵⁸
Características generales			
País de realización		Canadá	Italia
Período de estudio		ND	Enero 2011 – mayo 2013
Población			
PEH + MPN	Nº trasplantes	20	7
	Tipo donante	DMA: 11	ND
	Edad donantes (mediana en años)	No DMA: 40 DMA: 38	54*
	Edad receptores (mediana en años)	No DMA: 52 DMA: 57	38*
PEH	Nº trasplantes	116	28
	Tipo donante	ND	ND
	Edad donantes (mediana en años)	45	40*
	Edad receptores (mediana en años)	56	49*
Mediana de seguimiento en días (rango)	PEH + MPN = 561 (7 – 821) PEH = 542 (7 – 828)	260 (114 – 556)	
Estado clínico de los receptores	UNOS score [†] : PEH + MPN: 33 PEH: 35	Índice de Karnofsky [‡] : PEH + MPN: 20 PEH: 65	
Severidad de factores de riesgo de los donantes según OTO score (rango 0-18) [§]	PEH + MPN: 8 PEH: 3	PEH + MPN: 11 PEH: 5	
Intervención			
Máquina de perfusión	XVIVO	MPN <i>ad hoc</i>	
Intervención de referencia	PEH	PEH	
Líquido de perfusión de la máquina de perfusión	STEEN® <i>solution</i>	STEEN® <i>solution</i> + concentrado de hematíes + cefazolina + inmunosupresores y heparina	
Medidas de resultados	NFI a las 72 horas Pérdida del injerto a los 30 días SP al año	NFI a las 72 horas Pérdida del injerto a los 30 días SP en función seguimiento	
Financiación	Estudio financiado por Vitrolife, empresa que fabrica el modelo de máquina de perfusión para pulmón XPS®	Libre de conflictos de interés	

DMA: donante muerte paro cardíaco o en asistolia; MPN: máquina de perfusión normotérmica; ND: datos no disponibles; NFI: no función inicial del injerto; PEH: preservación estática hipotérmica; SP: supervivencia del paciente.

* media.

[†] UNOS score: escala de evaluación de los receptores para la asignación de pulmón que oscila entre 0 y 100 donde mayores números indican peor estado clínico y mayor potencial beneficio del trasplante.

[‡] Índice de Karnofsky: escala que indica la capacidad para realizar tareas rutinarias que oscila entre 0 y 100 donde mayores números indican mayor capacidad para realizar estas tareas. Cifras ≤ 50 indican elevado riesgo de muerte en los próximos 6 meses.

[§] OTO score: escala de evaluación factores de riesgo de los donantes basada en la edad, historia de fumador, PaO₂/FIO₂, radiografía de tórax y hallazgos en la broncoscopia (mayores puntuaciones indican mayor número de factores de riesgo).

Tabla 15. Principales resultados de los artículos cuasi-experimentales sobre máquinas de preservación de pulmón

Autor y año	Tipo donante	No función inicial del injerto a las 72 horas	Mortalidad del paciente a los 30 días	Supervivencia del paciente	
				%	Kaplan Meier (p)
Cypel 2011 ⁵⁹	MPN: No DMA: 11 DMA: 2 PEH: ND	PEH + MPN: 15 % PEH: 30,1 % $p = 0,11$	PEH + MPN: 10 % PEH: 5 % $p = 0,33$	Al año: PEH + MPN: 80 PEH: 83,6 $p = 0,54$ Mediana seguimiento (561 y 542 días): PEH + MPN: 75 PEH: 81	ND
		PEH + MPN: 32 % PEH: 28 % $p > 0,05$	PEH + MPN: 0 % PEH: 0 % $p > 0,05$		

DMA: donante muerte paro cardiaco o en asistolia; MPN: máquinas de perfusión normotérmica; ND: datos no disponibles; PEH: preservación estática hipotérmica.

Riesgos y Seguridad

En el trasplante renal no se mostraron efectos adversos en relación a la utilización de las técnicas de preservación, ni en la revisión sobre la efectividad y coste-efectividad de Bond *et al.*⁶⁰, ni tampoco en el informe de evaluación de tecnologías de avalia-t³⁹.

En relación a la preservación de pulmón, el estudio de Cypel *et al.*⁵⁹ no encontró ningún efecto adverso severo relacionado con la utilización de la MP. En el informe ECRI⁶⁷ sobre preservación de pulmones se encontraron dos alertas en la seguridad relativas al dispositivo OCS® Lung, sobre la posible interrupción de la perfusión. No obstante no se aclaró si este fallo en la seguridad pudo producirse durante la preservación de corazones, pulmones o ambos. Se trató de alertas voluntarias que no reflejan una evaluación exhaustiva de los posibles problemas de seguridad posteriores a la comercialización.

Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov se han podido encontrar los siguientes estudios en marcha con grupo de comparación:

- **Pulsed perfusion for marginal kidneys (NCT02055950):** estudio prospectivo que compara la preservación de riñones procedentes de donantes con criterios expandidos preservados con MP pulsátil

frente a la PEH, en términos de función inicial del injerto tras el trasplante en órganos. Actualmente en fase de reclutamiento de participantes.

- **Interest of pulsatile perfusion preservation on outcomes in kidney transplantation from expanded criteria donors (NCT01170910):** ensayo clínico fase II, multicéntrico, no cegado que compara la preservación de riñones en 2 grupos paralelos: MP pulsátil (Water Medical® - RM 3) frente PEH. Los resultados se medirán en términos de función renal retardada y otros parámetros de recuperación funcionales. Actualmente en fase de reclutamiento de participantes.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

El coste de adquisición de los dispositivos y los costes derivados del mantenimiento, solución de perfusión y otros fungibles se detallan en la Tabla 16.

Tabla 16. Coste de las máquinas de perfusión actualmente disponibles				
Nombre comercial	Adquisición del dispositivo	Mantenimiento	Solución	Otros fungibles
Riñón				
LifePort® Kidney Transporter	16.000 AUD	Incluido	ND	2.600 AUD
RM3® Kidney Preservation System	37.669 USD	ND	197 USD/L	848 + 48 a 85 USD
Waves® Kidney Preservation System	25.625 USD	Incluido	197 USD/L	1538 USD
Kidney Assist	ND	ND	ND	ND
Airdrive®	3.600 €	No necesita	ND	1.200 € por día de entrenamiento
Hígado				
Livel Assist	ND	ND	ND	ND
Metra normothermic Perfusion®	ND	ND	ND	ND
LifePort® Liver Transporter	16.000 AUD	Incluido	ND	2.600 AUD
Airdrive®	3.600 €	NP	ND	1.200 € por día de entrenamiento
Pulmón				
Lung Assist	ND	ND	ND	ND
OCS® Lung	ND	ND	ND	ND
Vivoline® LS1	99.000 €	Incluido	ND	9.500 €
XPS® Lung	150.000 €		1.032 AUD / 500 ml	15.000 € + 563 AUD + 241 AUD
Corazón				
LifeCradle®	ND	ND	ND	ND
OCS® Heart	200.000 USD	ND	ND	ND
Sherpa Perfusion® CTS	ND	ND	ND	ND

AUD: dólar australiano; CTS: *Cardiac Transport System*; ND: no disponible. OCS: *Organ Care System*; USD: dólar americano; XPS: *XVIVO Perfusion System*.

Fuente: Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPact). New and Emerging Organ Perfusion Systems [Internet]. Herston QLD: HealthPact; 2014. [Consultado en enero 2015]. URL: <http://www.health.qld.gov.au/healthpact>

Estudios de evaluación económica

Se recuperaron 3 trabajos que incluyeron estudios económicos, todos ellos estuvieron contenidos en el informe de evaluación de tecnología sanitaria de avalia-t³⁹.

Tipos de estudios

Los análisis realizados fueron de coste-efectividad (Gómez *et al.*⁷² y Groen *et al.*⁷³) y coste-utilidad utilizando un modelo de Markov (Groen *et al.*⁷³ y Bond *et al.*⁶⁰).

Los trabajos compararon órganos procedentes de donantes mixtos en el caso de Groen *et al.*⁷³ y Bond *et al.*⁶⁰ y con criterios expandidos en el estudio de Gómez *et al.*⁷², preservados con la MP renal y el método de almacenamiento convencional con diferentes soluciones de preservación⁶⁰.

Los 3 estudios con información sobre costes fueron calificados por avalia-t de calidad media mediante la escala de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* modificada. Concretamente, Bond *et al.*⁶⁰ y Groen *et al.*⁷³ con nivel de evidencia II y Gomez *et al.*⁷² IV, debido a que no realizó el análisis de sensibilidad.

Estudios coste-utilidad

Se recoge el impacto de los resultados a corto plazo (retraso de función del injerto o no función inicial del injerto) y a largo plazo (supervivencia del injerto y del paciente, posible trasplante o vuelta a la diálisis) en el trabajo de Bong *et al.*⁶⁰ y sólo a largo plazo en el de Groen *et al.*⁷³, ambos utilizando coste de 2007 con una tasa de descuento anual de entre el 3,5 % y el 4 % y bajo la perspectiva institucional.

El modelo siguió a una cohorte de 1000 adultos hasta que la cohorte completa falleció en el estudio de Bond *et al.*⁶⁰ mientras que Groen *et al.*⁷³ siguieron durante 10 años a 672 pacientes. Se separó en 5 grupos por edad y usó una duración del ciclo de 1 mes y un 1 año, respectivamente.

Costes incluidos

- Preservación del órgano, diálisis post-trasplante y manejo del fallo del injerto en ambos estudios.
- Necesidad de explantaciones y cuidados y tratamientos necesarios después del trasplante en Bond *et al.*⁶⁰.
- Readmisiones sólo en Groen *et al.*⁷³.

Costes no incluidos

- Visitas atención primaria, consultas con trabajador social y adaptación del domicilio (duchas, camas, etc.) en Bond *et al.*⁶⁰.
- Costes directos relacionados con la cirugía y los fármacos inmunosupresores en Groen *et al.*⁷³.

Fuentes para definir utilidad

- Revisión sistemática que compare calidad de vida en pacientes con enfermedad renal terminal, revisión de estudios recientes económicos de trasplante renal, coste efectividad de los tratamientos inmunosupresores y coste-utilidad en pacientes con enfermedad terminal, así como estudios publicados en revisiones sistemáticas de utilidad del estado de salud en enfermedad renal crónica en el trabajo de Bond *et al.*⁶⁰.
- Basado en la medición de la calidad de vida en enfermedad renal en estadios finales propuesta por De Wit *et al.* en el estudio de Groen *et al.*⁷³.

Resultados en función de la fuente de los datos sobre efectividad

- Las MP fueron más baratas y generaron más años de vida ajustados por calidad (AVAC) que el almacenamiento convencional (ICER= -16.949 £ y -695.965 £) cuando los datos de efectividad procedieron de Moers *et al.*³ (estudio Europeo) (donantes en asistolia y en muerte encefálica) donde sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la función renal retardada y la supervivencia del injerto a los 12 meses. El análisis de sensibilidad probabilístico realizado por el método Monte Carlo mostró una probabilidad de 80 % de que la MP fuera coste-efectiva en comparación con el almacenamiento convencional (coste máximo que se está dispuesto a pagar por AVAC entre 20.000 £ y 30.000 £).
- El almacenamiento en frío fue más barato y generó más AVAC (ICER= -32.030 £) que la MP cuando los datos de efectividad se recogieron del estudio de Watson *et al.* (UK) (donantes muerte en asistolia) donde se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en todos los parámetros estudiados. La probabilidad de que la MP fuera coste-efectiva en comparación con el almacenamiento convencional fue de 40 %.
- LifePort sería más barata que Soltran y generaría más AVAC (ICER= -11.459 £) con los datos procedentes de un estudio prospectivo de cohortes. La probabilidad de que la MP fuera coste-efectiva en comparación con el almacenamiento convencional fue de 95 %.

El análisis de sensibilidad mostró que el mayor impacto en el beneficio neto vendría determinado por las diferencias en la efectividad (retraso de la función renal y fallo renal) así como en los costes derivados de la diálisis, mientras que las diferencias en los costes de preservación de los órganos tendrían un pequeño impacto en el resultado.

Estudios coste-efectividad

Estudios que recogen el impacto de los resultados a largo y corto plazo en el estudio de Groen *et al.*⁷³ (seguimiento de 10 y 1 año, respectivamente) mientras que Gómez *et al.*⁷² sólo evaluó resultados recogidos durante la estancia hospitalaria postoperatoria (función renal inmediata, función renal retardada y no función primaria del injerto). Los riñones procedieron de donantes con criterios expandidos⁷² o mixtos⁷³ (criterios expandidos y donantes en asistolia).

El análisis se realizó mediante la creación de un teórico árbol de decisión probabilístico (Gómez *et al.*⁷²) usado principalmente para modelar condiciones agudas que no suelen repetirse y que no requieren una atención especial de la variable tiempo, mientras que Groen *et al.*⁷³ utilizó el modelo de Markov expuesto en el análisis coste-utilidad. La perspectiva fue hospitalaria con costes de 2010 en el caso de Gómez *et al.*⁷² y 2007 en el estudio de Groen *et al.*⁷³.

Costes incluidos

- Costes médicos directos: recursos humanos⁷², estancia hospitalaria^{72,73}, diálisis^{72,73}, tratamientos médicos⁷².
- Procedimientos diagnósticos.
- Preservación.

Costes no incluidos

- En el trabajo de Groen *et al.*⁷³ no se incluyeron los costes directos relacionados con la cirugía (trasplante renal) y los fármacos inmunosupresores.

Fuentes para definir la efectividad

- Episodios evitados de función retardada del injerto, no función inicial del injerto: la probabilidad de desarrollar estos episodios procedieron del estudio de Moers *et al.*³ en ambos trabajos, añadiendo una serie histórica propia (2000-2010) del Hospital Universitario Ramón y Cajal en el caso de Gómez *et al.*⁷².
- Años de vida ganados⁷³.

Resultados a corto plazo

- Donantes con criterios expandidos⁷² (Tabla 17):
 - El mayor consumo de recursos se debió a la estancia hospitalaria (41,5 % y el 53,9 %), seguido de la necesidad de explantación (20,2 %) y la necesidad de diálisis (16 %).
 - La MP ocasionó 505 USD más por trasplante que la preservación estática hipotérmica.
 - Se evitaron 5,1 casos más de función inicial del injerto, función retardada del injerto, no función inicial del injerto en el grupo con MP que en los pacientes trasplantados con un órgano preservado mediante PEH.
 - Se ahorraron 3.369 USD por cada caso evitado.
- Donantes mixtos⁷³ (Tabla 18):
 - El mayor consumo de recursos se debió a la diálisis (60 %) y costes debidos a la readmision hospitalaria (30 %).
 - El almacenamiento estático convencional ocasionó 2.626 USD más por trasplante que la MP.
 - Se ahorraron 70.478 USD por cada injerto funcionante adicional.

Sólo los cambios en el coste de los materiales fungibles de las MP tuvieron impacto en el coste-efectividad. Para donantes con criterios expandidos, la dominancia de las MP sobre la preservación convencional fue todavía superior que para la población total. Para el grupo de donantes de muerte en asistolia el beneficio de la MP en costes fue mínimo debido al no beneficio en la supervivencia del injerto, que ocasiona mayor tiempo de diálisis en los pacientes y por lo tanto mayor coste.

Tabla 17. Resultados del estudio de Gómez *et al.*⁷²

	Probabilidad	Tiempo de diálisis (media/días)	Estancia media hospitalaria (días)	Recursos (USD)	Coste incremental (USD)
Función inicial del injerto	MP: 71 % PEH: 56 %	12	0	MP: 9.522 PEH: 8.159	MP: 24,14 PEH: 19,04
Función retardada del injerto	MP: 26 % PEH: 38 %	17	1	MP: 12.228 PEH: 10.865	MP: 8,84 PEH: 12,92
No función inicial del injerto	MP: 3 % PEHC: 6 %	59	18	MP: 27.297 PEH: 25.933	MP: 1,02 PEH: 2,04

MP: máquina de perfusión; PEH: preservación estática hipotérmica; USD: dólar americano.

Impacto presupuestario: 505 USD.

Ratio incremental por cada caso de función retardada y no función inicial del injerto evitada: 3.369 USD.

Tabla 18. Resultados del estudio de Groen *et al.*⁷³

	Tipo de donante		
	Total	Donantes criterios expandidos	Donantes muerte en asistolia
Función retardada del injerto	MP: 20,8 % PEH: 26,5 %	MP: 23,4 % PEH: 30,9 %	MP: 52,4 % PEH: 66,7 %
No función inicial del injerto	MP: 2,1 % PEH: 4,8 %	MP: 3,2 % PEH: 11,7 %	MP: 2,4 % PEH: 2,4 %
Si a 1 año	MP: 94 % PEH: 90 %	ND	ND
Estancia hospitalaria (días)	MP: 10 PEH: 13	ND	ND
Riesgo fracaso a 1 año	ND	MP: 8,5 % PEH: 19,1 %	MP: 4,8 % PEH: 7,1 %
Coste hemodiálisis por tratamiento (USD)	MP: 4.390 PEH: 7.581	ND	ND
Coste readmisión (USD)	MP: 2.871 PEH: 3.174	ND	ND
Total coste (USD)	MP: 8.668 PEH: 11.294	ND	ND
Modelo Markov			
Incremento de coste (USD)	No descuento: 4.743.208 Descuento*: 4.236.975	Ajustado†: No descuento: 6.238.018 CD: 5.421.564	
Años de vida ganados	No descuento: 49,76 Descuento*: 37,34	Ajustado†: No descuento: 59,61 Descuento*: 44,56	
AVAC ganados	No descuento: 11,90 Descuento*: 7,29	Ajustado†: No descuento: 12,88 Descuento*: 7,79	

MP: máquina de perfusión; PEH: preservación estática hipotérmica; SI: supervivencia injerto; USD: dólar americano.
 *: Tasa de descuento 4 %.
 †: Ajustado: estimación ajustada por el tamaño del efecto.

Discusión

Hoy en día, el método de preservación de órganos predominante es la preservación estática hipotérmica, basado en la reducción marcada del metabolismo por hipotermia. La sencillez del método de almacenamiento, su coste asequible y los avances en el desarrollo de los líquidos de perfusión, han permitido su implementación a gran escala. Sin embargo, el creciente número de pacientes en lista de espera y el aumento del número de trasplantes realizados en las últimas décadas han generado una crónica situación de escasez de órganos a nivel mundial, que ha reavivado el interés hacia las técnicas de preservación de órganos con MP. Asimismo, el envejecimiento de la población donante y la posibilidad de recurrir a donantes con criterios expandidos y en asistolia han puesto de manifiesto la necesidad de investigar efectivas y mejores técnicas de preservación con el fin de rescatar el mayor número de órganos posibles y mejorar su viabilidad tras el trasplante⁷⁴.

Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión para riñón

En relación a la preservación de riñones, las MP se consideraron seguras en términos de ausencia de efectos adversos, aunque no se hallaron mejoras significativas en ninguno de los parámetros estudiados (no función inicial del injerto, supervivencia del paciente, función renal del injerto y rechazo agudo) salvo en la función renal retardada (nivel de evidencia 1-, 2++, 2+ y 2-) y la supervivencia del injerto al año, aunque este resultado sólo fue significativo en una de las revisiones sistemáticas⁶⁴ dirigido a población de donantes con criterios expandidos (nivel de evidencia 1+) y en uno de los estudios originales⁵⁴ (nivel de evidencia 2+) en donantes estándar y con criterios expandidos.

En general, los resultados encontrados fueron similares en las diferentes revisiones sistemáticas analizadas, lo que reforzaría las conclusiones. No obstante, se encontraron limitaciones metodológicas en algunos de los trabajos a tener en consideración en la interpretación de los resultados, entre ellas la falta de evaluación de la calidad de los artículos incluidos⁶¹ y la inclusión de estudios con diseño diferente al ensayo clínico⁶⁴. Además, 12 de los estudios originales fueron incluidos en varias de las revisiones (duplicados), siendo el ECA multicéntrico de Moers *et al.*³ el más frecuente (presente en 4 revisiones).

El riesgo de sufrir un episodio de función retardada del injerto se redujo hasta la mitad en los órganos preservados con MP, sobre todo cuando procedían de donantes de muerte en asistolia o con criterios expandidos. Los

resultados de los artículos originales fueron acordes, incluyendo el modelo de regresión logística multivariante del estudio de Cannon *et al.*⁵² (nivel de evidencia 2++). Son muchos los factores relacionados con la presencia de función renal retardada, entre los que se encuentran los relacionados con el procedimiento (tipo de solución de preservación, tiempo de isquemia fría), con el donante y con el receptor⁷⁵. Sin embargo, no existió interacción en función del tiempo de isquemia fría y tipo de donante⁶⁵. La función renal retardada es un resultado importante por su asociación con la pérdida del injerto tanto a corto como a largo plazo, así como por su relación con un mayor número de rechazos agudos⁷⁵.

Sin embargo, los buenos resultados obtenidos en este parámetro no se tradujeron de forma generalizada en una mayor supervivencia del injerto. Ésta aumentó sólo en un trabajo⁶⁴ que evaluó órganos procedentes de donantes con criterios expandidos. El nivel de evidencia fue 1+, siendo el más alto entre las revisiones que analizaron dicho resultado⁶¹⁻⁶⁴. También el análisis de subgrupos⁶¹ (donantes de muerte en asistolia) mostró un efecto beneficioso de las MP en los estudios no ECAs (nivel de evidencia 2+). Entre los estudios originales, sólo en el estudio de Poliak *et al.*⁵⁴ (nivel de evidencia 2+) mostró un aumento significativo de la supervivencia del injerto en órganos procedentes de donantes estándar y expandidos. Sin embargo, cuando se ajustó por los posibles factores de confusión⁵² no halló diferencias significativas entre ambos métodos.

Por otra parte, la supervivencia o mortalidad al año de los sujetos trasplantados no fue estadísticamente significativa en ninguno de los trabajos que analizaron este parámetro^{51,55,63,64}. Muchas son las variables que pueden estar influyendo en dicho análisis, entre ellas, la gravedad de las enfermedades de base y el consecuente compromiso sistémico del sujeto. Sin embargo, la falta de significación estadística en la totalidad de los estudios incluidos reforzarían el valor de dichos resultados que habla de una no inferioridad de la utilización de las MP en comparación con el método estándar.

Cabe destacar que ningún metaanálisis incluyó entre sus resultados la valoración de las tasas de descarte de los órganos tras la preservación. Este hecho podría considerarse una limitación para la correcta interpretación de la efectividad real de las MP por la posible sobrestimación de los resultados medidos, ya que sólo se tuvieron en cuenta los órganos en condiciones óptimas para trasplante. Solo una de las revisiones⁶⁰ lo hizo y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas. Tampoco se tuvieron en cuenta las posibles implicaciones en términos de recursos humanos o económicos empleados ligados a los órganos finalmente descartados.

Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión para pulmón

En los estudios cuasi-experimentales sobre preservación normotérmica de pulmón, la intervención evaluada no se aplicó de manera excluyente a la PEH, sino como adyuvante a la preservación convencional, para el posterior rescate de los órganos susceptibles de descarte. No hubo diferencias estadísticas en términos de no función inicial del injerto a las 72 horas tras el trasplante, de mortalidad a los 30 días y al año. En cuanto a la seguridad, no se mencionaron efectos adversos severos. Los resultados preliminares de ambos estudios fueron esperanzadores y mostraron cómo la MP normotérmica podría suponer una válida herramienta para la optimización de dichos órganos.

Consideraciones e implicaciones éticas, sociales, organizativas y económicas

Desde el punto de vista de los sistemas sanitarios, apostar por la difusión de las MP representa un reto no exento de incertidumbre. Las crecientes necesidades y expectativas de los pacientes en lista de espera para trasplante presionan para su apuesta que, en todo caso, tiene que basarse sobre una evidencia sólida y concluyente que asegure un resultado seguro de esta nueva práctica, garantizando la igualdad de oportunidades en términos de efectividad y supervivencia de los pacientes trasplantados.

En relación a las cuestiones éticas, éstas dependen fundamentalmente del tipo de órgano utilizado en los trasplantes, sobretodo en el caso de órganos procedentes de donantes en asistolia o con criterios expandidos. Si por un lado parece demostrarse la no inferioridad de la utilización de estas máquinas en dichas categorías de donante, por otro, parece aún lejos el alcance de mejores resultados, sobre todo cuando hablamos de preservación de pulmón. Sin embargo, en el pulmón, la finalidad de recuperación de órganos que de otro modo serían descartados, permite una diferente interpretación de los resultados y les confiere mayor trascendencia, aunque por otro lado representa una fuerte limitación ética para la realización de estudios analíticos tipo ECAs. La toma de decisión consensuada en dichas situaciones resulta imprescindible y tiene que desarrollarse mediante procedimientos consolidados que faciliten herramientas de ayuda en la toma de decisión en situaciones de elevada carga emocional y riesgo vital.

Respecto a los aspectos organizativos, las MP podrían tener un impacto relevante sobre las dinámicas de trabajo, sobre todo en relación al trasplante de pulmón, más que de riñón. Sin embargo, ambas tecnologías requieren desarrollar actividades de formación específicas sobre su utilización, manejo y transporte dirigida a todos los profesionales implicados a lo largo de la cadena de eventos. La difusión de dicha tecnología, podría suponer incluso la necesidad de adaptar los recursos humanos desplegados

o implantar cambios estructurales, sobre todo en el caso de la preservación de pulmón, debido a la mayor complejidad de las tareas de control paramétrico y conocimiento requerido.

Los estudios que incluyeron resultados de coste-efectividad y coste-utilidad, relacionados con la preservación de riñones, encontraron una mejor relación de las MP frente a la PEH, sobre todo gracias a la reducción de los episodios de función retardada del injerto. Esto pudo deberse a que una reducción en estos episodios salvaguardan del regreso a diálisis y de estancias hospitalarias prolongadas que constituyen la mayor parte de los gastos asociados a injertos fallidos. Sin embargo, la limitada adecuación de los modelos económicos utilizados para resumir los resultados del análisis⁷² constituye una de las principales debilidades para la interpretación de dichos resultados a favor de las MP, sobre todo a largo plazo.

Referencias

1. Taylor M, Baicu S. Current State of Hypothermic Machine Perfusion Preservation of Organs: The Clinical Perspective. *Cryobiology*. 2010;60:S20–S35.
2. Van Raendonck D, Neyrinck A, Rega F, Devos T, Pirenne J. Machine perfusion in organ transplantation: a tool for ex-vivo graft conditioning with mesenchymal stem cells? *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:24–33.
3. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine Perfusion OR Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation *N Engl J Med*. 2009;360:7–19.
4. Bowcutt M, Rosenkoetter MM, Chernecky CC, Wall J, Wynn D, Serrano C. Implementation of an intravenous medication infusion pump system: implications for nursing. *J Nurs Manag*. 2008;16:188–7.
5. Rodríguez-Martínez D, Cabello Benavente R, Pedemonte G, Subirá Ríos D, del Cañizo López JF, Lledó García E. Aspectos técnicos de los dispositivos de perfusión de órgano aislado. *Actas Urol Esp*. 2008;32:59–66.
6. Gu YJ, Van Oeveren W, Mungroop HE, Epema AH, den Hamer IJ, Keizer JJ, et al. Clinical effectiveness of centrifugal pump to produce pulsatile flow during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac surgery. *Artif Organs*. 2011;35:E18–26.
7. Guiberta EE, Petrenko AY, Balaban CL, Alexander Y, Somov AY, Joaquín V, et al. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother*. 2011;38:125–42.
8. Torras J, Grinyó JM. Líquidos y técnicas de preservación de órganos. En: Valero R, Páez G, eds. *Manual de coordinación de trasplantes*. Barcelona: TPM-Les Heures-Universitat de Barcelona; 2005.
9. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom MA, Chestovich P, Chihara RK, et al. Comparison of histidine-tryptophan-

- ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors. *Liver Transpl.* 2008;14:365–73.
10. Maathuis MHJ, Leuvenink HGD, Ploeg RJ. Perspectives in organ preservation. *Transplant.* 2007;83:1289–98.
 11. Op den Dries S, Karimiana N, Sutton ME, Westerkampa AC, Nijste MW, Gouwd AS, et al. Ex vivo Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers. *Am J Transplant.* 2013;13:1327–35.
 12. Koerner MM, Ghodsizad A, Schulz U, El Banayosy A, Koerfer R, Tenderich G. Normothermic ex vivo allograft blood perfusion in clinical heart transplantation. *Heart Surg Forum.* 2014;17:E141–5.
 13. Friend PJ, Imber C, St. Peter S, Lopez I, Butler AJ, Rees MA. Normothermic perfusion of the isolated liver. *Transplant Proc.* 2001;33:3436–8.
 14. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Luer B. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Liver Grafts by Thermally Graduated Machine Perfusion Prior to Reperfusion. *Am J Transplant.* 2013;13:1450–60.
 15. Drummond M, Braile DM, Lima-Oliveira AP, Camim AS, Oyama RS, Sandoval GH. Technological evolution of membrane oxygenators. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2005;20:432–7.
 16. Oficina Española de Patentes y Marcas. Oxigenador de membrana de fibra hueca [Internet]. España: Oficina Española de Patentes y Marcas; [consultado en octubre 2014]. URL: http://www.espatentes.com/pdf/2229431_t3.pdf
 17. Suszynski TM, Rizzari MD, Scott III WE, Tempelman LA, Taylor MJ, Papa KK. Persufflation (or gaseous oxygen perfusion) as a method of organ preservation. *Cryobiology.* 2012;64:125–43.
 18. J Stegemann, A Hirner, U Rauen, T Minor, Gaseous oxygen persufflation OR oxygenated machine perfusion with Custodiol-N for long-term preservation of ischemic rat livers? *Cryobiology.* 2009;58:145–51.
 19. Escalante Cobo JL, del Río Gallegos F. Preservación de órganos. *Med intensiva.* 2009; 33:282–92.

20. Christie J, Sager JS, Kimmerl SE, Vivek N, Gaughan C, Blumenthal NP, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest*. 2005;127:161–5.
21. Anaya-Prado R, Toledo AH, Palma-Vargas JM, Toledo-Pereyra LH. Science of Organ Preservation. En: Organ preservation for transplantation (3^a Ed) [Internet]. Madame Curie Bioscience Database; 2010 [consultado en octubre 2014]. URL: <http://www.landesbioscience.com/curie>
22. Monbaliu D, Brassil J. Machine perfusion of the liver: Past, present and future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:160–6.
23. Schon MR, Kollmar O, Wolf S, et al. Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg*. 2001;233:114–23.
24. Hosgood SA, Barlow AD, Yates PJ, Snoeijs MG, van Heurn EL, Nicholson ML. A pilot study assessing the feasibility of a short period of normothermic preservation in an experimental model of no heart beating donor kidneys. *J Surg Res*. 2011;171:283–90.
25. Waters Medical Systems. Water Advanced Vability Evaluation System (WAVES). Medical System, Birmingham, Alabama, USA; 2014 [consultado en octubre 2014]. URL: www.watersmed.ntic.fr/index.php
26. Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPact). New and Emerging Organ Perfusion Systems [Internet]. Herston QLD: HealthPact; 2014 [consultado en enero 2015]. URL: <https://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP186.pdf>
27. Organ Recovery System [Internet]. LifePort® Kidney Transporter. Chicago: Organ Recovery System; 2014 [consultado en octubre 2014]. URL: <http://www.organ-recovery.com/home.php>
28. Organ Assist [Internet]. Organ Assist. Groningen [The Netherlands]: Organ Assist; 2014. [consultado en octubre 2014]. URL: <http://www.organ-assist.nl/home>
29. XVIVO Perfusion AB [Internet]. XPS - XVIVO Perfusion System. Göteborg [Sweden]: XVIVO; 2014 [consultado en octubre 2014]. URL: <http://www.xvivoperfusion.com/products/normothermic-perfusion/xps-xvivo-perfusion-system/>
30. Vivoline Medical AB [Internet]. Vivoline LS1. Lund [Sweden]: Vivoline; 2014 [consultado en octubre 2014]. URL: <http://www.vivoline.se/en/clinical/>

31. TransMedics Inc [Internet]. OCS Lung. Andover [MA]: TransMedics; 2014 [consultado en octubre 2014]. http://www.transmedics.com/wt/page/ocslungintro_med
32. Andreasson AS, Darck JH, Fisher AJ. Ex vivo perfusion in clinical lung transplantation – State of the art. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:779–88.
33. TransMedics Inc [Internet]. OCS Heart. Andover [MA]: TransMedics; 2014 [consultado en octubre 2014]. http://www.transmedics.com/wt/page/ocsheartintro_pt
34. Paragonix Technologies Inc [Internet]. Sherpa Perfusion Cardiac Transport System. Braintree [USA]: Paragonix; 2013 [consultado en octubre 2014]. URL: http://paragonixtechnologies.com/?page_id=31
35. Organ Transport Systems Inc [Internet]. Our Technology. Fisco [USA]: Organ Transport Systems; 2012 [consultado en octubre 2014]. URL: <http://organtransportsystems.com/OurTechnology.html>
36. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. United States: FDA; 2014 [consultado en octubre 2014]. Device Approvals, Denials and Clearances. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/>
37. National Institute for Health Research. New and emerging preservation/transportation technologies for solid organs retrieved for transplantation [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre Research; 2010 [consultado en octubre 2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2151/2466.9e141e12.WebsiversionofREPORT2.pdf>
38. Secretaría general de Sanidad. Balance de actividad de la ONT en 2013 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios e igualdad; 2014 [consultado en octubre 2014]. Nota de prensa. URL: www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3160
39. Maceira Rozas MC, de la Fuente Cid R. Preservación post-extracción de riñones de donante cadáver con máquina de perfusión pulsátil. Santiago de Compostela: avalia-t; 2013. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2013/02.
40. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Wiegmann B, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung

- before bilateral transplantation: A pilot study of 12 patients. *Lancet*. 2012; 380:1851–8.
41. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). *Trasplante Plan de acción y mejora de la donación y el trasplante de órganos*. Madrid: ONT; 2008.
 42. Weber M, Dindo D, Demarines N, Ambühl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med*. 2002;347:248–5.
 43. Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart beating donors. *Transpl Proc*. 1995;27:2893–4.
 44. Del Río-Gallegos F, Escalante-Cobo JF, Núñez-Peña JR, Calvo-Manuel E. Donación tras la muerte cardiaca. Parada cardiaca en el mantenimiento del donante en muerte encefálica. *Med Intensiva*. 2009;33:327–35.
 45. Chabalewski F, Taylor G, Johnson K, Evers KA, Johnson McGaw L, Sampson DC. Policy and practice in organ transplantation [Internet]. En: *Organ Transplantation: Concepts, Issues, Practice, and Outcomes*. New York: Medscape Transplantation, WebMD Inc; 2002 [consultado en octubre 2014]. URL: http://www.medscape.com/viewpublication/704_about
 46. Torras Ambros J, Sánchez Fructuoso A, Cruzado Garrit J. Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado. *Nefrología al día* [Internet]. 2010 [actualizado 1 feb 2011; consultado en octubre 2014]. URL: <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCap&idpublication=1&idedition=13&idcapitulo=93>
 47. Sánchez J, Arrojo R, Fernández A. Selección de Donantes. En: Valero R, Páez G, eds. *Manual de Coordinación de Trasplantes*. Barcelona: TPM-Les Heures-Universitat de Barcelona; 2005.
 48. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
 49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgo: SIGN; 2011 [consultado en octubre 2014]. URL: www.sign.as.uk
 50. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamle C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool

- to assess the methodology quality of systematic reviews. *BMC Med Res Method*. 2007;7:10.
51. Shah PA, Milgrom DP, Mangus RS, Powelson JA, Goggins WC, Milgrom ML. Comparison of pulsatile perfusion and cold storage. *Transplantation*. 2008;86:1006–9
 52. Cannon RM, Brock GN, Garrison RN, Smith JW, Marvin MR, Franklin GA. To pump OR not to pump: a comparison of machine perfusion vs cold storage for deceased donor kidney transplantation. *J Am Coll Surg*. 2013;216:625–34.
 53. Mas WR, Archer KR, Dumur IC, Scian MJ, Suh JL, King AL, et al. Reduced expression of inflammatory genes in deceased donor kidneys undergoing pulsatile pump preservation. *PLoS ONE* [Internet]. 2012;7(4):e35526 [consultado en octubre 2014]. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035526>
 54. Poliak MM, Arrington BO, Stubenbord WT, Boykin J, Brown T, Jean-Jacques MA, et al. The influence of pulsatile preservation on kidney transplantation in the 1990s. *Trasplantation*. 2000;69:258–64.
 55. Nicholson ML, Hosgood SA. Renal Transplantation After Ex Vivo Normothermic Perfusion: The First Clinical Study. *Am J Transplant*. 2013;13:1093–252.
 56. Light JA, Gage F, Kowalski AE, Sasaki TM, Callender CO. Immediate function and cost comparison between static and pulsatile preservation in kidney recipients. *Clin Transplantation*. 1996;10:233–36.
 57. Gage F, Ali M, Alajani MR, Aquino AO, Barhyte DY, Callender CO, et al. Comparison of static versus pulsatile preservation of matched-paired kidneys. *Transplant Proc*. 1997;29:3644–5.
 58. Valenza F, Rosso L, Coppola S, Froio S, Palleschi A, Tosi D. Ex vivo lung perfusion to improve donor lung function and increase the number of organs available for transplantation. *Transpl Int*. 2014;27:553–61.
 59. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364:1431–40.

60. Bond M, Pitt M, Akoh J, Moxham T, Hoyle M, Anderson R. The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2009;13:iii-iv, xi-xiv, 1–156.
61. Bathini V, McGregor T, McAlister VC, Luke PP, Sener A. Renal perfusion pump vs. cold storage for donation after cardiac death kidneys: a systematic review. *J Urol.* 2013;189:2214–20.
62. Deng R, Gu G, Wang D, Tai Q, Wu L, Ju W, et al. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: A metaanalysis. *PloS One* [Internet]. 2013 [consultado en octubre 2014];8(3):e56368. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056368>
63. Lam VW, Laurence JM, Richardson AJ, Pleass HC, Allen RD. Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review. *J Surg Res.* 2013;80:176–82.
64. Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Cheng Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 [Consultado en octubre 2014]; 8:e81826. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081826>
65. O'Callaghan JM, Mrgan RD, Knight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg.* 2013;100:991–1001.
66. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN). LifePort® kidney transporter: Portable donor kidney transporter/ perfuser. Adelaide: ANZHSN; 2009.
67. ECRI Institute. Organ Care System (TransMedics, Inc.) and XVIVO lung perfusion (Vitrolife AB) with steen solution for preserving donor lungs. Plymouth: ECRI Institute; 2012.
68. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2010;10:1991–9.

69. Mendez R, Mendes RG, Koussa N, Cats S, Bogaard TP, Khetan U. Preservation effect on oligo-anuria in the cyclosporine era: a prospective trial with 26 paired cadaveric renal allografts. *Transplant Proc.* 1987;19:2047–50.
70. Danielewicz R, Kwiatkowski A, Polak W, Kosieradzki M, Michalak G, Wegrowicz I, et al. An assessment of ischemic injury of the kidney for transplantation during machine pulsatile preservation. *Transplant Proc.* 1997;29:3580–1.
71. Sheil AG, Drummond JM, Rogers JH, Boulas J, May J, Storey BG. A controlled clinical trial of machine perfusion of cadaveric donor renal allografts. *Lancet.* 1975;2:287–290.
72. Gómez V, Galeano C, Diez V, Bueno C, Diaz F, Burgos FJ. Economic impact of the introduction of machine perfusion preservation in a kidney transplantation program in the expanded donor era: cost-effectiveness assessment. *Transplant Proc.* 2012;44:2521–4.
73. Groen H, Moers C, Smits JM, Treckmann J, Monbaliu D, Rahmel A, et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:1824–30.
74. Yuan X, Theruvath AJ, Ge X, Floerchinger B, Jurisch A, García-Cardena G, et al. Machine perfusion OR cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future perspectives. *Transpl Int.* 2010;23(6):561–70.
75. Pérez-Gutiérrez A, Morales-Buenrostro LE, Vilatobá-Chapa M, Mendoza-de-la-Garza A, Vega-Vega O, Gabilondo-Pliego B, et al. Factores de riesgo para el desarrollo de función retardada del injerto en receptores de trasplante renal de donante fallecido y su impacto en la supervivencia de paciente e injerto. *Revista de Investigación Clínica.* 2013;65(2):109–15.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Medline

1. *organ transplantation/ OR *heart transplantation/ OR *kidney transplantation/ OR *liver transplantation/ OR *lung transplantation/
2. ((organ? OR liver? OR kidney? OR heart? OR lung? OR renal OR hepatic OR pulmonary OR cardiac) and (donor? OR transplant* OR donat* OR graft* OR replace*)).m_titl.
3. 1 OR 2
4. *Organ Preservation/ae, ec, is, mt, mo [Adverse Effects, Economics, Instrumentation, Methods, Mortality]
5. *Perfusion/ae, ct, ec, is, mt, mo [Adverse Effects, Contraindications, Economics, Instrumentation, Methods, Mortality]
6. ((machine? OR device? OR system? OR method? OR pump? OR pulsatil?) adj5 (perfusion? OR stor* OR care OR preservat* OR transport*)).m_titl.
7. ("LifePort" OR "RM3" OR "Kidney Assist" OR "OrganOx" OR "Liver Assist" OR "OCS Lung" OR "Lung Assist" OR "Vivoline" OR "XVIVO" OR "OCS Heart").ti,ab.
8. 4 OR 5 OR 6 OR 7
9. 4 AND 8
10. (Humans/ not Animals/) OR (Humans/ and Animals/)
11. 9 AND 10
12. limit 10 to (clinical trial, all OR comparative study OR controlled clinical trial OR meta analysis OR multicenter study OR randomized controlled trial OR systematic reviews)
13. limit 12 to (case reports OR clinical conference OR congresses OR editorial OR letter)
14. 12 NOT 13

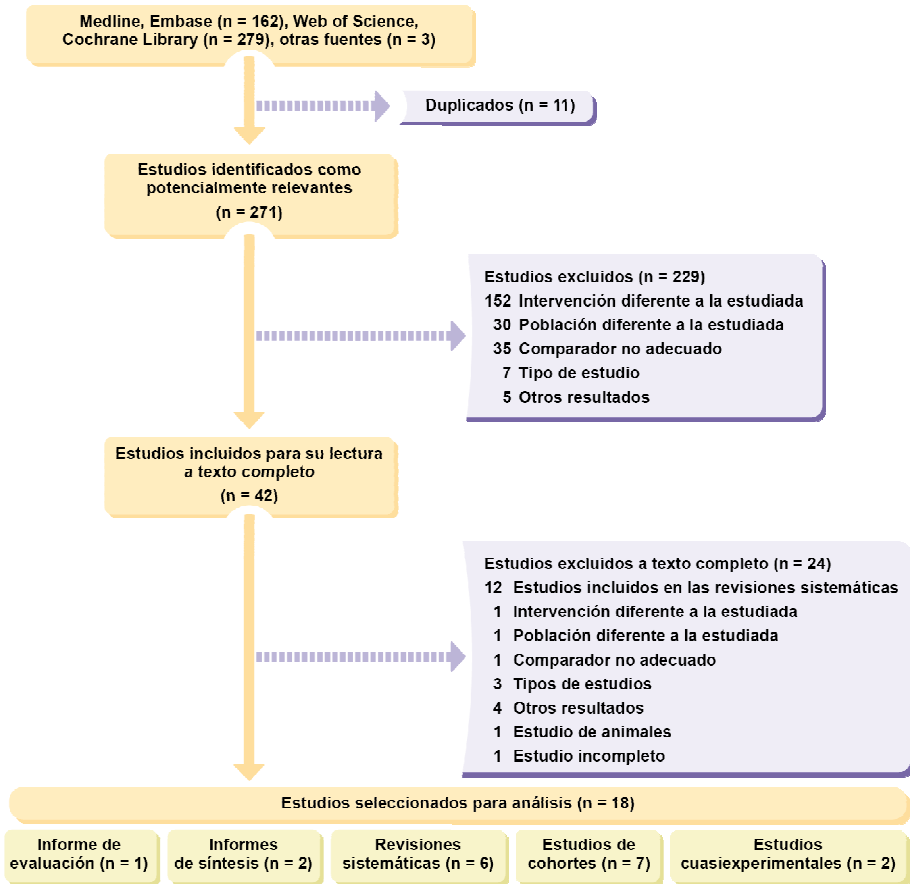
Embase

1. 'organ transplantation'/de OR 'heart transplantation'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'lung transplantation'/exp OR 'liver transplantation'/exp
2. liver\$:ti OR kidney\$:ti OR heart\$:ti OR cardiac:ti OR lung\$:ti OR pulmonary:ti OR renal:ti OR hepatic:ti OR organ\$:ti AND (donor\$:ti OR donat*:ti OR transplant*:ti OR graft*:ti OR replace*:ti)
3. #1 OR #2
4. 'heart preservation'/de OR 'kidney preservation'/de OR 'liver preservation'/de OR 'organ preservation'/mj OR 'preservation and storage'/mj
5. 'graft perfusion'/de OR 'organ perfusion'/de OR 'kidney perfusion'/de OR 'heart perfusion'/de OR 'liver perfusion'/de OR 'lung perfusion'/de
6. (('machine\$' OR 'device\$' OR 'system\$' OR 'method\$' OR 'pump\$' OR 'pulsatil\$') NEAR/5 ('perfusion\$' OR 'stor#' OR 'care' OR 'preservat#' OR 'transport#')):ti
7. 'lifeport':ab,ti OR 'rm3':ab,ti OR 'kidney assist':ab,ti OR 'organox':ab,ti OR 'liver assist':ab,ti OR 'ocs lung':ab,ti OR 'lung assist':ab,ti OR 'vivoline':ab,ti OR 'xvivo':ab,ti OR 'ocs heart':ab,ti
8. #4 OR #5 OR #6 OR #7
9. #3 AND #8
10. #9 AND [humans]/lim
11. #10 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)
12. #11 AND ('clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 158 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'ex vivo study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR 'multicenter study'/de)
13. #11 NOT [medline]/lim

WOS

1. TI=((organ? OR liver? OR kidney? OR heart? OR lung? OR renal OR hepatic OR pulmonary OR cardiac) AND (transplant* OR donor? OR donat* OR graft* OR replace*))
2. TI=(((machine? OR device? OR system? OR method? OR pump? OR pulsatil?) NEAR/5 (perfusion? OR stor* OR care OR preservat* OR transport*)))OR TI=((("LifePort" OR "RM3" OR "Kidney Assist" OR "OrganOx" OR "Liver Assist" OR "OCS Lung" OR "Lung Assist" OR "Vivoline" OR "XVIVO" OR "OCS Heart"))) OR TS=((("LifePort" OR "RM3" OR "Kidney Assist" OR "OrganOx" OR "Liver Assist" OR "OCS Lung" OR "Lung Assist" OR "Vivoline" OR "XVIVO" OR "OCS Heart")))
3. #2 AND #1.

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Cuestionario de calidad de las revisiones sistemáticas (AMSTAR)

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala AMSTAR						
	O'Callaghan 2013 ⁶³	Lam 2013 ⁶¹	Bathini 2013 ⁶⁹	Deng, 2013 ⁶⁰	Jiao 2013 ⁶²	Bond 2009 ⁶⁸
<p>1. ¿Se brindó un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser definidos antes de realizar la revisión</p>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<p>2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado? Debe haber al menos dos extractores de datos independientes y un procedimiento de consenso establecido para los desacuerdos</p>	Sí	Sí	No consta la presencia de dos extractores	Sí	Sí	Sí
<p>3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura? Debe buscarse en al menos dos fuentes electrónicas. El reporte debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (ejemplo, Central, EMBASE y MEDLINE). Deben mencionarse las palabras clave y/o los términos MESH y si fuera factible, debería brindarse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deben ser complementadas consultando current contents*, revisiones, libros de texto, registros especializados o a expertos en el campo de estudio en particular, y examinando las referencias en los estudios encontrados</p>	Sí (PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Transplant Library of RCTs, International Clinical Trials Registry Platform)	Sí (PubMed, EMBASE, Cochrane Library)	Sí (Medline, EMBASE, Cochrane Library)	Sí (Medline, EMBASE, Cochrane Library)	Sí (Medline, EMBASE, Cochrane Library)	Sí (Medline, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, ISI WOK, DARE, NRR, ReFer, CCT, NHS HTA)

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala AMSTAR (continuación)					
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión? Los autores deben afirmar que buscaron reportes sin considerar su tipo de publicación. Los autores deben afirmar si excluyeron o no cualquier reporte (de la revisión sistemática), basados en su estado de publicación, idioma, etc.	Sí Se contactó con los autores mediante el envío de una carta. Se excluyeron: estudios comparativos, sobre animales, no comparativos o con órganos procedente de población pediátrica y adulta a la vez	Sí Búsqueda manual y secundaria. Se incluyeron EC independientemente e del cegamiento, tamaño muestral e idioma. Se excluyeron estudios randomizados u otros estudios menores)	No consta búsqueda secundaria. No se limitó la búsqueda por año ni tipo de publicación. Se excluyeron artículos con idioma diferente al inglés, estudios sobre animales, estudios no comparativos y reportes. Asimismo, aquellos que no definen la población de procedencia como DCD	Sí Entre otros, se limita por idioma diferente al inglés, anteriores a 20 años y terapia inmunosupresora diferente en los dos grupos.	Sí Búsqueda manual y secundaria (FDA y Agencia europea). Se incluyeron estudios en inglés. Se excluyeron abstract o poster de congresos con insuficiente información.
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? Debe suministrarse una lista de los estudios incluidos y excluidos	Sí (solo incluidos)	Sí (solo incluidos)	Sí (solo incluidos)	Sí (solo incluidos)	Sí
6. ¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos? Deben suministrarse los datos de los estudios originales, de forma agregada como en una tabla, sobre los participantes, las intervenciones y los resultados. Deben ser reportados los rangos de las características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos relevantes, estado de enfermedad, duración, gravedad, u otras enfermedades	Sí (Tabla)	Sí (Tabla)	Sí (Tabla)	Sí (Tabla)	Sí (Tabla)

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala AMSTAR (continuación)					
<p>7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos? Deben suministrarse los métodos de la valoración a priori (ej. para estudios de efectividad, si el autor decidió incluir solamente ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo, o la asignación oculta como criterio de inclusión); para otros tipos de estudios, serán relevantes ítems alternativos</p>	Si (JADAD)	Si (Cochrane Method)	No consta	No consta	Si (Método propio. No se realizó la evaluación de sesgos de los estudios incluidos)
			No consta	Si (Down ans Black quality assessment method)	
<p>8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones? Los resultados de rigor metodológico y la calidad científica deben ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión. Y declarado explícitamente para formular las recomendaciones</p>	Si	Si	No	Si (No obstante resulta afectada por la falta de evaluación de los estudios incluido)	Si
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios? Para los resultados combinados, debe realizarse una prueba para asegurar que los estudios eran combinables, que valore su homogeneidad (ej. la prueba de Chi2 para la homogeneidad, ^[2]). Si existiese heterogeneidad debe usarse un modelo de efectos aleatorios y/o considerar si es clínicamente apropiado la combinación (ej. ¿es sensato combinar?)</p>	Si	Si	No consta en la metodología la descripción del los análisis y estudio de homogeneidad aplicados aunque si se realizaron	Si	No Procede

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala AMSTAR (continuación)					
10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación? Una valoración del sesgo de publicación debe incluir una combinación de las ayudas gráficas (ej. gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (ej. prueba de regresión de Egger)	Sí	No	No consta ayuda gráfica.	No	No Procede
				(Debido al pequeño tamaño muestral)	
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses? Las fuentes potenciales de financiamiento deben ser claramente agradecidas tanto de la revisión sistemática como de los estudios incluidos	Sí (Sin conflictos)	No	Sí (Sin conflictos)	Sí	Sí (Sin conflictos)
				No	

European Regulatory Agency Medical Device Safety Service.

Anexo 4. Cuestionario de calidad de los estudios de cohortes (SIGN)

Evaluación de la calidad de los estudios de cohorte según la escala propuesta por SIGN							Nicholson 2013 ⁶⁵	Light 1996 ⁵⁶	Gage 1997 ⁵⁷
	Shah 2008 ⁵¹	Cannon 2013 ⁵²	Poliak 2000 ⁵⁴	Mas 2012 ⁵³	Sección 1: Validez interna				
	En qué medida se cumple este criterio: - Se cumple adecuadamente - Se cumple parcialmente - No se cumple adecuadamente								
	- No realizado - No recogido - No aplicable								
El estudio está dirigido a una pregunta adecuada y claramente formulada	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	
Selección de los sujetos									
Las poblaciones son comparables en todo excepto en el factor que se investiga	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente	Se cumple parcialmente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente	
Se indica cuantos de los pacientes a los que se propuso participar lo hicieron (en cada una de las ramas)	No aplicable	No aplicable	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No aplicable	No aplicable	No aplicable	
¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	
Porcentaje de individuos de las cohortes reclutadas en cada rama abandonan el estudio antes de finalizar	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	MP = 5 PEH = 0	No recogido	

Evaluación de la calidad de los estudios de cohorte según la escala propuesta por SIGN (continuación)							
	Shah 2008 ⁵¹	Cannon 2013 ⁵²	Poliak 2000 ⁵⁴	Mas 2012 ⁵³	Nicholson 2013 ⁵⁵	Light 1996 ⁵⁶	Gage 1997 ⁵⁷
Selección de los sujetos							
Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron durante el seguimiento, en función de la exposición al factor a estudio	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido
Evaluación							
Los resultados finales están claramente definidos	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido
Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de como puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
La medida utilizada para valorar la exposición es fiable	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido y fiable	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente

Evaluación de la calidad de los estudios de cohorte según la escala propuesta por SIGN (continuación)							
	Shah 2008 ⁵¹	Cannon 2013 ⁵²	Poliak 2000 ⁵⁴	Mas 2012 ⁵³	Nicholson 2013 ⁵⁵	Light 1996 ⁵⁶	Gage 1997 ⁵⁷
Evaluación							
Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Factores de confusión							
Se han identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles	Se cumple parcialmente	Se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente
Si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes. ¿Se ha realizado un modelo de análisis multivariante?	No se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
Análisis estadístico							
Se presentan los intervalos de confianza	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
Sección 2: Evaluación general del estudio							
La ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto Codifique la respuesta con +, +, +, 0, -	+	++	+	-	+	-	-

