

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Uso intraoperatorio de dispositivos de enfriamiento externo en trasplante renal, protocolo para una revisión sistemática y metaanálisis”

Por

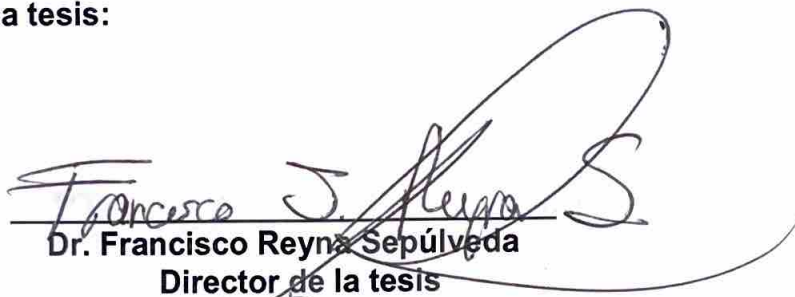
Dr. Alejandro Díaz González Colmenero

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**


Diciembre 2025

**“Uso intraoperatorio de dispositivos de enfriamiento externo en
trasplante
renal, protocolo para una revisión sistemática y metaanálisis”**

Aprobación de la tesis:


Dr. Francisco Reyna Sepúlveda
Director de la tesis


Dr. Francisco Vázquez Fernández
Coordinador de Enseñanza


Dr. José Ángel Rodríguez Briseño
Coordinador de Investigación


Dr. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado
Jefe de Servicio o Departamento


Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a la Universidad Autónoma de Nuevo León por permitirme desarrollarme como profesionista y especialista en la rama de cirugía general. Así también le agradezco a la Facultad de Medicina y al Hospital José Eleuterio González por formarme como médico y cirujano.

Le agradezco al servicio de cirugía general por brindarme todo lo necesario para sobresalir en el campo de la cirugía general.

Le agradezco a mi director de tesis por brindarme el apoyo, las herramientas necesarias y sobre todo por la confianza y creer en mis habilidades y talento

Gracias a Diana, Olivia y Alessa porque son mi motor en todo lo que me propongo

Gracias a mis padres sin su guía, apoyo y amor no hubiera logrado nada de lo que soy actualmente

Tabla de contenido

1.- Resumen	9
2.- Introducción	10
3.- Marco Teórico.....	11
3.1 Isquemia Fría y almacenaje	11
3.2- Tiempo de isquemia caliente (TIC)	12
4.- Antecedentes.....	13
5. Definición del problema	14
6. Justificación	15
7. Hipótesis	15
8.- Objetivos.....	16
8.1 Objetivo General	16
8.2 Objetivo secundario.....	16
9.- Material y Métodos	16
9.1 Criterios de elegibilidad de estudios	16
9.2 Estrategia de búsqueda	17
9.3 Proceso de selección.....	18
9.4 Extracción de datos	18
9.5 Desenlaces de interés	19
9.6 Evaluación de calidad de la evidencia de los estudios individuales	19
9.7 Estrategia de síntesis de los datos y análisis estadístico	20
9.8 Consideraciones éticas	20
10. Resultados	21
10.1 Características de los estudios	22
10.2 Modelos animales.....	22

10.3 Estudio en humanos	24
10.4 Riesgo de sesgo	24
11. Discusión	25
11.1. Limitaciones	27
12. Conclusiones	28
13. Publicaciones derivadas de la tesis	28
14. Referencias.....	29
15. Tablas	32

Índice de tablas

Tabla 1 Características de los estudios de modelos animales.....	32
Tabla 2 Características del estudio en humanos	33
Tabla 3 Riesgo de sesgo de estudios en animales.....	34
Tabla 4 Riesgo de sesgo de estudio en humanos	34

Índice de Figuras

Figura 1 Diagrama de Prisma	21
Figura 2 Forest plot metaanálisis de valores de puntuación de daño histológico. ...	23
Figura 3 Forest plot metaanálisis de gasto urinario.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

TIF: Tiempo de isquemia fría

TIC: Tiempo de isquemia caliente

FRI: Función retardada del injerto

1.- Resumen

Introducción: El daño provocado por la isquemia caliente durante el trasplante renal es un factor determinante en la disfunción del injerto. Para mitigar este impacto durante el tiempo de anastomosis, se han desarrollado dispositivos de enfriamiento externo que han mostrado resultados alentadores en modelos experimentales. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la efectividad real de estos dispositivos de enfriamiento renal.

Métodos: Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en siete bases de datos bibliográficas, abarcando desde su inicio hasta el 6 de enero de 2023. Para el análisis, se seleccionaron exclusivamente estudios prospectivos y aleatorizados que incluyeran un grupo control. Finalmente, cuatro investigaciones cumplieron con los criterios de elegibilidad bajo un protocolo registrado previamente en PROSPERO (CRD42023409480).

Resultados: La totalidad de los estudios analizados reportó que los riñones tratados con dispositivos de enfriamiento mantuvieron temperaturas de durante las anastomosis significativamente inferiores en comparación con los controles. En cuanto al daño tisular, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la lesión histológica del injerto (DME -0.95 ; IC del 95%: -10.74 a 8.83). No obstante, se observó un beneficio funcional claro: la producción de orina postrasplante fue significativamente mayor en los grupos que utilizaron el dispositivo de enfriamiento (DME 0.49 ; IC del 95%: 0.10 a 0.88).

Discusión: Se detectó un riesgo de sesgo elevado en el conjunto de la evidencia disponible. Si bien queda claro que estos dispositivos son eficaces para reducir la temperatura del injerto y podrían favorecer los resultados funcionales tempranos, la evidencia actual sobre su beneficio protector a nivel histológico no es concluyente. Resulta indispensable realizar nuevos ensayos clínicos para confirmar su eficacia clínica y estandarizar su implementación en el trasplante humano.

2.- Introducción

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) o enfermedad renal grado V es una condición que se ha incrementado a nivel mundial[1]. Desde el 2021 se ha convertido en la novena causa de muerte a nivel global. Se ha estimado que a nivel mundial su incidencia promedio de 144 por millón de habitante con una variación entre regiones importante. El único tratamiento existente es la terapia de remplazó renal de las cuales la diálisis es el mas frecuente a nivel global. Se ha estimado que para países con bajos recursos el 96% de los pacientes con ERCT no recibe ningún tipo de terapia de sustitución renal[2].

De las técnicas de diálisis, la hemodiálisis es la técnica mas frecuentemente usada con 70% de los pacientes siendo la excepción países como México donde por políticas de salud la diálisis peritoneal es más frecuente[3]. El trasplante a nivel global representa alrededor del 20-25% sin embargo esté varia por región y país dependiendo de las políticas de acceso[4]. Se ha estimado que la sobrevida a 5 años en diálisis ronda en 40% en comparación con el trasplante renal teniendo un 80%. A pesar de esta diferencia, se tiene una fuente de financiamiento limitada para los programas de trasplante, además que existe una oferta limitada de órganos[3,4].

Estudios epidemiológicos globales han demostrado que el trasplante renal reduce la mortalidad significativa e independientemente por lo que es un fundamental aumentar su accesibilidad y mejorar la técnica. Desde 1930 se realizó el primer intento no efectivo de trasplante renal en humanos. Durante esta época no se utilizó la hipotermia como método de preservación. A partir de ahí se ha estudiado con experimentos en animales la vital importancia de mantener el injerto entre 0-4°C para disminuir el metabolismo durante la isquemia, preservar la integridad del tejido y lograr una adecuada función[5–7]. Desde 1969, la técnica estándar de enfriamiento ha sido mediante el enfriamiento superficial con hielo junto con sustancias preservadoras logrando

una supervivencia de hasta 30 horas[8]. Esto permitió el transporte de órganos y tener disponibilidad de estos de una manera semielectiva.

Durante el trasplante renal es crítico mantener la temperatura durante el procedimiento. Cuando el injerto es anastomosado a la arteria del receptor se genera un recalentamiento por su manipulación. El tiempo depende de la experiencia del cirujano, la complejidad de la anatomía y la composición corporal del receptor y en promedio se ha reportado una duración de hasta 45 minutos[9]. Este periodo ha sido llamado tiempo de isquemia caliente (TIC) estudios observacionales han demostrado su asociación con una función retrasada del injerto, aumento del rechazo agudo y disminución del tiempo de vida del injerto. Varios métodos para mantener la temperatura se han descrito sin embargo ninguno ha sido probado para convertirse en un estándar de tratamiento[6]. El objetivo de esta revisión sistemática es recabar los dispositivos probados en situaciones controladas, reportar los desenlaces y compararlos creando un metaanálisis

3.- Marco Teórico

3.1 Isquemia Fría y almacenaje

El trasplante renal se ha mantenido como el “gold standar” en el tratamiento de la ERCT. El manejo adecuado de un injerto durante el proceso de trasplante puede determinar en gran medida la viabilidad y probabilidad de rechazo de este. Actualmente el método para almacenar un injerto posterior a su procuración es el frío estático[10]. Al periodo desde que es almacenado hasta que el injerto es reperfundido se le llama tiempo de isquemia fría (TIF). Este método se fue estableciendo con el tiempo aprendiendo de los primeros intentos de trasplante donde no se utilizaba la hipotermia[6].

Se ha demostrado que la isquemia a nivel celular produce pérdida de ATP, acumulación de hipoxantinas, pérdida de la función de la bomba sodio/potasio,

acumulación de calcio, desestabilización de los lisosomas, aumento de la apoptosis. Estos mecanismos inducen la acumulación de estos productos que se potencian al momento de la reperfusión del órgano. La hipotermia genera una disminución del metabolismo celular el cual a temperaturas de 0-4°C puede bajar hasta al 5% del metabolismo basal[11].

Además de la hipotermia en 1969 Collins et al demostró la primera solución de preservación utilizando una composición con iones y metabolitos similares al ambiente intracelular aumentando el tiempo en que el injerto podía preservarse en frío sin perder su función[8]. Posteriormente otras soluciones de preservación fueron diseñadas principalmente para disminuir el edema intracelular y aumentar los metabolitos necesarios para disminuir el daño de isquemia- reperfusión. Esto se ha convertido en la manera de almacenamiento estándar para el trasplante a lo largo del mundo.

Actualmente se ha investigado las consecuencias y el daño celular de la isquemia fría prolongada, demostrando posibles adiciones a las soluciones de preservación estándar, así como el resurgimiento de las máquinas de perfusión hipotérmicas y normotérmicas con la intención adicional de no solo preservar si no mejorar la calidad del órgano. En un estudio aleatorizado se demostró que las máquinas de perfusión disminuyeron el porcentaje de función retardada del injerto (FRI) así como su tiempo de supervivencia a 2 años[12].

3.2- Tiempo de isquemia caliente (TIC)

Durante el trasplante renal existen dos momentos de TIC al momento de la procuración cuando la arteria renal es ligada hasta el momento que el órgano es preservado en hipotermia y durante la creación de la anastomosis hasta su reperfusión[13,14]. Estudios midiendo la temperatura renal durante el trasplante han demostrado que el tiempo de creación de anastomosis es proporcional al aumento de su temperatura llegado a 20°C a los 30 minutos[14]. Igualmente,

bajo condiciones experimentales se ha demostrado que el metabolismo, así como la acumulación de metabolitos tóxicos en el injerto comienza a partir de los 18°C-20°C[15]. La función del injerto retardada se ha asociado clínicamente a TIC más prolongados y se ha sugerido por estudios prospectivos el impacto sobre el tiempo de vida del injerto, así como el riesgo de rechazo agudo[13]. Los trasplantes de donantes con parada cardíaca tienen TIC mas prolongados por el tipo de procuración, al ser un tipo de donantes con tendencia a aumentar se ha vuelto muy relevante los efectos de está sobre la función del injerto.

4.- Antecedentes

Con la finalidad de preservar una baja tasa metabólica del injerto durante el tiempo de anastomosis (periodo durante el cual se encuentra activo el proceso de isquemia caliente), se han desarrollado numerosos dispositivos de enfriamiento externo que permiten disminuir considerablemente la temperatura del injerto al mismo tiempo que se puede tener un manejo quirúrgico adecuado del mismo. La mayoría de ellos han sido probados en modelos animales, comparando la integridad histológica y funcional del injerto entre intervenciones con y sin el uso de un dispositivo de enfriamiento externo[16].

Los resultados de dichas pruebas han demostrado una disminución significativa de la temperatura del injerto, tanto superficial como profunda, en comparación a la intervención estándar ($26.5 \pm 5.5^{\circ}\text{C}$ vs $4.3 \pm 1.1^{\circ}\text{C}$, $p < 0.001$), aunque la viabilidad histológica ha mostrado diferencias variables, desde una diferencia relevante mas no significativa, hasta hallazgos significativos tanto de degeneración tubular como en puntajes para valoración histológica previamente utilizados[16].

Se han comparado a su vez distintas técnicas quirúrgicas, principalmente la técnica abierta estándar y las técnicas laparoscópica y con asistencia robótica, mostrando que en éstas últimas se puede llegar a un control óptimo de la

temperatura mediante dispositivos de enfriamiento externo, al igual que en la técnica abierta, aunque el tiempo de anastomosis puede llegar a ser significativamente mayor debido a la pericia técnica que se necesita para las dos últimas técnicas[16].

En los últimos años se han llevado a cabo estudios similares en seres humanos en los cuales se observó que en los pacientes en que se utiliza un dispositivo de enfriamiento externo del injerto durante el trasplante han mostrado una menor incidencia de eventos adversos relacionados al trasplante como rechazo del injerto o retraso del funcionamiento óptimo del mismo (61% vs 26%, $p=0.015$), una mejor funcionalidad del injerto medida por tasa de filtración glomerular a corto plazo (43 ± 19 vs 31 ± 18 , $p=0.026$) y una menor expresión de marcadores moleculares relacionados con el retraso de funcionamiento del injerto, como la metalopeptidasa de matriz 9 (MMP9) ($p=0.009$); sin embargo, los hallazgos histológicos de ambos grupos, si bien mostraron ciertas diferencias con tendencia a mayor daño por isquemia en los sujetos sometidos a la intervención estándar sin dispositivo de enfriamiento, no llegaron a una diferencia significativa[17].

5. Definición del problema

Determinar el beneficio que los dispositivos de enfriamiento externo pudieran tener sobre la viabilidad y funcionamiento del injerto en un trasplante renal, así como en el tiempo quirúrgico (especialmente el tiempo de anastomosis, que se ha visto relacionado con el tiempo de isquemia y, de forma directa, con la viabilidad del injerto) y el tiempo necesario para el máximo funcionamiento del injerto.

Esto debido a que durante el procedimiento estándar de trasplante el injerto es manejado con solución de preservación, pero no suelen utilizarse medios de enfriamiento que logren disminuir de forma significativa la actividad metabólica

del injerto, lo cual puede llegar a aumentar la probabilidad de rechazo del injerto (o de un mayor tiempo de espera para que éste funcione adecuadamente).

6. Justificación

Éste estudio permite determinar si existe, dentro de la evidencia actualmente disponible, una diferencia significativa en la viabilidad o funcionalidad del injerto renal tras el trasplante al ser utilizado un dispositivo de enfriamiento externo, comparado con el procedimiento estándar

En la literatura científica no existe hasta el momento una revisión sistemática ni metaanálisis que sintetice la evidencia que existe hasta el momento sobre el uso de dispositivos de enfriamiento externo durante trasplante renal en animales o seres humanos

7. Hipótesis

Hipótesis nula

El uso de dispositivos de enfriamiento externo durante el procedimiento de trasplante renal no influye de forma significativa en la viabilidad y/o la funcionalidad del injerto una vez realizado el trasplante.

Hipótesis alterna

El uso de dispositivos de enfriamiento externo durante el procedimiento de trasplante renal si influye de forma significativa en la viabilidad y/o la funcionalidad del injerto una vez realizado el trasplante.

8.- Objetivos

8.1 Objetivo General

Evaluar la diferencia en el grado de daño histológico en el injerto renal por isquemia-reperfusión.

8.2 Objetivo secundario

Determinar la diferencia en la temperatura renal (temperatura de superficie y temperatura central).

Comparar el grado de retraso del funcionamiento íntegro del injerto renal (necesidad de diálisis).

Determinar los cambios en marcadores séricos inflamatorios y de daño renal posterior al trasplante.

Comparar el tiempo quirúrgico y de anastomosis durante el procedimiento de trasplante.

9.- Material y Métodos

El protocolo de este estudio fue registrado en la base de datos de PROSPERO en abril del 2024 y se siguieron los lineamientos de las guías de PRISMA[18].

9.1 Criterios de elegibilidad de estudios

Criterios de inclusión:

- i. Se considerará elegir estudios aleatorizados, experimentales, prospectivos.
- ii. Estudios que involucren tanto animales como a seres humanos.
- iii. Trasplante renal alogénico o autotrasplante.

- iv. Uso de dispositivo de enfriamiento externo durante cualquier fase del trasplante renal con al menos un grupo control sin comparar con otro dispositivo de enfriamiento.
- v. Técnica quirúrgica abierta, laparoscópica o mediante asistencia robótica.

Criterio de exclusión:

- i. Realización de otro tipo de trasplante (ej. páncreas) al mismo tiempo que el trasplante renal.
- ii. Series de casos en donde no se haga comparación con sujetos controles en los cuales no haya sido utilizado un dispositivo de enfriamiento externo durante el trasplante.

9.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos desde el inicio hasta agosto del 2023: MEDLINE via PubMed; Embase; Web of Science; Scopus; PEDro; CDSR; CCRCT; LILACS; Educational Resources; Academic Research Premier (EBSCO); Virtual Bibliography on Adolescent Health (ADOLEC). Un bibliotecario experto realizó las distintas búsquedas en cada una de las bases de datos creando estrategias con los términos. Se utilizó lenguaje con términos libres y términos controlados utilizando las palabras claves de dispositivos de enfriamiento, hipotermia durante la anastomosis, eliminación de tiempo de isquemia caliente. Se buscaron estudios de animales y humanos, no se tuvo restricción en idioma o país. Para abordar la literatura gris se realizó una búsqueda en Google Scholar, así como la técnica de bola de nieve observando las referencias de los estudios incluidos. Además, se contactó con los autores de estudios incluidos preguntando si existían otras versiones con el dispositivo que utilizaron.

9.3 Proceso de selección

Los resúmenes de los artículos encontrados fueron ingresados a la plataforma Distiller SR [19] para iniciar las fases de tamizaje de resúmenes y tamizaje de texto completo. Previo a cada una de las fases se utilizaron 10 artículos escogidos de manera aleatorizada para evaluar el consenso entre los revisores. En caso de tener un puntaje de kappa <0.7 se realizó una junta y se definieron los criterios nuevamente. Dos revisores que trabajan de forma independiente y por duplicado examinaron todos los títulos y resúmenes de los artículos seleccionados para su elegibilidad. Durante la primera fase las discordancias entre revisores se incluían para aumentar la sensibilidad, posteriormente en la segunda fase las discordancias eran resueltas por un tercer revisor experto en el tema. Todas las razones por las cuales se excluyeron los artículos fueron documentadas en el diagrama de PRISMA[18].

9.4 Extracción de datos

Todos los artículos incluidos fueron revisados por pares ciegos durante la fase de extracción. Una base de Microsoft Excel fue diseñada con las características de interés de los estudios incluidos. Dentro de los datos incluidos se extrajeron: autores, país de origen, número de sujetos, técnica de trasplante, tipo de modelo de animal y detalles sobre raza del modelo animal, condiciones del experimento, patrocinio, tipo de dispositivo utilizado, material del dispositivo, número de trasplantes realizados y tipos de trasplantes realizados. Para los objetivos de interés se extrajo la media y la desviación estándar. En caso de no reportarse se utilizó una fórmula para derivar la desviación estándar a través del error estándar. Para los datos donde solo se reportarán las figuras se utilizó un software para extraer los valores numéricos. En caso de haber información no concluyente o de no poder extraer datos con las técnicas mencionadas se escribió un mail al autor correspondiente para pedir los datos. En caso de no

tener respuesta después de dos semanas se volvió a escribir un nuevo correo pidiendo los datos.

9.5 Desenlaces de interés

Score de Goujon: En caso de que el estudio lo utilizara se busco de manera intencionada ya que este se utiliza ampliamente en la investigación de lesión isquemia/reperfusión. Se utilizó el puntaje global y se extrajeron media y desviación estándar. Se extrajo el valor de las biopsias al terminar el trasplante en los estudios seleccionados[20].

Volumen urinario: Se extrajo media y desviación estándar en los estudios que se reportaron. Se tomo el valor cuantificado posterior al experimento y se comparó entre el grupo control y el de intervención

En cuanto a los objetivos secundarios se extrajo el tiempo de isquemia caliente, tiempo de isquemia fría y la temperatura del injerto renal en caso de que fuera reportada.

9.6 Evaluación de calidad de la evidencia de los estudios individuales

Para los estudios en animales se utilizó la herramienta Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation (SYRCLE)[21] para la evaluación del riesgo de sesgo. Para los estudios en humanos se utilizó la herramienta RoB tool[22]. Dos revisores segados calificaron cada estudio, en caso de no consensuar se realizó una mesa de debate para cada una de las no concordancias. Previo al inicio de esta fase se revisaron de manera conjunta las dos herramientas y sus respectivos manuscritos, utilizando ejemplos.

9.7 Estrategia de síntesis de los datos y análisis estadístico

Se realizó una síntesis narrativa para los desenlaces reportados individualmente de manera cualitativa[23]. Se dividió por tipo de dispositivo y posteriormente se reportaron los desenlaces de interés siguiendo las recomendaciones para síntesis narrativas. Para los puntajes histológicos se extrajeron y se calculó la diferencia de media estandarizada para reflejar la diferencia entre las versiones utilizadas en los puntajes, posteriormente por la heterogeneidad esperada entre los estudios se utilizó un modelo de metaanálisis de efectos aleatorizados para tomarlos en cuenta. Para el metaanálisis de la cuantificación del volumen urinario se utilizó diferencia de medias con el mismo modelo antes mencionado. La Q de Cochran se utilizó para evaluar la heterogeneidad entre los estudios y se utilizó una $p < 0.10$ para considerar una heterogeneidad estadísticamente significativa. La I^2 estadística se utilizó para determinar la cuantificación de heterogeneidad de estos tomando valores de $>50\%$ como alta heterogeneidad. Se utilizó el paquete estadístico R para todas las pruebas estadísticas.

9.8 Consideraciones éticas

Este estudio se considera como una de investigación de tipo secundaria por lo que no se puso en riesgo ningún animal o ser humano por lo que no es necesario la aprobación por un comité de ética. Se sometió a centro de investigación secundaria de la Facultad de Medicina para asegurar la calidad. Se siguieron las pautas internacionales de buenas prácticas para la investigación, así como en manual de Cochrane para revisiones sistemáticas y metaanálisis de intervenciones.

10. Resultados

Después de realizar la búsqueda en las bases de datos mencionada en la sección de métodos se extrajeron 535 resúmenes de artículos potencialmente elegibles. Posteriormente se incluyeron 5 estudios cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión. De estos, 4 artículos eran de modelos animales mientras que uno de ellos incluía humanos[17,24–27]. Los detalles de la identificación, selección y las razones de exclusión se muestra en la Figura 1.

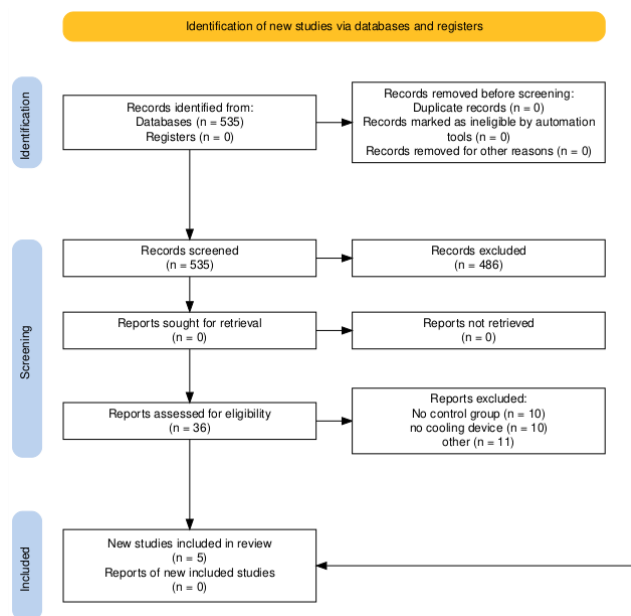


Figura 1 Diagrama de Prisma

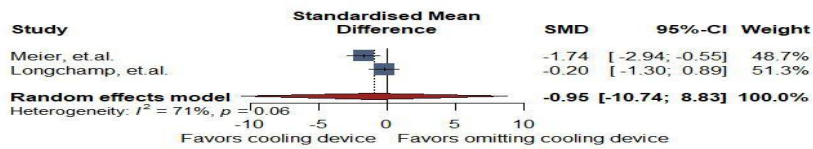
10.1 Características de los estudios

En la Tabla 1 se presenta una descripción general de los estudios incluidos. Todos los estudios en animales utilizaron un modelo porcino. Tres estudios incluyeron un dispositivo de camisa de enfriamiento con un circuito de infusión líquida a una temperatura entre 0 y 4 °C. Un estudio utilizó una bolsa de aislamiento. El estudio en humanos utilizó una camisa de enfriamiento con solución salina estéril helada. Las soluciones de preservación variaron entre los estudios. De los estudios en animales, dos utilizaron una técnica abierta y dos utilizaron técnicas mínimamente invasivas, incluyendo abordajes robóticos y laparoscópicos. El estudio en humanos utilizó una técnica abierta. Las características de este estudio se pueden ver a detalle en la tabla 2. Solo dos estudios en animales utilizaron una técnica de medición directa para describir la temperatura renal media después de la reperfusión. El tiempo quirúrgico fue similar entre los grupos tanto en los estudios en animales como en el humano. El tiempo de isquemia caliente fue reportado en todos los estudios animales. Los resultados histológicos se reportaron en dos de los estudios animales utilizando la escala de Goujon. El estudio en humanos reportó los cambios histológicos utilizando la escala de Remuzzi.

10.2 Modelos animales

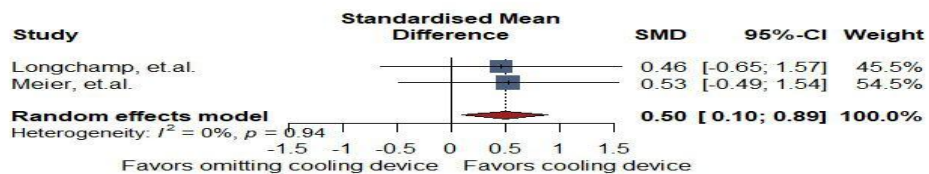
Hallazgos histológicos

La evaluación del daño tisular mediante la escala de Goujon fue analizada en dos estudios que sumaron un total de 36 modelos porcinos (distribuidos equitativamente: 18 en el grupo experimental y 18 controles). Al comparar el uso del dispositivo de enfriamiento frente a la técnica sin dispositivo, no se evidenció una diferencia significativa (DME -0.95 (-10.7 – 8.8)); sin embargo, este análisis mostró una heterogeneidad elevada, como se observa en la Figura 2.



Función urinaria

En cuanto a la recuperación funcional, dos estudios examinaron el volumen total de orina tras el autotrasplante en una muestra de 43 cerdos (19 intervenidos con dispositivo de enfriamiento y 24 sin él). Los resultados del metanálisis favorecieron al grupo del dispositivo de enfriamiento, mostrando una diferencia positiva (DME 0.50 (0.1 – 0.89)) y una ausencia total de heterogeneidad entre los estudios como se muestra en la Figura 3.



10.3 Estudio en humanos

Se llevó a cabo un análisis longitudinal a 5 años en 46 receptores de trasplante renal provenientes de donantes pares, aleatorizados para recibir la técnica estándar o el dispositivo de enfriamiento (DE). Al analizar las complicaciones por separado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la técnica estándar y el DE para la Función Retardada del Injerto (FRI) (35% [n=8] vs 22% [n=5]) ni para los episodios de rechazo agudo (43% [n=10] vs 17% [n=4]).

No obstante, al evaluar el desenlace compuesto de eventos adversos (definido como la presencia de FRI sumada al rechazo agudo comprobado por biopsia, se detectó una reducción significativa a favor del grupo con dispositivo de enfriamiento (26% [n=6] frente a 61% [n=14] en el grupo estándar). Mientras que el daño histológico cuantificado con la escala de Remuzzi resultó equiparable entre ambas ramas, el perfil de expresión génica reveló que los marcadores de daño tisular MMP9 y LCN2 sufrieron una regulación a la baja (*downregulation*) más acentuada en los injertos tratados con el dispositivo de enfriamiento. Para mas detalles se puede observar la tabla 2.

10.4 Riesgo de sesgo

El análisis detallado sobre el riesgo de sesgo para los estudios clínicos y preclínicos se encuentra desglosado en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

En lo concerniente a los modelos animales, se identificaron limitaciones metodológicas significativas: únicamente un trabajo reportó la generación de una secuencia aleatoria (aunque sin aclarar el ocultamiento de la asignación) y solo en un caso se implementó el cegamiento de la intervención. De igual manera, la totalidad de los estudios en animales incurrió en reporte selectivo de

resultados, y tan solo uno de ellos proporcionó datos completos sobre los desenlaces. En consecuencia, la evidencia proveniente de estos estudios fue clasificada con un riesgo de sesgo entre moderado y alto.

Por el contrario, el ensayo en humanos incluido demostró una alta calidad metodológica, siendo catalogado como un estudio con bajo riesgo de sesgo.

11. Discusión

En este estudio encontramos dispositivos siendo evaluados en modelos animales sin encontrar diferencias histológicas o fisiológicas utilizando los dispositivos. Sin embargo, se demostró que durante la anastomosis los injertos renales se mantuvieron debajo del punto de corte de temperatura necesario para una adecuada función y disminución del daño de isquemia/ reperfusión. Para evaluar su efectividad se realizaron metaanálisis de los puntajes histológicos y gasto urinario. No se encontró un efecto en los puntajes histológicos mientras que la producción de orina aumento en el grupo de los dispositivos demostrando un probable beneficio posterior al trasplante.

En cuanto al abordaje los estudios en animales por vía robótica se observo un mayor tiempo para la creación de la anastomosis sin embargo no se observaron diferencias histológicas o clínicas entre los grupos. El uso de dispositivos de enfriamiento en los abordajes por mínima invasión podría limitar el tiempo de isquemia caliente a pesar de tiempos quirúrgicos mas prolongados. Se encontró una revisión sistemática previa evaluando dispositivos de enfriamiento para la realización de trasplantes por mínima invasión sin embargo la evaluación de su efectividad es limitada ya que ninguno de los estudios utilizó un grupo de técnica estándar por lo que no es claro el beneficio[16].

No se identificó literatura que compare directamente distintos tipos de dispositivos entre sí, ni evidencia concluyente que señale la superioridad de un

diseño específico sobre otros. Investigaciones previas han establecido que superar el umbral térmico de 20°C desencadena disfunción en el injerto; se ha documentado que el riesgo de presentar Función Retardada del Injerto (FRI) y rechazo agudo se incrementa de manera proporcional por cada intervalo de 10 minutos que el riñón permanece por encima de este límite[7]. Todos los dispositivos evaluados se mantuvieron por debajo de esta temperatura. Ninguno de los estudios tuvo un seguimiento prolongado por la naturaleza preclínica de los experimentos por lo que los efectos de los dispositivos de enfriamiento sobre el rechazo agudo son limitados. Es importante agregar que en ninguno de los estudios en animales se midieron niveles de citocinas o marcadores inmunológicos en el tejido utilizados en la literatura como desenlaces indirectos de la respuesta inmune e inflamación durante el trasplante renal.

Solo uno de los dispositivos no tenía un mecanismo activo de entrada y salida de solución fría. Este se componía de una bolsa con aislamiento térmico. Es importante mencionar que en los estudios no se dieron especificaciones de como los dispositivos podrían mantenerse estériles durante un procedimiento real. Solo se encontró en la literatura un estudio aleatorizado probando la efectividad del uso de un dispositivo en humanos. Se demostró mediante un desenlace compuesto de función retardada de injerto y desenlaces negativos un beneficio en el grupo de intervención. Además, mediante marcadores de inflamación se demostró una expresión disminuida de estos en la biopsia post perfusión en el grupo con el dispositivo. Siendo estos resultados la única prueba de efectividad de la aplicación de esta tecnología.

Se ha demostrado previamente que la investigación para tecnologías e innovaciones quirúrgicas es mas compleja que los procesos usualmente usados para probar y regular medicamentos. Para la evaluación de los dispositivos de enfriamiento se debe de estandarizar los materiales, definir el flujo y la necesidad de un sistema de perfusión del dispositivo y estandarizar los desenlaces de interés que pudiera impactar esta tecnología. Por lo que futuros

estudios, especialmente al ser usados en humanos, deberán utilizar el dispositivo con la mayor evidencia y demostrar si esta tecnología es costo-efectiva. Además, ninguno de los estudios previamente mencionados evaluó objetivamente si el diseño del dispositivo convertía la anastomosis en un proceso mas complicado por lo que es limitado la forma, peso y el material que se debería utilizar.

11.1. Limitaciones

Dentro de las limitaciones de este estudio encontramos la falta de estudios en humanos que comparen la utilización de los dispositivos durante el trasplante renal. Los estudios preclínicos encontrados solo pueden evaluar la factibilidad, seguridad y sugerir beneficios de aplicar esta tecnología. Igualmente, el riesgo de sesgo encontrado en estos estudios es alto por lo que las conclusiones derivadas de ellos deben tomarse con cautela. Otra de las limitaciones es la utilización de pocos estudios en la creación de los metaanálisis produciendo resultados con alto grado de heterogeneidad y pudiendo demostrar diferencias clínicamente irrelevantes.

Los criterios de inclusión utilizados al limitar a estudios con un grupo control limitó la cantidad de estudios incluidos en esta revisión. Esto provocó que dispositivos existentes hayan sido excluidos lo que limita la evaluación de esta tecnología mediante este estudio. Ninguno de los estudios reportó con precisión la creación, materiales utilizados y los métodos para la aplicación y reproducibilidad de los dispositivos de enfriamiento.

12. Conclusiones

La presente revisión sistemática pone de manifiesto la escasez de ensayos controlados que evalúen la seguridad y eficacia de los dispositivos de enfriamiento en el contexto clínico del trasplante renal humano. No obstante, la evidencia derivada de modelos experimentales en animales señala resultados alentadores, destacando una mejoría funcional caracterizada por un incremento en la producción de orina en los órganos protegidos con esta tecnología. En consecuencia, resulta imperativo el desarrollo de futuras investigaciones de diseño prospectivo que permitan, por un lado, confirmar si estos hallazgos se traducen en beneficios clínicos tangibles para los receptores y, por otro, determinar qué modelos específicos de dispositivos poseen las características óptimas para ser estandarizados en la práctica quirúrgica habitual. Esta tecnología podría ser mas importante al adoptar las nuevas técnicas de mínima invasión y ayudando a disminuir los efectos negativos de la curva de aprendizaje de estas plataformas. Además, es importante la estandarización de estos dispositivos previo a su aplicación y adopción en la práctica clínica y en la creación de ensayos clínicos controlados. Por la evidencia encontrada no se puede concluir que los dispositivos de enfriamiento tengan un beneficio durante el trasplante renal actualmente.

13. Publicaciones derivadas de la tesis

Gracias al trabajo del equipo de investigación en la realización de este proyecto se produjo una publicación en una revista de alto impacto concluyendo el trabajo con la divulgación de los resultados presentados. Se reconoce la originalidad y la autoría de todos los datos presentados en este trabajo como el de la publicación citada[28].

14. Referencias

- [1] Organization WH. Global observatory on donation and transplantation. World Health Organization 2022.
- [2] Zambeli-Ljepović A, Tungsanga S, Ghimire A, Bello AK, Okpechi IG, Siyoum MT, et al. The potential of kidney transplantation to reduce mortality from chronic kidney disease: a global, cross-sectional, modelling study. *Lancet Glob Health* 2025;13:e1691–700. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(25\)00222-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(25)00222-0).
- [3] Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol* 2021;52:98–107. <https://doi.org/10.1159/000514550>.
- [4] Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, Abd ElHafeez S, Abdelgalil AA, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet* 2025;406:2461–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01853-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01853-7).
- [5] Abou Taka M, Dugbartey GJ, Sener A. The Optimization of Renal Graft Preservation Temperature to Mitigate Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci* 2022;24:567. <https://doi.org/10.3390/ijms24010567>.
- [6] Eskla K-L, Vellama H, Tarve L, Eichelmann H, Jagomäe T, Porosk R, et al. Hypothermia Alleviates Reductive Stress, a Root Cause of Ischemia Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci* 2022;23:10108. <https://doi.org/10.3390/ijms231710108>.
- [7] Salahudeen AK. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2004;287. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00098.2004>.- Kidney.
- [8] Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. KIDNEY PRESERVATION FOR TRANSPORTATION. *The Lancet* 1969;294:1219–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)90753-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)90753-3).
- [9] Mahajan N, Heer MK, Trevillian PR. Renal transplant anastomotic time—Every minute counts! *Front Med (Lausanne)* 2023;9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1024137>.
- [10] Brat A, de Vries KM, van Heurn EWE, Huurman VAL, de Jongh W, Leuvenink HGD, et al. Hypothermic Machine Perfusion as a National Standard Preservation Method for Deceased Donor Kidneys. *Transplantation* 2022;106:1043–50. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003845>.
- [11] 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;43:478–89. <https://doi.org/10.1111/aor.13364>.

- [12] Tingle SJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, et al. Normothermic and hypothermic machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024;2024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011671.pub3>.
- [13] Marzouk K, Lawen J, Alwayn I, Kiberd BA. The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes. *Transplant Res* 2013;2:8. <https://doi.org/10.1186/2047-1440-2-8>.
- [14] Kuipers TGJ, Hellegering J, El Mounni M, Krikke C, Haveman JW, Berger SP, et al. Kidney temperature course during living organ procurement and transplantation. *Transplant International* 2017;30:162–9. <https://doi.org/10.1111/tri.12892>.
- [15] Szostek M, Kosieradzki M, Chmura A, Pacholczyk M, Łągiewska B, Adadyński L, et al. Does “second warm ischemia time” play a role in kidney allograft function? *Transplant Proc* 1999;31:1037–8. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(98\)01892-2](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(98)01892-2).
- [16] Andras I, Piana A, Verri P, Telecan T, Gallioli A, Prudhomme T, et al. Systematic review of techniques and devices used to avoid warm ischemia time injury during kidney transplantation. *World J Urol* 2023;41:993–1003. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04328-9>.
- [17] Kamińska D, Kościelska-Kasprzak K, Chudoba P, Hałoń A, Mazanowska O, Gomółkiewicz A, et al. The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation—clinical and molecular study. *Sci Rep* 2016;6:36118.
- [18] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>.
- [19] DistillerSR Inc. Distiller SR. DistillerSR Inc 2023. <https://v2disprod.evidencepartners.com/Login/Login.php> (accessed November 11, 2023).
- [20] Goujon JM, Hauet T, Menet E, Levillain P, Babin P, Carretier M. Histological Evaluation of Proximal Tubule Cell Injury in Isolated Perfused Pig Kidneys Exposed to Cold Ischemia. *Journal of Surgical Research* 1999;82:228–33. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5526>.
- [21] Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>.
- [22] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- [23] Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews A Product from the ESRC Methods Programme Peninsula Medical School, Universities of Exeter and Plymouth. 2006.
- [24] Ernst L, Czigany Z, Paschenda P, Schulz M, Breuer L, Kunczik J, et al. A Proof-of-Concept Preclinical Study Using a Novel Thermal Insulation

- Device in a Porcine Kidney Auto-Transplantation Model. *Int J Mol Sci* 2022;23:13806. <https://doi.org/10.3390/ijms232213806>.
- [25] Longchamp A, Meier RPH, Colucci N, Balaphas A, Orci LA, Nastasi A, et al. Impact of an intra-abdominal cooling device during open kidney transplantation in pigs. *Swiss Med Wkly* 2019. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2019.20143>.
 - [26] Meier RPH, Piller V, Hagen ME, Joliat C, Buchs J-B, Nastasi A, et al. Intra-Abdominal Cooling System Limits Ischemia–Reperfusion Injury During Robot-Assisted Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2018;18:53–62. <https://doi.org/10.1111/ajt.14399>.
 - [27] Zhang P, Han X, Zhang X, Zhu X, Li T, Li Y, et al. A controllable double-cycle cryogenic device inducing hypothermia for laparoscopic orthotopic kidney transplantation in swine. *Transl Androl Urol* 2021;10:3046–55. <https://doi.org/10.21037/tau-21-544>.
 - [28] Arizmendi-Villarreal MA, Diaz Gonzalez-Colmenero A, Cantú-Hernández JA, Sanchez-Maldonado J, Muñoz-Maldonado GE, Perez-Rodriguez E, et al. Cooling devices used to avoid warm ischemia time injury during kidney transplantation. Systematic review and meta-analysis. *Front Med Technol* 2025;7. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2025.1600784>.
 - [29] Meier RPH, Piller V, Hagen ME, Joliat C, Buchs J-B, Nastasi A, et al. Intra-Abdominal Cooling System Limits Ischemia–Reperfusion Injury During Robot-Assisted Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2018;18:53–62. <https://doi.org/10.1111/ajt.14399>.

15. Tablas

Autor	Dispositivo de enfriamiento	Solución de preservación	Peso Promedio (kilogramos)	Condiciones	n	Grupos de estudio	Técnica	Temperatura renal durante reperfusión (°C)	Tiempo quirúrgico (minutos)	TIC/TIF (minutos)	Tiempo total de anastomosis (minutos)	Daño histológico			
												Goujon's puntaje	% RT borde de epitelio	% RT debris celular	% Dilatado RT
Meier, et.al. (2018)[29]	Doble capa de silicón sellado, perfundido continuamente con etanol y azul de metileno a 4°C. grosor externo e interno de 5 and 0.8mm, respectivamente.	Institut Georges Lopez-1 (4°C)	50.5±5.9	Estandar. Comida y agua <i>ad libitum</i>	11	Dispositivo	RAKT	6.5±3.1	288±55	104±120/135±38	70.4±17.7	10.1±1.5	11.1±6.5	41±26.9	34.4±4.1
					6	Sin dispositivo	RAKT	28.7±3.3	263±49	110±70/126±37	74±21.5	13.5±2.4	53±20.1	66.7±35	38.3±8.9
Longchamp, et.al. (2019)[25]	Doble capa de silicón sellado, perfundido continuamente con etanol y azul de metileno a 4°C. grosor externo e interno de 5 and 0.8mm, respectivamente.	Institut Georges Lopez-1 (4°C)	44.7±2.3	Estandar. Comida y agua <i>ad libitum</i>	7	Dispositivo	OT	4.3±1.1	353	3.6/129	43	14±1.99	1.9±2.2		
					6	Técnica estándar	OT	—	382	3.5/128	45	15±3.06	4±3.5		
Zhang, et.al. (2021)[27]	Bolsa sellada al vacío con dos tubos de silicón para la entrada de líquido de perfusión; manteniendo el líquido entre 0-4°C	—	45-50	Ayuno preoperatorio de 12 horas	8	Dispositivo	LKT		295.35±43.5	4±0.5/225±19	22±15/46±28				
					4	Técnica estándar	LKT		343.35±43	4.5±0.8/275±38	27±15/54±18				
					8	Otro dispositivo	LKT		317.44±40	4.5±0.5/205±30	26±12/58±16				
Ernst, et.al. (2022)[24]	Bolsa térmica	Bretschneider's HTK 500mL (4°C)	37.9±4.5	Ciclos de sueño de 12 horas. 2 comidas al día; 5 litros de agua cada 12 horas.	7	Dispositivo	OT		184.17±28.3	43.83±8.47/1444.5±17.75	40.5±10.2				
					7	Técnica estándar	OT		167.57±37	29.86±11/1432.57±10	29.86±11				

Tabla 1. Características de los estudios de modelos animales. TIC: tiempo de isquemia caliente. TIF: Tiempo de isquemia fría. RAKT: Traspl robótico OT: Técnica abierta. LKT: Trasplante renal laparoscópico

Autor	Dispositivo de enfriamiento	Solución de preservación	Seguimiento	<i>n</i>	Grupos de estudio	Approach	Temperatura renal durante reperfusión (°C)	Tiempo quirúrgico (minutos)	TIC(minutos //TIF(horas)	Tiempo total de anastomosis (minutos)	Daño histológico Remuzzi Score	DGF and 1 year-BPAR n(%)	Otros
Kamińska, et.al. (2016)	Bolsa desechable de polipropileno con 3 compartimentos. El compartimento de en medio contiene el injerto mientras que los dos de a lado contienen solución fría.	–	5 años	23 23	Dispositivo de enfriamiento Técnica estandar	Técnica abierta Técnica abierta	-		0/27.4±7.5 23.6±8.1/28.6±7.4	-	2.4±1.5 2.6±1.6	6 (26) 14 (61)	No change in MMP-9 and LCN2 Decrease expression of MMP-9 and LCN2

Tabla 2. Características del estudio en humanos. TIC: tiempo de isquemia caliente. TIF: Tiempo de isquemia fría.

Tabla 3. Riesgo de sesgo de estudios en animales (SYRCLE tool)

Autor	Sesgo de selección			Sesgo de ejecución		Sesgo de detección		Sesgo de desgaste	Sesgo de reporte	Otras
	Generación de secuencia	Características basales	Ocultación de la asignación	Aleatorización de alojamiento	Cegamiento	Aleatorización de evaluación de desenlace	Cegamiento	Datos de desenlace incompletos	Reporte selectivo de desenlaces	
Meier, et.al. (2018)	No Claro	Si	No	No	No claro	No	Yes	Si	Si	No
Longchamp, et.al. (2019)	No Claro	No claro	No	No	No claro	No	No claro	Si	Si	No
Zhang, et.al. (2021)	No claro	Si	No	No	No claro	No	No claro	No	Si	No

Ernst, et.al. (2022)	Si	No claro	No claro	Si	Si	Si	Si	Si	Unclear.	No
----------------------	----	----------	----------	----	----	----	----	----	----------	----

Tabla 4. Riesgo de sesgo de estudio en humanos (ROB2 tool)

Autor	Proceso de aleatorización	Desviación de la intervención	Perdida de datos	Medición del desenlace	Selección de reporte de resultados	Riesgo de
Kamińska, et.al. (2016)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo