

# Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en el trasplante de órgano sólido. Actualización

*Security and effectiveness of  
perfusion machines in solid  
organs transplantations.  
Update. Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA





Seguridad y  
efectividad de las  
máquinas de perfusión  
en el trasplante de  
órgano sólido.  
Actualización

*Security and effectiveness of  
perfusion machines in solid  
organs transplantations.  
Update. Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

Maesa Márquez, José María

Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en el trasplante de órgano sólido. Actualización / José María Maesa Márquez, Juan Máximo Molina Linde, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022.

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

Depósito legal: SE 1846-2022

1. Trasplante de Órganos 2. Perfusión 3. Preservación de Órganos I. Molina Linde, Juan Máximo II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: José María Maesa-Márquez, Juan Máximo Molina-Linde, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.  
Consejería de Salud y Consumo

### **Junta de Andalucía**

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla. España – Spain

[aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

[www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España



**Depósito legal:** SE 1846-2022

**NIPO:** 133-22-123-2

**DOI:** <http://doi.org/10.52766/SHAK4247>

Cita sugerida:

Maesa-Márquez JM, Molina-Linde JM, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Seguridad y eficacia de las máquinas de perfusión en el trasplante de órgano sólido. Actualización. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.

# Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en el trasplante de órgano sólido. Actualización

*Security and effectiveness of  
perfusion machines in solid  
organs transplantations.  
Update. Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA





# 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.



# Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, José María Maesa Márquez y Juan Máximo Molina Linde.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano y José María Maesa Márquez.
- Obtención de los datos: José María Maesa Márquez y Juan Máximo Molina Linde.
- Análisis y presentación de los resultados: José María Maesa Márquez y Juan Máximo Molina Linde.
- Elaboración del manuscrito: José María Maesa Márquez, Juan Máximo Molina Linde y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Revisión final del documento: José María Maesa Márquez, Juan Máximo Molina Linde, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

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

# Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por el Dr. José J. Cuenca Castillo, Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, el Dr. Ángel Salvatierra Velázquez, Jefe de Servicio de Cirugía Torácica y Cardiopulmonar en el Hospital Reina Sofía de Córdoba y el Dr. Gerardo Blanco Fernández, Jefe de Servicio de Cirugía Hepato-bilio-pancreática y Trasplante Hepático del Hospital Universitario de Badajoz.

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

Índice .....	11
Índice de tablas y figuras.....	13
Listado de abreviaturas .....	15
Resumen estructurado .....	17
Executive summary .....	19
Justificación .....	21
Introducción.....	23
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	23
Descripción de la tecnología.....	26
Objetivo.....	39
Metodología.....	41
1. Tipo de estudio .....	41
2. Búsqueda.....	41
3. Criterios de selección de los artículos recuperados.....	41
4. Extracción de los datos .....	42
5. Evaluación de la calidad metodológica .....	42
Resultados .....	43
Resultado de la búsqueda .....	43
Descripción general de los estudios.....	43
Descripción de la calidad de los estudios .....	50
Principales resultados de efectividad.....	50
Discusión .....	65
Validez de los resultados sobre riñón .....	65
Validez de los resultados sobre hígado .....	66
Validez de los resultados sobre pulmón .....	67
Validez de los resultados sobre corazón .....	67
Limitaciones e impacto potencial de la técnica .....	67
Limitaciones del informe.....	69
Lagunas del conocimiento .....	70

Conclusiones .....	71
Referencias .....	73
Anexos .....	79
Anexo 1. Estrategia de búsqueda .....	79
Anexo 2. Diagrama de flujo .....	86
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo .....	87
Anexo 4. Análisis de calidad de los estudios incluidos .....	89

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios de Maastricht para clasificar donantes.....	24
Tabla 2. Diferencias entre la preservación estática hipotérmica y las máquinas de perfusión .....	25
Tabla 3. Perfusión pulsátil <i>versus</i> continua.....	27
Tabla 4. Características de las soluciones de preservación.....	30
Tabla 5. Protocolos usados en la perfusión <i>ex situ</i> de pulmones. ....	35
Tabla 6. Principales dispositivos disponibles en el mercado .....	37
Tabla 7. Características de los estudios incluidos sobre riñón .....	46
Tabla 8. Características de los estudios incluidos sobre hígado .....	47
Tabla 9. Características de los estudios incluidos sobre pulmón. ....	48
Tabla 10. Detalles de los estudios incluidos sobre corazón. ....	49
Tabla 11. Principales resultados de los estudios sobre riñón .....	55
Tabla 12. Principales resultados de los estudios sobre hígado .....	58
Tabla 13. Principales resultados de los estudios sobre pulmón .....	62
Tabla 14. Principales resultados de los estudios sobre corazón. ....	63



# Listado de abreviaturas

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

ALP: Fosfatasa alcalina.

ALT: Alanina transaminasa.

AST: Aspartato transaminasa.

ATP: Adenosín trifosfato.

B: Bilirrubina.

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*

CE: Comunidad Europea.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination.*

DCE: Donantes con criterios expandidos.

DM: Diferencia de medias.

DMC: Donantes de muerte circulatoria.

DME: Donantes de muerte encefálica.

DMS: Diferencias de media estandarizada.

DPI: Disfunción primaria del injerto.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea.

ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado.

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

FDA: *Food and Drugs Administration.*

FEV1: Volumen expirado máximo en el primer segundo de espiración forzada.

EMH: Estancia media hospitalaria.

FG: Filtrado glomerular.

FRI: Función retardada del injerto.

GGT: Gamma-glutamil transferasa.

HR: *Hazard Ratio.*

INAHTA: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnología.

IC: Intervalo de Confianza.

INR: Ratio internacional normalizado.  
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.  
MP: Máquina de perfusión.  
MPH: Máquina de perfusión hipotérmica.  
MPHO: Máquina de perfusión hipotérmica oxigenada.  
MPN: Máquina de perfusión normotérmica.  
OR: *Odds Ratio*.  
ORD: *Odds Ratio Diagnóstica*.  
PEH: Preservación estática hipotérmica.  
pmp: por millón de población.  
PPFE: Presión de final de espiración positiva.  
RR: Riesgo Relativo.  
RS: Revisión sistemática.  
S: Supervivencia.

# Resumen estructurado

**Título:** Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en los trasplantes de órgano sólido.

**Autores:** José María Maesa Márquez, Juan Máximo Molina Linde, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introducción

Las máquinas de perfusión (MP) *ex situ* son dispositivos extracorpóreos diseñados para optimizar la preservación y recuperación de órganos destinados a trasplante y disminuir el daño por reperfusión que se produce como consecuencia del empleo de la preservación estática hipotérmica (PEH). Su uso se plantea para poder aumentar el número de órganos disponibles para trasplante incorporando los procedentes de donantes en condiciones no óptimas.

## Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad de las MP para órgano sólido, en comparación con la PEH, en términos de mortalidad, parámetros funcionales y supervivencia del injerto.

## Métodos

Revisión sistemática de la literatura, incluyendo informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta julio de 2021 (con lenguaje libre y controlado): Medline, EMBASE, *Web of Science*, PubMed y *Cochrane Library*. También se exploraron INAHTA, la base de datos del CRD, NICE y la web de CADTH. La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por dos investigadores independientes. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas.

## Resultados

De un total de 228 referencias, se incluyeron 10 estudios, tres revisiones sistemáticas y una *overview* sobre riñón, cuatro revisiones sistemáticas sobre hígado, una *overview* sobre pulmón y dos revisiones sobre corazón.

En relación a la preservación de riñones, todos los trabajos incluidos analizan MPH. El metaanálisis de mayor calidad encontró un mayor riesgo relativo de diálisis en la primera semana tras el trasplante (función retardada del injerto) en los injertos procedentes de PEH que en los conservados mediante MPH (0,77 (0,66 – 0,91)). Esta diferencia se mantuvo tanto en los injertos provenientes de donantes de muerte encefálica (DME) como de donantes de muerte circulatoria (DMC). No hubo diferencias en la disfunción primaria del injerto (DPI), la supervivencia (S) del paciente al año o el rechazo agudo. Estos resultados se reprodujeron en el resto de trabajos incluidos.

En todos los trabajos incluidos sobre MP para hígado se halló una disminución del riesgo de disfunción temprana del injerto al usar MP, tanto normotérmica, como hipotérmica e hipotérmica oxigenada. El informe de NICE halló mejores resultados funcionales de los injertos procedentes de MP que en los de PEH y mejoras leves en las complicaciones biliares.

En los trabajos incluidos sobre pulmón se analizaron MP normotérmicas y no se hallaron diferencias significativas en disfunción primaria del injerto, ni en la supervivencia, al mes y al año, ni en la necesidad de ventilación asistida. En estos estudios, los donantes incluidos en el grupo de MP son clasificados como DCE (o marginales) y los del grupo PEH son DME.

La evidencia sobre MP para corazón es escasa e indica que no hay diferencias significativas en la funcionalidad, eficacia y seguridad de los injertos preservados mediante MP frente a los preservados con PEH.

## **Conclusiones**

Las MP hipotérmicas para riñón son seguras y su utilización disminuye el riesgo de que se produzca función retardada del injerto con respecto a la preservación estática hipotérmica, pero no aumentan la supervivencia al año, ni disminuyen el riesgo de disfunción primaria del injerto ni de rechazo agudo.

La evidencia localizada sobre las MP para hígado es limitada aunque sus resultados apuntan que son seguras y que su uso puede mejorar los parámetros funcionales del injerto y disminuir el riesgo de disfunción temprana frente a PEH, sin embargo no se han registrado cambios en la supervivencia ni el rechazo agudo con respecto a la PEH.

La evidencia localizada sobre MP normotérmicas para pulmones compara su uso en órganos procedentes de donantes con criterios expandidos con el uso de PEH en órganos de muerte encefálica sin hallar diferencias en la seguridad y efectividad.

La escasa evidencia sobre el uso de las MP normotérmicas para corazón no permite establecer conclusiones.

# Executive summary

**Title:** Security and effectiveness of perfusion machines in solid organs transplantations.

**Authors:** José María Maesa Márquez, Juan Máximo Molina Linde, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introduction

*Ex situ* perfusion machines (PM) are extracorporeal devices designed to optimize the preservation and recovery of organs destined for transplantation and to reduce the reperfusion injury due to static cold storage (CS). Its use could increase availability of organs for transplantation using those from donors in non-optimal conditions.

## Objective

To assess the effectiveness and safety of *ex situ* machine perfusion for solid organ compared to CS in terms of mortality, functional parameters and graft survival.

## Methods

Systematic literature review, including health technology assessment reports, systematic reviews and metaanalysis. The following reference databases were consulted until July 2021 (with free and controlled language): Medline, EMBASE, *Web of Science*, PubMed and *Cochrane Library*. We also explored INAHTA, the CRD database, NICE and CADTH website. The selection of the studies and the analysis of their quality were carried out by two independent reviewers. The synthesis of the results was carried out qualitatively. The quality of the studies was assessed using the AMSTAR-2 tool for systematic reviews.

## Results

Of a total of 228 references, 10 studies were included, three systematic reviews and one *overview* on kidney, four systematic reviews on liver, one *overview* on lung and two systematic reviews on heart.

In relation to the preservation of kidneys, all the studies included analyze hypothermic PM. The highest quality meta-analysis found a higher relative risk of dialysis in the first week after transplantation (delayed graft function) in grafts from CS than in those preserved by PM (0.77 (0.66 – 0.91)). There were

no differences in primary non-function, one year patient survival and acute rejection. These results were reproduced in the rest of the included studies.

In all the included studies analyzing PM for liver, the risk of early graft dysfunction was lower when using normothermic, hypothermic and hypothermic oxygenated PM. The NICE report found better functional results in grafts from PM than those from CS and modest improvements in biliary complications.

Normothermic lung PM were analyzed and no significant differences were found in primary graft dysfunction, one month and one year graft survival and in the need for assisted ventilation. In these studies, donors included in the PM group were classified as circulatory death donor (or marginal) and those in the CS group were brain death donors.

The evidence on PM for the heart is scarce and indicates that there are no significant differences in the functionality, effectiveness and safety of grafts preserved by PM versus those preserved with CS.

## **Conclusions**

Hypothermic PM for the kidney are safe and their use reduces the risk of delayed graft function with respect to cold storage, but they do not change one year survival, risk of primary graft dysfunction or acute rejection.

The included evidence on PM for liver is limited, although their results point that they are safe and that their use can improve the functional parameters of the graft and reduce the risk of early graft dysfunction better than cold storage, however, no changes have been recorded in survival or acute rejection.

Localized evidence on normothermic PM for lungs compares its use in organs from marginal donors with the use of cold storage in brain-dead organs, without finding differences in safety and effectiveness.

The limited evidence on the use of normothermic PM for heart does not allow conclusions to be drawn.

# Justificación

Este informe ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad para evaluar la efectividad y seguridad de las máquinas de perfusión *ex situ* en el trasplante de órgano sólido.

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 30 años, es líder y referente mundial en materia de donación y trasplantes.

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.



# Introducción

## Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

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.

Según datos extraídos del Observatorio Global para la Donación y el Trasplante, a pesar del incremento en el número de trasplantes de órgano a nivel mundial, estos sólo satisfacen alrededor del 10 % de las necesidades reales<sup>1</sup>. 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 (DCE)<sup>2</sup>.

Actualmente, los órganos procedentes de donantes con criterios expandidos constituyen una de las estrategias para ampliar el grupo de donantes de órganos<sup>2</sup>. A pesar de que el donante marginal no se ha definido con precisión, los criterios que se utilizan para su definición son<sup>3</sup>:

- 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.

No obstante, la que se ha convertido en los últimos años en la principal fuente de aumento de donantes ha sido la utilización de órganos de donantes en muerte cardíaca o asistolia, que anteriormente se restringía a los trasplantes de riñón<sup>4</sup>. Los criterios de clasificación de los donantes en asistolia se establecieron en Maastricht a mitad de los años noventa, aunque han sido posteriormente revisados<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Criterios de Maastricht para clasificar donantes**

Donación no controlada		
<b>Tipo I</b>	Muerte al ingreso	Víctimas de una muerte súbita, traumática o no, tanto dentro como fuera del hospital sin posibilidad de RCP
<b>Tipo II</b>	Resucitación fallida	Donantes que sufren parada cardiorespiratoria en el hospital o siendo atendidos, a los que se les practico RCP sin éxito
Donación controlada		
<b>Tipo III</b>	A la espera del cese de actividad cardíaca	Donantes a los que se les retira el soporte vital de acuerdo con una decisión médica y de los familiares
<b>Tipo IV</b>	Parada cardíaca tras muerte cerebral	Donantes que sufren un paro cardíaco tras la determinación de la muerte cerebral
<b>Tipo V</b>	Eutanasia	Donantes que ingresan en un programa de muerte asistida

RCP: reanimación cardio-pulmonar

En España, tras el descenso paulatino de los potenciales donantes por muerte cerebral, debido entre otros motivos a la disminución de muertes por accidente de tráfico, se ha realizado en la última década una apuesta decidida por incrementar el número de órganos disponibles a expensas de donantes en asistolia, tanto controlada como no controlada (Tipos I-IV de Maastricht). De esta forma se alcanzó un consenso, que se tradujo en una legislación específica en este sentido<sup>6</sup>. Todos los órganos trasplantados están sometidos al daño por reperfusión. Se trata de una cascada de sustancias celulares tóxicas producidas en la isquemia y que al iniciarse la reperfusión desencadenan una intensa respuesta inflamatoria. Los injertos de donantes en asistolia, así como los provenientes de criterios expandidos, son más sensibles a la isquemia y tienen mayor riesgo de daño por reperfusión<sup>7</sup>, por lo tanto presentan peores resultados clínicos en término de disfunción primaria y función retardada<sup>8</sup>, por lo que suponen la principal indicación para las técnicas de perfusión *ex situ*<sup>8</sup>, como se refleja en el aumento considerable de su empleo en España<sup>4</sup>.

## Número de pacientes

A nivel mundial se estima que se realizan aproximadamente unos 139.000 trasplantes de órganos sólidos, de los que 34.221 se llevan a cabo en la Unión Europea<sup>9</sup>. España alcanza un récord histórico de 5.549 trasplantes en el año 2019, 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 49 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 80 pmp. La donación *ex vivo* y la donación en asistolia se consolidan como las dos vías más claras de expansión del número de donantes, siendo esta última el 32 % del total<sup>10</sup>.

Los donantes mayores de 60 años suponen ya cerca del 60 % del total, confirmando la tendencia de envejecimiento progresivo de la población donante. El número de enfermos en lista de espera para trasplante sigue siendo elevado (4.889 en 2019). Andalucía es la comunidad autónoma con el mayor número de trasplantes realizados, aunque la tasa de donantes es similar a la media española.

## Tecnología alternativa en uso

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 antes o después de la extracción en el propio quirófano, según el órgano. Posteriormente se mantiene almacenado en esa misma solución u otra similar en una nevera a 4 °C para su transporte y posterior implante<sup>8</sup>. Su facilidad de transporte permite tiempos de preservación que en el ámbito clínico pueden alcanzar las 4 horas en el corazón, las 6 horas en el pulmón, las 12 horas en el hígado y hasta 36 horas en el riñón, 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 2.

<b>Características</b>	<b>Preservación estática hipotérmica</b>	<b>Máquinas de perfusión</b>
<b>Solución de preservación</b>	No está garantizado que llegue 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
<b>Temperatura</b>	No garantizada ni controlada. Mantenido pero no conocida	Garantizada Controlada, mantenida y conocida
<b>Presión</b>	Desconocida y constante	Conocida, controlada y variable
<b>Cambios macroscópicos</b>	No detectables	Detectables
<b>Aspecto del efluente renal</b>	No detectable	Observable
<b>Vasoconstricción hipotérmica</b>	Inicial, constante	Inicial, modificable
<b>Administración de fármacos</b>	No	Posible
<b>Biopsia</b>	No es posible	La biopsia puede ser repetida dependiendo del dispositivo
<b>Evaluación</b>	No	Variables de perfusión (IRR, flujo), dinámica
<b>Recursos</b>	No	Personal entrenado, requiere tiempo, recursos materiales

RCP: reanimación cardio-pulmonar

## 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 perfusión<sup>8</sup>. 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 0 – 12°C (perfusión hipotérmica), 13 – 24 °C (perfusión mediotérmica) y 25 – 37 °C (perfusión normotérmica) del órgano preservado<sup>11</sup>.

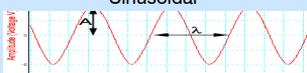
## Características comunes de las máquinas de perfusión

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 precisa<sup>12</sup>. 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 3).

Tabla 3. 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 $RR = \frac{Sistólica + (2xDiastólica)}{3 \cdot Flujo}$	No fisiológica. Calculada Presión media / flujo
Evaluación	Sí, basada en medidas fisiológicas	Basada en un cálculo

Los sistemas de bombeo utilizado en las MP suelen ser peristálticos o rotativos<sup>13</sup>:

- 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 bajo<sup>14</sup>. 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 perfusión<sup>15</sup>. 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®)<sup>16</sup>. Presenta una composición electrolítica de tipo intracelular (concentración de K<sup>+</sup> 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)<sup>17</sup>. En la actualidad, todavía se considera que es la solución de preservación de referencia para riñón, hígado, páncreas e intestino delgado<sup>11</sup>. La composición de las soluciones de preservación se describe en la Tabla 4.

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 vasospasmo<sup>18</sup>. Un ejemplo es la solución STEEN<sup>®</sup>. 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 prometedores<sup>19</sup>.

### 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 normotérmicas utilizan termocambiadores para el mantenimiento de la temperatura fisiológica, que puede asociarse a un sistema de refrigeración (*heatercoolerunit*) 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 pueden estar separados por una pared sólida, de modo que nunca se mezclan, o pueden estar en contacto directo con el órgano.

**Tabla 4. Características de las soluciones de preservación.**

Composición	Función	Universidad de Wisconsin	Eurocollins®	Celsior®	Perfadex®	HTK Custodiol®	Citrato hipertónico	IGL-1	Polysol
<b>Cationes</b>	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
<b>Buffer</b>	Mantenimiento del pH fisiológico	Fosfato Sulfato	Fosfato bicarbonato	Histidina	Bicarbonato Fosfato Sulfato	Histidina	Histidina	Fosfato Sulfato	Sulfato Histidina
<b>Agentes osmóticos</b>	Prevención edema intracelular	Hidroxietyl- almidón Lactobionato Rafinosa	Glucosa	Lactobionato Manitol	Dextrano 40	Manitol	Manitol	Polietilenglicol Lactobionato Rafinosa	Rafinosa Trehalosa
<b>Antioxidantes</b>	Reducción del daño oxidativo	Glutati6n Alopurinol Insulina	-	Glutati6n	-	-	-	Glutati6n Alopurinol	Glutati6n A-tocoferol
<b>Precursor de ATP</b>	Restauraci6n del metabolismo energ6tico celular	Adenosina	-	Glutamato Histidina	-	Ketoglutarato	-	Adenosina	Adenosina
<b>Otros componentes</b>	-	Dexametasona	Cloro	-	Cloro	Tript6fano Cloro	-	-	Vitaminas Amino6cidos
<b>pH</b>	-	7,4	7,3	7,3	7,4	7,2	7,2	7,4	7,4
<b>Osmolaridad (mOsm/L)</b>	-	320	340	360	335	310	400	320	330

ATP: adenosin trifosfato; mOsm/L: miliosmoles por litro

## 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 hipotermia<sup>8</sup>. En la perfusión normotérmica la necesidad de un oxigenador se debe al elevado y rápido consumo de oxígeno debido al funcionamiento de órgano en normotermia<sup>20</sup>. 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 perfusión<sup>21</sup>.

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 anteriores<sup>18</sup>. 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 capilares<sup>22</sup>. 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 extracorpórea<sup>23</sup>.

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 perfusión<sup>22</sup>.

Otra técnica emergente es la persufflación (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<sup>18,24</sup>. Se está investigando su utilidad a nivel

experimental y clínico en estudios pilotos, sobre todo como terapia de rescate de órganos dañados por la isquemia<sup>25</sup>. No se descarta su uso conjunto con otras MP.

## Sistema de control de los parámetros hemodinámicas 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 receptor<sup>13</sup>.

En la perfusión hipotérmica, la bomba de perfusión inyecta una solución de preservación fría<sup>26</sup> 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 normal<sup>27</sup>. 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 ATP<sup>28</sup>.

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 génicas<sup>29</sup>. 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 preacondicionamiento isquémico en la fase de isquemia-reperfusión<sup>26</sup>. Este tipo de perfusión fue utilizada por primera vez para el trasplante de hígado en estudios experimentales en animales<sup>30</sup>. Con las MP normotérmica, la perfusión de órganos se lleva a cabo a presiones fisiológicas<sup>31</sup>.

## Principales máquinas de perfusión para riñón

Uno de los primeros sistemas de perfusión hipotérmica disponibles en el mercado fue el RM3® Kidney Persusion System. Puede albergar uno o dos riñones, que son mantenidos en hipotermia y perfundidos a través de la arteria renal con una solución oxigenada. El sistema permite monitorizar temperatura, flujo, presión y resistencia renal.

El dispositivo Live Port Kidney Transporter® es un recipiente ligero diseñado para mantener un órgano en hipotermia y perfundido sin oxigenar. Monitoriza temperatura, flujo, tensión y resistencia renal.

De tamaño y configuración similar al anterior, el dispositivo Waves® Kidney Preservation System es un sistema hipotérmico y de presión pulsátil, pero con un oxigenador de membrana.

El dispositivo Kidney Assist® de XVIVO se presenta montado sobre un carrito para facilitar su movilidad, permite establecer una temperatura controlada entre 12 y 37°C. Utiliza un oxigenador de fibra hueca y bomba pulsátil para la perfusión a través de la arteria renal. La preservación se puede prolongar 6 horas. Ofrece la monitorización de la temperatura, presión, flujo y resistencia vascular. Los detalles de todos los dispositivos se incluyen en la Tabla 6.

## Principales máquinas de perfusión para hígado

La utilización de PEH para el hígado puede ser de hasta 12 horas<sup>32</sup>, sin embargo, al emplear órganos con criterios expandidos o de donantes en asistolia el riesgo de daño isquémico y complicaciones biliares tras el trasplante es mayor<sup>33</sup> y la necesidad de métodos de preservación alternativos es mayor. Entre las MP disponibles para el hígado se encuentra metra® de OrganOx. Este dispositivo transportable funciona manteniendo el órgano a temperatura fisiológica y empleando una bomba centrífuga para proporcionar sangre oxigenada a presión similar a la fisiológica (al tratarse de una bomba no pulsátil

la presión es continua y no fisiológica) y 37°C. El sistema permite proporcionar medicamentos o nutrientes de manera automática y monitorizar diversos parámetros como transaminasas, producción biliar, pH, LDH o glucosa. Garantiza la preservación durante 24 horas.

El dispositivo LiverAssist® de XVIVO es de mayor tamaño que los otros dispositivos y va sobre un carro para facilitar el traslado, permite establecer una temperatura controlada entre 12 y 37°C. Utiliza un oxigenador de fibra hueca y doble sistema de control de la presión, uno pulsátil para la perfusión a través de la arteria hepática, y otro continuo para la perfusión por la vena porta. La preservación se puede prolongar 6 horas.

Existen otros dispositivos ya desarrollados que están o bien en proceso de evaluación o de tramitación de permisos como el marcado CE o la aprobación de la FDA cuyos detalles han sido incluidos en la (Tabla 6).

## Principales protocolos y máquinas de perfusión para pulmón

Los dispositivos de preservación ex vivo de los pulmones incluyen un ventilador que asemeje las condiciones a las fisiológicas. Además de los distintos dispositivos disponibles comercialmente hay tres protocolos<sup>34</sup> para MPN que difieren en la solución empleada, así como en parámetros como temperatura, PPFE (presión de final de espiración positiva), FiO<sub>2</sub>, etc. Los detalles están en la Tabla 5.

En el caso de la preservación de los pulmones en algunos sistemas se incorpora un ventilador que permite aproximar las condiciones a las fisiológicas. Es el caso de la máquina OCS Lung® de Transmedics. Se trata de un sistema de gran tamaño, pero transportable sobre ruedas, que mantiene el pulmón ventilado, a temperatura fisiológica, perfundido con una solución que contiene glóbulos rojos. El dispositivo incorpora una pantalla en la que monitorizar el estado del órgano. O también de XPS® de XVIVO, que también ofrece la posibilidad de análisis radiográfico del pulmón y monitoriza datos gasométricos.

El sistema LungAssist® tiene unas características similares a los dispositivos desarrollados por OrganAssist para riñón e hígado, pero incluye la posibilidad de conectarse a cualquier ventilador externo. Los detalles de todos los dispositivos se incluyen en la Tabla 6.

**Tabla 5. Protocolos usados en la perfusión *ex situ* de pulmones**

Protocolo	Flujo	Temperatura (°C)	Solución	VT (mL/kg)	RR (rpm)	PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	FiO <sub>2</sub> (%)
Toronto	40 % GC	32	Steen®	7	7	5	21
Lund	100 % GC	32	Steen® + RBC con 14 % hct	5-7	20	5	50
OCS	2,0 – 2,5 L/min	34	Steen® + RBC con 15 - 25 % hct	6	10	5-7	12

hct: hematocrito; PEEP: presión positiva al final de la espiración; RBC: glóbulos rojos; rpm: respiraciones por minuto; RR: ratio respiratorio; VT. Volumen tidal

## Principales máquinas de perfusión para corazón

El equipo OCS Heart® de Transmedics es un sistema de gran tamaño, transportable sobre ruedas, que mantiene el corazón a temperatura fisiológica, latiendo y perfundido con una solución que contiene glóbulos rojos. El dispositivo incorpora una pantalla en la que monitorizar el estado del órgano. LifeCradle® en cambio, es un dispositivo mucho más pequeño y portátil que mantiene el corazón en hipotermia. Ambos dispositivos tienen el marcado CE pero están pendientes del trámite para obtener la aprobación de la FDA. Los detalles de todos los dispositivos se incluyen en la Tabla 6.

**Tabla 6. Principales dispositivos disponibles en el mercado**

Dispositivo	Compañía	Temperatura	Flujo	Oxigenación	Solución	Preservación
<b>Riñón</b>						
<b>RM3 Kidney Perfusion System</b>	Waters Medical Systems	Hipotérmica	Pulsátil	Sí	Waters IGL®	-
<b>MOX-100</b>	Waters Medical Systems	Hipotérmica	Pulsátil	-	Waters IGL®	-
<b>Gambro</b>	GambroHealthcare	Hipotérmica	Pulsátil	-	Belzer	-
<b>LivePort Kidney Transporter®</b>	OrganRecovery	Hipotérmica	No pulsátil	No	Solución de Universidad de Wisconsin	-
<b>KidneyAssist®</b>	OrganAssist/XVIVO	Medio-normotermia (12-37°C)	Pulsátil	Oxigenador de fibra hueca		6 horas
<b>Waves® Kidney Preservation System</b>	Water medical	Hipotérmica	Pulsátil	Sí	PERF-GEN®	24 horas
<b>Hígado</b>						
<b>Metra®</b>	OrganOx	Normotérmica	No pulsátil	Oxigenador con termocambiador	Sangre	24 horas
<b>LiverAssist®</b>	OrganAssist/XVIVO	Medio-normotermia (12-37°C)	Pulsátil (arteria hepática)/ no pulsátil (vena porta)	Oxigenador de fibra hueca		6 horas
<b>OCS Liver®</b>	Transmedics	Normotérmica	Pulsátil	-	-	-
<b>LivePortLiver Transporter®</b>	OrganRecovery	Hipotérmica	No pulsátil	No	Solución de Universidad de Wisconsin	-
<b>Pulmón</b>						
<b>OCS Lung®</b>	Transmedics	Normotérmica	Pulsátil	Sí (con ventilador)	Solución con glóbulos rojos	
<b>LungAssist®</b>	OrganAssist/XVIVO	Medio-normotermia (12-37°C)	Pulsátil	Oxigenador de fibra hueca (con ventilador)		6 horas
<b>XPS®</b>	XVIVO	Normotérmica	No pulsátil	Sí (con ventilador)	STEEN® solution	-
<b>Vivoline® LS1</b>	Vivoline Medical	Normotérmica	No pulsátil	No (requiere oxigenador y ventilador)	STEEN® solution	-
<b>Corazón</b>						
<b>OCS Heart®</b>	Transmedics	Normotérmica	Pulsátil	Sí	Solución con glóbulos rojos	-
<b>LifeCradle®</b>	Bridge toLife	Hipotérmica	Pulsátil	Sí	Belzer MPS®	-



# Objetivo

El objetivo de este informe es evaluar la efectividad y la seguridad de las máquinas de perfusión *ex situ* en el trasplante de órgano sólido.

Este informe trata de 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?***



# Metodología

## 1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>35</sup>.

## 2. Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada, en cuyo caso se haría una adaptación del informe correspondiente, total o parcial. Asimismo, se utilizaría para identificar testigos que sirvieran para filiar términos que facilitasen la elaboración de la búsqueda bibliográfica.

Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática basada en dos partes, una búsqueda manual en los sitios WEB de agencias nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias y otra estructurada en bases de datos referenciales.

Entre los sitios web se consultaron las principales agencias europeas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), así como la *Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud* (RedETS).

Las bases de datos referenciales (julio de 2021) fueron las siguientes (la estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1): Medline, EMBASE, PubMed, *Web of Science*, INAHTA y *Cochrane Library*.

Finalmente se realizó una revisión secundaria recorriendo las referencias de los trabajos seleccionados para su análisis final.

## 3. Criterios de selección de los artículos recuperados

### Criterios de inclusión

- Población: órganos sólidos destinados a 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.
- Diseño: revisiones sistemáticas, informes de síntesis y metanálisis.

## Criterios de exclusión

- Estudios no comparativos: casos y series de casos.
- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Abstracts de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español, inglés o francés.

## 4. Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por investigadores independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores y el tipo y duración del seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de efectividad como mortalidad de los pacientes, 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. Para la valoración de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas se utilizó el cuestionario AMSTAR-2<sup>36</sup>.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Entre un total de 228 referencias, se identificaron 199 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 174 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 22 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 7 para su análisis, a los que se añadieron otros tres trabajos como resultado de la revisión secundaria, siendo 10<sup>37-46</sup> en total los trabajos incluidos. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2 y las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el Anexo 3.

## Descripción general de los estudios

De los 10 estudios incluidos, tres revisiones sistemáticas<sup>37,38,40</sup> y una *overview*<sup>39</sup> analizaron los resultados de las MP para riñón, cuatro revisiones sistemáticas<sup>37,41-43</sup> incluyeron estudios sobre hígado, una *overview*<sup>44</sup> sobre pulmón y dos revisiones<sup>45,46</sup> analizaron la aplicación en el trasplante de corazón.

## Estudios sobre riñón

Los cuatro trabajos incluidos<sup>37-40</sup> analizan la efectividad y la seguridad de las MPH en el trasplante de riñón en comparación con la PEH. Bellini *et al.*<sup>37</sup> incluyó 10 ECAs y 12 ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA), Tingle *et al.*<sup>38</sup> 12 ECAs, 3 cuasi-experimentales y un estudio indeterminado, Peng *et al.*<sup>40</sup> realizó el análisis con 13 ECAs y por último Domínguez *et al.*<sup>39</sup> fue una *overview* de revisiones sistemáticas extraídas de la base de datos referencial Epistemonikos que recuperó 10 RS y de ellas extrajo para el análisis 13 ECAs.

La población total incluida en estos cuatro trabajos fue de 5016 riñones en el grupo de MPH, 4995 riñones en el grupo PEH y 4388 riñones que no se especifica a qué grupo pertenecen. Esta población incluye DME y DMC, y tan solo Tingle *et al.*<sup>38</sup> divide los resultados según el tipo de donantes. Los dispositivos de MPH empleados en los estudios incluyen diferentes modelos: RM3, LifePort, MOX-100, Waters, Gambro y APS-02.

En los cuatro trabajos se acumularon mediante metaanálisis los resultados extraídos de los estudios primarios para calcular la efectividad de la MPH para el riñón frente a PEH mediante la estimación de RR, OR o DM de parámetros como DPI (disfunción primaria del injerto), FRI

(función retardada del injerto), rechazo agudo o S (supervivencia) del injerto o del paciente. Para más detalles consultar la Tabla 7.

## Estudios sobre hígado

Se han seleccionado dos RS Bellini *et al.*<sup>37</sup> y Jia *et al.*<sup>41</sup> que incluyen 4 ECNA en la primera y 2 ECAs y 10 estudios prospectivos en la segunda, analizando la efectividad de MPH y MPN a través del pico AST postrasplante, DTI (disfunción temprana del injerto) y DPI, y la seguridad a través de las complicaciones biliares y el ratio de coagulopatías isquémicas. Una tercera revisión sistemática, Zhang *et al.*<sup>43</sup>, incluyó 6 estudios observacionales, 3 prospectivos y 3 retrospectivos, que evaluaban las MPH frente a PEH con DTI, DPI, EMH (estancia media hospitalaria) y complicaciones biliares y vasculares. Las tres RS incluyeron el metaanálisis de los resultados.

Por último se incluyó un informe<sup>42</sup> realizado por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2019. Se trató de un *Interventional Procedure* basado en una revisión rápida de la literatura que recuperó estudios clínicos que comparasen MP para el trasplante de hígado con PEH. Incluyó 1 ECA, 7 estudios de casos y controles, 2 ECNA y una serie de casos, que fueron empleados para realizar un análisis cualitativo de la efectividad y la seguridad de MPH, MPN y MPH0.

La población total incluida en estos cuatro trabajos fue de 973 hígados en el grupo de MP y 1465 en el grupo PEH. Esta población incluye DME y DMC, aunque la síntesis de resultados no divide según el tipo de donantes. Los dispositivos de MP empleados en los estudios incluyen diferentes modelos: OrganAssist, Metra, LiverAssist y algunos desarrollos propios. Para más detalles consultar la Tabla 8.

## Estudios sobre pulmón

Se ha incluido un informe<sup>44</sup> realizado por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2021. Se trató de un *Interventional Procedure* basado en una revisión rápida de la literatura que recuperó RS y metaanálisis que analizaran el uso de MP para el trasplante de pulmón en comparación con PEH. Incluyó 3 metaanálisis de estudios comparativos que evaluaban la eficacia de las MP a través de la S y DPI y la seguridad con la estancia media en UCI, o la necesidad de ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea).

La población total incluida en los tres metaanálisis fue de 1175 pacientes en el grupo de MP y 4755 en el grupo PEH (la mayoría de ellos bilaterales). Los dispositivos de MP empleados en los estudios incluyen

diferentes modelos: XVIVO, VivolineLS-1, *Organ Care System*, protocolo Toronto y Lund. Para más detalles consultar la Tabla 5 y la Tabla 9.

## Estudios sobre corazón

Se han incluido dos informes de evaluación de MPN para trasplante de corazón. El primero<sup>46</sup> es un *Interventional Procedure* de NICE publicado en 2015 que incluyó un ECA, un ECNA y dos series de casos, comparando MPN con PEH a través de la supervivencia, rechazo agudo, disfunción primaria del injerto, disfunción ventricular y necesidad de hemodiálisis. El segundo<sup>45</sup> es un informe elaborado por *Health Quality Ontario* en 2020 que analizó un estudio observacional y dos series de casos y que comparó el uso de MPN en donantes de muerte circulatoria con el uso de PEH en donantes de muerte encefálica a través de la S, diferencias en presión arterial, necesidad de ventilación, ECMO, rechazo agudo y disfunción primaria del injerto.

La población total incluida en los estudios comparativos fue de 117 pacientes en el grupo de MP y 222 en el grupo PEH. El dispositivo de MP empleado fue OCS Heart<sup>®</sup>. Para más detalles consultar la Tabla 10.

**Tabla 7. Características de los estudios incluidos sobre riñón**

1er autor (año), país	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Nº de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Medidas de resultado
<b>Bellini<sup>37</sup> 2019 Reino Unido</b>	Medline, Embase, Transplant Library, Cochrane Library y CENTRAL Marzo 2019	Diseño estudios: Estudios comparativos Pacientes: trasplante de riñón Intervención: MP ex situ para riñón Control: PEH Exclusión: Estudios no comparativos	22 10 ECA, 12 ECNA I: MPH: 1 RM3, 14 LifePort, 1 MOX-100 Población: MP: 3975, PEH: 3988 incluye DMC, DME y DCE	Escala Jadad	Eficacia: FRI, DPI, creatinina, FG
<b>Tingle<sup>38</sup> 2019 Reino Unido</b>	CENTRAL, Medline y Embase, Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies  Octubre 2018	Diseño estudios: ECA y cuasi-experimentales. Pacientes: trasplante de riñón Intervención: MPH ex situ para riñón Control: PEH Exclusión: Estudios no comparativos, trasplantes multiorgánicos, estudios animales	16 3 cuasi-experimentales, 12 ECA, 1 indeterminado I: MPH: 5 MOX-100, 6 LifePort, 2 RM3, 1 APS-02, 1 Gambro Población: 2266, incluye DMC, DME y DCE	Herramienta Cochrane	Incidencia de FRI, duración de FRI, S del injerto al año y del paciente, DPI
<b>Domínguez<sup>39</sup> 2018 Chile</b>	Epistemonikos	Diseño estudios: RS para extraer ECAs Pacientes: trasplante de riñón Intervención: MPH ex situ para riñón Control: PEH Exclusión: Trasplantes multiorgánicos, estudios animales	10 RS 13 ECA I: MPH: 5 MOX-100, 4LifePort, 1 RM3, 1 APS-02, 1 Gambro, 1 indefinido Población: 2122, incluye DMC, DME	GRADE	FRI, DPI, S injerto y S paciente a un año
<b>Peng<sup>40</sup> 2018 China</b>	Embase, Medline, CENTRAL, International Clinical Trials Registry Platform Diciembre 2017	Diseño estudios: ECAs. Pacientes: trasplante de riñón Intervención: MPH ex situ para riñón Control: PEH Exclusión: Cuasi-experimentales y otros diseños, estudios con animales	13 ECAs I: MPH: 5 MOX-100, 5 LifePort, 2 Gambro, 1 APS-02 Población: MP:1041, PEH: 1007, incluye DMC y DME	Herramienta Cochrane	FRI, S del injerto a 1 y 3 años, DPI, duración FRI, rechazo agudo, EMH, S del paciente a 1 año

CC: casos y controles; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DCE: donante criterios expandidos; DMC: donante muerte circulatoria; DME: donante muerte encefálica; DPI: disfunción primaria del injerto; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; EMH: estancia media hospitalaria; FG: filtrado glomerular; FRI: función retardada del injerto; I: intervención; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPH0: máquina de perfusión hipotérmica oxigenada; MPN: máquina de perfusión normotérmica; PEH: preservación estática hipotérmica; S: supervivencia; SC: series de casos

**Tabla 8. Características de los estudios incluidos sobre hígado**

1er autor (año), país	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Nº de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Medidas de resultado
<b>Jia<sup>41</sup> 2020 China</b>	Pubmed/Medline, Embase, Cochrane Library  Noviembre 2019	Diseño estudios: estudios comparativos Pacientes: trasplante de hígado Intervención: MP ex situ para hígado Control: PEH Exclusión: Estudios que no controlen el tipo de donante; MP inusuales (subnormotérmica, rewarming), trasplantes multiorgánicos, abstracts, revisiones, editoriales, estudios con animales	12 2 ECAs, 10 ECP I: MPN: 2 Liver Assist; 4 Metra; 1 Prototipopropio MPH: 5 Liver Assist Población: 315 MP y 489 PEH DCE, DMC	NOS para estudios de cohorte, Jadad y Cochrane para ECAs	Pico de AST posttrasplante, DTI, DPI, complicaciones biliares, ratio de colangiopatías isquémicas
<b>NICE<sup>44</sup> 2019 Reino Unido</b>	Medline, Central, Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov, ISRCTN, WHO International Clinical Trials Registry  Junio 2019	Diseño estudios: EC Pacientes: trasplante de hígado Intervención: MP ex situ para hígado Control: PEH Exclusión: Abstracts, revisiones, editoriales, estudios con animales	11 1 ECA, 7 CC, 2 ECNA, 1 SC. I: MPN: 3 Liver Assist; 5 Metra MPHO: 2 Liver Assist MPH: 2 Prototipopropio Población: ECA:121 MPN, 101 PEH EO: 51 MPH, 35 MPHO, 58 MPNy 400 PEH DCE, DMC, DME	Criterios Cochrane	Eficacia y/o seguridad

AST: aspartato aminotransferasa; B: bilirrubina; CC: casos y controles; CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; DMC: donante muerte circulatoria; DME: donante muerte encefálica; DPI: disfunción primaria del injerto; DTI: disfunción temprana del injerto; \*DTI definida como B > 170 mmol/L o INR > 1,6 o ALT > 2000 UI/L en los 7 días tras el trasplante; EC: estudios clínicos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; ECP: estudios de cohorte prospectivos; EMH: estancia media hospitalaria; EO: estudio observacional; ER: estudio retrospectivo; I: intervención; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; ISRCTN: *International Standard Randomized Control Trial Number register*; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPHO: máquina de perfusión hipotérmica oxigenada; MPN: máquina de perfusión normotérmica; NHS EED: *National Health Service Economic Evaluation Database*; NOS: *Newcastle Ottawa Scale*; PEH: preservación estática hipotérmica; SC: series de casos; S: supervivencia

**Tabla 9. Características de los estudios incluidos sobre pulmón**

1er autor (año), país	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Nº de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Medidas de resultado
<b>NICE<sup>44</sup> 2021 Reino Unido</b>	Medline, CENTRAL, Cochrane Library, Embase, Medline In Process, Medline ePub ahead  Enero 2021	Diseño estudios: RS y metaanálisis Pacientes: trasplante de pulmón. Intervención: MP ex situ para pulmón. Control: PEH Exclusión: Abstracts, revisiones narrativas, editoriales, estudios con animales	3 metaanálisis (Chakos 2020, Lou 2020, Tian 2019) Chakos 2020: 1 ECA, 4 ECP, 6 ER, 2 indeterminados; población: 407 MP y 1765 PEH; I: 5 XVIVO; 3 Vivoline LS-1; 2 OCS; 4 indeterminados Lou 2020: 3 ECAs, 3 ECP, 14 ER; población: 582 MP y 1985 PEH; I: 11 Toronto, 6 Lund, 2 OCS. Tian 2019: 6 ECP, 2 ER; población: 186 MP y 1005 PEH; I: 5 Toronto, 2 Lund, 1 combinada	Criterios Cochrane	Eficacia y/o seguridad

CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECP: estudios de cohorte prospectivos; ER: estudio retrospectivo; I: intervención; MP: máquina de perfusión; OCS: *Organ Care System*; PEH: preservación estática hipotérmica; RS: revisión sistemática

**Tabla 10. Detalles de los estudios incluidos sobre corazón**

1er autor (año), país	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Nº de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Medidas de resultado
<b>Health Quality Ontario<sup>45</sup></b> <b>2020</b> <b>Canadá</b>	Medline, Central, Cochrane Library, Embase, CRD, NHS EED  Abril 2018	Diseño estudios: comparativos y series de casos Pacientes: trasplante de corazón de DMC Intervención: MPN ex situ para corazón. Control: DME con PEH Exclusión: Abstracts, revisiones narrativas, editoriales, estudios con animales	3 1 EO y 2 SC I: OCS Heart Población: 26 DMC con MPN y 26 DME con PEH	NOS, GRADE	S a los 90 días, gasto cardíaco, EMH
<b>NICE<sup>46</sup></b> <b>2015</b> <b>Reino Unido</b>	Medline, Premedline, Central, Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov, HTA database  Mayo 2015	Diseño estudios: EC Pacientes: trasplante de corazón de DME Intervención: MPN ex situ para corazón Control: PEH Exclusión: Abstracts, revisiones, editoriales, estudios con animales	4 1 ECA, 1 ECNA, 2 SC. I: MPN: 1 OCS Heart; 1 indeterminado Población: ECA: 62 MPN, 66 PEH; ECNA: 29 MPN, 130 PEH	Criterios Cochrane	S del injerto y paciente, EMH, DPI, rechazo agudo

CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; DMC: donante muerte circulatoria; DME: donante muerte encefálica; EC: estudios clínicos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; EMH: estancia media hospitalaria; EO: estudio observacional; I: intervención; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPN: máquina de perfusión normotérmica; NHS EED: *National Health Service Economic Evaluation Database*; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; PEH: preservación estática hipotérmica; SC: series de casos; DPI: disfunción primaria del injerto; S: supervivencia

## Descripción de la calidad de los estudios

La calidad de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó con la ayuda del cuestionario AMSTAR-2<sup>36</sup>. Los detalles de la evaluación se pueden hallar en el Anexo 4.

Entre los cuatro estudios que analizan el uso de MP en el trasplante de riñón Tingle *et al.*<sup>38</sup> y Peng *et al.*<sup>40</sup> tienen una calidad global alta y moderada, respectivamente, sin riesgos de sesgos importantes. En Bellini *et al.*<sup>37</sup> se identificaron riesgos de sesgo importantes en el metaanálisis al acumular los resultados de diferentes diseños de estudio (ECA y estudios observacionales) sin tener en cuenta el riesgo de sesgo al interpretar los resultados, por lo que la calidad global resultó baja. Por último Domínguez *et al.*<sup>39</sup> tuvo una calidad críticamente baja debido a los riesgos de sesgo que suponen que no hicieran la selección de estudios ni la extracción de datos al menos dos investigadores, y que no se realizase un estudio de la heterogeneidad en el metaanálisis. Para más detalles consultar la Tabla 16.

De entre los trabajos que analizan los dispositivos para hígado, y a parte de la RS de Bellini *et al.*<sup>37</sup> ya considerada en el párrafo anterior, Zhang *et al.*<sup>43</sup> y el informe<sup>44</sup> de NICE no presentaron riesgos de sesgo importantes. El metaanálisis de Jia *et al.*<sup>41</sup> tuvo una calidad baja debido, fundamentalmente, al riesgo de sesgo detectado en el análisis de los resultados, al combinar los provenientes de estudios observacionales y ECA (Tabla 17).

Tanto el informe<sup>44</sup> incluido sobre trasplante de pulmón como los dos informes<sup>46,45</sup> que analizan la aplicación en el trasplante de corazón tienen una calidad global moderada, sin que presenten riesgos de sesgo importantes (Tabla 18 y Tabla 19).

## Principales resultados de efectividad

### Resultados de estudios sobre riñón

El metaanálisis de Bellini *et al.*<sup>37</sup> incluyó 22 estudios comparativos de MPH frente a PEH. De ellos, 10 fueron ECA y el resto estudios observacionales. La síntesis de resultados se realizó mezclando los obtenidos en ECA y estudios de menor rango. La disfunción primaria del injerto se obtuvo al combinar los resultados de 5 estudios con una OR acumulada de 0,35 y 95 % de IC entre 0,17 y 0,70 a favor de la MPH. La incidencia de la función retardada del injerto (FRI), definida como la necesidad de diálisis en los 7 días tras el trasplante, se obtuvo combinando 22 estudios con una OR de 0,57 y 95 % de IC entre 0,45 y 0,72, siendo menor en el grupo MPH. La duración de FRI no tuvo diferencias

significativas. El rechazo agudo del injerto, y la creatinina sérica al mes del trasplante no tuvieron diferencias significativas al combinar 5 y 3 trabajos, respectivamente. La supervivencia del injerto al año, obtenida tras combinar 7 ensayos, tuvo una OR de 1,61, con 95 % de IC entre 1,02 y 2,53. La diferencia en el FG (filtrado glomerular) en dos estudios sólo fue significativa a los 7 días (DMS de 0,39 y 95 % de IC entre 0,11 y 0,67, a favor de MPH), y no lo fue a los 14 días ni al año (Tabla 11).

Tingle *et al.*<sup>38</sup> realizaron un metaanálisis en el que se incluyeron 16 ECAs y cuasi-experimentales que comparan trasplantes renales en los que se ha empleado MPH con otros que usan PEH. Se acumularon los resultados para estimar la disfunción primaria del injerto, que resultó sin diferencias significativas. Sí hubo diferencias en la función retardada del injerto con un RR acumulado de 0,77 y 95 % de IC entre 0,67 y 0,9. Estas diferencias se mantuvieron cuando se acumularon separadamente los resultados de función retardada del injerto del grupo de DMC y DME, así como en los estudios realizados en la última década, que en todos los casos emplearon el dispositivo LifePort y tuvieron un RR de 0,77 con un 95 % de IC entre 0,66 y 0,91. Sin embargo en la duración de la función retardada del injerto, la supervivencia del paciente al año y el rechazo agudo del trasplante no se hallaron diferencias. Evaluaron la calidad de la evidencia acumulada a través de GRADE y obtuvieron una certeza alta para las diferencias halladas en la FRI y para la falta de diferencias en disfunción primaria (Tabla 11).

Domínguez *et al.*<sup>39</sup> realizaron una *overview* de RS en la base de datos Epistemonikos que incluyeran estudios que comparan MPH para el trasplante de riñón con PEH. De estas RS (diez en total) seleccionaron 13 ECAs cuyos resultados fueron incluidos en un metaanálisis. Se calculó el RR comparando los dos grupos en diversos parámetros: función retardada del injerto, disfunción primaria del injerto y supervivencia del injerto y el paciente al año. Solo hubo diferencias significativas en la función retardada con un RR de 0,80 y 95 % de IC entre 0,70 y 0,92, a favor del MPH. Estimaron la calidad de la evidencia mediante GRADE, resultando moderada para este último dato, muy baja para la disfunción primaria, baja para la supervivencia del injerto y alta para supervivencia del paciente (Tabla 11).

El trabajo de Peng *et al.*<sup>40</sup> consistió en un metaanálisis en el que se incluyeron 13 ECAs que comparaban MPH en la preservación de injertos para trasplante de riñón frente a la PEH. Determinaron incidencia de la función retardada, duración de la función retardada, supervivencia del injerto al año y a los tres años, supervivencia del paciente al año, disfunción primaria del injerto y estancia media hospitalaria. Sólo hubo diferencias significativas en el RR de función retardada del injerto con 0,78 y 95 % de IC entre 0,69 y 0,87.

Al realizar el análisis de subgrupos en la función retardada sólo hubo diferencias significativas en aquellos dispositivos posteriores al año 2000 (RR de 0,74 con IC al 95 % entre 0,62 y 0,89), pero no la hubo en los anteriores al año 2000, tampoco encontraron diferencias al dividir en subgrupos por tipo de donantes (DCE y criterios convencionales), pero cada subgrupo solo incluyó 2 estudios. La función renal del injerto fue evaluada en varios de los ensayos incluidos, pero los resultados no fueron sintetizados. En resumen, dos ensayos hallaron creatinina sérica significativamente más baja en el grupo de MPH a una y dos semanas del trasplante, sin embargo no hubo diferencias significativas en función renal a uno, tres y seis meses en 5 ensayos. Tampoco hubo diferencia en el filtrado glomerular a siete días (un ensayo) ni a un año (un ensayo) (Tabla 11).

## Resultados de estudios sobre hígado

El informe<sup>42</sup> de NICE incluyó un ECA y 7 estudios comparativos que analizaban la eficacia y la seguridad de las MP ex situ en el trasplante hepático frente a la PEH. En dos de los estudios incluidos se analizan MPH, en otros dos MPH y en el ECA y 3 estudios MPN. La efectividad fue determinada a través de supervivencia, supervivencia del injerto, disfunción primaria del injerto (definida como retrasplante o muerte en los 7 días tras el trasplante), estancia media hospitalaria y disfunción temprana del injerto (definida como definida como  $B > 170$  mmol/L o  $INR > 1,6$  o  $ALT > 2000$ U/L en los 7 días tras el trasplante). Se hallaron diferencias significativas a favor de las MP en disfunción temprana en hipotermia, hipotermia oxigenada y normotermia. La estancia media hospitalaria fue estadísticamente más reducida en el grupo de MPH, similar en el resto, salvo en un ensayo comparativo en el que fue más larga en el grupo de MPN. La supervivencia del injerto fue menor en un estudio que analizó MPH y similar en otro. El resto de parámetros no reflejaron diferencias significativas entre MP y PEH. El análisis de la funcionalidad hepática se hizo en los estudios incluidos a través de parámetros bioquímicos: bilirrubina, INR y las enzimas hepáticas AST, ALT, GGT o ALP. En general la funcionalidad hepática fue mejor, y los valores de estos marcadores menores, en los grupos que usaron MP que en los que usaron PEH.

En cuanto a la seguridad, se registraron diferencias significativas en las complicaciones biliares a favor de MP en 4 estudios comparativos, pero no hubo diferencias en los demás trabajos. Tampoco se registraron diferencias en las trombosis de la arteria hepática o vena porta. El síndrome de post-reperusión se diagnosticó con menos frecuencia en el grupo de MPN, pero no hubo diferencias en complicaciones de sangrado de acuerdo con el ECA.

En el trabajo de Bellini *et al.*<sup>37</sup> se incluyeron 4 ECNA que analizaron tanto MPN como MPH frente a PEH. Se determinó la OR de disfunción

primaria y temprana del injerto y la diferencia de medias estándar (DMS) del pico de AST y de bilirrubina postrasplante. No hubo diferencias significativas para disfunción primaria del injerto, pero sí las hubo para la disfunción temprana, tanto para MPH (OR de 0,36 con IC de 95 % entre 0,17 y 0,75), como para MPN (OR de 0,37 con IC de 95 % entre 0,2 y 0,68). También hubo diferencias significativas del pico de AST (DMS de -0,59 para MPH y -0,63 para MPN). La bilirrubina postrasplante sólo tuvo diferencias en MPH (DMS de -0,59). En cuanto a la seguridad, la estenosis biliar fue menos frecuente en el grupo de MPH que PEH (OR de 2,59 con IC de 95 % entre 1,19 y 5,61).

El trabajo de Jia *et al.*<sup>41</sup> incluyó 12 estudios, de ellos 2 ECAs y 10 estudios comparativos observacionales, para comparar las MP para el trasplante de hígado, tanto hipotérmica como normotérmica, frente a la PEH. Se realiza un metaanálisis en el que se combinan resultados de ECA y estudios de menor rango. Los resultados se refieren a una población de DME procedente de un estudio, DMC, procedentes de tres estudios, de DCE de tres estudios, y de 4 estudios con donantes mixtos. La efectividad se determinó a través de disfunción primaria del injerto, disfunción temprana del injerto, supervivencia y el pico de AST y ALT postrasplante. Hubo una disminución significativa en la disfunción temprana con una OR acumulada de 0,49 95 % de IC entre 0,27 y 0,88 para la MPH y 0,44 con 95 % de IC entre 0,26 y 0,72 para MPN. También fue menor el pico de AST postrasplante (mezclando MPN y MPH) con DMS -0,53 y 95 % de IC entre -1,04 y -0,02 UI/mL. No hubo diferencias significativas en la supervivencia del paciente o del injerto al año, disfunción primaria del injerto ni en el pico de ALT postrasplante. La seguridad se determinó a través de las complicaciones biliares, la colangiopatía isquémica y trombosis de la arteria hepática. En los dos primeros casos hay diferencias a favor de MPH con OR de 0,45 (95 % de IC entre 0,25 y 0,80) y 0,25 (95 % de IC entre 0,08 y 0,73), respectivamente, y sin diferencias significativas para MPN. No hay diferencias en el caso de la trombosis de la arteria hepática.

El metaanálisis de Zhang *et al.*<sup>43</sup> incluyó 6 estudios observacionales que comparaban la utilización de máquinas de perfusión hipotérmica en el trasplante de hígado con PEH. No encuentran diferencias significativas al sintetizar los resultados de la disfunción primaria del injerto, supervivencia del injerto al cabo de un año o la estancia media hospitalaria. Si que encuentran diferencias a favor de MPH para disfunción temprana del injerto de acuerdo a los parámetros definidos por Olthoff<sup>47</sup>, con un OR de 0,36 y 95 % de IC entre 0,17 y 0,75. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias en las complicaciones vasculares, pero sí en las complicaciones biliares a favor de MPH, con un OR de 0,47 y 95 % de IC entre 0,28 y 0,76.

## Resultados de estudios sobre pulmón

La *overview* de NICE<sup>44</sup> incluyó tres metaanálisis (Chakos *et al.*<sup>48</sup>, Luo *et al.*<sup>49</sup> y Tian *et al.*<sup>50</sup>) que analizaron la efectividad y la seguridad de las MPN en el trasplante de pulmón frente a la PEH. Incluyeron 13, 20 y 8 estudios respectivamente, tanto ECAs como estudios observacionales, y acumularon los resultados independientemente del tipo de estudio. En los tres metaanálisis se determinó el HR, RR y OR (respectivamente) de la supervivencia con respecto a la PEH, sin hallarse diferencias. También se determinó en los tres el RR de la disfunción primaria del injerto de grado 3, definida como  $\text{ratio PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  en 72 horas e infiltrados radiográficos, sin obtenerse diferencias. Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad a los 30 días, en la necesidad de ECMO tras la operación, tiempo hasta la extubación, el tiempo de ventilación postoperación ni el FEV1 (volumen expirado máximo en el primer segundo de expiración forzada). Sólo se halló una pequeña diferencia en la estancia media en la UCI en uno de los metaanálisis (DMS de 3,30 con un 95 % de IC entre 0,54 y 6,07), que no se reprodujo en un segundo estudio. Más detalles en la Tabla 13.

## Resultados de estudios sobre corazón

El informe<sup>45</sup> publicado por HQ Ontario evaluaba la eficacia y seguridad de la donación de corazón tras muerte circulatoria, empleando MPN, comparándolo con órganos procedentes de donantes tras muerte encefálica, para cuyos órganos no han empleado MPN para la preservación. Incluyó los resultados de un estudio comparativo observacional y dos series de casos. En este informe sólo hemos tenido en cuenta los resultados referidos al estudio comparativo. No encontraron diferencias significativas en la supervivencia del paciente, determinada a los 30, 90 días y al año. Tampoco hubo diferencias significativas en el rechazo agudo, función retardada del injerto, presión venosa o arterial en el postoperatorio, o el uso de ECMO o duración de la ventilación asistida. Sólo se hallaron diferencias en el índice cardíaco a favor del grupo de MPN, pero esta diferencia desapareció cuando se realizó el ajuste de las medidas por diversas variables confundentes (Tabla 14).

La revisión rápida<sup>46</sup> realizada por NICE analizó la eficacia y seguridad de las MPN en el trasplante de corazón procedente de donantes de muerte encefálica. Localizó cuatro estudios, de los cuales dos eran series de casos y dos estudios comparativos con PEH, uno ECA y otro no aleatorizado. Los resultados incluidos en este informe han sido los de estos dos últimos estudios comparativos. Incluyeron parámetros como: supervivencia, disfunción primaria del injerto, estancia media hospitalaria, rechazo agudo del injerto y disfunción ventricular, sin hallar diferencias significativas en ninguno de ellos. Tan sólo la necesidad de hemodiálisis fue significativamente mayor en el grupo de PEH (Tabla 14).

**Tabla 11. Principales resultados de los estudios sobre riñón**

Referencia	Intervención	Seguimiento	N (número de estudios)	Resultados	
<b>Bellini<sup>37</sup> 2019</b>	MPH: 1 RM3, 14 LifePort, 1 MOX-100	-		DPI (OR (95 % IC)) MPH vs PEH	Heterogeneidad
			<b>5</b>	0,35 (0,17 – 0,70)	$p = 0,25; I^2 = 26 \%$
				FRI (95 % IC) MPH vs PEH	Heterogeneidad
			<b>22</b> <b>4</b>	Incidencia (OR) = 0,57 (0,45 – 0,72) Duración (DMS) = -0,04 (-0,25 – 0,17)	$p = 0,0001; I^2 = 64 \%$ $p = 0,82; I^2 = 0 \%$
				Rechazo agudo MPH vs PEH (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			<b>5</b>	0,91 (0,66 – 1,27)	$p = 0,55; I^2 = 0 \%$
				Crea MPH vs PEH (DMS (95 % IC))	Heterogeneidad
			<b>3</b>	-0,16 (-0,62 – 0,31)	$p = 0,006; I^2 = 81 \%$
				Supervivencia del injerto al año MPH vs. PEH (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			<b>7</b>	1,61 (1,02 – 2,53)	$p = 0,51; I^2 = 0 \%$
	FG a los 7 días MPH vs PEH (DMS (95 % IC))				
<b>2</b>	0,39 (0,11 – 0,67)	$p = 0,48; I^2 = 0 \%$			

Crea: creatinina sérica un mes tras el trasplante; DMS: diferencia de medias estandarizada; DPI: disfunción primaria del injerto (definida como retrasplante o muerte en los 7 días tras el trasplante); EMH: estancia media hospitalaria (días); FG: filtrado glomerular; FRI: función retardada del injerto; IC: intervalo de confianza; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; OR: *odds ratio*; PEH: preservación estática hipotérmica; S: supervivencia; SI: supervivencia del injerto

**Tabla 11. Principales resultados de los estudios sobre riñón (continuación)**

Referencia	Intervención	Seguimiento	N (número de estudios)	Resultados		
Tingle <sup>38</sup> 2019	MPH: 5 MOX-100, 6 LifePort, 2 Waters, 1 APS-02, 1 Gambro	-		DPI (RR (95 % IC)) MPH vs PEH	Heterogeneidad	GRADE
			7	0,88 (0,58 – 1,33)	$p = 0,44$ ; $I^2 = 0 \%$	ALTA
				FRI (RR (95 % IC)) MPH vs PEH	Heterogeneidad	GRADE
			14	Todos: 0,77 (0,67 – 0,9)	$p = 0,11$ ; $I^2 = 33,37 \%$	ALTA
			7	DMC: 0,75 (0,64 – 0,87)	$p = 0,42$ ; $I^2 = 54 \%$	ALTA
			4	DMS: 0,78 (0,65 – 0,93)	$p = 0,83$ ; $I^2 = 0 \%$	ALTA
			5	Última década: 0,77 (0,66 – 0,91)	$p = 0,32$ ; $I^2 = 14,76 \%$	ALTA
			4	Duración (DM): -1,23 (-5,87 – 3,4)	$p < 0,0001$ ; $I^2 = 87,53 \%$	ALTA
				Rechazo agudo (RR (95 % IC))	Heterogeneidad	GRADE
			2	0,66 (0,37 – 1,17)	$p = 0,28$ ; $I^2 = 12,79 \%$	BAJA
	S del paciente al año (RR (95 % IC))	Heterogeneidad	GRADE			
3	Pacientes al año: 0,99 (0,95 – 1,03)	$p = 0,29$ ; $I^2 = 19,89 \%$	BAJA			
13	FRI: 0,80 (0,70 – 0,92)	MODERADA				
8	DPI: 0,91 (0,48 – 1,71)	MUY BAJA				
10	S injerto al año: 1,05 (1,0 – 1,11)	BAJA				
6	S paciente al año: 0,99 (0,97 – 1,01)	ALTA				

DMC: donante muerte circulatoria; DMS: diferencia de medias estandarizada; DPI: disfunción primaria del injerto (definida como retrasplante o muerte en los 7 días tras el trasplante); EMH: estancia media hospitalaria (días); FG: filtrado glomerular; FRI: función retardada del injerto (diálisis en la primera semana tras trasplante); IC: intervalo de confianza; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; PEH: preservación estática hipotérmica; RR: riesgo relativo; S: supervivencia; SI: supervivencia del injerto

**Tabla 11. Principales resultados de los estudios sobre riñón (continuación)**

Referencia	Intervención	Seguimiento	N (número de estudios)	Resultados	
<b>Dominguez<sup>39</sup> 2018</b>	MPH: 5 MOX-100, 4 LifePort, 1 Waters, 1 APS-02, 1 Gambro, 1 indefinido	-		RR (95 % IC)	GRADE
			13	FRI: 0,80 (0,70 – 0,92)	MODERADA
			8	DPI: 0,91 (0,48 – 1,71)	MUY BAJA
			10	S injerto al año: 1,05 (1,0 – 1,11)	BAJA
			6	S paciente al año: 0,99 (0,97 – 1,01)	ALTA
<b>Peng<sup>40</sup> 2018</b>	MPH: 5 MOX-100, 5 LifePort, 2 Gambro, 1 APS-02	1 – 5 años		RR (95 % IC)	Heterogeneidad
			13	FRI: 0,78 (0,69 – 0,87)	$p = 0,33$ ; $I^2 = 12\%$
			6	FRI (<2000): 0,84 (0,7 – 1,01)	$p = 0,22$ ; $I^2 = 29\%$
			7	FRI (>2000): 0,74 (0,62 – 0,89)	$p = 0,44$ ; $I^2 = 0\%$
			9	S injerto 1 año: 1,03 (1,00 – 1,07)	$p = 0,44$ ; $I^2 = 0\%$
			2	S injerto 3 años: 1,06 (1,02 – 1,11)	$p = 0,34$ ; $I^2 = 0\%$
			5	S paciente 1 año: 1,01 (0,98 – 1,04)	$p = 0,26$ ; $I^2 = 25\%$
			7	DPI: 1,08 (0,71 – 1,65)	$p = 0,13$ ; $I^2 = 39\%$
				DMS (95 % IC)	Heterogeneidad
5	Duración FRI: -0,84 (-4,78 – 3,09)	$p = 0,02$ ; $I^2 = 66\%$			
3	EMH: -3,75 (-8,11 – 0,61)	$p = 0,07$ ; $I^2 = 63\%$			

DMC: donante muerte circulatoria; DMS: diferencia de medias estandarizada; DPI: disfunción primaria del injerto (definida como retrasplante o muerte en los 7 días tras el trasplante); EMH: estancia media hospitalaria (días); FG: filtrado glomerular; FRI: función retardada del injerto (diálisis en la primera semana tras trasplante); IC: intervalo de confianza; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; PEH: preservación estática hipotérmica; RR: riesgo relativo; S: supervivencia; SI: supervivencia del injerto

**Tabla 12. Principales resultados de los estudios sobre hígado**

Referencia	Intervención	Seguimiento	Estudios	Resultados
<b>NICE<sup>42</sup> 2019</b>	MPN: 3 Liver Assist; 5 Metra MPHO: 1 Liver Assist; 1 Organ Assist MPH: 2 Medtronic modificada	<b>1 - 12 meses</b>		<b>Efectividad</b>
			2 CC	MPH vs PEH: S al año, SI al año, DPI similar en ambos grupos. EMH: menor en el grupo MPH. DTI menor en el grupo MPH
			2 CC	MPHO vs PEH: S al año, DPI, EMH similar en ambos grupos. SI al año estadísticamente menor en MPHO en 1 estudio y similar en otro. DTI menor en MPHO en 1 ensayo
			1 ECA +3 CC	MPN vs PEH: S y SI a los 3, 6 y 12 meses, DPI, similares en ambos grupos. EMH: Estadísticamente mayor en el grupo de MPN en un estudio CC, similar en el resto. DTI estadísticamente menor en MPN en el ECA, similar en el resto
			1 ECA + 7 CC	<b>Funcionalidad</b> En 2 CC AST, ALT y B fueron significativamente más bajos en el grupo de MPH y se alcanzó antes la normalidad en estos marcadores. En 2 CC ALP, B, AST, ALT, GGT e INR fueron menores en el grupo MPHO. En el ECA y en 2 CC AST fue menor en el grupo de MPN. No hubo diferencias significativas en ALT, B y ALP en 3CC
1 ECA + 7 CC	<b>Seguridad</b> Complicaciones biliares: En 2 estudios de CC fueron menores en el grupo MPH. En dos estudios de CC hubo diferencias a favor de MPHO en uno y sin diferencias en el otro. En un estudio de CC hubo diferencias a favor de MPN, y no hubo en otro CC y en un ECA. Trombosis de la arteria hepática o vena portal: No hubo diferencias en un estudio CC que estudió MPH, ni en 2 CC entre MPHO. El síndrome de post-reperusión se diagnosticó con menos frecuencia en el grupo de MPN, pero no hubo diferencias en complicaciones de sangrado (de acuerdo al ECA)			

ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; B: bilirrubina; CC: casos y controles; DMC: donante muerte circulatoria; DME: donante muerte encefálica; DPI: disfunción primaria del injerto DPI definida como retrasplante o muerte en los 7 días tras el trasplante; DTI: disfunción temprana del injerto; DTI definida como B > 170 mmol/L o INR > 1,6 o ALT > 2000 U/L en los 7 días tras el trasplante; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EMH: estancia media hospitalaria; GGT: gamma-glutamil transferasa; INR: *international normalized ratio*; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPHO: máquina de perfusión hipotérmica oxigenada; MPN: máquina de perfusión normotérmica; PEH: preservación estática hipotérmica; SC: series de casos; S: supervivencia; SI: supervivencia del injerto

**Tabla 12. Principales resultados de los estudios sobre hígado (continuación)**

Referencia	Intervención	Seguimiento	N (número de estudios)	Resultados	
Bellini <sup>37</sup> 2019	MPH: 2 Medtronic modificada, 1 Liver Assist, 1 ECOPS MPN: 1 Liver Assist, 3 metra	-		DPI (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			2	MPH vs PEH = 0,36 (0,05 – 2,35)	$p = 0,77$ ; $I^2 = 0\%$
			1	MPN vs PEH = 2,53 (0,1 – 62,71)	-
				DTI (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			4	MPH vs PEH = 0,36 (0,17 – 0,75)	$p = 0,78$ ; $I^2 = 0\%$
			3	MPN vs PEH = 0,37 (0,2 – 0,68)	$p = 0,23$ ; $I^2 = 32\%$
				AST (DMS (95 % IC))	Heterogeneidad
			2	MPH vs PEH = -0,59 (-0,98 – -0,2)	$p = 0,26$ ; $I^2 = 20\%$
			4	MPN vs PEH = -0,63 (-0,85 – -0,41)	$p = 0,17$ ; $I^2 = 41\%$
				B (DMS (95 % IC))	Heterogeneidad
			3	MPH vs PEH = -0,59 (-0,98 – -0,2)	$p = 0,26$ ; $I^2 = 20\%$
			3	MPN vs PEH = -0,20 (-0,44 – 0,03)	$p = 0,44$ ; $I^2 = 0\%$
	Seguridad: Estenosis biliar (OR (95 % IC))	Heterogeneidad			
4	MPH vs PEH = 2,59 (1,19 – 5,61)	$p = 0,49$ ; $I^2 = 0\%$			

AST: aspartato aminotransferasa; B: bilirrubina; CC: casos y controles; DMC: donante muerte circulatoria; DMS: diferencia de medias estandarizada; DPI: disfunción primaria del injerto DPI definida como retrasplante o muerte en los 7 días tras el trasplante; DTI: disfunción temprana del injerto; DTI definida como B > 170 mmol/L o INR > 1,6 o ALT > 2000 UI/L en los 7 días tras el trasplante; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; INR: *international normalized ratio*; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPHO: máquina de perfusión hipotérmica oxigenada; MPN: máquina de perfusión normotérmica; OR: *odds ratio*; PEH: preservación estática hipotérmica

**Tabla 12. Principales resultados de los estudios sobre hígado (continuación)**

Referencia	Intervención	Seguimiento	Estudios	Resultados	
Jia <sup>41</sup> 2020	MPN: 2 OrganAssist; 4 Metra; 1 Prototipo propio MPH: 5 Organ Assist	3-12 meses		DPI (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			3	0,6 (0,14 – 2,60)	$p = 0,58$ ; $I^2 = 0 \%$
				DTI (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			5	MPH vs PEH = 0,49 (0,27 – 0,88)	$p = 0,55$ ; $I^2 = 0 \%$
			5	MPN vs PEH = 0,44 (0,26 – 0,72)	$p = 0,04$ ; $I^2 = 59 \%$
				AST/ALT postrasplante (DMS (95 % IC)) (UI/mL)	Heterogeneidad
			3	AST = -0,53 (-1,04 – -0,02) / ALT = -0,44 (-0,91 – 0,02)	$p = 0,07$ ; $I^2 = 63 \%$ ; $P = 0,11$ ; $I^2 = 55 \%$
				S al año (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			8	Pacientes: 1,1 (0,55 – 2,19); Injerto: 1,15 (0,59 – 2,22)	$p = 0,42$ ; $I^2 = 0 \%$ ; $P = 0,58$ ; $I^2 = 0 \%$
				Seguridad: Colangiopatía isquémica (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			5	MPH vs PEH = 0,25 (0,08 – 0,73)	$p = 0,32$ ; $I^2 = 14 \%$
			4	MPN vs PEH = 0,76 (0,24 – 2,38)	$p = 0,16$ ; $I^2 = 49,2 \%$
				Seguridad: Complicaciones biliares (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			5	MPH vs PEH = 0,45 (0,25 – 0,80)	$p = 0,19$ ; $I^2 = 34 \%$
3	MPN vs PEH = 0,70 (0,34 – 1,46)	$p = 0,55$ ; $I^2 = 0 \%$			
	Seguridad: Trombosis de la arteria hepática (OR (95 % IC))				
7	MPH vs PEH = 0,46 (0,12 – 1,77); MPN vs PEH = 0,67 (0,16 – 2,77)	-			

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; B: bilirrubina; DMS: diferencia de medias estandarizada; DPI: disfunción primaria del injerto DPI definida como retrasplante o muerte en los 7 días tras el trasplante; DTI: disfunción temprana del injerto; DTI definida como  $B > 170$  mmol/L o  $INR > 1,6$  o  $ALT > 2000$  UI/L en los 7 días tras el trasplante; EMH: estancia media hospitalaria; IC: intervalo de confianza; INR: *international normalized ratio*; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPH: máquina de perfusión hipotérmica oxigenada; MPN: máquina de perfusión normotérmica; OR: *odds ratio*; PEH: preservación estática hipotérmica; S: supervivencia

**Tabla 12. Principales resultados de los estudios sobre hígado (continuación)**

Referencia	Intervención	Seguimiento	N (número de estudios)	Resultados	
Zhang <sup>43</sup> 2019	6 MPH	-		DPI (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			3	0,3 (0,06 – 1,47)	$p = 0,9$ ; $I^2 = 0 \%$
				DTI (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			4	0,36 (0,17 – 0,75)	$p = 0,78$ ; $I^2 = 0 \%$
				EMH (DMS (95 % IC)) (U/l/mL)	Heterogeneidad
			6	-0,3 (-4,10 – 3,50)	$p = 0,0001$ ; $I^2 = 89 \%$
				S al año (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			5	Injerto: 2,19 (1,14 – 4,20)	$p = 0,43$ ; $I^2 = 0 \%$
				Seguridad: Complicaciones vasculares (OR (95 % IC))	Heterogeneidad
			6	MPH vs PEH = 0,69 (0,29 – 1,66)	$p = 0,9$ ; $I^2 = 0 \%$
	Seguridad: Complicaciones biliares (OR (95 % IC))	Heterogeneidad			
6	MPH vs PEH = 0,47 (0,28 – 0,76)	$p = 0,47$ ; $I^2 = 0 \%$			

B: bilirrubina; DMS: diferencia de medias estandarizada; DPI: disfunción primaria del injerto DPI definida como retraspante o muerte en los 7 días tras el trasplante; DTI: disfunción temprana del injerto; DTI definida como B > 170 mmol/L o INR > 1,6 o ALT > 2000 U/L en los 7 días tras el trasplante; EMH: estancia media hospitalaria; IC: intervalo de confianza; INR: *international normalized ratio*; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPH0: máquina de perfusión hipotérmica oxigenada; MPN: máquina de perfusión normotérmica; OR: *odds ratio*; PEH: preservación estática hipotérmica; S: supervivencia

**Tabla 13. Principales resultados de los estudios sobre pulmón**

Referencia	Intervención	Seguimiento	Estudios	Resultados		
<b>NICE<sup>44</sup> 2021</b>	Chakos 2020: 5 XVIVO, 3 Vivoline LS-1, 2 Organ Care System, 4 indeterminados Lou 2020: 11 Toronto, 6 Lund, 2 OCS Tian 2019: 5 Toronto, 2 Lund, 1 combinada	0,7 – 10 años		Chakos 2020		
			13	S de Kaplan-Meier todos los estudios (HR (95 % IC)): 1,00 (0,79 – 1,27)		
				S de Kaplan-Meier EO sin el ECA (HR (95 % IC)): 1,16 (0,89 – 1,51)		
				Mortalidad a los 30 días (RR (95 % IC)): 2,04 (0,88 – 4,72); $p = 0,095$ ; $I^2 = 0$ % DPI (grado3)* (RR (95 % IC)): 1,15 (0,69 – 1,89); $p = 0,592$ ; $I^2 = 0$ %		
		90 días – 7 años		Lou 2020		
			15	RR (95 % IC)	Heterogeneidad	
				S 1 mes: 1,69 (0,69 – 2,87); S1 año: 0,98 (0,77 – 1,24) / $p = 0,008$ ; $I^2 = 55$ %	$p = 0,535$ ; $I^2 = 0$ %	
			11	DPI (grado 3)*: 1,70 (0,64 – 4,53)	$p = 0,003$ ; $I^2 = 62,7$ %	
			13	Tiempo hasta extubación (DMS (95 %IC)): 5,47 (-25,42 – 36,37)	$p = 0,001$ ; $I^2 = 63,3$ %	
			12	Necesidad de ECMO (RR (95 %IC)): 0,7 (0,52 – 0,94)	$p = 0,355$ ; $I^2 = 9,2$ %	
			17	Estancia UCI (DMS (95 %IC)): 3,30 (0,54 – 6,07)	$p = 0,000$ ; $I^2 = 77,1$ %	
			6	FEV1 (DMS (95 %IC)): -0,3 (-3,23 – 2,63)	$p = 0,293$ ; $I^2 = 14$ %	
			-		Tian 2019 (OR (95 % IC)	Heterogeneidad
				7	S 1 mes: 0,77 (0,32 – 1,82); S1 año: 0,89 (0,57 – 1,40) / $p = 0,55$ ; $I^2 = 0$ %	$p = 0,62$ ; $I^2 = 1$ %
6	DPI (grado 3)*: 0,79 (0,42 – 1,50)	$p = 0,47$ ; $I^2 = 0$ %				
7	Tiempo ventilación postoperación (DMS (95 %IC)): 2,17 (-0,63 – 4,96)	$p = 0,13$ ; $I^2 = 64$ %				
5	Necesidad de ECMO (OR (95 %IC)): 3,72 (0,83 – 16,6)	$p = 0,09$ ; $I^2 = 62$ %				
7	Estancia UCI (DMS (95 %IC)): 2,56 (-2,29 – 7,42)	$p = 0,3$ ; $I^2 = 84$ %				

DMS: diferencia de medias estandarizada; DPI: disfunción primaria del injerto (definida como ratio PaO2/FiO2 <200 en 72 horas e infiltrados radiográficos); ECA: estudio clínico aleatorizado; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; EMH: estancia media hospitalaria (días); EO: estudio observacional; FEV1: volumen expirado máximo en el primer segundo de espiración forzada; FRI: función retardada del injerto; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo; S: supervivencia; SI: supervivencia del injerto

**Tabla 14. Principales resultados de los estudios sobre corazón**

Referencia	Intervención	Seguimiento	Estudios	Resultados
<b>HQ Ontario<sup>45</sup> 2020</b>	OCS Heart	1 año	1	DMC con MPN vs DMS con PEH No hay diferencias en la S a los 30 días, a los 90 días ni al año. En el postoperatorio hubo mejor índice cardíaco en el grupo MPN , la diferencia desaparece al ajustarlo por variables confundentes. No hubo diferencias en presión arterial ni venosa ni en la necesidad de ventilación mecánica o ECMO, ni en la EMH. No hubo diferencias en rechazo agudo ni en DPI
<b>NICE<sup>46</sup> 2015</b>	OCS Heart	30 días – 2 años	2	MPN vs PEH No hay diferencias en la S a 30 días, 1 año y 2 años, ni en la EMH, DPI, rechazo agudo, ni disfunción ventricular. Hubo mayor porcentaje de hemodiálisis en el grupo de PEH

DMC: donante muerte circulatoria; DME: donante muerte encefálica; DPI: disfunción primaria del injerto; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; EMH: estancia media hospitalaria; FRI: función retardada del injerto; MPN: máquina de perfusión normotérmica; PEH: preservación estática hipotérmica; S: supervivencia



# Discusión

Las máquinas de perfusión *ex situ* se presentan como una de las vías para disminuir las lesiones por isquemia-reperfusión en órganos sólidos para su trasplante, y de esta manera lograr que un mayor número de órganos, provenientes de donantes de muerte circulatoria (DMC) o donantes de criterios expandidos (DCE), puedan ser empleados para suplir las carencias de donantes para trasplante. En 2016 Lorusso *et al.*<sup>51</sup> realizaron para la AETSA un informe de evaluación de las MP para órgano sólido que no pudo hallar evidencia para hígado ni corazón, y sólo encontró evidencia sobre riñón, y muy limitada para pulmón, concluyendo que las MP no presentaban mejoras significativas en la preservación renal, salvo para la función renal retardada. Este trabajo se plantea como una actualización de Lorusso *et al.*<sup>51</sup>

En este informe se han incluido un total de 10 RS<sup>37-46</sup> publicadas desde 2015 en adelante y que analizan los diferentes equipos disponibles en el mercado para riñón, hígado, pulmón y corazón de acuerdo con los criterios definidos en la pregunta de investigación de este trabajo.

## Validez de los resultados sobre riñón

Todos los trabajos incluidos sobre el riñón analizan la MPH. De ellos, el que ha presentado una mayor calidad global, sin que se le hayan encontrado riesgos de sesgo, es la revisión Cochrane realizada por Tingle *et al.*<sup>38</sup> que incluyó sólo ECAs o cuasi-experimentales. En este metaanálisis se encontró un mayor riesgo relativo de diálisis en la primera semana tras el trasplante (función retardada del injerto) en los injertos procedentes de PEH que en los conservados mediante MPH (0,77 (0,66 – 0,91)), tanto a los provenientes de donantes de muerte encefálica (DME) como DMC. Sin embargo no hubo diferencias en la disfunción primaria del injerto, la supervivencia del paciente al año o el rechazo agudo. Estos resultados se reproducen en la otra RS incluida que no tiene riesgos de sesgo importantes, la de Peng *et al.*<sup>40</sup> (0,78 (0,69 – 0,87)), aunque en este estudio, al realizar el análisis de subgrupos, la diferencia significativa sólo se mantiene en los dispositivos posteriores al año 2000. Se incluyeron otras dos RS<sup>37,39</sup> de menor calidad (baja y críticamente baja, respectivamente, Tabla 16) que también coincidieron en que el único parámetro con diferencias significativas fue la función retardada del injerto, que tuvo menor riesgo en los riñones preservados mediante MPH.

La fiabilidad de la síntesis de resultados tanto en Tingle *et al.*<sup>38</sup> como en Peng *et al.*<sup>40</sup> se apoya en su ausencia de riesgo de sesgos importantes, la inclusión de ECAs o cuasi-experimentales y también en el hecho de que la heterogeneidad estimada en la acumulación de resultados de función retardada del injerto es baja en el primer caso ( $I^2 = 14,76 \%$ ) y nula en el segundo caso ( $I^2 = 0 \%$ ). Además, en Tingle *et al.*<sup>38</sup> no existen diferencias en las características de los riñones incluidos en los grupos de MPH y PEH, puesto que en todos ellos los riñones del mismo donante fueron repartidos entre los dos grupos, salvo en uno de ellos en el que la asignación fue aleatoria. Y en Peng *et al.*<sup>40</sup>, en la mayoría de los estudios no se mezclan los tipos de donantes.

La función renal retardada guarda una relación directa con la posible pérdida del injerto, el rechazo agudo o la supervivencia. Sin embargo, en ninguno de estos parámetros se han hallado diferencias significativas.

## Validez de los resultados sobre hígado

De los cuatro trabajos<sup>37,41-43</sup> incluidos para el análisis de las MP para hígado, dos<sup>43,44</sup> de ellos tuvieron una calidad moderada y otros dos<sup>37,41</sup> baja (Tabla 17), debido fundamentalmente al riesgo de sesgo que implica acumular resultados de estudios observacionales y ECAs. Pero hay que señalar que los resultados de los dos primeros estudios se extraen también de estudios observacionales. En todos los estudios se halló una disminución del riesgo de disfunción temprana del injerto al usar MP, tanto normotérmica, como hipotérmica e hipotérmica oxigenada, y definida esta como bilirrubina > 170 mmol/L o INR > 1,6 o ALT > 2000U/L en los 7 días tras el trasplante (Tabla 12). Esto estaría relacionado con el menor daño por reperfusión que se asocia con las MP<sup>52</sup>, y a su vez con la disminución en el número de complicaciones que debería reducir el tiempo de estancia hospitalaria.

En este sentido, el informe de NICE<sup>44</sup> sí que halló mejores resultados en la monitorización bioquímica (determinación de bilirrubina, INR, AST, ALT, GGT o ALP) de los injertos procedentes de MP que en los de PEH, y mejoras tímidas en las complicaciones, como las biliares, en algunos de los estudios incluidos. Algo similar sucede en Bellini *et al.*<sup>37</sup> que presenta menor pico de AST postrasplante, y bilirrubina postrasplante y complicaciones biliares menores en MPH, en Jia *et al.*<sup>41</sup> con menor AST postrasplante y menores complicaciones biliares y de la coagulación para MPH, o en Zhang *et al.*<sup>43</sup> con menores complicaciones biliares.

La heterogeneidad determinada para la síntesis de los resultados no es en ningún caso muy elevada (Tabla 12) pero estos estudios presentan ciertas importantes limitaciones. En primer lugar, no realizan análisis estratificado por subgrupos que divida por tipo de donante, mezclándose estudios con

DMC, con otros con DME o mixtos. Además, y más importante, la mayoría de los estudios son observacionales, prospectivos o incluso retrospectivos, y estos resultados se mezclan con los obtenidos en algunos ECA, y con una población total reducida.

## Validez de los resultados sobre pulmón

El informe<sup>44</sup> de NICE incluido sobre las aplicaciones de MP en pulmón está basado en una *overview* de calidad global moderada que incluye tres metaanálisis. Los resultados se obtienen combinando ensayos clínicos y observacionales. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los tres trabajos ni en disfunción primaria del injerto (definida como ratio  $P_aO_2/FiO_2 < 200$  en 72 horas e infiltrados radiográficos), ni en la supervivencia, al mes y al año, ni en la necesidad de ventilación asistida (Tabla 13). La población incluida en los estudios que componen los tres metaanálisis es heterogénea, especificándose que los donantes incluidos en el grupo de MP son clasificados como DCE (o marginales) o tienen una mayor proporción de EPOC y peor ratio  $P_aO_2/FiO_2$  que los incluidos en el grupo PEH, que son DME. La heterogeneidad de los resultados también encuentra explicación en las diferentes técnicas y protocolos empleados en el grupo de MP (Tabla 9).

## Validez de los resultados sobre corazón

La evidencia aportada por el informe<sup>45</sup> de HQ Ontario, con una calidad global moderada, indica que no hay diferencias significativas en la funcionalidad, efectividad y seguridad de los injertos procedentes de DMC preservados mediante MP frente a los procedentes de DME preservados con PEH. Pero esta evidencia es muy limitada, pues procede de un único estudio observacional de muy pocos participantes (26 por grupo, Tabla 14). La población incluida en el informe<sup>46</sup> de NICE no fue mucho más amplia, aunque incluye un ECA en el que los diferentes injertos fueron asignados de manera aleatoria a los dos grupos, y tampoco halló diferencias (Tabla 14).

## Limitaciones e impacto potencial de la técnica

Las revisiones relativas al trasplante de riñón han sido realizadas en ubicaciones de todo el mundo. Los dos principales trabajos, Tingle *et al.*<sup>38</sup> y Peng *et al.*<sup>40</sup> han sido elaborados en Reino Unido y China, respectivamente, aunque incluyen estudios primarios procedentes de China, Europa y América, principalmente. La población total involucrada es de más de catorce mil riñones (Tabla 17, en la mayor parte de los casos provenientes de estudios clínicos aleatorizados). La tecnología que analizan abarca diferentes

dispositivos presentes en el mercado, aunque los estudios desde el año 2000 en adelante emplean mayoritariamente LifePort. La reproducibilidad de los resultados entre los distintos trabajos incluidos, que como ya se ha indicado incluyen localizaciones geográficas muy diversas, expresa una fortaleza en la evidencia y su aplicabilidad, que también halla un refuerzo en el nivel alto que del análisis GRADE dio a los resultados de Tingle *et al.*<sup>38</sup>

En la línea con lo ya indicado en el informe previo de Lorusso *et al.*<sup>51</sup> no se han identificado problemas de seguridad en la aplicación de MPH para el trasplante de riñón y se han hallado diferencias con la PEH tan solo en la función retardada del injerto, cuyo riesgo disminuye en los injertos preservados con ayuda de MPH, tanto si proceden de donantes en muerte encefálica, como de donantes en muerte circulatoria, con una disminución del riesgo ligeramente mayor en los injertos provenientes de DME. Esta disminución del riesgo de función retardada del injerto no se traslada a mejoras significativas en la supervivencia o la disminución del rechazo agudo u otros parámetros relacionados.

La población total que se ha podido analizar para el trasplante de hígado ha sido de unos dos mil injertos, en su mayor parte proveniente de estudios observacionales en los que la población no se ha estratificado por tipo de donantes. Estos estudios fueron realizados solamente en Norteamérica y Europa, empleando diferentes tipos de dispositivos, tanto MPH como MPN. La evidencia indica que las MP para hígado son al menos tan seguras como PEH, incluso mejorando la disfunción temprana del injerto y la funcionalidad de los injertos medida con parámetros bioquímicos o a través del riesgo de complicaciones derivadas del trasplante. Esta mejora en la efectividad, aunque se refleja tan sólo en la disfunción temprana y en los parámetros bioquímicos que describen la funcionalidad postrasplante, se identifica tanto en dispositivos hipotérmicos como normotérmicos, de manera muy similar. Estos resultados deberían considerarse preliminares, siendo necesario estudios más amplios, aleatorizados con poblaciones más extensas y divididas por tipo de donantes para poder evaluar correctamente la eficacia y aplicabilidad de los diferentes equipos.

La población total analizada en el trasplante de pulmón ha sido de casi seis mil injertos procedentes de tres metaanálisis compuestos de estudios realizados principalmente en Norteamérica y Europa. En estos estudios no se realiza una comparación de MPN y PEH usando el mismo tipo de injerto, sino que se compara la utilización de MPH para órganos donados con criterios expandidos con injertos procedentes de donantes convencionales en los que se utiliza PEH, asumiéndose que el uso potencial de estos dispositivos es para órganos de DMC o con peores condiciones. Se igualan los resultados funcionales y no se identifican un mayor número de complicaciones o peor supervivencia en el grupo de MP, lo que apoyaría el

uso de las MP para poder emplear mayor número de pulmones con criterios expandidos. Estudios amplios y con poblaciones debidamente controladas, homogéneas y aleatorizadas serían necesarios para poder llegar a una conclusión más clara.

La implementación de la tecnología de MP para el trasplante de corazón se encuentra en un estado mucho más incipiente que la de otros órganos sólidos, y la escasa evidencia hallada para este informe así lo atestigua. No se han registrado problemas de seguridad, pero aún es pronto para concluir nada y hacen falta más estudios para tener más datos sobre su utilidad.

## Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando los parámetros de la prueba.

Después de haber localizado los estudios, todavía se pueden introducir sesgos al establecer los criterios de inclusión para el informe, favoreciendo la entrada de estudios con hallazgos positivos. En esta revisión se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del investigador.

## Lagunas del conocimiento

Existen aún importantes carencias en el conocimiento de la técnica y necesidades de investigación derivadas de estas limitaciones:

- No existen estudios comparativos prospectivos con una población significativa y un seguimiento a largo plazo para las MP para hígado y corazón.
- Sería importante diseñar estudios en los que se dividiese la población más claramente entre los diferentes tipos de donantes para poder comparar en igualdad de condiciones las MP con el protocolo habitual basado en PEH.

# Conclusiones

Las máquinas de perfusión *ex situ* (MP) hipotérmicas para riñón son al menos tan seguras como la preservación estática hipotérmica (PEH) y su utilización, tanto en injertos procedentes de donantes por muerte encefálica como por muerte circulatoria, disminuye el riesgo de que se produzca función retardada del injerto, pero no la supervivencia del injerto, del paciente, el rechazo agudo o la disfunción primaria.

La evidencia localizada que analiza las MP para hígado indica que son seguras y que su uso mejora los parámetros funcionales del injerto y disminuye el riesgo de disfunción temprana frente a PEH, pero las limitaciones metodológicas de los estudios y la heterogeneidad de la población impiden llegar a una conclusión definitiva.

Las MP normotérmicas para pulmones procedentes de donantes con criterios expandidos o de muerte circulatoria igualan en seguridad y efectividad a la PEH empleada para injertos procedentes de donantes por muerte encefálica.

La evidencia localizada sobre las MP normotérmicas para corazón es muy limitada y no permite obtener una conclusión sobre su efectividad y seguridad.



# Referencias

1. WHO-ONT collaboration. Global Observatory on Donation and Transplantation [Internet]. [Madrid]: WHO-ONT; 2016 [acceso 16 sep 2021]. URL:<http://www.transplant-observatory.org/>
2. Organización Nacional de Trasplantes. Plan de acción para la mejora de la donación y el trasplante de órganos. “Plan Donación Cuarenta”. [Madrid]: ONT; 2018 [acceso 29 jun 2021]. URL: [http://www.ont.es/infesp/ProyectosEnMarcha/Plan %20Donaci %C3 %B3n %20Cuarenta.pdf](http://www.ont.es/infesp/ProyectosEnMarcha/Plan%20Donaci%C3%B3n%20Cuarenta.pdf)
3. Torras Ambros J, Cruzado Garrit JM, Sánchez Fructuoso A. Nefrología al día. Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado [Internet]. Madrid: SEN; 2019 [acceso 22 jun 2021]. URL: <https://www.nefrologiaaldia.org/240>
4. Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(1):120-129. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000480>
5. Tieken C, Marks S. Chapter 9 The Donor. In: Eurotransplant Foundation editor. *Eurotransplant Manual version 50*. Leiden: Eurotransplant Foundation; 2017. p. 1-37.
6. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. *Boletín Oficial del Estado*, nº 313, (29-12-2012).
7. Ceresa CDL, Nasralla D, Jassem W. Normothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Rep*. 2018;5(1):104-10. <https://doi.org/10.1007/s40472-018-0186-9>
8. Taylor MJ, Baicu SC. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: The clinical perspective. *Cryobiology*. 2010;60(3 Suppl):S20-35. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.006>
9. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante España 2019 [Internet]. [Madrid]: ONT; 2019 [acceso 23 jun 2021]. URL: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD %20DE %20DONAC I %C3 %93N %20Y %20TRASPLANTE %20ESPA %C3 %91A %202019.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACI%C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%C3%91A%202019.pdf)

10. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante. España 2020. [Internet]. [Madrid]: ONT; 2020 [acceso 23 jun 2021]. URL: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD %20DE %20DONACI %C3 %93N %20Y %20TRASPLANTE %20ESPA %C3 %91A %202020\\_26042021.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD %20DE %20DONACI %C3 %93N %20Y %20TRASPLANTE %20ESPA %C3 %91A %202020_26042021.pdf)
11. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodríguez J, Guibert E, Fuller B, Froghi F. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. *Transfus Med Hemother*. 2019;46(3):51-72. <https://doi.org/10.1159/000499610>
12. 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(2):188-97. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2834.2007.00809.x>
13. Rodríguez-Martínez D, Cabello Benavente R, Pedemonte G, Subirá Ríos D, del Cañizo López JF, Lledó García E. Technical aspects of isolated organ perfusion devices. *Actas Urol Esp*. 2008;32(1):59-66. [https://doi.org/10.1016/s0210-4806\(08\)73796-3](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(08)73796-3)
14. Gu YJ, Oeveren W van, Mungroop HE, Epema AH, Hamer IJ den, 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(2):E18-26. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2010.01152.x>
15. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(2):125-42. <https://doi.org/10.1159/000327033>
16. Matesanz Acedos R, Coll Torres E, Domínguez-gil González B, Perojo Vega L (coord.). Donación en asistolia en España: Situación actual y recomendaciones. Documento de Consenso Nacional 2012 [Internet]. [Madrid]: ONT; 2012 [acceso 25 jun 2021]. URL: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI %C3 %93N %20EN %20ASISTOLIA %20EN %20ESPA %C3 %91A. %20SITUACI %C3 %93N %20ACTUAL %20Y %20RECOMENDACIONES.pdf>
17. 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 Transplant*. 2008;14(3):365-73. <https://doi.org/10.1002/lt.21372>

18. op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MW, Gouw AS, Wiersema-Buist J, Lisman T, Leuvenink HG, Porte RJ. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1327-35. <https://doi.org/10.1111/ajt.12187>
19. 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(3):E141-5. <https://doi.org/10.1532/hsf98.2014332>
20. Friend PJ, Imber C, St Peter S, Lopez I, Butler AJ, Rees MA. Normothermic perfusion of the isolated liver. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3436-8. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(01\)02481-2](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(01)02481-2)
21. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Lüer B. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1450-60. <https://doi.org/10.1111/ajt.12235>
22. Drummond M, Braile DM, Lima-Oliveira APM, Camim AS, Oyama RSK, Sandoval GH. Technological evolution of membrane oxygenators. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2005;20(4):432-7. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382005000400012>
23. Patentados.com. Oxigenador de membrana de fibra hueca [Internet]. [España]: Patentados.com; 2005 [acceso 28 jun 2021]. URL: <https://patentados.com/2005/oxigenador-de-membrana-de-fibra-hueca>
24. Suszynski TM, Rizzari MD, Scott WE 3rd, Tempelman LA, Taylor MJ, Papas KK. Persufflation (or gaseous oxygen perfusion) as a method of organ preservation. *Cryobiology.* 2012;64(3):125-43. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2012.01.007>
25. Stegemann J, Hirner A, Rauen U, Minor T. Gaseous oxygen persufflation or oxygenated machine perfusion with Custodiol-N for long-term preservation of ischemic rat livers? *Cryobiology.* 2009;58(1):45-51. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2008.10.127>
26. Cobo JL, Del Río Gallegos F. Preservación de órganos [Organ preservation]. *Med Intensiva.* 2009;33(6):282-92. [https://doi.org/10.1016/s0210-5691\(09\)72196-5](https://doi.org/10.1016/s0210-5691(09)72196-5)
27. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, Kotloff RM. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest.* 2005;127(1):161-5. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.161>

28. Toledo-Pereyra LH. Organ preservation for transplantation [Internet]. Austin: Landes Bioscience; 2010 [acceso 21 jun 2021]. URL: <https://es1lib.org/book/1013197/958692?id=1013197&secret=958692>
29. Monbaliu D, Brassil J. Machine perfusion of the liver: past, present and future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(2):160-6. <https://doi.org/10.1097/mot.0b013e328337342b>
30. Schön MR, Kollmar O, Wolf S, Schrem H, Matthes M, Akkoc N, et al. Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg*. 2001;233(1):114-23. [https://doi.org/10.1097 %2F00000658-200101000-00017](https://doi.org/10.1097%2F00000658-200101000-00017)
31. Hosgood SA, Barlow AD, Yates PJ, Snoeijs MGJ, Van Heurn ELW, Nicholson ML. A pilot study assessing the feasibility of a short period of normothermic preservation in an experimental model of non heart beating donor kidneys. *J Surg Res*. 2011;171(1):283-90. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.01.027>
32. Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD, Starzl TE. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA*. 1989;261(5):711-4. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420050061039>
33. Saidi RF. Utilization of expanded criteria donors in liver transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2013;4(2):46-59.
34. Raemdonck D Van, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transpl Int*. 2015;28(6):643-56. <https://doi.org/10.1111/tri.12317>
35. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
37. Bellini MI, Nozdrin M, Yiu J, Papalois V. Machine Perfusion for Abdominal Organ Preservation: A Systematic Review of Kidney and Liver Human Grafts. *J Clin Med*. 2019;8(8):1221. <https://doi.org/10.3390/jcm8081221>

38. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD011671. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011671.pub2>
39. Domínguez JI, de Amesti M, Majerson A. Hypothermic machine perfusion versus static cold preservation in kidney transplantation. *Medwave.* 2018;18(7):e7360. <https://doi.org/10.5867/medwave.2018.07.7359>
40. Peng P, Ding Z, He Y, Zhang J, Wang X, Yang Z. Hypothermic Machine Perfusion Versus Static Cold Storage in Deceased Donor Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Artif Organs.* 2019;43(5):478-89. <https://doi.org/10.1111/aor.13364>
41. Jia J, Nie Y, Li J, Xie H, Zhou L, Yu J, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Machine Perfusion vs. Static Cold Storage of Liver Allografts on Liver Transplantation Outcomes: The Future Direction of Graft Preservation. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:135. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00135>
42. National Institute for Health and Care Excellence. Ex-situ machine perfusion for extracorporeal preservation of livers for transplantation [Internet]. Londres: NICE; 2019 [acceso 3 jul 2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg636/resources/exsitu-machine-perfusion-for-extracorporeal-preservation-of-livers-for-transplantation-pdf-1899874046468293>
43. Zhang Y, Zhang Y, Zhang M, Ma Z, Wu S. Hypothermic machine perfusion reduces the incidences of early allograft dysfunction and biliary complications and improves 1-year graft survival after human liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(23):e16033. <https://dx.doi.org/10.1097 %2FMD.00000000000016033>
44. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure *overview* of ex-situ machine perfusion for extracorporeal preservation of lungs (ex- vivo lung perfusion) for transplant [Internet]. Londres: NICE; 2021 [acceso 29 jun 2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg695/resources/exsitu-machine-perfusion-for-extracorporeal-preservation-of-lungs-exvivo-lung-perfusion-for-transplant-pdf-1899874407585733>
45. Ontario Health (Quality). Portable Normothermic Cardiac Perfusion System in Donation After Cardiocirculatory Death: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2020;20(3):1-90.

46. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure *overview* of normothermic extracorporeal preservation of hearts for transplantation following donation after brainstem death [Internet]. London: NICE; 2016 [acceso 5 jul 2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg549/resources/normothermic-extracorporeal-preservation-of-hearts-for-transplantation-following-donation-after-brainstem-death-pdf-1899871935190981>
47. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant.* 2010;16(8):943-9. <https://doi.org/10.1002/lt.22091>
48. Chakos A, Ferret P, Muston B, Yan TD, Tian DH. Ex-vivo lung perfusion versus standard protocol lung transplantation-mid-term survival and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(1):1-9. <https://doi.org/10.21037/acs.2020.01.02>
49. Luo Q, Zhu L, Wang Y, Wang L, Lv W, Hu J. The Conversional Efficacy of Ex Vivo Lung Perfusion and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transplantation of Donor Lungs by Ex Vivo Lung Perfusion: A Meta-Analysis. *Ann Transplant.* 2019;24:647-60. <https://dx.doi.org/10.12659/2FAOT.919242>
50. Tian D, Wang Y, Shiiya H, Sun CB, Uemura Y, Sato M, Nakajima J. Outcomes of marginal donors for lung transplantation after ex vivo lung perfusion: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(2):720-30.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.07.087>
51. Lorusso N, Llanos Méndez A, Romero Tabares A. Seguridad y efectividad de las máquinas de perfusión en los trasplantes de órganos sólidos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2016.
52. Quillin RC 3rd, Guarrera JV. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24(2):276-81. <https://doi.org/10.1002/lt.25004>

# Anexos

## Anexo1. Estrategia de búsqueda

### Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to July 16, 2021>  
Lanzamiento: 16 de julio de 2021

#### Search Strategy:

1. \*organ transplantation/ or \*heart transplantation/ or \*kidney transplantation/ or \*liver transplantation/ or \*lung transplantation/ or \*Pancreas Transplantation/
2. (('solid organ?' or hepat\* or liver\* or Lung\* or pulmonar\* or kidney\$ or renal or heart\* or cardiac or pancreas or pancreatic) adj3 (transplant\* or graft\* or allograft\* or allotransplant\* or donor\* or donat\* or preserv\$ or replace\$)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. Organ Preservation/
5. Organ Preservation Solutions/
6. (organ adj2 (preservation or conservation or storage)).ti,ab.
7. exp Perfusion/
8. Pulsatile Flow/
9. ((machine? or device? or system? or method? or pump? or pulsatil?) adj3 (perfusion? or stor\* or care or preservat\* or transport\*)).tw.
10. ((Subnormotherm\* or normotherm\* or hypotherm\* or subhypotherm\* or oxygen\*) adj4 perfus\* adj4 (machine? or device? or preserv\* or system? or method? or pump? or pulsatil? or mechanical or continuous)).tw.
11. (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp\*) adj4 perfus\* adj4 (machine? or device? or preserv\* or system? or method? or pump? or pulsatil? or mechanical or continuous)).tw.
12. (HMP or NMP or NEVP).ti,ab.

13. (organox or lifeport or "OCS liver protect" or "organ care system" or 'Liver Assist').tw.
14. ("RM3 system" or "RM4 system" or 'waves system' or "Oxygenated Airdrive" or "kidney assist").tw.
15. (Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System").ti,ab.
16. (paragonix or sherpapak or lifecradle or transmedics or 'Organ Care System Heart').ti,ab.
17. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18. 3 and 17
19. ("letter or case report\*" or "historical article\*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
20. 18 not 19
21. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\*.tw. or metaanaly\*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic\* adj (review\* or overview\*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psychlit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography\*.ab. or hand-search\*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search\*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg\*).ab.
22. 20 and 21
23. animals/ not (animals/ and humans/)
24. 22 not 23

## EMBAS

Fecha de búsqueda: 16 de julio de 2021.

- #1. ("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR "Hepatitis C"[Mesh]
- #2. hepatitis C[Title/Abstract] OR hep C\*[Title/Abstract] OR HCV[Title/Abstract]
- #3. #1 OR #2
- #4. #"Mass Screening"[Mesh]
- #5. ((public\* or communit\* or universal\* or mass or unrestricted or asymptomatic or "without symptom\*" or "no symptom\*") AND screen\*)[Title/Abstract]

- #6. #4 OR #5
- #7. #6 AND #3
- #8. pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
- #9. #7 AND #8
- #10. #7 AND #8 Filters: Systematic Review
- #11. "Systematic Review" [Publication Type] OR "Systematic Review"[Title] Filters: Systematic Review
- #12. #9 AND #11 Filters: Systematic Review

## Web of Science

Fecha de búsqueda: 16 de julio 2021.

- #1. TI=("organ transplantation" or "heart transplantation" or k"idney transplantation" or "liver transplantation" or "lung transplantation" or "Pancreas Transplantation") OR AB=("organ transplantation" or "heart transplantation" or k"idney transplantation" or "liver transplantation" or "lung transplantation" or "Pancreas Transplantation")
- #2. TI=((organ? OR liver? OR kidney? OR heart? OR lung? OR renal OR hepatic OR pulmonary OR cardiac) AND (tranplant\* OR donor? OR donat\* OR graft\* OR replace\* ) ) OR AB=((organ? OR liver? OR kidney? OR heart? OR lung? OR renal OR hepatic OR pulmonary OR cardiac) AND (tranplant\* OR donor? OR donat\* OR graft\* OR replace\*))
- #3. #2 OR #1
- #4. TI=(organ NEAR/2 preservation or conservation or storage)
- #5. TI=((machine? or device? or system? or method? or pump? or pulsatil?) NEAR/3 (perfusion? or stor\* or care or preservat\* or transport\* ) )
- #6. TI=((Subnormotherm\* or normotherm\* or hypotherm\* or subhypotherm\* or oxygen\*) NEAR/4 perfus\* NEAR/4 (machine? or device? or preserv\* or system? or method? or pump? or pulsatil? or mechanical or continuous) )
- #7. TI=(("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp\*) NEAR/4 perfus\* NEAR/4 (machine? or device? or preserv\* or system? or method? or pump? or pulsatil? or mechanical or continuous) )

- #8. TI=(organox or lifeport or "OCS liver protect" or "organ care system" or 'Liver Assist' OR "RM3 system" or "RM4 system" or 'waves system' or "Oxygenated Airdrive" or "kidney assist" OR Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System" OR paragonix or sherpapak or lifecradle or transmedics or 'Organ Care System Heart')
- #9. #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
- #10.#9 AND #3
- #11.ALL=(systematicreview)
- #12.#11 AND #10

## Cochrane library

Fecha de búsqueda: 16 de julio 2021.

- #1. [[mh "organ transplantation"] or [mh "heart transplantation"] or [mh "kidney transplantation"] or [mh "liver transplantation"] or [mh "lung transplantation"] or [mh "Pancreas Transplantation"]]
- #2. (('solid organ?' or hepat\* or liver\* or Lung\* or pulmonar\* or kidney\$ or renal or heart\* or cardiac or pancreas or pancreatic) NEAR/3 (transplant\* or graft\* or allograft\* or allotransplant\* or donor\* or donat\* or preserv\* or replace\*)):ti,ab[mh "retinal hemorrhage"] or [mh "choroid hemorrhage"]]
- #3. #1 OR #2
- #4. [mh "Organ Preservation"] OR [mh "Organ Preservation Solutions"]]
- #5. (organ NEAR/2 (preservation or conservation or storage)):ti,ab
- #6. [mh Perfusion] OR [mh "Pulsatile Flow"]]
- #7. ((machine? or device? or system? or method? or pump? or pulsatil?) NEAR/3 (perfusion? or stor\* or care or preservat\* or transport\*)):ti,ab
- #8. ((Subnormotherm\* or normotherm\* or hypotherm\* or subhypotherm\* or oxygen\*) NEAR/4 perfus\* NEAR/4 (machine? or device? or preserv\* or system? or method? or pump? or pulsatil? or mechanical or continuous)):ti,ab

- #9. (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp\*)  
NEAR/4 perfus\* NEAR/4 (machine? or device? or preserv\* or  
system? or method? or pump? or pulsatil? or mechanical or  
continuous)):ti,ab
- #10.(HMP or NMP or NEVP):ti,ab
- #11.(organox or lifoport or "OCS liver protect" or "organ care  
system" or 'Liver Assist'):ti,ab
- #12.("RM3 system" or "RM4 system" or 'waves system' or  
"Oxygenated Airdrive" or "kidney assist"):ti,ab
- #13.(Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care  
System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-  
vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System"):ti,ab
- #14.(paragonix or sherpapak or lifecradle or transmedics or 'Organ  
Care System Heart'):ti,ab
- #15.#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #13 or #14
- #16.#3 AND #15 in Cochrane Reviews

## INAHTA

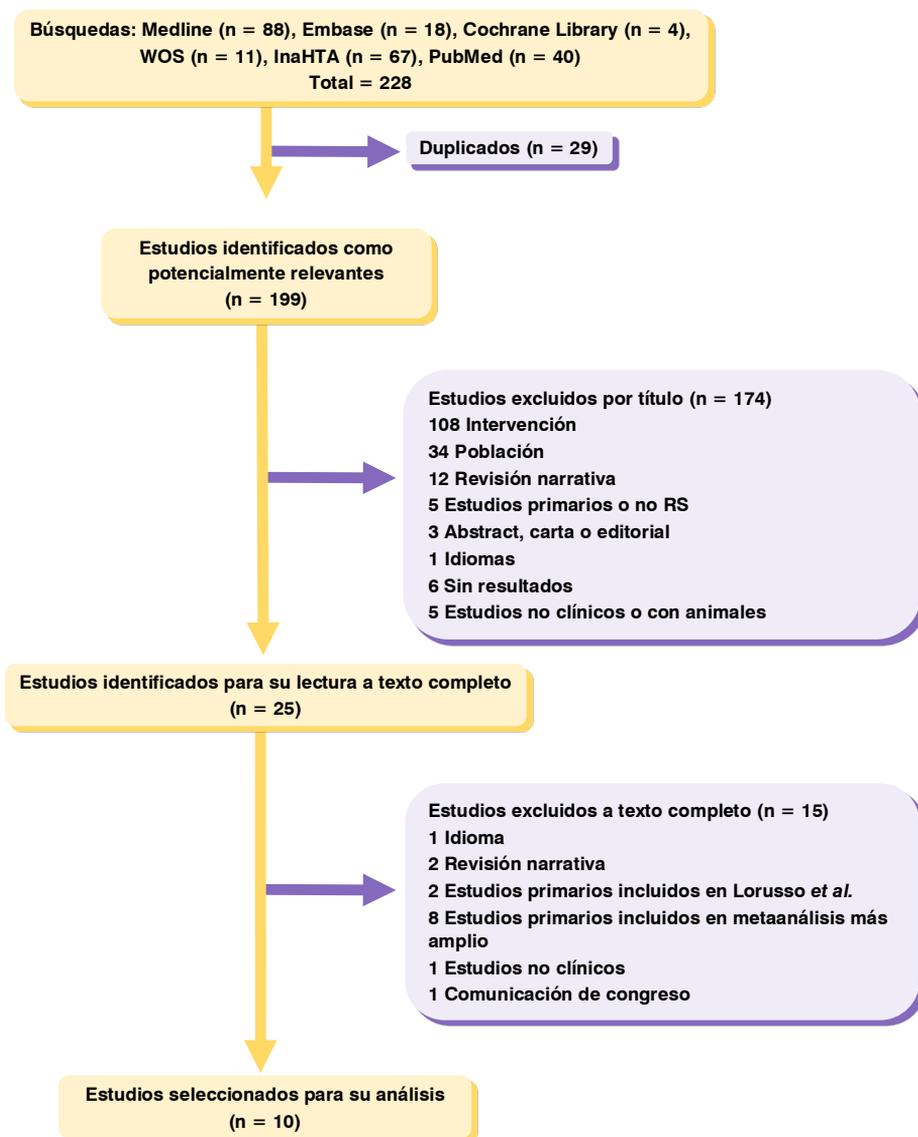
Fecha de búsqueda: 16 de julio 2021.

1. "Organ Transplantation"[mh]
2. "Heart Transplantation"[mh]
3. "Liver Transplantation"[mh]
4. kidney transplantation
5. "Lung Transplantation"[mh]
6. "Pancreas Transplantation"[mh]
7. ('solid organ' or hepat\* or liver\* or Lung\* or pulmonar\* or kidney\* or  
renal or heart\* or cardiac or pancreas or pancreatic)[Title] AND  
(transplant\* or graft\* or allograft\* or allotransplant\* or donor\* or  
donat\* or preserv\* or replace\*)[Title]
8. ('solid organ' or hepat\* or liver\* or Lung\* or pulmonar\* or kidney\* or  
renal or heart\* or cardiac or pancreas or pancreatic)[abs] AND  
(transplant\* or graft\* or allograft\* or allotransplant\* or donor\* or  
donat\* or preserv\* or replace\*)[abs]
9. #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
10. "Organ Preservation"[mh]
11. "Organ Preservation Solutions"[mh]
12. (organ)[Title] AND (preservation or conservation or storage)[Title]
13. (organ)[abs] AND (preservation or conservation or storage)[abs]

14. "Perfusion"[mh]
15. "Pulsatile Flow"[mh]
16. ((machine\* or device\* or system\* or method\* or pump\* or pulsatil\*)))[Title] AND ((perfusion\* or stor\* or care or preservat\* or transport\*)))[Title]
17. ((machine\* or device\* or system\* or method\* or pump\* or pulsatil\*)))[abs] AND ((perfusion\* or stor\* or care or preservat\* or transport\*)))[abs]
18. ((Subnormotherm\* or normotherm\* or hypotherm\* or subhypotherm\* or oxygen\*)))[Title] AND (perfusion)[Title] AND ( (machine\* or device\* or preserv\* or system\* or method\* or pump\* or pulsatil\* or mechanical or continuous)))[Title]
19. ((Subnormotherm\* or normotherm\* or hypotherm\* or subhypotherm\* or oxygen\*)))[abs] AND (perfusion)[abs] AND ( (machine\* or device\* or preserv\* or system\* or method\* or pump\* or pulsatil\* or mechanical or continuous)))[abs]
20. (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp\*)))[Title] AND (perfusion)[Title] AND ( (machine\* or device\* or preserv\* or system\* or method\* or pump\* or pulsatil\* or mechanical or continuous)))[Title]
21. (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp\*)))[abs] AND (perfusion)[abs] AND ( (machine\* or device\* or preserv\* or system\* or method\* or pump\* or pulsatil\* or mechanical or continuous)))[abs]
22. ((HMP or NMP or NEVP))[Title] OR ((HMP or NMP or NEVP))[abs]
23. ((organox or lifoport or "OCS liver protect" or "organ care system" or 'Liver Assist')))[Title]
24. (("RM3 system" or "RM4 system" or "waves system" or "Oxygenated Airdrive" or "kidney assist")))[Title] OR (("RM3 system" or "RM4 system" or "waves system" or "Oxygenated Airdrive" or "kidney assist")))[abs]
25. ((Vivoline or TransMedics or Vitrolife or "Portable Organ Care System" or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System")))[Title] OR ((Vivoline or TransMedics or Vitrolife or "Portable Organ Care System" or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System")))[abs]

26. ((paragonix or sherpapak or lifecradle or transmedics or "Organ Care System Heart"))[Title] OR ( (paragonix or sherpapak or lifecradle or transmedics or "Organ Care System Heart"))[abs]
27. #26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10
28. #27 AND #9

## Anexo 2. Diagrama de flujo



## Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

<b>Estudios excluidos a texto completo y motivos de exclusión</b>
<b>Idioma diferente a español, inglés o francés</b>
Hu XY, Wang Yan F, Ye QF, Chen ZQ, Fan XL, Guo Y, et al. Effects of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes: A Meta-analysis. Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2015;19(42):6882-88. doi: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.42.028
Ensayos ya incluidos en metaanálisis posterior y más amplio
Jayant K, Reccia I, Viridis F, Shapiro AMJ. The Role of Normothermic Perfusion in Liver Transplantation (TRaNsIT Study): A Systematic Review of Preliminary Studies. HPB Surg. 2018;2018:6360423. doi: 10.1155/2018/6360423.
Michelotto J, Gassner JMG V, Moosburner S, Muth V, Patel MS, Selzner M, et al. Ex vivo machine perfusion : current applications and future directions in liver transplantation. Langenbecks Arch Surg. 2021;406(1):39-54. doi: 10.1007/s00423-020-02014-7.
Leite RRA, Schanaider A, da-Fonseca ER, Xavier VL, de-Miranda LCD. Machine perfusion versus cold storage in renal preservation of deceased donors with brain death: systematic review and meta-analysis. Maquina de perfusao versus armazenamento estatico na preservacao renal de doadores commorteencefalica: revisao sistematica e metanalise. Rev Col Bras Cir. 2019;46(2):e2079. doi: 10.1590/0100-6991e-20192079.
Jia JJ, Li JH, Yu H, Nie Y, Jiang L, Li HY, et al. Machine perfusion for liver transplantation: A concise review of clinical trials. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2018;17(5):387-91. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.06.003.
Jiang X, Feng L, Pan M, Gao Y. Optimizing Livers for Transplantation Using Machine Perfusion versus Cold Storage in Large Animal Studies and Human Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:9180757. doi: 10.1155/2018/9180757.
Incluye solo ensayos anteriores a 2015 ya incluidos en Lorusso et al.
Martínez Arcos L, Fabuel Alcañiz JJ, Gómez Dos Santos V, Burgos Revilla FJ. Functional Results of Renal Preservation in Hypothermic Pulsatile Machine Perfusion Versus Cold Preservation: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Transplant Proc. 2018;50(1):24-32. doi: 10.1016/j.transproceed.2017
San Miguel L, Roberfroid D, Stordeur S, Swartenbroekx N. Machine perfusion in kidneys from deceased donors– A rapid assessment –Synthesis. Health Technology Assessment (HTA) Bruselas: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014.
Hameed AM, Pleass HC, Wong G, Hawthorne WJ. Maximizing kidneys for transplantation using machine perfusion: from the past to the future: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(40):e5083. doi: 10.1097/MD.0000000000005083.
Metaanálisis ya incluidos en overview
Luo Q, Zhu L, Wang Y, Wang L, Lv W, Hu J. The Conversional Efficacy of Ex Vivo Lung Perfusion and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transplantation of Donor Lungs by Ex Vivo Lung Perfusion: A Meta-Analysis. Ann Transplant. 2019;24:647-60. doi: 10.12659/AOT.919242.
Tian D, Wang Y, Shiya H, Sun CB, Uemura Y, Sato M, et al. Outcomes of marginal donors for lung transplantation after ex vivo lung perfusion: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;159(2):720-30.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.087.

**Estudios excluidos a texto completo y motivos de exclusion (continuación)****Revisión narrativa**

Jiao G. Evolving Trend of EVLP: Advancements and Emerging Pathways. *SN Compr Clin Med.* 2019;1:287-303. doi: 10.1007/s42399-019-0046-7

Barrou B, Chatauret N, Hauet T, Thuret R, Kleinclauss F, Timsit MO, et al. Ischémie-reperfusion. Liquides de conservation et machines de perfusion en transplantation rénale [Ischemia-reperfusion. Preservation solution and hypothermic machine perfusion]. *Prog Urol.* 2016;26(15):964-76. doi: 10.1016/j.purol.2016.08.007.

Abstract de congreso

Master B, Froghi S. The use of normothermic machine perfusion vs static cold storage for liver transplantation: A systematic review. *Transpl Int.* 2017;30(Suppl. 2):390-576. doi: 10.1111/tri.13053

Incluye solo estudios animales y preclínicos

Prudhomme T, Kervella D, Le Bas-Bernardet S, Cantarovich D, Karam G, Blanco G, et al. Perfusion of Pancreas for Whole-Organ Transplantation: Is it Safe and Feasible? A Systematic Review. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(1):120-34. doi: 10.1177/1932296819869312.

## Anexo 4. Análisis de calidad de los estudios incluidos

Estudio del riesgo de sesgo en los trabajos sobre riñón				
Referencia	Bellini 2019	Tingle 2019	Domínguez 2018	Peng 2018
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Sí	No	No
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial	Sí	Sí parcial	Sí parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Sí	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí parcial	Sí	Sí parcial	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	Sí	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No	Sí	No	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	Baja	Alta	Críticamente Baja	Moderada

<b>Estudio del riesgo de sesgo en los trabajos sobre hígado</b>				
<b>Referencia</b>	<b>NICE 2019</b>	<b>Bellini 2019</b>	<b>Jia 2020</b>	<b>Zhang 2021</b>
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí parcial	Sí parcial	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí parcial	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	-	No	No	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	-	No	Sí	Si
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-	No	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD</b>	<b>Moderada</b>	<b>Baja</b>	<b>Baja</b>	<b>Moderada</b>

<b>Estudio del riesgo de sesgo en los trabajos sobre pulmón</b>	
<b>Referencia</b>	<b>NICE 2020</b>
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	-
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	-
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD</b>	<b>Moderada</b>

<b>Estudio del riesgo de sesgo en los trabajos sobre corazón</b>		
<b>Referencia</b>	<b>HQ Ontario 2020</b>	<b>NICE 2019</b>
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	No
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	No
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Si
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	Si
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	-	-
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	-	-
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Si
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-	-
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Si
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD</b>	<b>Moderada</b>	<b>Moderada</b>

