



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

**¿Se puede predecir la supervivencia del injerto renal antes de su realización?**

Can we predict the kidney graft survival before its performance?

**Autor: Dña. Raquel Villar Gutiérrez**

**Director/es: Emilio Rodrigo Calabia**

**Santander, Mayo 2020**

**ÍNDICE**

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>Causas de pérdida del injerto renal.....</b>	<b>6</b>
<b>Factores de riesgo de fracaso del injerto.....</b>	<b>8</b>
<b>Modelos de predicción de pérdida del injerto renal excluyendo muerte.....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>21</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
<b>Selección de pacientes y definición y registro de variables.....</b>	<b>22</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>30</b>
<b>Tablas.....</b>	<b>30</b>
<b>Figuras.....</b>	<b>32</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>35</b>

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a Emilio, mi tutor, todo el tiempo y la ayuda que me ha dedicado en la realización de este trabajo, así como la dedicación y comprensión que ha tenido conmigo.

Gracias a mi padre, por ser la fuerza que me impulsó en muchos momentos, por sentirte orgulloso de mi, por el apoyo que me das y por aconsejarme cuando crees que me equivoco. Te debo todo lo que soy.

Gracias a mi madre, porque sin tu tenacidad todo esto hubiese fracasado hace mucho. Si hoy termino, es por ti, así que parte de este título también es tuyo.

Gracias a Carlos, mi pareja, por toda la paciencia que has tenido, por el apoyo incondicional que me das. Le devolviste la ilusión a todo este camino. Por todos los sueños que quedan por cumplir, por la ilusión de lo que viene.

Gracias a Paula, mi gran amiga, por recordarme que había vida más allá de todo esto, por acompañarme en otra etapa más del camino.

**Abstract**

Kidney transplantation is the treatment of choice in patients with chronic kidney failure, so it is essential to study the factors predictive of death and failure of the grafts, as well as its application in clinical practice, so that the graft lasts the longest possible time and with the best quality of life. Both pretransplant and posttransplant risk factors influence the outcome of the kidney graft. Several risk prediction models have been developed to estimate the risk of graft loss. Among them, Molnar et al developed a model to predict graft survival in a US population taking into account only pretransplant variables. Our objective was to validate this model in a Spanish kidney transplant population.

We carried out a retrospective study including all the kidney transplants performed in University Hospital Marqués de Valdecilla between 2000 and 2015. In our population of kidney transplant recipients, Molnar`s model related to a higher risk of graft failure at one, three and five years after transplantation, but this model did not allow to discriminate those patients who were going to lose the graft and it was not well calibrated to predict graft failure.

Keywords: kidney transplantation, graft survival, mortality, risk factors.

## Resumen

El trasplante renal es tratamiento de elección en los pacientes que padecen insuficiencia renal crónica, por lo que es fundamental conocer los factores predictores de muerte y de fracaso del injerto, así como su aplicación en la práctica clínica para que el injerto dure el mayor tiempo posible y con la mejor calidad de vida. Diversos factores pretrasplante y post-trasplante pueden influir en una peor supervivencia del injerto renal. Se han desarrollado múltiples modelos que combinan estos factores para predecir el riesgo de pérdida de los injertos renales. Entre estos modelos, Molnar et al desarrollaron uno en población norteamericana utilizando variables pretrasplante. El objetivo de nuestro estudio fue validar dicho modelo en una población española.

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los trasplantes renales realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 2000 y 2015. En nuestra población se demostró que el modelo predictivo de Molnar se asociaba con un mayor riesgo de pérdida del injerto a uno, tres y cinco años, pero no estaba bien calibrado ni presentaba una capacidad discriminativa significativa como para considerarlo útil en nuestra población.

Palabras clave: trasplante renal, supervivencia del injerto, mortalidad, factores de riesgo.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Causas de pérdida del injerto renal**

El trasplante renal es el método utilizado para tratar a aquellos pacientes que presentan una enfermedad renal crónica. Debido al número elevado de pacientes en lista de espera de trasplante renal es de gran importancia mejorar los resultados del mismo, para que los injertos renales duren con una función adecuada el mayor tiempo posible y no necesiten entrar de nuevo en la lista de espera. Para ello es fundamental conocer con precisión las causas de pérdida de los injertos, los factores relacionados con la duración de los injertos y la interacción entre ellos.

Aunque inicialmente el rechazo agudo del trasplante renal era una causa muy frecuente de pérdida del injerto renal, en las últimas décadas se han reducido tanto su incidencia (hasta un 15-25%) como su repercusión en la evolución posterior del injerto. Este rechazo agudo suele ocurrir con mayor frecuencia en los primeros tres meses tras la realización del trasplante. El rechazo agudo del órgano es una causa poco frecuente de pérdida del injerto en pacientes que presentan un bajo riesgo inmunológico en la actualidad (Danovitch GM, 2005).

La pérdida del injerto renal puede ocurrir posteriormente en cualquier momento tras el trasplante, y puede deberse a la muerte del paciente o a la pérdida de función renal que obligue a reiniciar tratamiento sustitutivo renal mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal o a ser trasplantado de nuevo (Danovitch GM, 2005).

Actualmente, la principal causa de pérdida del injerto es debida a la muerte del paciente, siendo la muerte con injerto funcionante renal más habitual en pacientes receptores de donantes fallecidos que en pacientes que han recibido un injerto de donante vivo. La causa de muerte en estos pacientes es desconocida en la mayor parte de los casos, pero, cuando la causa es conocida, se asocia a enfermedad cardiovascular en primer lugar (28%) y por infecciones en segundo lugar (15%) (El-Zoghby ZM, 2009).

Tradicionalmente se definía el rechazo crónico, o nefropatía crónica del injerto, mediante biopsia renal por la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular; este cuadro estaba caracterizado clínicamente por la presencia de hipertensión arterial, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal y se desarrollaba tanto por factores inmunológicos como no inmunológicos. Como factores inmunológicos causantes del daño podían estar la sensibilización previa, la baja compatibilidad HLA o episodios anteriores de rechazo agudo (Martín P, 2006) (Moreso F, 2013).

Tras la muerte con injerto funcionante, la segunda causa más importante de pérdida del injerto es el rechazo mediado por anticuerpos. Este rechazo al injerto puede ser agudo o crónico. El rechazo agudo humoral (RAH) necesita de la presencia de tres criterios: la evidencia de daño agudo tisular en el injerto, la evidencia de actividad de anticuerpos C4d y la presencia en la serología de anticuerpos circulantes contra antígenos HLA. Además, el RAH presenta unas lesiones histológicas muy características como son la glomerulitis, la capilaritis o la necrosis fibrinoide (Mosquera Reboledo JM, 2011).

A largo plazo, la lesión inducida por los anticuerpos anti-HLA se manifiesta como rechazo crónico humoral (RC) que está causado porque la inmunosupresión no impide el desarrollo de anticuerpos específicos debido a la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor o por la resistencia del organismo a la terapia, y/o por la baja inmunosupresión llevada a cabo para evitar la nefrotoxicidad que presenta el tratamiento con inhibidores de la calcineurina. Este rechazo crónico presenta unos hallazgos histológicos definidos, que son la vasculopatía crónica en el órgano trasplantado y la glomerulopatía del trasplante (Moreso F, 2013).

La pérdida del injerto por recidiva de la enfermedad primaria es la segunda causa de pérdida de los injertos renales, excluyendo el fallecimiento. La enfermedad glomerular es una causa fundamental en la pérdida del injerto. El fracaso del trasplante por una recidiva de la glomerulonefritis es más frecuente en el injerto de donante vivo que de donante cadáver, por ello hay que evaluar la probabilidad de que el donante vivo pueda desarrollar una enfermedad renal primaria; así, en aquellos potenciales donantes que presenten antecedentes familiares de enfermedad renal que se transmite de forma genética, debemos descartar la presencia de enfermedad en el donante, puesto que dicha enfermedad será desarrollada con posterioridad por el receptor del injerto (Guerra R, 2005).

Las formas de glomerulonefritis que pueden recidivar son la glomerulonefritis focal y segmentaria, la glomerulonefritis IgA, la nefropatía membranosa y las formas membrano-proliferativas. En la glomerulonefritis focal y segmentaria, la presencia de proteinuria en el periodo inicial postrasplante nos debe hacer sospechar la recidiva de la glomerulonefritis, acarreado el fracaso del trasplante en un 40-50%. Si, debido a una recidiva de la enfermedad se pierde este injerto, se debería evitar un segundo trasplante de donante vivo relacionado ya que la tasa de recidiva se estima en un 80%. La glomerulonefritis por IgA se caracteriza por la presencia de proteinuria y microhematuria no nefrótica que pueden aparecer en cualquier momento postrasplante, y con una recidiva de entre el 25 y el 60%, normalmente contribuyendo a la pérdida del injerto a largo plazo. También la nefropatía membranosa y algunas formas de

glomerulonefritis membrano-proliferativas recidivan en un porcentaje significativo de pacientes y repercuten en una menor duración del injerto renal (Cosio FG, 2017).

## **1.2. Factores de riesgo de fracaso del injerto**

En la valoración de los factores de riesgo que pueden acarrear la pérdida del injerto, debemos dividirlos en dos tipos de variables, siendo éstas las variables pretrasplante y las variables que aparecen después del trasplante. En este trabajo nos centraremos en analizar los factores de riesgo pretrasplante, pero nombraremos también algunos de los principales factores de riesgo que existen postrasplante (Danovitch GM, 2005).

### **1.2.1. Factores de riesgo pretrasplante:**

**1.2.1.1. Compatibilidad HLA:** la compatibilidad del HLA influye en el resultado del trasplante renal. Tenemos varios locus clave en el HLA fundamentales para determinar la compatibilidad del injerto: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR y HLA-DQ. Dependiendo del tipo de molécula-antígeno que esté presente en A, B, C, DR y DQ se determina la posibilidad que tiene un tejido de ser aceptado por el receptor. Para que dos personas sean compatibles deben tener los antígenos que están presentes en los lugares de compatibilidad idénticos, o tener ciertas coincidencias. (Delves PJ 2017). Existen datos que indican que la vida media del injerto renal para trasplantes de donantes vivos con dos coincidencias de haplotipo es de 24,8 años, y de 13,9 años en caso de una coincidencia (Kahan BD, 1994).

**1.2.1.2. Anticuerpos HLA:** la presencia de anticuerpos HLA se asocia con el aumento del riesgo de fracaso renal temprano. Estos anticuerpos anti HLA pueden ser encontrados en pacientes inmunizados mediante una transfusión sanguínea, o por embarazos previos o debido a un injerto anterior no compatible. En un estudio de 5000 pacientes trasplantados, presentaban anticuerpos HLA un 21% de los mismos. Así, tras un año postrasplante, el riesgo de fracaso del injerto es superior en aquellos pacientes que presentan anticuerpos en una tasa del 6.6% frente al 3.3% de los que no presentan anticuerpos. Además, la presencia de anticuerpos pretrasplante hace que el tiempo de espera del paciente para recibir el injerto aumente, teniendo también un riesgo mayor de sufrir un rechazo tras el injerto (Kahan BD, 1994).

**1.2.1.3. Edad del receptor:** debido al aumento de la edad media de la población, se ha producido un aumento en el número de receptores añosos. El sistema inmune va perdiendo potencia con la edad, por lo que el rechazo agudo en los pacientes añosos es menor, lo cual nos permitiría ponerles a estos pacientes una terapia con inmunosupresores que no necesita ser tan agresiva, reduciendo así la muerte del paciente. En cambio, en los pacientes más jóvenes, como pueden

ser los niños, pueden aparecer complicaciones que llevan a la reducción de la supervivencia del injerto. Así, los resultados en pacientes que se encuentran en un rango de edad entre los 6 y los 18 años son peores que los resultados en pacientes entre 19 y 60 años. Esta mayor reactividad al injerto que presentan los pacientes jóvenes es debida a que, al contrario de los ancianos, presentan una mayor actividad del sistema inmunitario (Kahan BD, 1994).

**1.2.1.4. Edad del donante:** a medida que la población se ha envejecido, la edad de los donantes en España cada vez ha sido mayor. La edad de corte establecida con respecto a la idoneidad de la edad del donante son 60 años. Cuando la edad del donante supera los 60, hay un mayor riesgo de fracaso en el injerto. Además, la edad idónea para el donante renal sería menor de los 40 años (Barba Abad J, 2009).

**1.2.1.5. Tipo de riñón:** no todos los riñones son iguales a la hora de realizar un trasplante. Esto es debido a que los riñones trasplantados procedentes de **donantes vivos** tienen una mayor supervivencia que los riñones que vienen de donantes que han fallecido. Todos los estudios confirman que el aloinjerto procedente de donante vivo tiene una mejor supervivencia que el órgano procedente de un donante fallecido, con una vida media de 16.7 años y de 10.4 años en el donante cadáver. La mayor supervivencia del aloinjerto procedente de donante vivo se debe a que estos donantes suelen tener un buen estado de salud, a diferencia de los donantes fallecidos (Miranda B, 2000). Además, el órgano procedente de un donante que se encuentra en situación de muerte cerebral presenta una mayor tendencia a la inestabilidad hemodinámica y al desarrollo de mayor daño renal agudo, lo que conlleva a un aumento de que el receptor tenga más riesgo de sufrir un rechazo agudo del órgano trasplantado.

Dentro de los injertos de **donante fallecido**, hoy en día se están usando con mayor frecuencia riñones que no son considerados ideales. A pesar de que estos riñones con **criterios extendidos** (ECD) tienen unos resultados peores a los que proporcionaría el trasplante de un donante ideal, el efecto del trasplante es beneficioso en comparación con la diálisis. Cuando nos referimos al término ECD, nos estamos refiriendo al conjunto de donantes cadáveres que presentan un riesgo de fracaso del injerto que se estima en 1,7 veces mayor que los receptores de injertos que presentan SCD (standard-criteria donors). Los factores de riesgo que forman parte del grupo ECD son:

- a) La edad >60 años o
- b) la edad entre 50 y 59 años, con al menos 2 de las siguientes variables: presencia de hipertensión arterial, creatinina sérica >1,5 mg/dl o muerte por accidente cerebrovascular de origen isquémico (Melilli E, 2011).

Según los estudios de la UNOS (United Network for Organ Sharing), la cual sólo supervisa los trasplantes en EEUU y Puerto Rico, se muestra que en los pacientes que han recibido un injerto renal con ECD, la supervivencia a los 10 años es del 29%, en comparación con el 49% de supervivencia que presentan los pacientes que han recibido un injerto con SCD. Pero la supervivencia de estos pacientes que reciben un riñón con ECD es mayor que la supervivencia que presentan pacientes que pertenecen al mismo rango de edad pero que se encuentran en lista de espera (Cecka JM, 1995).

Otros factores del donante que influyen en la supervivencia del injerto son la edad, el sexo femenino, o la presencia de enfermedad (Danovitch GM, 2005). Por ejemplo, en relación al género del donante, los riñones procedentes de mujer donante tienen una supervivencia menor que los riñones procedentes de varón, lo cual tiene su explicación en que el número de nefronas en el riñón femenino es menor (Moreso F, 2013).

**1.2.1.6. Causa de muerte del donante:** la supervivencia del injerto también varía según sea el motivo de la muerte del donante. Así, al realizar un trasplante renal procedente de un donante fallecido, debemos considerar que el aloinjerto de un paciente que ha fallecido a causa de un accidente cerebrovascular tiene una tasa de supervivencia menor que si el donante hubiese fallecido por otro tipo de causa (Danovitch GM, 2005).

**1.2.1.7. Diálisis:** la supervivencia a largo plazo del órgano trasplantado varía con el uso de la diálisis, además de con la diálisis utilizada antes del trasplante. Una mayor duración de la diálisis es un factor relacionado con una función pobre del injerto a largo plazo, lo cual lleva asociado diversas comorbilidades, que propician que los pacientes vean reducida la inmunosupresión (Kahan BD, 1994).

**1.2.1.8. Transfusiones sanguíneas previas al trasplante:** se ha demostrado que las transfusiones sanguíneas que se producen con anterioridad al trasplante llevaban a una mejora en la supervivencia del aloinjerto (Kahan BD, 1994).

**1.2.1.9. Etnia del receptor:** según los datos obtenidos de la UNOS, se puede confirmar que los receptores de trasplante renal de etnia asiática presentan una mejor tasa de supervivencia a 5 años del injerto procedente de cadáver, con un porcentaje aproximado del 70%, mientras que la tasa de supervivencia del injerto en los afro-americanos es del 48%, y la de la población caucásica es del 60%. El motivo por el cual el fracaso en el injerto renal en pacientes afro-americanos es mayor que en pacientes caucásicos se basa en varios motivos. El primero de ellos sería debido a la predominancia que existe de donantes caucásicos, además de por el elevado grado de polimorfismo de los antígenos que presentan con respecto a la población afro-

americana; así, la raza afroamericana se caracteriza por recibir injertos procedentes de cadáver que presentan un gran número de diferencias en el HLA (Cecka JM, Terasaki PI, 1995). El segundo motivo es que la absorción y el metabolismo de los principales fármacos inmunosupresores es distinta en este grupo, precisando dosis más altas para mantener los niveles en el rango adecuado, tanto con la ciclosporina como con el tacrolimus y los inhibidores de mTOR. El tercer motivo es que las transfusiones realizadas en afro-americanos con sangre procedente de individuos caucásicos favorece que presenten una mayor tendencia a la sensibilización (Kahan BD, 1994, Danovitch GM, 2005).

**1.2.1.10. Factores de comorbilidad en el receptor:** la presencia de comorbilidades aparte de la enfermedad renal en un paciente que necesita ser trasplantado empeora su pronóstico. Este tipo de comorbilidades pueden ser, por ejemplo, la hipertensión arterial o la diabetes, y llevan a que la inmunosupresión que reciben estos pacientes pueda ser menor. Este tipo de pacientes con mayor comorbilidad llevan asociada una mayor tasa de fracaso renal (Moreso F, 2013)

**1.2.1.11. Daño en el tejido:** la lesión en el tejido renal puede ser inducido por diferentes factores, como es la muerte cerebral, la isquemia o la infección por citomegalovirus.

**1.2.1.11.1. Muerte cerebral:** los donantes que se encuentran en muerte cerebral debido a que han sufrido un traumatismo craneoencefálico o una hemorragia cerebral tienen la característica de que los órganos sufren una serie de efectos adversos por el aumento de expresión de citocinas con fenómenos inflamatorios y de activación de la inmunidad innata, alteraciones hemodinámicas y de las cascadas de la coagulación y del complemento (Danovitch GM, 2005).

**1.2.1.11.2. Isquemia:** la isquemia sufrida por el donante es un factor negativo para el órgano que posteriormente sea trasplantado. Se concluyó que a mayor tiempo de isquemia sufrido hay un aumento en el riesgo de fallo del injerto en el receptor, llevando al desarrollo de necrosis tubular aguda, que es la lesión renal por daño agudo en las células tubulares, y es causada fundamentalmente por la hipotensión o la sepsis y acaba cursando con insuficiencia renal (Danovitch GM, 2005).

**1.2.1.11.3 Citomegalovirus:** la presencia del virus predispone a la pérdida del injerto. Los receptores del órgano seronegativo presentan un 10% más de supervivencia del injerto que aquellos que reciben un órgano infectado por el virus (Kahan BD, 1994).

**1.2.1.12. Masa renal inadecuada:** el trasplante de un órgano con una masa renal insuficiente se asocia con un mayor riesgo de fracaso en el trasplante (Danovitch GM, 2005).

Esta situación ocurre en 3 tipos de casos:

**1.2.1.12.1. Donantes muy jóvenes o muy mayores:** los riñones procedentes de estos tipos de donantes presentan una menor tasa de supervivencia debido a que tienen una disminución en el número de nefronas funcionantes, además del hecho de que los riñones de ancianos suelen llevar asociados otros tipos de factores asociados con la edad (Vella J., 2011).

**1.2.1.12.2. Desproporción entre masa nefronal aportada y las demandas metabólicas:** los receptores de gran tamaño llevan asociada una gran demanda fisiológica. Estas mayores demandas pueden no verse cubiertas por el nuevo órgano si proviene de un donante de pequeño tamaño (medido como peso, IMC o superficie corporal) que puede presentar un número insuficiente de nefronas. Esta situación conduce a un aumento de la presión intraglomerular, de la proteinuria y del número de glomérulos esclerosados de forma progresiva, según la teoría de Hiperfiltración de Brenner, comprometiendo la supervivencia del injerto. Una proporción baja entre la ratio de peso del riñón y el peso del receptor (<2.3 g/kg) se asocia con un mayor riesgo de glomeruloesclerosis y de fracaso renal, confirmando la teoría de la hiperfiltración de Brenner (Vella J., 2011).

#### **1.2.2. Factores de riesgo postrasplante:**

**1.2.2.1. Retraso en la función del aloinjerto:** se define como la necesidad de llevar a cabo tratamiento sustitutivo renal durante la primera semana tras el trasplante. Tiene un impacto demostrado en la supervivencia a corto y largo plazo, asociándose incluso a un mayor riesgo de rechazo agudo.

**1.2.2.2. Episodios de rechazo agudo:** el rechazo agudo acerca a los pacientes a sufrir un fracaso en el injerto. Se demostró que los pacientes que sufren un rechazo agudo presentan un riesgo 5 veces superior de padecer nefropatía crónica (Vella J, 2011).

**1.2.2.3. Hipertensión postrasplante:** ha quedado demostrado que el riesgo de fracaso del trasplante aumenta 1.3 por cada 10 mmHg que aumenta la presión arterial (Vella J, 2011).

**1.2.2.4. Hiperlipidemia:** es un factor de riesgo para que los pacientes sufran arterioesclerosis y patología coronaria.

**1.2.2.5. Cumplimiento/Adherencia al tratamiento:** por adherencia nos referimos al grado de cumplimiento que presenta el paciente al tratamiento. Una baja adherencia al tratamiento supone la tercera causa de fracaso renal a largo plazo. Son los pacientes jóvenes y aquellos que presentan una mala función renal los que presentan una menor adherencia al tratamiento (Kahan BD, 1994).

**1.2.2.6. Inmunosupresión:** lo más importante es adaptar el tratamiento a las necesidades y a la situación del paciente, puesto que un tratamiento intenso puede favorecer la aparición de comorbilidades como las infecciones, el cáncer o un mayor riesgo cardiovascular, con el consiguiente riesgo para la salud y la vida del paciente, mientras que unas dosis bajas de tratamiento llevarían asociado el riesgo de un rechazo agudo y crónico irreversible (Danovitch GM, 2005).

### **1.3. Modelos de predicción de pérdida del injerto renal excluyendo muerte**

Para seleccionar el riñón adecuado en un trasplante renal se han desarrollado a lo largo de los años distintos métodos de predicción. Como ejemplo, el sistema de puntuación de supervivencia estimada posterior al trasplante (EPTS) es el método utilizado en EEUU para predecir la supervivencia del receptor tras el trasplante renal. La predicción de resultados en un trasplante renal, o en cualquier tipo de trasplante, es de gran importancia, pues los órganos son recursos limitados que se deben aprovechar con la máxima eficiencia posible; por lo tanto, debemos tener métodos que nos ayuden a seleccionar el paciente más acorde para recibir el aloinjerto, para que tenga la mayor longevidad posible y el menor número de opciones de fracaso del injerto.

A través de diversos estudios realizados, se han identificado una serie de factores de riesgo previos al trasplante que se asocian con un mayor riesgo de resultados adversos que aparecerán postrasplante. A partir de estas variables se han desarrollado diversos modelos predictivos que revisaremos a continuación.

#### **1.3.1. ECD (expanded criteria donor):**

Se sabe que el donante ideal es una persona joven que ha fallecido por un TCE que deja intacta la función de los órganos. Las características que clasifican a los donantes en ideales o subóptimos dependen del historial médico (edad, HTA o diabetes, riesgo de transmitir enfermedades infecciosas o malignidad), la causa y el mecanismo de muerte del donante o la anatomía del órgano trasplantado.

La supervivencia del injerto de los trasplantes que presentan ECD es menor que en un trasplante estándar. En el trasplante renal tenemos un grupo que son los llamados donantes ideales, que son aquellos donantes que se encuentran en un rango de edad de 10 a 39 años, sin HTA, cuyo fallecimiento no ha sido por un accidente cerebrovascular, y que presentan unos niveles de creatinina inferiores a 1,5 mg/dL. Para definir que el donante entraba en el grupo de ECD se utilizó el criterio de que el riesgo de pérdida del injerto fuera un 1,7 más elevado que el de

aquellos definidos como donantes ideales. Tras un estudio multivariante, se definió donante con criterios expandidos (ECD) en todos los donantes mayores de 60 años, o en donantes en un rango de edad de 50 a 59 años que presenten al menos dos de los tres criterios mencionados anteriormente (creatinina >1,5 mg/dL, muerte debida a ACV o HTA) (Metzger RA et al, 2003).

Muchos de los riñones obtenidos de donantes con ECD son descartados debido a que presentan una mala función, o por la presencia de hallazgos patológicos en la biopsia. Cabe resaltar que, con respecto a los destinatarios de estos riñones que presentan ECD, es más probable que sean trasplantados a un paciente con una edad mayor de 50 años, además de que los pacientes con ESRD (enfermedad renal terminal crónica) secundaria a HTA o diabetes también tienen más probabilidades de recibir un riñón procedente de donante con ECD (Metzger RA et al, 2003).

### **1.3.2. DDS (donor deceased score):**

Este modelo estableció un sistema de puntuación de distintas variables del donante ajustado en base a la supervivencia posterior del injerto a largo plazo y añadiendo las incompatibilidades HLA. El sistema de puntuación en base al donante valora 5 variables pertenecientes al donante: la edad (0-25 puntos), el aclaramiento de creatinina (0-4), los antecedentes de HTA (0-4), la causa de muerte (0-3) y la falta de coincidencia del HLA (0-3). El modelo otorga las siguientes puntuaciones a cada variable.

Rangos de edad: <30: 0p; 30-39: 5p; 40-49: 10p; 50-59:15p; 60-69: 20p; >70: 25p

Rango HTA: ninguna: 0p; si duración desconocida: 2p; <5 años: 2p; 6-10 años:3p; >10 años: 4p

Rango de aclaramiento de creatinina según ecuación de Cockcroft–Gault: >100: 0p; 75-99: 2p; 50-74: 3p; <50: 4p

Incompatibilidades HLA: 0: 0p; 1-2: 1p; 3-4: 2p; 5-6: 3p

Causa de muerte: sin ACV: 0P; ACV: 3P

La puntuación total puede ser de hasta 39 puntos.

La edad del donante es el factor que más influye en la función renal posterior del receptor. Una hipertensión más prolongada en el tiempo en el donante también repercutirá negativamente en el aclaramiento de creatinina del receptor. Además, la función renal que presenta el donante y el aclaramiento de creatinina del receptor son directamente proporcionales. También es favorable para el receptor la coincidencia entre el HLA, pues cuando no se presentan incompatibilidades de antígenos HLA, el aclaramiento de creatinina es mayor. Por último, es importante reseñar que aquellos pacientes que recibieron el aloinjerto de un paciente fallecido

debido a una causa cerebrovascular presentan un aclaramiento de creatinina menor que los que recibieron el órgano procedente de un paciente fallecido por otra causa.

Sobre la puntuación expuesta anteriormente se asignó una calificación a cada riñón: A: 0-9 puntos, B: 10-19 puntos, C: 20-29 puntos y D: 30-39 puntos. Se demostró que había una relación inversamente proporcional entre la puntuación y el aclaramiento de creatinina del receptor a los 12 meses post-trasplante: a menor puntuación renal, mejor era el aclaramiento de creatinina en el receptor (Nyberg SL et al, 2003).

### **1.3.3. DRS (donor risk score):**

Para desarrollar este modelo, los autores estudiaron los distintos factores del donante que afectaban a la supervivencia del injerto en el receptor. Entre los factores de riesgo asociados al donante podemos encontrar la edad, la presencia de HTA, la raza o la muerte debida a ACV. También influyen otros factores como la presencia de incompatibilidades en el HLA, la serología frente al CMV tanto del donante como del receptor, y el tiempo de isquemia fría. El factor de riesgo principal para la pérdida del aloinjerto es la edad del donante, así como el tiempo de isquemia fría. En base a todos los factores de riesgo anteriormente mencionados, se dividió el grado del donante en 5 niveles, demostrándose que la vida media del injerto basada en el grado del donante fue progresivamente decreciente: grado I: 10,7 años; grado II: 10 años; grado III: 7,9 años; grado IV: 5,7 años; grado V: 4,5 años. Es reseñable destacar que la mayoría de los donantes se encuentran en el grado II (34%) y grado III (33%). De forma similar, la supervivencia a 5 años por cada grupo fue la siguiente: I: 81,7%, II: 80,2%, III: 74,6%, IV: 65,2% V: 62,3% (Schold JD et al, 2005).

### **1.3.4. Nomograma de predicción de la función retrasada del injerto (delayed graft function nomogram):**

Cuando hablamos de la función retrasada del injerto (DGF) nos referimos a la necesidad de comenzar el proceso de diálisis en el receptor en la primera semana postrasplante. La DGF favorece la aparición de rechazo agudo del trasplante, y ha aumentado su incidencia en los últimos años debido al uso de órganos procedentes de donantes que presentaban ECD. Irish et al desarrollaron un índice que valora la posibilidad de desarrollar DGF valorando una serie de factores asociados al donante y al receptor pretrasplante. Las variables asociadas al receptor son la edad, la raza, la diabetes, el haber recibido un trasplante previo, una transfusión o haber estado en diálisis. En cuanto a las variables asociadas al donante tenemos el sexo, edad, HTA, tiempo de isquemia fría la creatinina sérica terminal, causa principal de muerte y donante sin

latido. De estas variables, la edad del donante, el tiempo de isquemia fría y el valor de la creatinina sérica del donante son las que más valor tienen.

Las puntuaciones que se asocian a cada variable son las siguientes:

Incompatibilidad HLA: de 0 a 10 puntos, 3 incompatibilidades equivalen a 5 puntos y 6 a 10 puntos.

La edad del donante va en rango desde los 13 años hasta los 93, con una variabilidad de 0 puntos (13 años) a 35 puntos (93 años), aumentando aproximadamente 4 puntos por cada decenio de edad.

La creatinina sérica del donante se evalúa de 0 a 20 puntos, siendo un valor de 2 mg/dL de creatinina puntuado con 10, y un valor  $\geq 4$  tiene asignada la máxima puntuación.

El tiempo de isquemia fría aumenta un punto por cada hora que transcurre.

El haber recibido una transfusión pretrasplante: 4 puntos o una causa de muerte cerebrovascular o cardíaca: 4 puntos. La muerte del donante por anoxia: 5 puntos y la presencia de diabetes en el receptor: 5 puntos. Que el receptor sea un hombre o que el donante presentase HTA se evalúa cada una de ellas con 7 puntos. El hecho de que el receptor haya recibido un trasplante previo tiene una valoración de 10 puntos. Un donante con el corazón en asistolia tiene una valoración de 29 puntos.

El hecho de que la raza del receptor sea la afroamericana/negra y haya recibido diálisis pretrasplante tiene la máxima puntuación con 46 puntos, en cambio un paciente de otra raza que haya recibido diálisis se añaden 38 puntos. Si el paciente es de raza negra y no ha sido dializado la puntuación es de 44 puntos, por el contrario, un paciente de otra raza sin dializar se le asigna una puntuación de 18.

Una puntuación de 120 se asocia con un riesgo de DGF del 25%, y una puntuación de 145 tiene un riesgo del 50% (Irish WD, 2003). Este nomograma fue modificado posteriormente para adaptarse a la práctica más reciente del trasplante, con donantes más mayores y con la inmunosupresión que está actualmente en uso. Los autores desarrollaron una página web (<http://www.transplantcalculator.com/DGF>) donde, introduciendo los datos solicitados, se puede predecir el riesgo de DGF con una capacidad de discriminación del 70,4% (Irish WD, 2010). Este modelo fue validado en nuestro medio, demostrando una capacidad de discriminación del riesgo de DGF de 0.710 (95% CI 0.653-0.767,  $p < 0.001$ ), con también buena calibración (Rodrigo E, 2012).

### 1.3.5. KDRI (kidney donor risk index) y KDPI (kidney donor profile index):

El KDRI es un índice que mide el riesgo asociado a los distintos factores tanto del donante como del trasplante que influyen en el fallo posterior del injerto. La principal ventaja de este índice es que ofrece una información unificada y continua, no categorizada de la combinación donante/trasplante y permite estimar el riesgo de pérdida del injerto renal comparado con el riesgo de pérdida del injerto renal de un donante sano de 40 años. Se incluyen todos los factores que influyen en la evolución posterior del trasplante renal. Los siguientes datos son los incluidos en el modelo final de KDRI:

PARÁMETRO	COCIENTE DE RIESGO
40 años de edad	1,013
Menor de 18 años	0,98
Mayor de 50 años	1,011
Raza afroamericana	1,20
Creatinina <1,5 mg/dl	1,25
Creatinina >1,5 mg/dl	0,81
Hipertenso	1,13
Diabético	1,14
Muerte por ACV	1,09
Aumento cada 10 cm altura	0,96
Aumento de peso cada 5kg por encima de los 80 kilos:	0,98
Donación tras muerte cardiaca	1,14
Virus hepatitis C	1,27
Incompatibilidades HLA:	
0 incompatibilidades HLA-B	0,93
1 incompatibilidad HLA-B	0,94
0-1 incompatibilidades HLA-DR	0,88
2 incompatibilidades HLA-DR	1,08

Tiempo de isquemia fría por 1 hora:	1,005
Trasplante renal en bloque:	0,70
Trasplante renal dual:	0,86

El donante de referencia tiene un KDRI= 1.00 de valor. El resultado mínimo obtenido es de aproximadamente 0,5 y puede llegar a un valor de hasta 4,2 o incluso más. El KDRI sirve para medir la tasa de fracaso relativo del trasplante en comparación con el donante de referencia y se ha convertido en la actualidad en el índice que se utiliza en EE.UU. para estimar el riesgo asociado de pérdida del injerto renal para cada donante.

El porcentaje de riñones con ECD trasplantados a donantes aumenta a medida que aumenta el KDRI. Con KDRI menos de 1.0, prácticamente el 0% de los riñones presentan ECD, cuando el valor de KDRI está entre el 1,0 y el 1,2, el 2% de los riñones trasplantados presentan ECD. Los riñones con KDRI entre los valores 1,4 a 1,6, el 40% presentarán ECD, mientras que el 63% de los riñones trasplantados con KDRI 1,6 a 1,8 presentan ECD; por lo tanto, a mayor KDRI mayor es la posibilidad de recibir un trasplante renal que presente ECD (Rao PS, 2009).

El KDPI (kidney donor profile index) se calcula ordenando en porcentajes del KDRI los donantes obtenidos el año anterior, de tal manera que el donante con un KDPI del 80% sea el que tiene una posibilidad de pérdida del injerto mayor del 80% (un KDRI más elevado) que el conjunto de los donantes del año anterior. Tanto el KDRI y el KDPI se pueden calcular en la página web <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/>.

Por tanto, el KDPI lo que calcula es el riesgo de pérdida del riñón respecto al riñón denominado mediano. Podemos concluir entonces que cuanto mayor es el KDPI peor es la calidad del riñón y menor será su supervivencia esperada. Este método ha sido implantado en EEUU para asignar los riñones que presenten un KDPI <20%, es decir, los mejores riñones, a los receptores que poseen una mayor tasa de supervivencia (Pascual J, 2016) (Rao PS, 2009).

#### 1.3.6. **RRS (recipient risk score) o puntaje del riesgo del receptor:**

Este modelo calcula el riesgo de fallecimiento del receptor y de pérdida del injerto a partir de los datos del receptor. El objetivo es poder determinar cuáles serían los receptores con una mayor supervivencia esperada para poder colocarles los mejores órganos y así prolongar la expectativa de vida global de la población trasplantada a largo plazo. Los autores encontraron que la edad del receptor, la historia de diabetes mellitus, la historia de angina y el tiempo en diálisis eran los mayores determinantes del riesgo de la supervivencia del receptor tras el

trasplante renal. Así, lo que se pretende conseguir es que pacientes jóvenes o que presentan un buen estado de salud reciban un trasplante de características estándar, y que los riñones procedentes de donantes con ECD sean injertados en pacientes más mayores y con una menor esperanza de vida (Baskin-Bey ES, 2007).

### **1.3.7. Modelo de Molnar:**

Este estudio identificó qué factores de riesgo pretrasplante predecían la muerte del paciente con injerto funcionante y la pérdida del injerto renal en un grupo de trasplantados renales de Estados Unidos, desarrollando posteriormente una puntuación para predecir ambos riesgos a lo largo de los primeros 5 años postrasplante. En este estudio se incluyeron un total de 19.166 pacientes y se seleccionaron solo 15.125 receptores de un primer trasplante renal para el análisis de los factores de riesgo y para crear los modelos de predicción. Las características de los pacientes incluidos fueron: la edad media fue de  $50 \pm 13$  años, 61% eran hombres, 36% diabéticos, 48%, 28% y 15% eran blancos, hispanos y afroamericanos, respectivamente; y el tiempo promedio en diálisis fue de  $3,6 \pm 3,1$  años. Hubo 1.492 muertes (9,9%) y 1.647 pérdidas de injerto (10,9%) durante el período de seguimiento.

Los modelos de predicción fueron confirmados en el grupo de validación, que contó con 5.042 pacientes. En la publicación inicial, los modelos desarrollados por Molnar et al para discriminar los resultados de mortalidad fueron mejores que el puntaje EPTS (Estimated Posttransplant survival, basado en la edad del receptor, la presencia de diabetes, la duración de la diálisis y la presencia de trasplante de órgano sólido anterior) para predecir la mortalidad del receptor de trasplante renal y el puntaje de Kasiske (basado en la edad del donante, la presencia de hipertensión en el donante, la edad del receptor, raza, patologías previas...) para predecir el riesgo de pérdida del injerto renal. La puntuación se puede calcular a partir de las variables pretrasplante en la página web [www.TransplantScore.com](http://www.TransplantScore.com).

En el estudio de Molnar sólo utilizaron variables previas al trasplante, mientras que en el resto de los estudios previos se habían utilizado variables posteriores al trasplante. El estudio de Molnar se realizó siguiendo los datos de pacientes estadounidenses, por lo que se requiere una validación externa con otro grupo de población. Además, esta nueva herramienta de predicción utilizó exclusivamente datos de pacientes que se habían trasplantado en el siglo XXI, con la inmunosupresión y el resto de medicación (antihipertensiva, hipolipemiente, antimicrobiana, etc) que se viene utilizando en la actualidad en la mayoría de los centros, para predecir la tasa de éxito del injerto en los pacientes trasplantados y compararlo con la tasa de éxito utilizando las herramientas de los otros estudios.

El modelo de predicción de Molnar et al del riesgo de pérdida del injerto no se ha validado en población europea, por lo que nos propusimos validarlo en nuestra población de trasplantados renales para comprobar su utilidad en nuestro medio (Molnar MZ, 2017).

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

Validar el modelo de predicción de la pérdida del injerto renal desarrollado por Molnar et al en nuestra población de trasplantados renales.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Calcular el riesgo estimado de pérdida del injerto renal al año, tercer año y quinto años utilizando el modelo de Molnar et al.
- Analizar las variables relacionadas con la pérdida del injerto renal, incluyendo el riesgo estimado con el modelo de Molnar et al.
- Analizar la capacidad discriminativa del nuevo modelo para predecir el riesgo de pérdida del injerto renal.
- Comprobar la calibración del nuevo modelo.
- Analizar la capacidad del nuevo modelo para identificar los pacientes con mayor riesgo de pérdida del injerto renal al año, tercer año y quinto año con datos obtenido pretrasplante.

### 3. Material y métodos

#### 3.1. Selección de pacientes y definición y registro de variables

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los trasplantados renales realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el 1 de enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2015. Las variables demográficas, clínicas y analíticas se recogieron de la base de datos de trasplante renal del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Esta base de datos se alimenta prospectivamente con la información que se genera en los trasplantados renales en cada revisión en consulta o en cada ingreso. Los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento. Entre las variables recogidas se encuentran:

- Variables del receptor: edad, sexo, raza, causa de la insuficiencia renal crónica (IRC), tipo de tratamiento renal sustitutivo (TRS), duración del TRS, anticuerpos (Ac) anti-HLA en el momento del trasplante medidos como porcentaje de reactividad contra el panel, receptor de trasplante de órgano sólido no renal, diagnóstico previo de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, albúmina plasmática pretrasplante, hemoglobina (Hb) pretrasplante.

- Variables del donante: edad, sexo, diagnóstico previo de hipertensión arterial, donante con criterios expandidos.

- Variables del trasplante y de su evolución: número de trasplante, número de incompatibilidades HLA (A, B, DR), retraso en la función inicial del injerto (definida por la necesidad de diálisis en la primera semana), rechazo agudo en el primer mes.

Se definió muerte con injerto funcionante como el fallecimiento del paciente mientras el injerto renal mantenía función suficiente sin precisar inicio de tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. El cálculo del riesgo de pérdida del injerto se realizó introduciendo en la página web <http://www.transplantscore.com/> las variables pertinentes para calcular el riesgo de pérdida del injerto a 1, 3 y 5 años. Estas variables son la edad y raza del receptor, la causa de la enfermedad renal crónica, el diagnóstico previo de diabetes en el receptor y en el donante, el cumplimiento de criterios expandidos por el donante, la última hemoglobina del receptor, el tipo de seguro médico, el número de incompatibilidades HLA y los años que lleva el paciente en tratamiento sustitutivo renal antes del trasplante. El tipo de seguro médico se etiquetó como "otros", no "Medicare" ni "Medicaid".

#### 3.2. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se describieron como las frecuencias relativas. Se analizaron qué variables se asociaban con mayor riesgo de pérdida del injerto mediante comparación de medias mediante t de student para las variables continuas y mediante Chi-cuadrado para las variables categóricas. La capacidad de discriminación del cálculo del riesgo de pérdida del injerto al año, tercer año y

quinto años estimados mediante el nuevo modelo de Molnar con respecto al riesgo de pérdida del injerto real al año, tercer año y quinto años se analizó mediante el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic). Se analizó mediante regresión logística la relación entre el riesgo calculado de pérdida del injerto al año, tercer año y quinto año con el riesgo de pérdida del injerto al primer, tercer y quinto año, respectivamente. La calibración del modelo se valoró mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Se utilizaron modelos de regresión de Cox univariante para valorar la asociación entre los valores estimados mediante el modelo de Molnar del riesgo de pérdida del injerto y la pérdida del injerto efectiva. Se elaboraron gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier y se realizaron análisis de regresión de Cox para valorar la capacidad de los terciles de riesgo de pérdida del injerto estimados para discriminar los pacientes con un mayor riesgo de pérdida del injerto dentro del grupo estudiado. Los valores de p menores del 5% definieron la significación estadística. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

#### 4. RESULTADOS

Desde el 1 de enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2015 se realizaron en el HUMV 694 trasplantes renales. Se excluyeron 44 trasplantes que habían sufrido pérdida de injerto por trombosis arterial o venosa (34) o por no función primaria del injerto (10). De los 650 pacientes restantes que se incluyeron en el estudio, durante el tiempo de seguimiento del trasplante fallecieron 82 pacientes (12,6%) y 160 (24,6%) perdieron el injerto renal. Al primero, tercero y quinto años habían perdido la función del injerto, excluyendo el fallecimiento, 52 (9,2%), 77 (13,6%) y 102 (18,0%) pacientes, respectivamente. El tiempo medio de seguimiento fue de  $6,6 \pm 4,6$  años.

Las principales características de los receptores, los donantes y los trasplantes están reflejadas en la **tabla 1** en función de si el paciente había perdido el injerto o no (excluyendo el fallecimiento) durante el periodo de seguimiento del trasplante.

Los valores medios del riesgo de pérdida de injerto estimados, excluyendo los pacientes fallecidos, fueron  $6,9\% \pm 3,0\%$  a 1 año,  $13,5\% \pm 5,8\%$  a 3 años y  $18,0\% \pm 7,1\%$  a 5 años. El área bajo la curva ROC para predecir la pérdida del injerto al 1º año a partir del riesgo estimado de pérdida del injerto al 1º año fue 0,515, 95%CI 0,430-0,600,  $p = 0,720$  (**figura 1**). El área bajo la curva ROC para predecir la pérdida del injerto al 3º año a partir del riesgo estimado de pérdida del injerto al 3º año fue 0,532, 95%CI 0,462-0,602,  $p = 0,368$  (**figura 2**). El área bajo la curva ROC para predecir la pérdida del injerto al 5º año a partir del riesgo estimado de pérdida del injerto al 5º año fue 0,540, 95%CI 0,477-0,603,  $p = 0,204$  (**figura 3**).

Limitando el análisis exclusivamente a los 452 (69,5%) receptores de un primer trasplante renal, la capacidad discriminativa mejoraba: El área bajo la curva ROC para predecir la pérdida del injerto al 1º año a partir del riesgo estimado de pérdida del injerto al 1º año fue 0,573, 95%CI 0,455-0,690,  $p = 0,197$ . El área bajo la curva ROC para predecir la pérdida del injerto al 3º año a partir del riesgo estimado de pérdida del injerto al 3º año fue 0,590, 95%CI 0,500-0,680,  $p = 0,047$ . El área bajo la curva ROC para predecir la pérdida del injerto al 5º año a partir del riesgo estimado de pérdida del injerto al 5º año fue 0,582, 95%CI 0,504-0,661,  $p = 0,033$  (**figura 4**).

En el conjunto de pacientes trasplantados, el análisis de regresión logística halló una relación significativa entre el riesgo estimado de pérdida del injerto al 1º año y el riesgo real (OR 1.381, 95%CI 1,321-1,444,  $p < 0,001$ ), con una prueba de Hosmer-Lemeshow significativa ( $p < 0,001$ ) que indica que el nuevo modelo no está bien calibrado. Los hallazgos fueron similares para la estimación del riesgo de pérdida al tercer año (OR 1,136, 95%CI 1,116-1,158,  $p < 0,001$ ; test de

Hosmer-Lemeshow  $p < 0,001$ ) y al 5º año (OR 1,078, 95%CI 1,066-1,091,  $p < 0,001$ ; test de Hosmer-Lemeshow  $p < 0,001$ ).

Mediante análisis de regresión de Cox se valoró la relación entre el valor de riesgo de pérdida del injerto estimado mediante el modelo de Molnar et al. Los valores estimados al año (HR 1,048, 95%CI 1,000-1,098,  $p = 0.051$ ) y al 5º año (HR 1,020, 95%CI 1,000-1,041,  $p = 0.051$ ) no se relacionaron con el riesgo de pérdida del injerto renal, mientras que el valor estimado para el tercer año sí se relacionó de forma significativa (HR 1,027, 95%CI 1,004-1,051,  $p = 0.023$ ). Otras variables que se relacionaron de forma significativa con un mayor riesgo de pérdida del injerto mediante análisis univariante están reflejadas en la **tabla 2** y en las gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier (**figuras 5, 6, 7**). Tras ajustar por las variables isquemia fría, función retrasada del injerto y rechazo al primer mes el riesgo estimado al 3º año no se relacionó con el riesgo real de pérdida del injerto renal de forma significativa (HR 1,022, 95%CI 1,000-1,045,  $p = 0.051$ ). Sin incluir las variables que aparecen tras el trasplante, como el rechazo y la función retrasada del injerto, e incluyendo sólo la isquemia fría, el valor de riesgo al 3º año calculado en el momento pretrasplante según el modelo de Molnar, sí permitía predecir el riesgo de pérdida del injerto a largo plazo (HR 1,026, 95%CI 1,002-1,050,  $p = 0.030$ ).

Limitando el análisis de regresión de Cox a solo los primeros trasplantes, la relación era significativa: Los valores estimados al año (HR 1,065, 95%CI 1,011-1,123,  $p = 0.018$ ), al tercer año (HR 1,036, 95%CI 1,010-1,062,  $p = 0.006$ ) y al 5º año (HR 1,028, 95%CI 1,004-1,052,  $p = 0.019$ ) se relacionaron de forma significativa con el riesgo de pérdida del injerto renal. Tras ajustar por la isquemia fría, el riesgo estimado al 3º año se relacionaba de forma significativa con el riesgo de pérdida del injerto (HR 1,034, 95%CI 1,009-1,061,  $p = 0.009$ ), pero no tras ajustar por las variables postrasplante como rechazo y la función retrasada del injerto.

Por último, se elaboraron gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier (log-rank  $p = 0,046$ ) y se realizaron regresión de Cox para valorar la capacidad de los terciles del riesgo de pérdida del injerto estimados al 3º año para discriminar los pacientes con un mayor riesgo de pérdida del injerto. Con respecto al tercil inferior, cada tercil se asociaba a un mayor riesgo de pérdida de injerto de forma significativa (HR 1,243, 95%CI 1,026-1,507,  $p = 0,027$ ). Comparado con los dos terciles inferiores, el tercer tercil permitía identificar un grupo de pacientes con mayor riesgo de pérdida del injerto antes del trasplante renal (HR 1,484, 95%CI 1,083-2,034,  $p = 0,014$ ) (**figura 8**). A los 10 años funcionaban el 70,6% de los injertos de los terciles inferiores y el 60,6% de los del tercil superior.

## 5. DISCUSIÓN

Al utilizar el modelo de predicción del riesgo de pérdida del injerto renal (excluyendo el fallecimiento del receptor) desarrollado por Molnar et al en nuestra población encontramos que el riesgo medio estimado de pérdida del injerto era de un 7% al 1º año, un 14% al 3º año y un 18% al 5º año. Estos valores medios estimados fueron similares a los valores de pérdida que habían ocurrido en realidad en nuestra población: 9% el primer año, 14% el tercer año y 18% al 5º año. En el estudio original de Molnar, la mediana de probabilidad de pérdida del injerto al 5º año (censurando por muerte) fue de 13,8%. Este dato sugiere que la población del estudio original donde se desarrolló el modelo tenía un menor riesgo de pérdida del injerto y que deberíamos esperar que el modelo infraestimara el riesgo al aplicarse a nuestra población. De hecho, esto podría ser así porque incluimos en el análisis a todos los pacientes trasplantados renales, incluyendo un porcentaje de retrasplantes del 30%. El porcentaje de pérdida de injerto en los primeros trasplantes de nuestra población fue de un 15%, similar a la población de Molnar et al.

En nuestra población de estudio, las variables pretrasplante que se relacionaron significativamente con un mayor riesgo de pérdida del injerto censurando por muerte en el estudio univariante fueron los criterios expandido de donante y la isquemia fría. Otras variables como el número de incompatibilidades de los antígenos HLA y la presencia de anticuerpos anti-HLA pretrasplante no fueron significativas. La presencia de criterios expandidos en el donante es un factor de riesgo reconocido de peor evolución de los injertos desde su descripción inicial. (Metzger RA, 2003). El riesgo inicialmente reportado fue de un 70% mayor, similar al que presenta nuestra población (HR 1,589). El propio modelo de Molnar incluye la presencia de criterios expandidos en el donante como una variable asociada a mayor riesgo de pérdida del injerto (Molnar MZ, 2017).

El otro factor pretrasplante potencialmente modificable que influye en el riesgo de pérdida del injerto en nuestra población fue la isquemia fría. La isquemia fría es un factor de riesgo bien reconocido de función retrasada del injerto y de pérdida del injerto posterior. De hecho, el riesgo de función retrasada del injerto se incrementa de forma lineal por cada hora que aumenta la isquemia fría (Irish WD, 2010).

Las dos variables postrasplante que se relacionan de forma significativa con una mala evolución del injerto fueron la función retrasada del injerto y el rechazo agudo. En un metanálisis que incluyó 33 estudios con miles de pacientes, se demostró que la aparición de la función retrasada del injerto contribuye a un aumento del 41% en el riesgo de pérdida de los injertos y a una peor función renal de los mismos (Yarlagadda SG, 2009). En nuestro análisis, los pacientes con dicha

función retrasada del injerto tenían un riesgo de más del doble de perder el injerto. Por otra parte, es conocido que los pacientes que desarrollan rechazo agudo tienen un mayor riesgo de pérdida del injerto que se ve mediado, más que por la aparición del mismo rechazo, que habitualmente responde al tratamiento inicial, por que indica que se ha activado la respuesta aloinmune. El rechazo agudo celular se relaciona con una mayor aparición de anticuerpos postrasplante específicos contra el donante, con una peor histología a largo plazo y con más rechazo mediado por anticuerpos que llevará a que se pierda el trasplante a largo plazo (El Ters M, 2013).

En nuestro estudio, la capacidad de discriminación del modelo de Molnar a 1, 3 y 5 años fue insuficiente para considerarlo útil. Las áreas bajo la curva ROC oscilaron entre 0,52 y 0,54, lo que indica su baja capacidad predictiva. Restringiendo el análisis a solo los primeros trasplantes, la capacidad de discriminación mejoraba ligeramente. Aun así, aunque el área bajo la curva ROC era significativa, los valores eran muy bajos (0,57-0,58) como para demostrar la utilidad del modelo. En general se dice que un modelo o prueba puede tener utilidad en la práctica cuando los valores son por encima de 0,7. En la descripción original del modelo de Molnar, el área bajo la curva ROC fue de 0,63 para el riesgo de pérdida del injerto (Molnar MZ, 2017).

Junto con la capacidad de discriminación, a la hora de validar un modelo de predicción es importante saber si está bien calibrado. El análisis de Hosmer-Lemeshow demostró que el cálculo del riesgo anual de pérdida del injerto con el modelo de Molnar no estaba bien calibrado para nuestra población de trasplantados renales. La calibración intenta estimar si cada decil de mayor riesgo estimado se corresponde a un mayor riesgo de pérdida real de forma proporcional y progresiva. La ausencia de una buena capacidad de discriminación y de una adecuada calibración hacen que el modelo de Molnar de predicción del riesgo de pérdida del injerto no se pueda aplicar en nuestra población de trasplantados renales.

Analizado tanto como variable continua como categorizada por terciles de riesgo estimado, el modelo de predicción sí se relacionaba significativamente con una mayor tasa real de pérdida de los injertos renales. El hecho de que la relación sea significativa no quiere decir que tenga mucha utilidad clínica. De hecho, el segundo tercil solo tenía un riesgo de pérdida de injerto un 24% mayor (HR 1,243) y el tercer tercil solo un 48% mayor (HR 1,484). Tras el ajuste por otras variables el modelo mantenía la significación estadística, pero con una capacidad predictiva muy pobre.

Para concluir, el modelo de predicción del riesgo de pérdida del injerto renal desarrollado por Molnar et al no presenta una buena capacidad de discriminación ni está bien calibrado para ser utilizado en nuestra población de trasplantados renales. Aunque sí se relaciona estadísticamente con un mayor riesgo de pérdida del injerto y el tercil superior permite

identificar una población de mayor riesgo, su cálculo no es claramente mejor que utilizando la información aportada por las variables individuales que están incluidas en el modelo.

## **6. CONCLUSIONES**

El índice pronóstico de Molnar ofrece la posibilidad de poder calcular el riesgo de pérdida del injerto al primer, tercer y quinto año del trasplante, pero este modelo no presenta una buena capacidad de discriminación ni tiene una buena calibración como para poder ser utilizado en nuestra población.

**Tabla 1. Características de los receptores, donantes y del trasplante**

	Pérdida del injerto (n = 160)	Injerto funcionante (n = 408)	p
Edad receptor (años)	49 ± 14	50 ± 12	0,754
Sexo receptor (varón)	71,9%	65,7%	0,157
Raza (caucásica)	97,5%	97,3%	0,473
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 ± 4,5	26,8 ± 12,3	0,264
Causa de IRC			0,142
• Diabética	12,5%	15,4%	
• Vascular	13,1%	12,3%	
• Glomerulonefritis	36,3%	36,5%	
• Poliquistosis	6,3%	11,8%	
• Otras	31,8%	24,0%	
Tipo de TRS			0,086
• Hemodiálisis	70,6%	61,5%	
• Diálisis peritoneal	19,4%	21,3%	
• Prediálisis	3,1%	8,1%	
• Trasplante	6,9%	9,1%	
Duración TRS (años)	4,7 ± 6,5	4,9 ± 6,9	0,769
Trasplante segundo o mayor	33,1%	29,9%	0,454
Ac anti-HLA	4 ± 13	6 ± 18	0,223
Trasplante no renal	8,1%	11,3%	0,155
Diabetes receptor	19,4%	22,8%	0,194
Cardiopatía isquémica	6,9%	7,8%	0,260
Arteriopatía periférica	6,3%	6,4%	0,279
Albúmina (g/dl)	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,4	0,867
Hb (g/dl)	11,7 ± 1,9	11,9 ± 1,6	0,140
Edad donante	49 ± 18	50 ± 15	0,691
Sexo donante (varón)	50,3%	59,8%	0,040
Hipertensión donante	27,5%	24,8%	0,194
Donante criterios expandidos	43,8%	35,8%	0,079

Incompatibilidades	3,7 ± 1,1	3,9 ± 1,3	<b>0,035</b>
Isquemia fría (h)	19,7 ± 5,9	16,9 ± 7,5	<b>&lt;0,001</b>
Retraso función de injerto	38,8%	23,3%	<b>&lt;0,001</b>
Rechazo Agudo 1º año	25,6%	11,3%	<b>&lt;0,001</b>
Riesgo Calculado 1 año	7,4 ± 3,3	6,8 ± 2,9	<b>0,034</b>
Riesgo Calculado 3 años	14,5 ± 6,9	13,1 ± 5,3	<b>0,031</b>
Riesgo Calculado 5 años	19,0 ± 7,7	17,6 ± 6,9	<b>0,038</b>

**Tabla 2. Variables relacionadas de forma significativa con la pérdida del injerto mediante regresión de Cox univariante**

	HR	95% CI	p
Criterios expandidos de donante	1,589	1,159-2,181	0,004
Isquemia fría	1,038	1,013-1,064	0,003
Función retrasada del injerto	2,281	1,647-3,159	<0,001
Rechazo agudo primer mes	2,248	1,574-3,212	<0,001
Riesgo estimado al 1º año	1,048	1,000-1,098	0.051
Riesgo estimado al 3º año	1,027	1,004-1,051	0.023
Riesgo estimado al 5º año	1,020	1,000-1,041	0.051

Figura 1. Predicción del riesgo de pérdida del injerto a 1º año

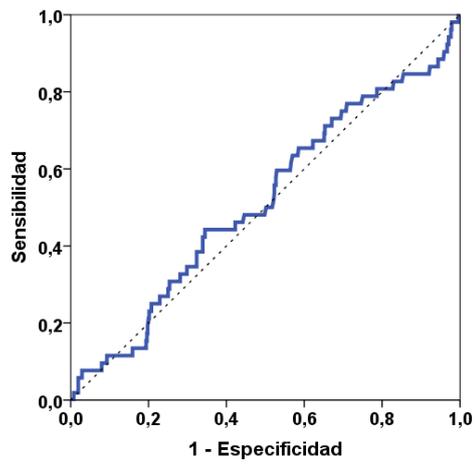


Figura 2. Predicción del riesgo de pérdida del injerto al 3º año

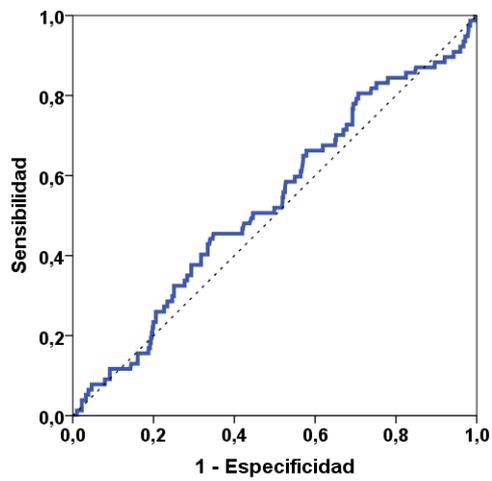
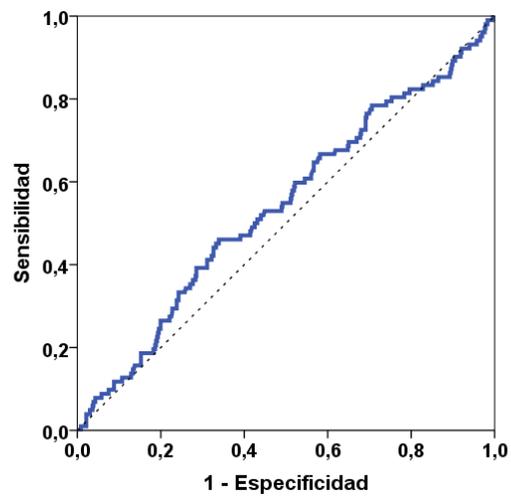
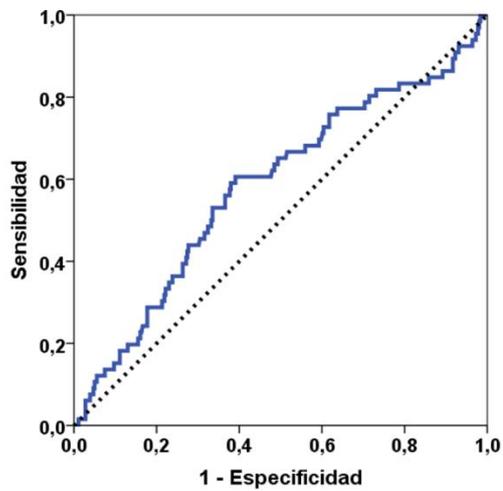


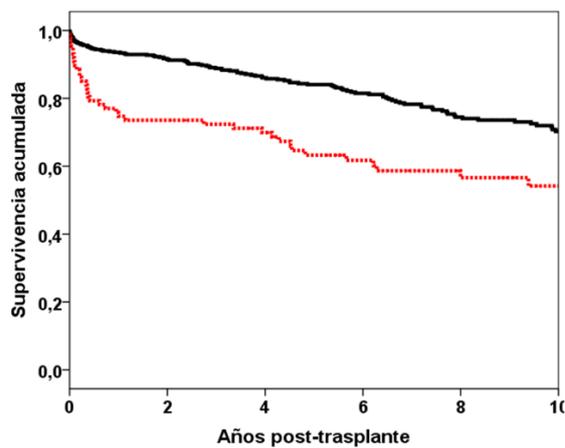
Figura 3. Predicción del riesgo de pérdida del injerto al 5º año



**Figura 4. Predicción del riesgo de pérdida del injerto al 5º año en los pacientes receptores de un primer trasplante renal**



**Figura 5. Gráfica de supervivencia del injerto renal de Kaplan-Meier según la aparición de rechazo el primer mes (línea roja discontinua) o no (línea negra continua). Log-Rank  $p < 0,001$**



**Figura 6. Gráfica de supervivencia del injerto renal de Kaplan-Meier según aparición de función retrasada del injerto (línea roja discontinua) o no (línea negra continua). Log-Rank  $p < 0,001$**

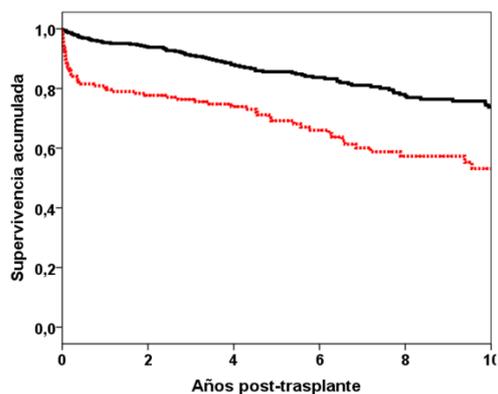


Figura 7. Gráfica de supervivencia del injerto renal de Kaplan-Meier si el donante es de criterios expandidos (línea roja discontinua) o no (línea negra continua). Log-Rank  $p = 0,004$

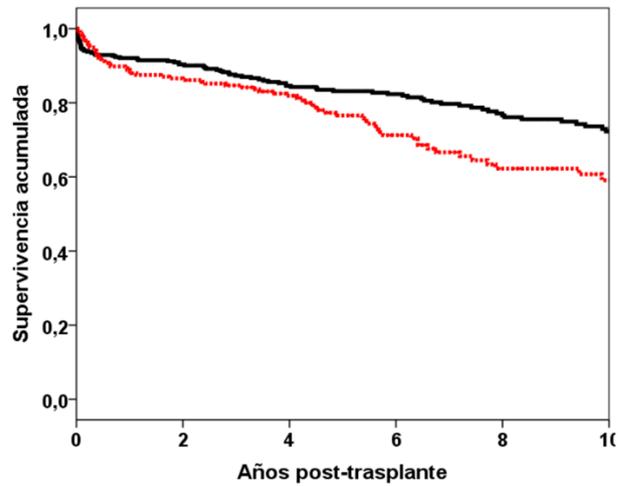
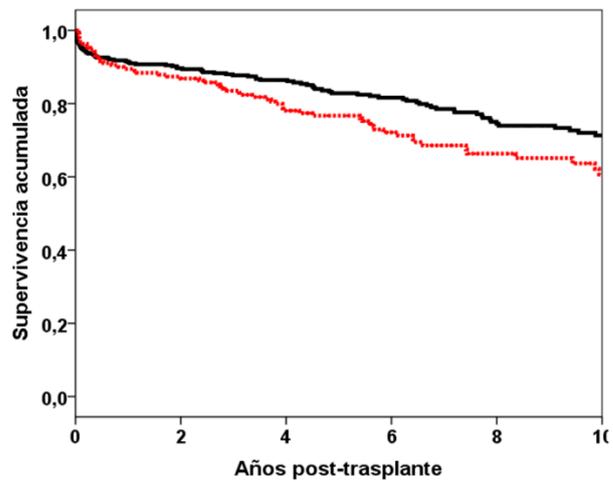


Figura 8. Gráfica de supervivencia del injerto renal de Kaplan-Meier comparando el tercil superior del valor del riesgo estimado al 3º año (línea roja discontinua) con los dos terciles inferiores (línea negra continua). Log-Rank  $p = 0,013$



## 7. Referencias

- Barba Abad J, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, et al. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal y su influencia en la supervivencia del injerto. *Actas Urol Esp.* 2010;34(3):266-273.
- Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. A recipient risk score for deceased donor renal allocation. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):284-293.
- Cecka JM, Gritsch HA. Why are nearly half of expanded criteria donor (ECD) kidneys not transplanted?. *Am J Transplant.* 2008;8(4):735-736
- Cecka JM, Terasaki PI. The UNOS scientific renal transplant registry. United Network for Organ Sharing. *Clin Transpl.* 1995;1-18.
- Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91(2):304-314
- Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Fourth edition, 2005. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, EE. UU
- Delves P.J. Sistema del antígeno leucocitario humano HLA. 2017
- El Ters M, Grande JP, Keddiss MT, et al. Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2334-2341
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant.* 2009;9(3):527-535
- Guerra R, Rodríguez A, Campistol JM. Enfermedades glomerulares y trasplante renal de donante vivo [Glomerular disease and living donor kidney transplantation]. *Arch Esp Urol.* 2005;58(6):547-551
- Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2279-2286
- Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2967-2974

J.M. Berián Polo y I. Pascual Piedrola. Edad del donante y su influencia en la supervivencia del injerto. *Actas Urol Esp.* 2010;34(8):719-725

Kahan BD, Hunsicker LG, et al. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med.* 1994;331(12):765-770

Kotanko P, Pusey CD, Levy JB. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Transplantation.* 1997;63(8):1045-1052

Martín P, Errasti P. Trasplante renal [Kidney transplant]. *An Sist Sanit Navar.* 2006;29 Suppl 2:79-91.

Melilli E., Bestard O., Cruzado J.M., Navarro Zorita I., Grinyó J.M., Martínez Castela A. Trasplante de riñones con criterios expandidos: manejo y resultados a largo plazo. 2011. Vol. 2. Num. 5. Páginas 1-139

Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114-125

Miranda B, Cañón J, Naya MT, Cuende N. Donación y trasplante renal en España, 1989-1999 [Donation and renal transplant in Spain, 1989-1999]. *Nefrologia.* 2000;20 Suppl 5:45-54.

Molnar MZ, Nguyen DV, Chen Y, et al. Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation.* 2017;101(6):1353-1364.

Moreso F, Hernández D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression?. *Nefrologia.* 2013;33(1):14-26

Mosquera Reboredo JM, Vázquez Martul E. Diagnostic criteria of antibody-mediated rejection in kidney transplants. *Nefrologia.* 2011;31(4):382-391

Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(6):715-721

Pascual J, Pérez-Sáez MJ. Kidney Donor Profile Index: Can it be extrapolated to our environment?. El Kidney Donor Profile Index: ¿se puede extrapolar a nuestro entorno?. *Nefrologia.* 2016;36(5):465-468

Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation.* 2009;88(2):231-236

Rodrigo E, Miñambres E, Ruiz JC, et al. Prediction of delayed graft function by means of a novel web-based calculator: a single-center experience. *Am J Transplant*. 2012;12(1):240-244

Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant*. 2005;5(4 Pt 1):757-765

Vella JP, Mangray M. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):331-341

Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1039-1047