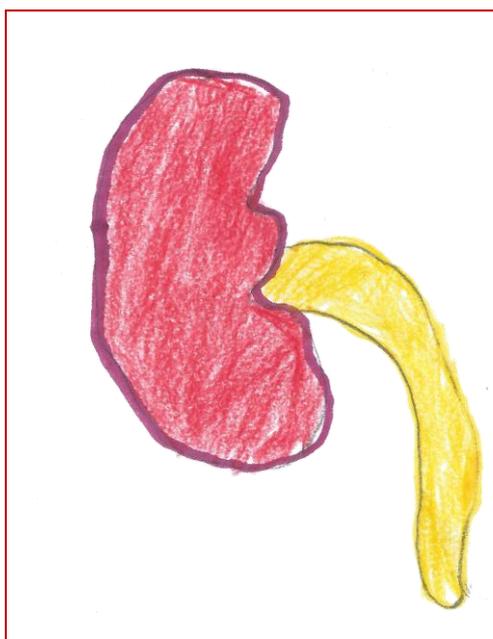




UNIVERSIDAD DE MALAGA

Facultad de Medicina



TESIS DOCTORAL

*FACTORES DE IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO
EN TRASPLANTE RENAL DE DONANTES
CON CRITERIOS EXPANDIDOS*

Verónica López Jiménez

Málaga, 2016



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Verónica López Jiménez

 <http://orcid.org/0000-0002-1793-7065>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA. Departamento de Medicina y Dermatología.

D. Domingo Hernández Marrero, Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Málaga y Director de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Nefrología de los Hospitales Universitarios Regional de Málaga y Virgen de la Victoria.

D. Miguel González-Molina Alcaide, Doctor en Medicina, Emérito de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Nefrología de los Hospitales Universitarios Regional de Málaga y Virgen de la Victoria.

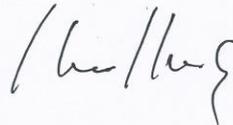
Certifican que:

El presente trabajo titulado "*FACTORES DE IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN TRASPLANTE RENAL DE DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS*", presentado por D^a Verónica López Jiménez, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones para ser defendido como TESIS DOCTORAL en la Universidad de Málaga

Y para que conste a efectos académicos, firmamos el presente certificado en Málaga, a 1 de Octubre del 2015.



Fdo.: D. Domingo Hernández Marrero



Fdo.: D. Miguel González-Molina Alcaide

Cuando mi vida haya terminado, tomen de mi cuerpo todo lo que a otros sirva, para continuar viviendo y tener una vida más plena.

Den mis ojos a alguien que jamás haya visto la aurora o la cara de un niño, o el amor en la cara de una mujer.

Denle mi corazón a alguien, cuyo propio corazón le ha causado interminables días de dolor.

Den mi sangre al adolescente que haya resultado mal herido en un accidente, de manera que con esa ayuda, pueda ver jugar a sus nietos algún día.

Den mis riñones a un enfermo, que hoy depende para sobrevivir de una maquina cada tantos días.

Tomen mis huesos, cada músculo, cada fibra y nervio de mi cuerpo y encuentren la manera de hacer que pueda caminar un niño impedido.

Si algo quedara para ser enterrado, que sean mis pecados, debilidades y todos mis perjuicios contra mis semejantes. Sólo entreguen mi alma a Dios.

Si hacen todo lo que les he pedido, viviré por siempre.

Anónimo

DEDICATORIA

- A mi padre, in memoriam, por la confianza que siempre depositó en mí.
- A mi madre, por su constante ayuda, por el esfuerzo que ha supuesto para ella acompañarme en mi trayectoria profesional sin ningún tipo de reparo.
- A mi hijo, por hacer de todos los días una aventura y comprender mis ausencias. Por ser un motivo inmenso de superación y crecimiento.
- A Juan, mi compañero, por su cariño y apoyo en tantos momentos de desánimo. Sin él no lo hubiese conseguido.
- A mis hermanos, por estar siempre ahí.
- A todos los donantes y sus familias, por vuestra gran generosidad.
- A los pacientes, por ser un ejemplo diario de lucha y esperanza.



Publicaciones y
Divulgación Científica

AGRADECIMIENTOS

- A Domingo Hernández Marrero, por aceptar dirigir y supervisar este trabajo de investigación, sin cuyo esfuerzo y valiosas sugerencias no hubiese sido posible.
- A Miguel González-Molina Alcaide, por sus consejos y enseñanzas durante toda mi trayectoria profesional.
- A Mercedes Cabello Díaz, por el gran interés y ayuda en la realización de esta tesis.
- A Pedro Ruiz Esteban, por su valiosa colaboración en la recogida de datos.
- A Mirian León, por las imágenes cedidas para la realización de este trabajo. A Isabel García González por tantos años de estudio sobre biopsias renales.
- A Miguel Ángel Frutos Sanz, por su apoyo moral y logístico.
- A mis compañeros nefrólogos, por acompañarme en este largo camino. Por su apoyo, consejos y motivación para seguir adelante.
- A la Coordinación de Trasplante de Málaga por tantos años de esfuerzo y trabajo bien hecho.
- A Isabel Peña y M^a Jesús de la Huerga, a todos los enfermeros y auxiliares de Nefrología, por su trabajo y entrega.
- A mis compañeros urólogos, inmunólogos, patólogos, radiólogos y anestesiistas, por su buen hacer durante tantos años.
- A mi familia y amigos.
- GRACIAS A TODOS.

ÍNDICE

Contenido

A. INTRODUCCIÓN	5
A.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	5
A.1.1. Definición.....	5
A.1.2. Tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal.....	7
A.1.3. Epidemiología.....	7
A.2. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN	11
A.3. TRASPLANTE RENAL	12
A.3.1. Inmunosupresión.....	14
A.3.2. Indicaciones del Trasplante renal.....	16
A.3.3. Contraindicaciones del Trasplante renal.....	17
A.3.4. Situación del Trasplante Renal en España.....	17
A.3.5. Características de los donantes.....	18
A.3.6. Lista de espera de trasplante renal.....	20
A.3.7. El donante renal con criterios expandidos.....	21
A.3.8. Biopsia pretrasplante.....	25
A.4. TRASPLANTE RENAL USANDO DONANTES DE EDAD AVANZADA	27
B. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS	29
B.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	29
B.2. HIPÓTESIS.....	29
C. OBJETIVOS	31
D. PACIENTES Y MÉTODOS	33
D.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	33
D.2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	33
D.3. INMUNOSUPRESIÓN Y OTROS TRATAMIENTOS.....	34
D.4. VARIABLES ANALIZADAS.....	37
D.4.1. Variables de los donantes.....	37
D.4.2. Variables de los receptores.....	37
D.5. DEFINICIÓN DE LAS DIVERSAS VARIABLES EVOLUTIVAS DEL TRASPLANTE RENAL.....	39
D.6. BIOPSIA DEL INJERTO: METODOLOGÍA Y EVALUACIÓN HISTOLÓGICA.....	41
D.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	43

D.8. PROTECCIÓN DE PACIENTES.....	44
E. RESULTADOS.....	45
E.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	45
E.1.1. Características de los donantes	45
E.1.2. Características de los receptores.	45
E.1.3. Datos basales del trasplante.	49
E.1.4. Tratamiento inmunosupresor.	51
E.1.5. Biopsias pretrasplante. Valoración histológica.	53
E.2. DATOS DE EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE.....	58
E.2.1. Función retrasada del injerto.	58
E.2.2. Complicaciones quirúrgicas.	60
E.2.3. Inmunosupresión.	60
E.2.4. Proteinuria.	66
E.2.5. Función renal.....	70
E.2.6. Rechazo agudo.	74
E.2.7. Hipertensión arterial.....	77
E.2.8. Diabetes mellitus postrasplante.	81
E.2.9. Dislipemia.	82
E.2.10. Anemia.....	85
E.2.11. Enfermedad cardiovascular.....	87
E.3. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL.....	88
E.3.1. Causas de pérdida del injerto renal.	88
E.3.2. Curvas de supervivencia del injerto renal.....	89
E.3.3 Factores de riesgo asociados a la pérdida del injerto.....	91
E.3.3.1 Supervivencia de los injertos y función retrasada.	91
E.3.3.2 Supervivencia de los injertos y hallazgos histológicos.	92
E.3.3.3. Supervivencia de los injertos e inmunosupresión.	94
E.3.3.4 Supervivencia de los injertos y rechazo agudo.	97
E.3.3.5 Supervivencia de los injertos y título de anticuerpos citotóxicos.	98
E.3.3.6 Supervivencia de los injertos y función renal.....	99
E.3.3.7 Supervivencia de los injertos y proteinuria.....	101
E.3.3.8 Impacto de la sinergia de la proteinuria de baja cuantía y la función renal sobre la supervivencia de los injertos.	103
E.3.3.9 Impacto del periodo (I: 1999-2004 vs II: 2005-2011) sobre la supervivencia de los injertos.....	109
E.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL.....	111
E.4.1 Supervivencia del injerto renal censurada. Análisis de Cox.	111
E.4.1.1 Análisis univariante.	111
E.4.1.2 Análisis multivariante.	116

E.4.2 Supervivencia del injerto renal no censurada. Análisis de Cox.	120
E.4.2.1 Análisis univariante.	120
E.4.2.2 Análisis multivariante.	125
E.5. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.	128
E.5.1. Causas de éxitus del paciente.	128
E.5.2. Curva de supervivencia del paciente.	129
E.5.3. Factores de riesgo asociados a la muerte del paciente.	130
E.5.3.1 Análisis univariante.	130
E.5.3.2 Análisis multivariante.	134
F. DISCUSIÓN	137
F.1. CAUSAS DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL.....	145
F.2. FACTORES DE IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL.....	146
F.2.1. Sinergia entre la función renal y la proteinuria al tercer mes.	147
F.2.2. Periodo del trasplante renal (I: años 1999-2004 versus II: años 2005-2011).	155
F.2.2.A. Inmunosupresión.	156
F.2.2.B. Riesgo inmunológico y Rechazo agudo.	159
F.2.2.C Riesgo Cardiovascular.....	162
F.3. OTROS FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.	169
F.3.1 FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO.....	169
F.3.2. PARÁMETROS HISTOLÓGICOS.....	171
F.3.3. COMPLICACIONES UROLÓGICAS.....	174
F.3.4. EDAD DE LOS DONANTES.	175
F.4. CAUSAS DE MUERTE DEL PACIENTE.	175
F.5. FACTORES DE IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.....	178
G. CONCLUSIONES.....	181
H. BIBLIOGRAFÍA.....	183
ANEXO.....	207

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis.

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

AT: atrofia tubular.

CDC: citotoxicidad dependiente del complemento.

CI: cardiopatía isquémica.

CMV: citomegalovirus.

CsA: ciclosporina.

DCE: donante con criterios expandidos.

DP: diálisis peritoneal.

DT: desviación típica.

ECV: enfermedad cardiovascular.

ERC: enfermedad renal crónica.

ERCT: enfermedad renal crónica terminal.

FG: filtrado glomerular.

FI: fibrosis intersticial.

FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular.

FRI: función retrasada del injerto.

GE: glomeruloesclerosis.

GN: glomerulonefritis.

Hb: hemoglobina.

HD: hemodiálisis.

HLA: antígenos leucocitarios humanos.

HR: hazard ratio.

HTA: hipertensión arterial.

IC: intervalo de confianza.

IECA: inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina.

Ig: inmunoglobulina.

IMC: índice de masa corporal.

INC: inhibidores de la calcineurina.

IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal.

IV: intravenoso.

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative.

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome.

LE: lista de espera.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

MMF: micofenolato mofetil.

mTOR: mammalian target of rapamicyn.

NCI: nefropatía crónica del injerto.

NTA: necrosis tubular aguda.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

PAS: ácido peryódico de Schiff.

PMP: por millón de población.

RA: rechazo agudo.

RIC: rango intercuartílico.

SRA: sistema renina angiotensina.

SRL: sirolimus.

Tac: tacrolimus.

TCE: traumatismo craneoencefálico.

TFG: tasa de filtrado glomerular.

TG: triglicéridos.

TIF: tiempo de isquemia fría.

TIR: tiempo de revascularización.

TMG: timoglobulina.

TR: trasplante renal.

TRC: trasplante renal de cadáver.

TRDCE: Trasplante renal de donante con criterios expandidos.

TSR: tratamiento sustitutivo renal.

UNOS: United Network for Organs Sharing.

vs: versus.

A.

INTRODUCCIÓN

El TR es el tratamiento sustitutivo de elección para los pacientes con ERC avanzada en términos de calidad de vida y supervivencia. Desafortunadamente, no todos los pacientes en diálisis son candidatos a un TR, ni existe una oferta suficientemente abundante para todos los pacientes en LE.

Por ello, la utilización de injertos renales de donantes expandidos podría paliar el desequilibrio entre la alta incidencia de ERC y la escasez de órganos disponibles en la actualidad.

A.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

A.1.1. DEFINICIÓN.

La ERC se define como aquellas alteraciones funcionales o estructurales mantenidas durante al menos 3 meses: disminución de la función renal, expresada por la TFG o por CCr estimado menor de 60 ml/min/1.73 m², o por un daño renal con o sin disminución de la TFG o un cociente albúmina/creatinina en orina mayor de 30 mg/g^[1] (Tabla 1).

TABLA 1: Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica^[2].

Clasificación por severidad				
Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73 m ²)	Términos relacionados	Clasificación por tratamiento
1	Daño renal con TFG normal o aumentado	≥ 90	Albuminuria, proteinuria, hematuria	T
2	Daño renal con TFG ligeramente disminuido	60-89	Albuminuria, proteinuria, hematuria	T
3	TFG moderadamente disminuido	30-59	IRC leve	T
4	TFG gravemente disminuido	15-29	IRC moderada	T
5	Fallo renal	< 15 o diálisis	IRCT	T, D

TFG: Tasa de filtrado glomerular IRC: Insuficiencia renal crónica T: Si receptor de trasplante renal. IRCT: insuficiencia renal crónica terminal. D: Diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal)

La ERC es una patología que afecta con más frecuencia a los pacientes ancianos, siendo 10 veces más frecuente en la población de más de 65 años.

En función de la TFG la ERC se clasifica en 5 estadios como se muestra en la tabla 2. El término IRCT o ERCT se utiliza, fundamentalmente, para referirse a situaciones en las que ya es necesario iniciar TSR. No es exactamente equivalente a fallo renal, porque puede haber situaciones con TFG inferior a 15 ml/min/1.73 m² en las que, sin embargo, no se estime o prevea el TSR.

Todos los pacientes con TR son clasificados como ERC, independientemente de la TFG y de la presencia o ausencia de daño renal. La justificación para ello se basa en el daño en los riñones nativos, en el presunto daño en el riñón trasplantado basado en las biopsias de protocolo, y por la necesidad para estos pacientes de atención médica toda la vida, a causa de las complicaciones de la ERC antes del trasplante y por el deterioro crónico del injerto.

TABLA 2: Clasificación de la enfermedad renal crónica (KDIGO)^[1].

Anomalías estructurales o funcionales de los riñones ≥ 3 meses, manifestadas por:

1. Daño renal, con o sin disminución del TFG, definido por:

- **Alteraciones histológicas**
- **Marcadores de daño renal:**
 - Alteraciones urinarias (proteinuria)**
 - Alteraciones en la sangre (síndromes tubulares renales)**
 - Alteraciones en los estudios de imágenes**
- **Trasplante renal**

2. TFG ≤ 60 ml/min/1.73 m², con o sin daño renal

TFG: Tasa de filtrado glomerular

A.1.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL.

En el tratamiento sustitutivo de la ERCT existen varias posibilidades terapéuticas: la HD, la DP y el TR.

En la Figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes incidentes en cada una de las técnicas en España en el año 2013 (HD, DP y TR anticipado), por comunidades autónomas (CCAA).

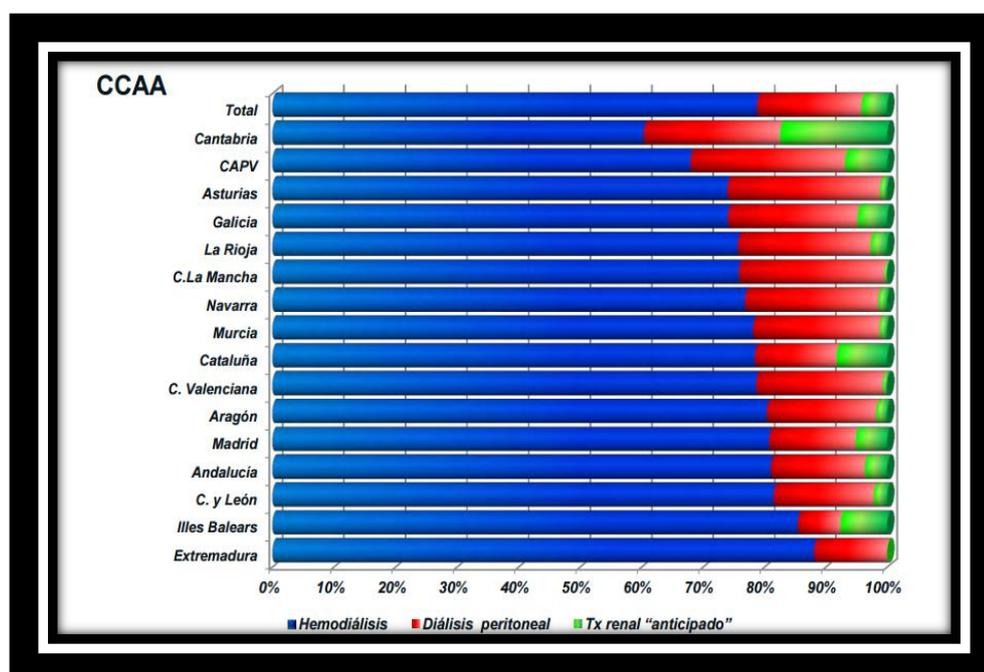


FIGURA 1: Tratamiento de la ERCT en España en el año 2013 (pacientes incidentes) por CCAA^[3].

A.1.3. EPIDEMIOLOGÍA.

Las enfermedades renales constituyen un importante problema de salud pública a nivel mundial, no sólo por las altas tasas de nuevos casos cada año, sino porque un alto porcentaje de las misma sigue un curso inexorable hacia la cronicidad y la pérdida

progresiva de la capacidad funcional, independientemente de su etiología. Como consecuencia de este patrón evolutivo, estas patologías tienen un alto impacto social y económico, relacionado con la incapacidad del individuo como ser social productivo así como también por el alto costo de las terapias de sustitución de la función renal^[4].

En el año 2013 en España la incidencia de la ERCT fue de 124,2 pacientes pmp y esta incidencia ascendió en los mayores de 15 años a 145,3 pacientes pmp^[3] (Figura 2).

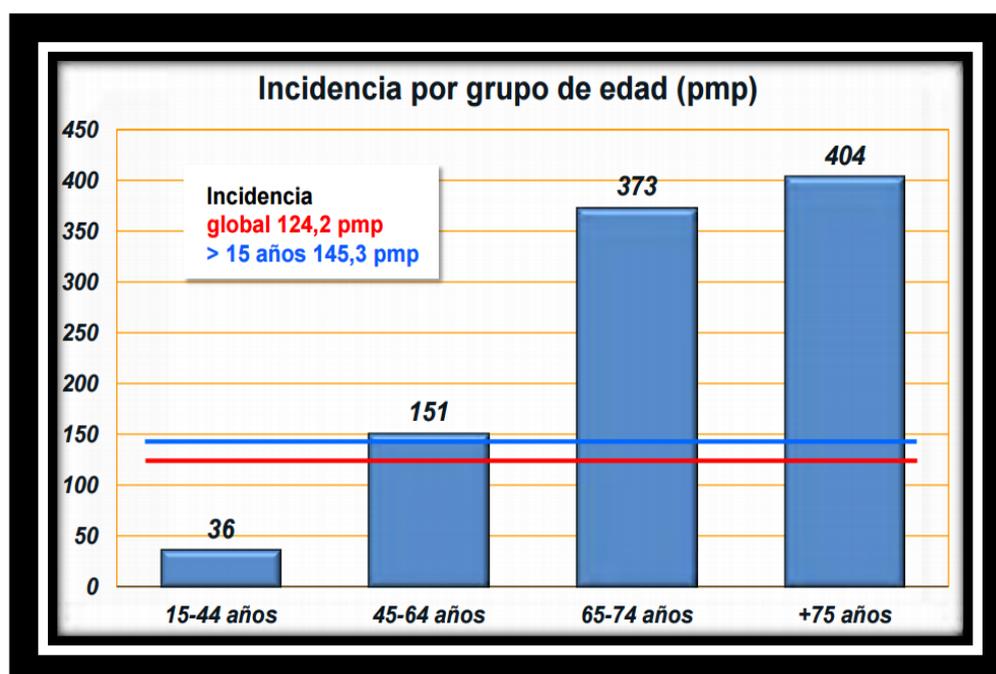


FIGURA 2: Incidencia de la ERC en España por grupos de edad^[3].

Esta incidencia global se mantiene relativamente estable en los últimos años (126 pmp en el año 2005, 124 pmp en 2013), si bien, afecta cada vez más a personas mayores. Así, en el año 2005 la incidencia en mayores de 75 años fue de 394 pmp mientras que en el año 2013 fue de 404 pmp.

Esta mayor incidencia en personas de edad avanzada se debe a que las principales causas de ERCT residen en trastornos con alta prevalencia como la HTA, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular y además, se relaciona con el envejecimiento. En la Figura 3 se puede ver como en el anciano las causas más frecuentes de inicio de TRS son las enfermedades vasculares renales y la etiología desconocida.

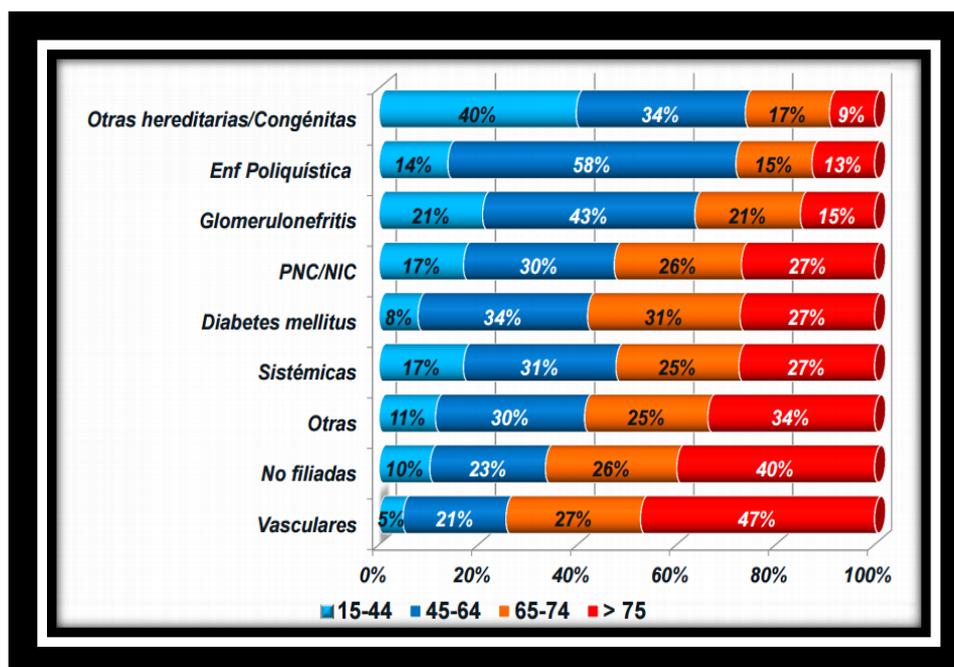


FIGURA 3: Etiología de la enfermedad renal crónica terminal en función de la edad^[3].

Esta incidencia no es igual en todas las CCAA (Figura 4). La mayor incidencia en el 2013 se dio en Ceuta y en las Islas Baleares con 180 pmp y 151 pmp respectivamente.

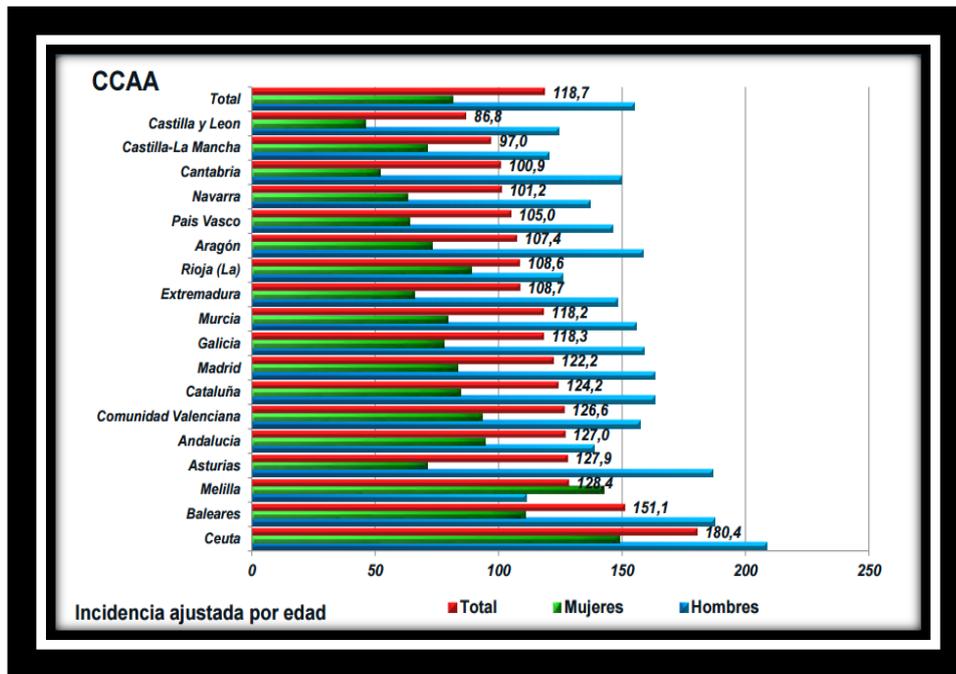


FIGURA 4: Incidencia de la enfermedad renal crónica terminal por CCIA en 2013^[3].

También se observa bastante disparidad entre los diferentes países (Figura 5), estando España por encima de países de nuestro entorno como Noruega, Suiza o Reino Unido y muy por debajo de países como Grecia y Portugal.

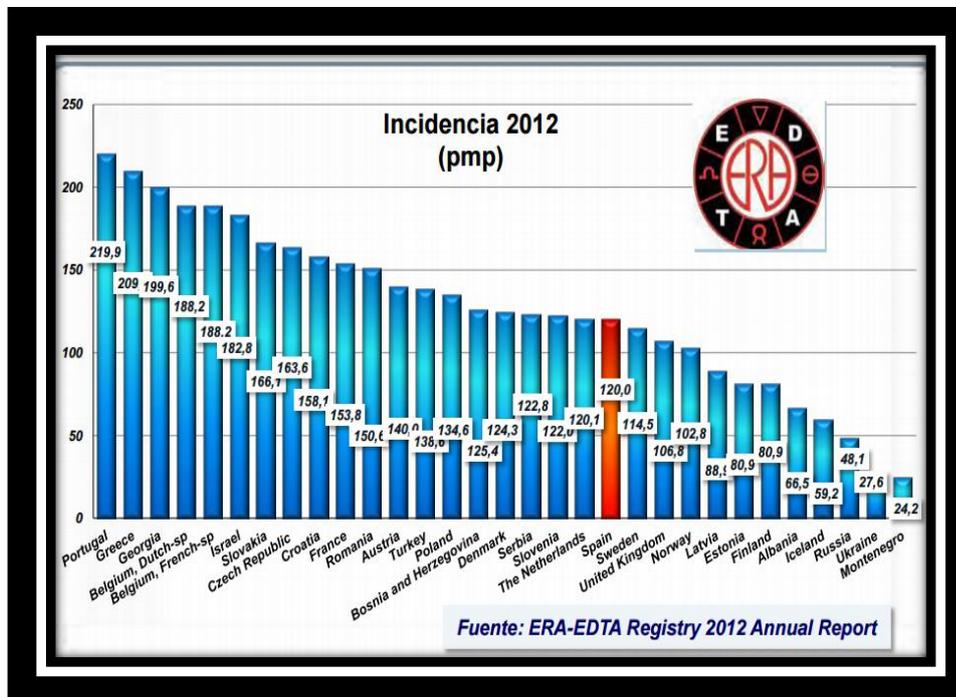


FIGURA 5: Incidencia de la enfermedad renal crónica terminal en los diferentes países^[3].

A.2. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN.

El envejecimiento de la población es un hecho en países europeos y occidentales, observándose tanto en pacientes que inician TRS^[5] como en la evolución de la edad límite para la donación^[6].

Desde el establecimiento de programas de terapia de reemplazo renal en la década de los sesenta para la gestión de la etapa final de la enfermedad renal^[7] se ha observado un incremento cada vez mayor de pacientes de edad avanzada en esta modalidad de tratamiento. En los inicios del TRS con HD, no se incluían a pacientes de más de 60 años por diversos motivos: la poca experiencia con las técnicas de depuración extrarenal, el alto índice de comorbilidad en estos pacientes y la escasez de recursos técnicos y económicos^{[8][9]}. Si bien, el aumento de la esperanza de vida en la población general y la ampliación de los programas de tratamiento sustitutivo de la ERC ha determinado un aumento en la edad de los pacientes tratados^[10], de forma que en España en la actualidad, la mayoría de los pacientes incidentes en diálisis se encuentran en edad geriátrica.

La mortalidad de las personas en diálisis es de 3 a 4 veces mayor que la correspondiente a la población general para cada grupo de edad. La mayor morbimortalidad de las personas mayores en diálisis con respecto a los pacientes de menor edad, proviene fundamentalmente de la mayor comorbilidad, sobre todo la cardiovascular^{[11][12]}. Si bien esta mortalidad es menor para el mismo rango de edad en los pacientes que reciben un TR que en aquellos que permanecen en diálisis^{[13][14]}. En la Figura 6 se muestra cómo la mortalidad en pacientes en tratamiento dialítico (HD y DP) en España en el año 2013 fue mayor que en los que recibieron un TR, y este aumento se acentuó más en los mayores de 65 años.

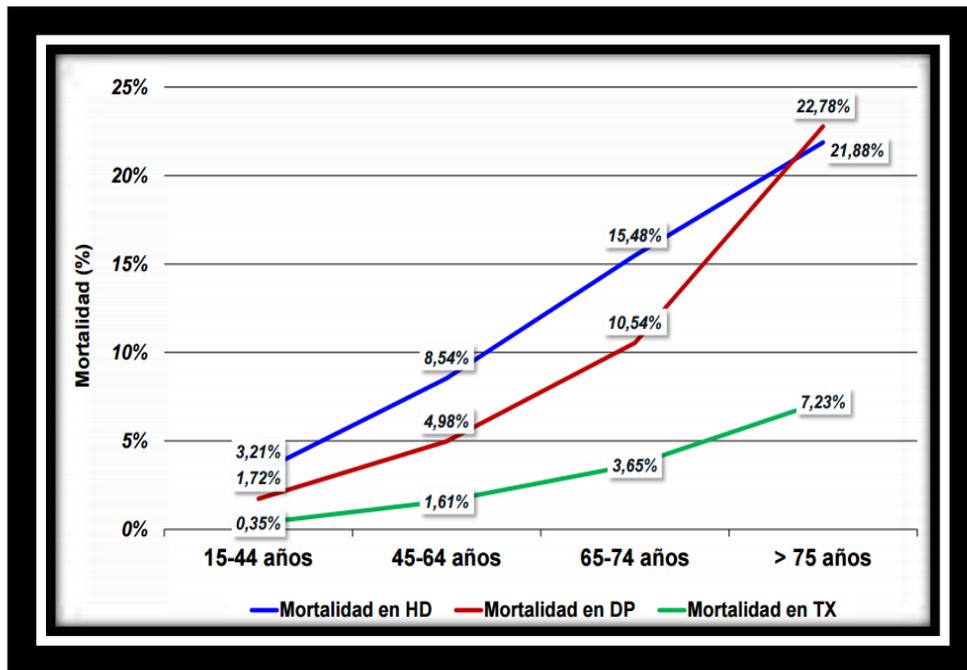


FIGURA 6: Mortalidad según la modalidad de TRS por rangos de edad en España en el 2013^[3].

A.3. TRASPLANTE RENAL.

El primer trasplante que se describe en humanos tuvo lugar en 1933. Fue realizado por Voronoy, que colocó el riñón de un cadáver en el muslo de un paciente que presentaba un fracaso renal agudo. El riñón llegó a emitir una pequeña cantidad de orina, pero el paciente falleció a los 4 días. Dos décadas después tuvo lugar en París el primer TR de donante vivo relacionado. Aunque la cirugía fue exitosa, a las 3 semanas rechazó el órgano y el paciente falleció. Dos años después, el 23 de Diciembre de 1954, Joseph Murray realizó en Boston el primer TR entre hermanos gemelos univitelinos (Figura 7). Fue un éxito y el paciente vivió 8 años después del TR. Murray recibió el premio Nobel de Medicina en 1990 por su trabajo de trasplantes de órganos (Figura 8).

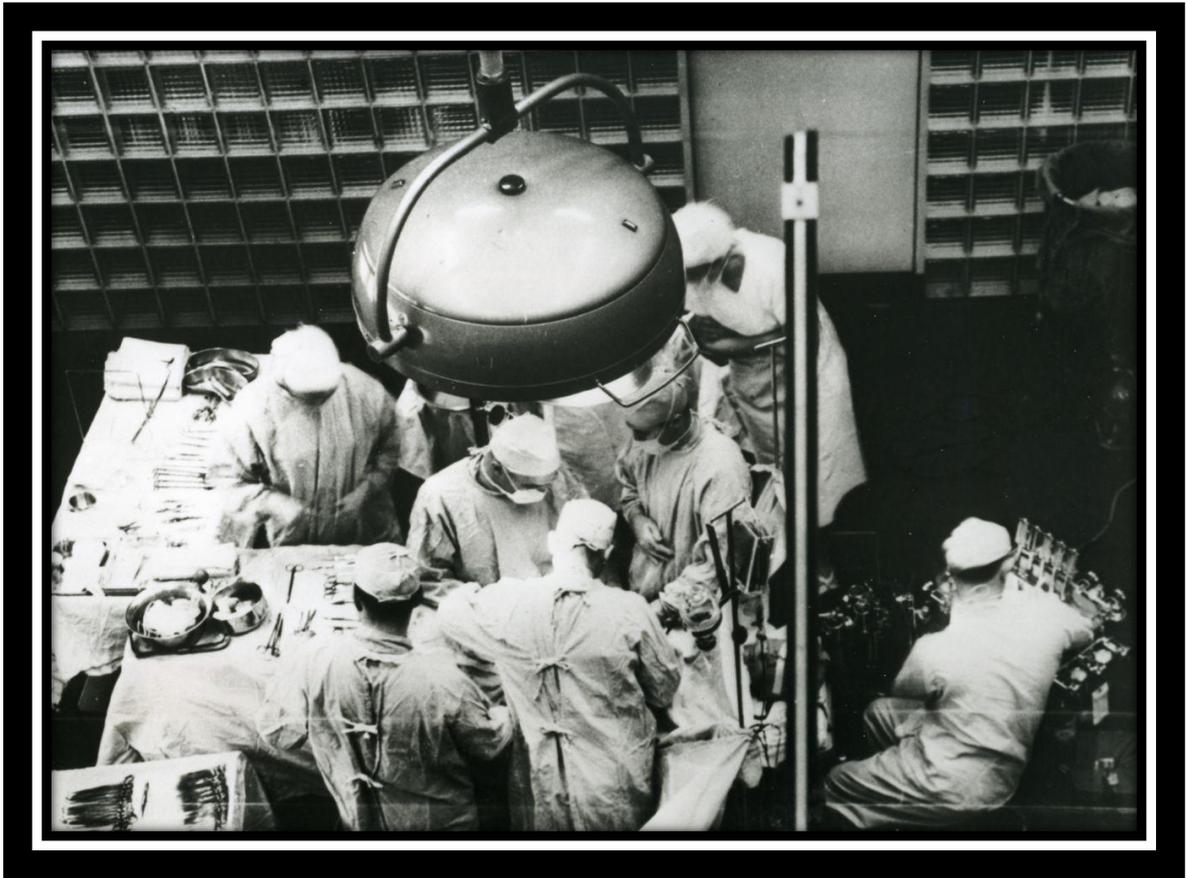


FIGURA 7: Primer trasplante renal realizado entre gemelos idénticos en 1954.



FIGURA 8: Joseph Murray recibiendo el Premio Nobel de Medicina en 1990.

A.3.1. INMUNOSUPRESIÓN.

Superadas las limitaciones técnicas de las fases iniciales del trasplante, se constató desde un principio cómo, el problema fundamental, era el rechazo del órgano que invariablemente se producía salvo en el caso de realizarlo con un donante y receptor genéticamente idénticos. La viabilidad del órgano sólo era posible si se controlaba la respuesta inmune con fármacos inmunosupresores. De ahí que la historia del trasplante está íntimamente ligada al desarrollo de la inmunosupresión.

Hasta llegar a la inmunosupresión actual, son varias las etapas que han acontecido en lo referente al tratamiento inmunosupresor. Se describe una primera etapa, antes del descubrimiento de la CsA, en la que la terapia inmunosupresora de base estuvo constituida por Azatioprina y Esteroides, con una tasa de RA superior al 80%. Con el descubrimiento en 1976 de la CsA, la incidencia de RA descendió significativamente y con ello el aumento de la supervivencia del injerto, si bien, pronto se observó sus efectos nefrotóxicos^[15]. En 1993 se lanzó comercialmente en Japón el Tac, un fármaco inmunosupresor de la misma familia de la CsA pero con mayor potencia inmunosupresora y menos nefrotóxico^[16]. Actualmente es el fármaco inmunosupresor de base más utilizado en trasplante de órgano sólido^[17]. También en los años 90 se realizaron los primeros ensayos clínicos con el MMF. Pronto desplazó a la Azatioprina en la triple terapia clásica al comprobarse su mayor eficacia en la prevención del RA^[18], además de ser eficaz en reducir el deterioro de función renal en los pacientes con NCI^[19]. Años después se comercializó el Micofenolato Sódico, que es una fórmula avanzada del ácido micofenólico que se prepara con cobertura entérica. En 1999, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso como inmunosupresor del SRL, un macrólido derivado del hongo streptomyces hygroscopicus. Años más tarde, se aprobó y comercializó el Everolimus, con el mismo mecanismo de acción. Ambos tienen efecto antiproliferativo, siendo común su uso en pacientes que desarrollan tumores, NCI o nefrotoxicidad por ICN^{[20][21]}.

Durante todos estos años se han producido importantes avances en la terapia inmunosupresora con anticuerpos. El primer anticuerpo monoclonal usado con éxito en el trasplante fue el Muromonab-CD3 (OKT3), dirigido contra el antígeno CD3 de los linfocitos T. En el año 81, se comunicaron los primeros resultados, que demostraban que

tenía un potente efecto inmunosupresor en los episodios de RA corticoresistente, y que era muy eficaz en la inducción^[22]. Si bien, su principal efecto secundario es la producción de un “Síndrome de liberación de citocinas” provocado por la lisis de los linfocitos. Otro problema importante, es que al ser de origen murino, el organismo puede desarrollar anticuerpos frente a ellos que bloquean su efecto. Para evitar estos problemas, se desarrollaron los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados. Son varios los que se han comercializado en los últimos años, siendo los más usados en la práctica clínica los inhibidores de la interleuquina 2, Basiliximab y Daclizumab. Otros anticuerpos monoclonales son el Alemtuzumab (CAMPATH 1H), anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno de membrana CD52 que se expresa en los linfocitos T y B y el Rituximab que es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la molécula CD20 de los linfocitos B y la IgG humana y se utiliza actualmente y en la mayoría de los casos en combinación con plasmaféresis e Ig inespecífica humana, en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos^{[23][24]}.

La TMG, es un anticuerpo policlonal producido por la inmunización de conejos con timocitos humanos. Su uso está indicado en el tratamiento del RA corticoresistente mediado por células T, y también como tratamiento de inducción para la prevención del rechazo, sobre todo en los pacientes de alto riesgo inmunológico.

Otro fármaco inmunosupresor es el Belatacept (LEA29Y). Es un bloqueador selectivo de la coestimulación, uniéndose a las moléculas CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígenos. El principal objetivo de su desarrollo fue utilizarlo como inmunosupresión de mantenimiento, evitando el uso de INC^[25].

En la Figura 9 se muestra los principales lugares de acción de los diferentes fármacos inmunosupresores^[26].

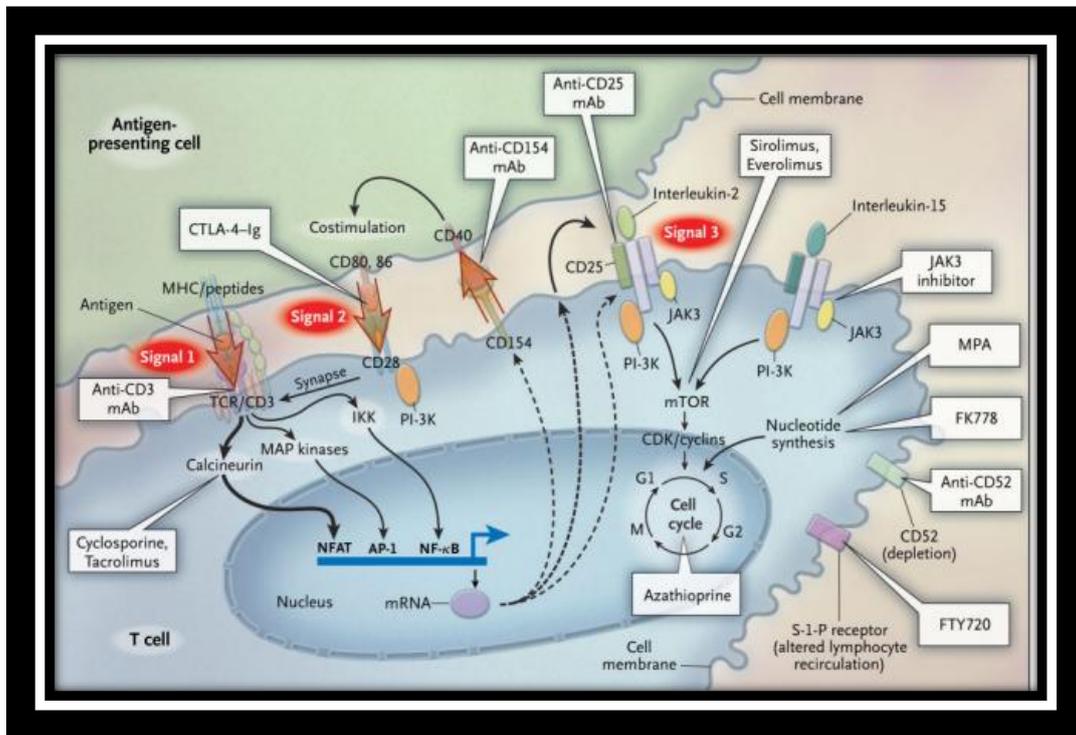


FIGURA 9: Principales lugares de acción de los inmunosupresores^[26].

Con el gran arsenal terapéutico del que se dispone es posible intentar en los pacientes una terapia individualizada en función de diferentes factores como la edad del donante y receptor, el riesgo inmunológico, antecedentes clínicos etc. Además, se puede aplicar una terapia secuencial en función del momento evolutivo del trasplante.

A.3.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL.

El TR se considera la mejor opción terapéutica para los pacientes con ERC, ya que mejora la supervivencia y la calidad de vida respecto a los pacientes que permanecen en lista de espera de similares características^{[13][14]}. Si bien, muchos pacientes presentan problemas clínicos que no hace posible esta modalidad terapéutica. Ello unido a que el número de órganos disponibles es insuficiente, hace necesaria una estricta evaluación de los pacientes con ERCT previa a la inclusión en LE.

A.3.3. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL.

Las contraindicaciones absolutas son escasas y serían aquellas situaciones en las que el trasplante pone en riesgo la vida del receptor, o en las que no se puede garantizar unas razonables probabilidades de éxito. De forma resumida:

- Proceso neoplásico en actividad.
- Enfermedad vascular difusa severa.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia cardíaca refractaria.
- Hepatopatía crónica progresiva.
- Infección activa.
- Enfermedad psiquiátrica grave no controlada.
- Cualquier patología que produzca una corta expectativa de vida.

A.3.4. SITUACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA.

España posee la tasa de donación más alta del mundo (Figura 10). Durante el año 2014, se registraron 1.682 donantes reales de órganos sólidos, lo que sitúa la tasa pmp en 36. Ello supuso un incremento en las tasas de donación respecto a los años anteriores (Figura 11). Esto permitió la realización de de 4.360 trasplantes de órganos sólidos: 2.678 TR, 1.068 trasplantes hepáticos, 265 trasplantes cardíacos, 262 trasplantes pulmonares, 81 trasplantes de páncreas y 6 trasplantes intestinales.

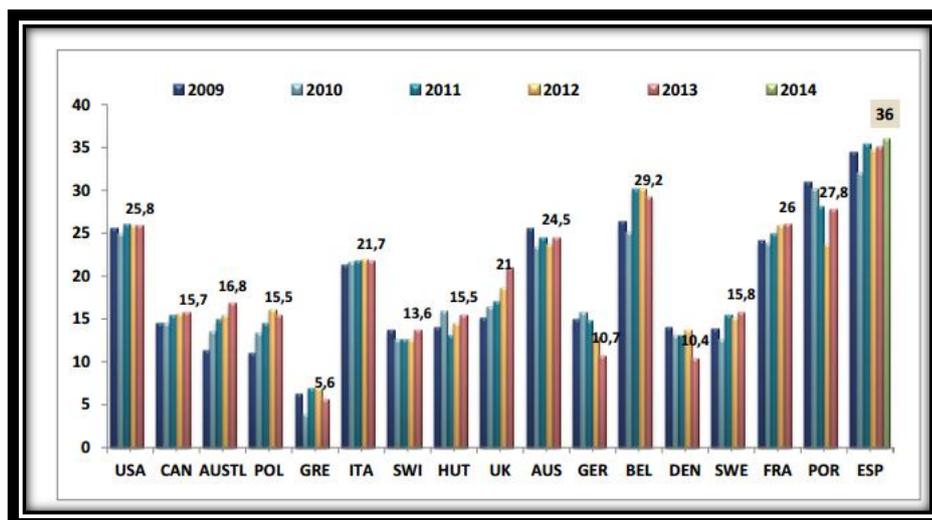


FIGURA 10: Tasa anual (pmp) de donantes de órganos en España y otros países 2009-2014^[6].

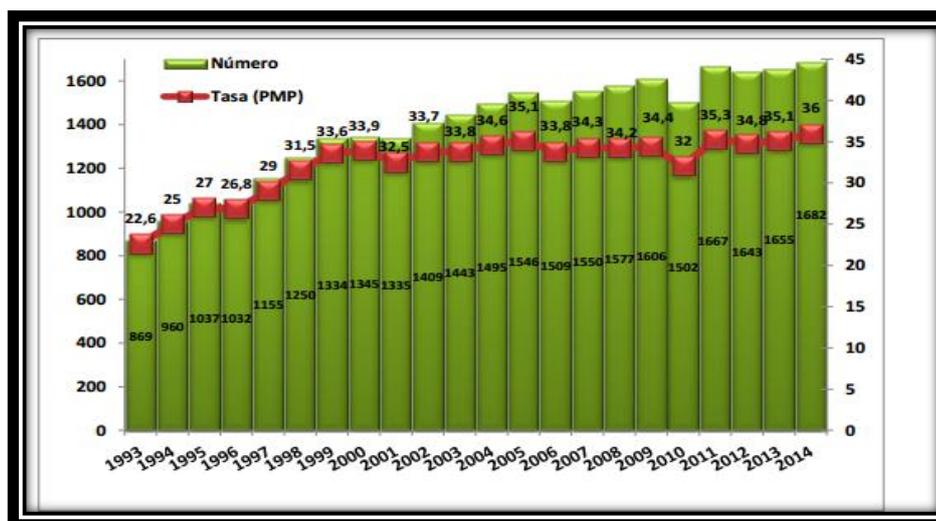


FIGURA 11: Número de donantes y tasa de donación periodo 1993-2014 en España^[6].

A.3.5. Características de los donantes.

La edad media de los donantes durante el año 2014 fue de 59,6 años, manteniendo valores muy similares a los de años anteriores, pero superior a la edad media de hace una década (Figura 12). Con ello, se agudiza la tendencia que se observa desde años

anteriores, según la cual la edad media de los donantes aumentaba a un ritmo de 1 punto al año. En cuanto a la distribución por género, se mantiene el predominio masculino (59,1%) así como el grupo sanguíneo A (44,4%), (Figura 13).

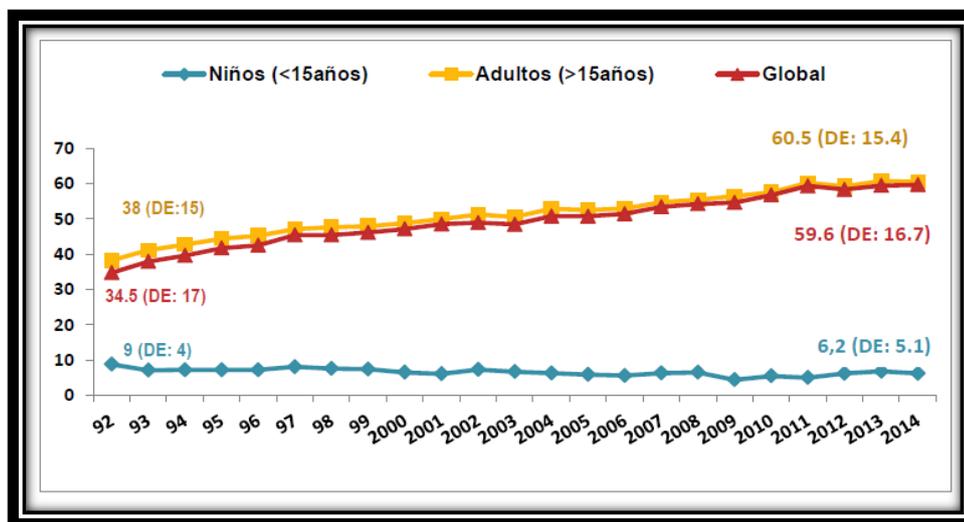


FIGURA 12: Evolución de la edad media de los donantes entre 1992-2014^[6].

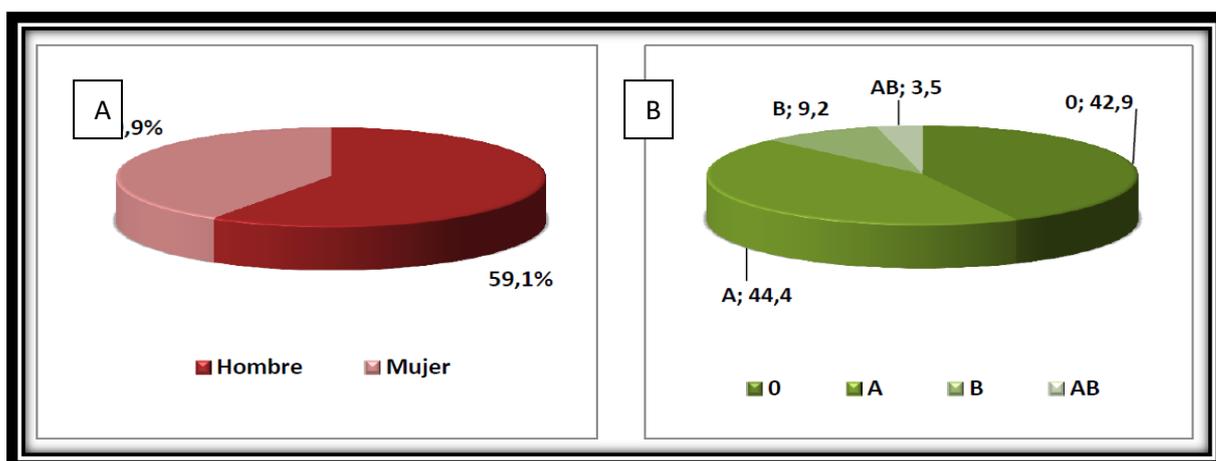


FIGURA 13: Distribución de los donantes por sexo (A) y grupo sanguíneo (B) en España en 2014^[6].

En el año 2014, el 83% de los donantes tenía más de 45 años, el 54% más de 60 y el 30% más de 70 años (Figura 14). La causa de muerte más frecuente fue el ACV (65,6%). Los TCE producidos por accidentes de tráfico supuso sólo el 5,2% y los TCE no tráfico el 9,9%.

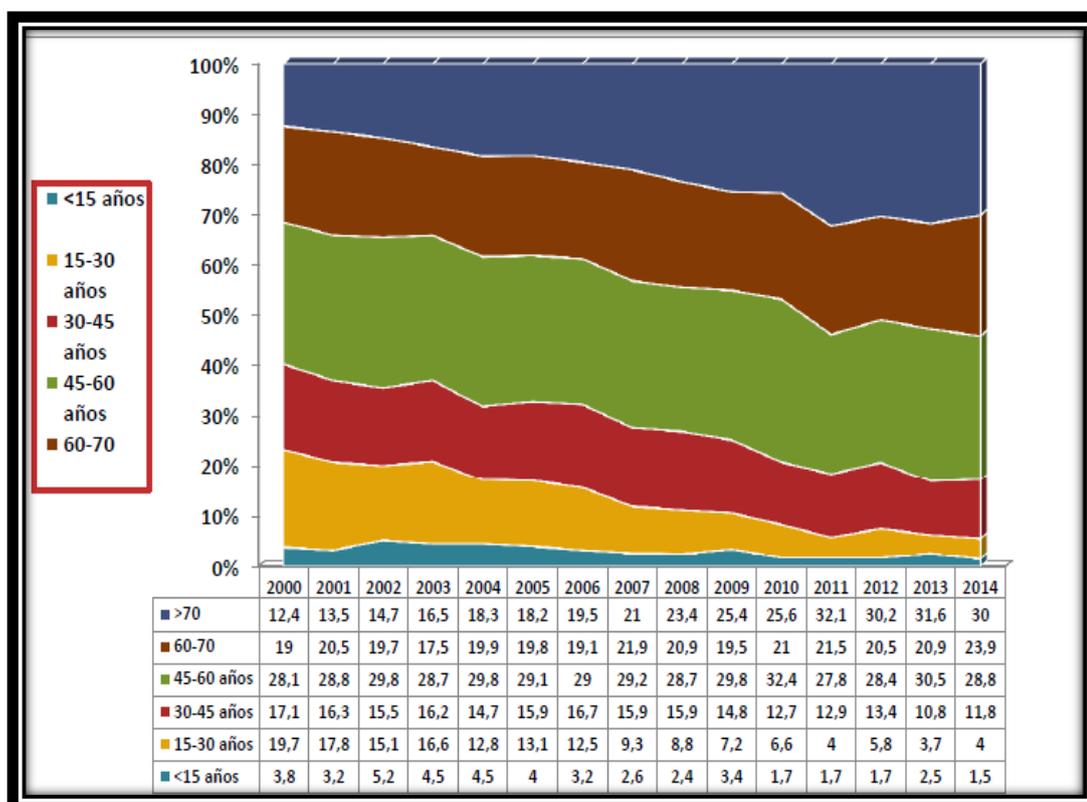


FIGURA 14: Grupos de edad de los donantes durante los años 2000 2014 en España^[6].

A.3.6. LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL.

Durante los últimos años la LE renal se ha mantenido bastante estable con tendencia a disminuir a partir de 2009, tras el discreto y paulatino incremento que se produjo durante la primera década del siglo actual (Figura 15). A pesar de ello, actualmente sigue existiendo una notable desproporción entre el número de pacientes en LE y el número de injertos de que se dispone, circunstancia que se ha visto favorecida por la ampliación de los criterios de inclusión en LE, aceptando pacientes con mayor índice de comorbilidad^[27].

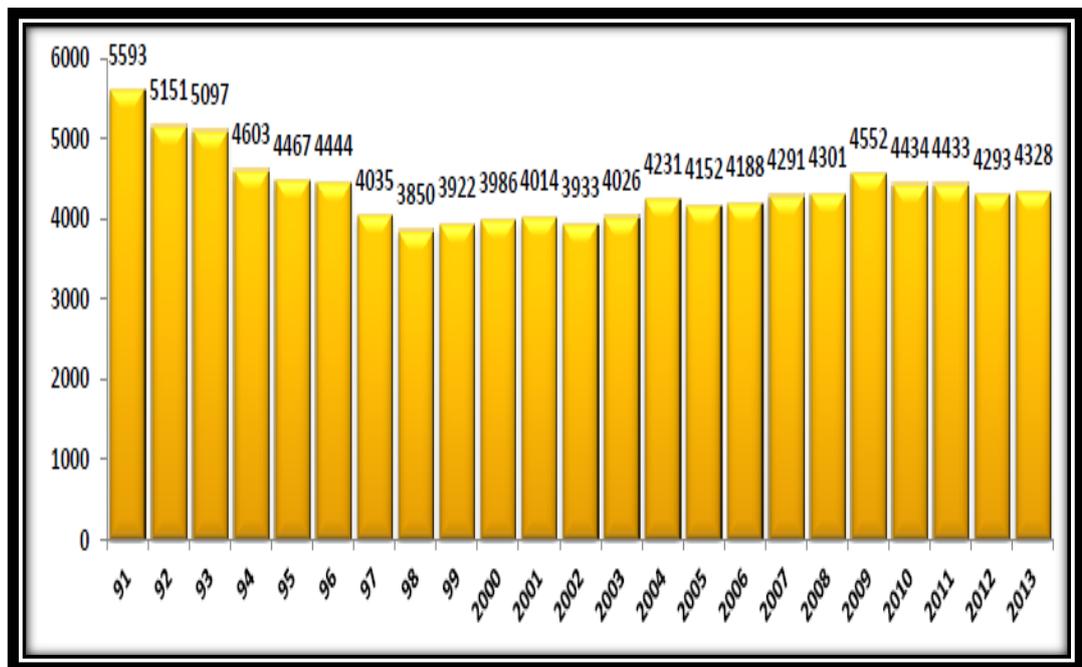


FIGURA 15: Lista de espera renal en España. 1991-2013^[6].

A.3.7. EL DONANTE RENAL CON CRITERIOS EXPANDIDOS.

Tradicionalmente, los potenciales donantes añosos fueron rechazados para TR al considerarse que tenían una pérdida nefronal ligada a la edad^[28]. La escasez de órganos y el aumento cada vez mayor de pacientes de edad avanzada en las LE, hizo que progresivamente se fuese aumentando la edad de los donantes, de forma que en la actualidad más de la mitad de estos donantes en España tiene más de 60 años^[6].

Para intentar solucionar los problemas entre la demanda y la oferta en el TR, se han usado diversas políticas para expandir el pool de donantes, entre ellas el aumento del número de TR de donante vivo y del donante en asistolia^[29], así como la ampliación de los criterios de aceptación de órganos procedentes de donantes mayores y con alguna patología asociada. Es decir donantes de más de 60 años, o de menor edad, pero con antecedentes de HTA, diabetes^[30], muerte por ACV o con creatinina algo elevada en el momento de la donación. Este último tipo de donante es el que se conoce como “marginal o expandido”.

En Octubre de 2002, la Organización para obtención y distribución de órganos de Estados Unidos (OPTN/UNOS) estableció unos criterios para definir los donantes expandidos^{[31][32]}:

1. Edad igual o mayor de 60 años.
2. Edad entre 50-59 años y al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: historia de HTA, creatinina sérica igual o mayor de 1.5 mg/dl y el ACV como causa del fallecimiento.

Existe una falta de homogeneidad en los porcentajes de utilización de estos injertos procedentes de DCE entre los diferentes países, y en España incluso, entre las distintas comunidades autónomas. Además, los criterios varían en gran medida, y en algunos casos, se da gran importancia a la biopsia preimplante mientras que en otros muy poco.

En los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de valoración del riesgo de los donantes renales usando las bases de datos del registro americano de trasplante. En el año 2003 Nyberg y Col^[33] ampliaron los criterios de donantes expandidos desarrollando un sistema de puntuación (“Deceased Donor Score”) con cuatro variables del donante: edad (0-25 puntos), antecedentes de HTA (0-4 puntos), CCr previo a la extracción (estimado por la fórmula de CockcroftGault) (0-4 puntos), causa de éxitus (0-3 puntos) y la incompatibilidad HLA donante-receptor (0-3 puntos) (Tabla 3). En función de la puntuación total alcanzada, los donantes fueron estratificados en 4 grados:

- Grado A: 0-9 puntos.
- Grado B: 10-19 puntos.
- Grado C: 20-29 puntos.
- Grado D: 30-39 puntos.

Los donantes que alcanzaban el Grado C o D se consideraban expandidos.

TABLA 3: Sistema de puntuación de los donantes de Nyberg^[33].

Variable	Puntuación
Edad:	
< 30	0
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
>70	25
Historia de hipertensión:	
No	0
Si, duración desconocida	2
Duración ≤ 5 años	2
Duración 6-10 años	3
Duración > 10 años	4
CCr (ml/min):	
> 100	0
75-99	2
50-74	3
< 50	4
Causa de muerte:	
No ACV	0
ACV	3
Incompatibilidad HLA:	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

CCr: aclaramiento de creatinina. **ACV:** accidente cerebrovascular. **HLA:** antígenos leucocitarios humanos.

En el año 2005 se creó "The Donor Risk Score" (puntuación del riesgo del donante)^[34]. Valoraban 10 factores de riesgo que influían en la supervivencia del injerto: 5 del donante (edad, raza, antecedente de HTA, antecedente de diabetes y causa de muerte) el TIF, la incompatibilidad HLA donante-receptor en el locus A, B y DR, y la compatibilidad en el estado serológico CMV donante-receptor. Según esta escala, se categorizan los riñones en 5 grados (I-V). A mayor grado, mayor riesgo de retraso en la función del injerto postrasplante, pérdida del injerto y muerte del receptor.

Posteriormente, en el año 2009, se desarrolló "The Kidney Donor Risk Index" (índice de riesgo del donante)^[35]. En este caso se valoraban 14 factores: 10 del donante (edad, raza, antecedente de HTA, antecedentes de diabetes, creatinina sérica, causa de muerte, talla, peso, donación en asistolia, anticuerpos virus C positivos), el TIF, la incompatibilidad HLA B y DR, y TRD. Se eligieron estos factores porque fueron los que encontraron que predecían de forma independiente la pérdida del injerto o la muerte del receptor, tras realizar un modelo de regresión de Cox con 69.440 pacientes del registro americano, que recibieron su primer TR entre 1995 y 2005. Sin embargo, después de la validación cruzada, se encontró que "The Kidney Donor Risk Index" sólo tenía una capacidad predictiva moderada, en el mejor de los casos con una c-estadística (área bajo la curva) de 0.62.

En 2010, se redefinió un nomograma para calcular el riesgo de FRI en base a factores del donante, del receptor y datos del trasplante. Predecía el riesgo de FRI después del trasplante, y adicionalmente de fallo del injerto. La validación externa de este nomograma mostró una c-estadística de 0.7, lo que indicaba un buen grado de discriminación, y mejoría respecto al previo desarrollado en 2003 que mostró una c-estadística de 0.67^[36].

En el año 2014, Gandolfini y col^[37] publicaron el índice KDPI (Kidney Donor Profile Index). El cálculo de este índice, que está basado en el análisis de 14 factores clínicos dependientes del donante o del proceso del trasplante (edad, altura, peso y etnicidad del donante, creatinina sérica, historia de HTA o diabetes, causa de muerte por ACV, número de incompatibilidades B y DR, TIF, trasplante doble o en bloque, infección por virus de hepatitis C y donación después de muerte cardíaca), se ha convertido en un

complemento a la biopsia del donante. En este sentido, el índice KDPI representa el riesgo relativo de fracaso del injerto de un donante particular, comparado con el de uno de bajo riesgo y de edad equivalente al percentil 50 de la población general donde se analiza el problema.

Recientemente se ha publicado un relevante documento de consenso entre diversos representantes de las sociedades científicas españolas que propone criterios basados en la evidencia para regular la aceptación o rechazo de este tipo de riñones^[38]. Aún así, en nuestro país hay algunas dificultades para que este tipo de acciones sean compartidas por todos los centros con actividad trasplantadora. En primer lugar por la gran disparidad entre las diferentes comunidades autónomas, que hace muy compleja la homogeneidad de este tipo de propuestas y en segundo lugar por la falta de suficiente evidencia de que la biopsia pretrasplante, principal herramienta diagnóstica de la que disponíamos hasta ahora para evaluar la utilidad de un órgano, sea realmente imprescindible para seleccionar o descartar un riñón para su posible implantación, más aún desde que la introducción del índice KDPI haya abierto nuevas expectativas de evaluación clínica en Estados Unidos^[39].

A.3.8. BIOPSIA PRETRASPLANTE.

En la bibliografía no hay acuerdo acerca del mejor procedimiento para obtener una muestra en el riñón del donante. Se han propuesto 2 métodos: punción con aguja gruesa con la obtención de dos cilindros o biopsia cortical en cuña. Esta última es la que se usa en la mayoría de los centros por su menor tasa de complicaciones, aunque tiene el inconveniente de que si la biopsia no es profunda, la tasa de GE es proporcionalmente mayor y la de arterias interlobulillares menor a la que se obtiene en los cilindros de punción, sobre todo en donantes hipertensos o de edad más avanzada. Tampoco existe concordancia sobre el procesamiento del tejido renal: inclusión rápida en parafina realizada en horno microondas frente a secciones criostáticas congeladas^[40]. Para ambas cuestiones, en la bibliografía, el grado de evidencia obtenido es bajo^[38], a pesar de la frecuencia con la que se realiza esta técnica en la práctica clínica habitual.

En las primeras publicaciones sobre las biopsias de donantes, las lesiones glomerulares fueron las que mejor se correlacionaron con la supervivencia del injerto^[41]. En numerosos

estudios posteriores se ha establecido que las lesiones vasculares y tubulointersticiales crónicas también tienen un significado pronóstico importante y se deben evaluar sistemáticamente^[42]. Por ello, para la valoración histológica de la biopsia preimplante del donante se han propuesto distintos métodos^{[43][44][45]}, todos ellos basados en la evaluación de la GE, la FI y la AT, la arteriopatía hialina y la hiperplasia fibrointimal vascular aplicando criterios semicuantitativos similares a los utilizados en el sistema de Banff para valorar las lesiones de rechazo en las biopsias renales postrasplante.

Hay algunas series publicadas recientemente en las que se ha conseguido establecer el valor predictivo de las distintas variables histológicas sobre la función renal^{[46][47][48]}. Estas coinciden en que los riñones de DCE proporcionan peor supervivencia que los normales, con independencia de otras variables clínicas del donante. Si bien, no todos los estudios encuentran correlación entre los hallazgos de la biopsia y la posterior función renal del injerto o con la supervivencia del mismo^{[49][50][51][52]}. Estas diferencias entre los distintos estudios se puede deber a la dificultad en la interpretación de los resultados, inherente a la propia técnica utilizada, como ya se ha comentado. Una de las principales limitaciones al utilizar la técnica por congelación es que las arteriolas no se pueden estudiar bien, por lo que no se puede valorar la hialinosis arteriolar. Por otro lado, el tamaño de la muestra también es muy importante, ya que el proceso de esclerosis glomerular no es uniforme, por lo que se requiere un mínimo de glomérulos para poder estimar el porcentaje de GE. En este sentido, Wang y col^[53] observaron que era necesario un mínimo de 25 glomérulos para que existiera relación estadísticamente significativa entre el número de GE y la supervivencia del injerto. Otro de los problemas es la pobre reproducibilidad en la valoración de las lesiones vasculares entre diferentes observadores y cuando se repiten las biopsias en los mismos pacientes en distintos tiempos^[54].

En base a todo lo expuesto y a pesar de las limitaciones descritas, la biopsia preimplante permite descartar la gran mayoría de riñones inadecuados para trasplante, si bien, es posible que esta técnica rechace un número indeterminado de riñones viables, sobre todo para receptores mayores^[39], de ahí la importancia de considerar esta técnica como un parámetro más junto con variables clínicas y morfológicas a la hora de definir la validez del órgano a trasplantar.

A.4. TRASPLANTE RENAL USANDO DONANTES DE EDAD AVANZADA.

El aumento de la esperanza de vida en la población general ha conllevado a un incremento cada vez mayor de pacientes de edad avanzada en las LE de TR. El TR es actualmente el tratamiento de elección en estos pacientes adecuadamente seleccionados, pues mejora tanto la supervivencia^[14] como la calidad de vida^[55] respecto a los que permanecen en diálisis, no solamente en individuos jóvenes, sino también en los de mayor edad.

La edad del donante es uno de los principales y más importantes factores pretrasplante que influyen en la supervivencia del injerto. Con la edad tiene lugar un deterioro paulatino y una menor reserva funcional de los riñones a partir de los 40 años, así como la influencia de las comorbilidades del propio donante, como la HTA o la diabetes, que afectan de forma sustancial al parénquima renal, generando fenómenos de fibrosis, GE y alteraciones vasculares que van a hacer a estos órganos más sensibles al daño por la isquemia-reperfusion, por la nefrotoxicidad o por eventos inmunológicos entre otros^[56].

A pesar de esta adecuada selección, los resultados a largo plazo medidos en términos de supervivencia y función renal son peores que cuando se utilizan injertos procedentes de donantes jóvenes^{[57][58]}. Gjertson y col^[59] realizaron un exhaustivo análisis de múltiples variables que influyeron en la supervivencia de injerto comparando los TR de donante vivo, donantes estándar y DCE del registro de la UNOS entre 1998 y 2003. Estudiaron más de 94.000 TR, y encontraron peor supervivencia tanto a corto (1 año) como largo plazo (5 años) en los TRDCE con una vida media (50% de supervivencia) de 16, 10.3 y 6.7 años para trasplantes vivos, estándar y DCE, respectivamente. El principal factor imputable a la supervivencia a largo plazo fue la edad del donante para cualquiera de los grupos. Otro estudio más reciente y con mayor evidencia, es el del registro de la UNOS publicado en 2012^[60] sobre más de 170.000 TR de donante cadáver. Encontraron diferencias en la supervivencia a 20 años entre las cohortes conforme se incrementaba la edad del donante (< 34, 35-49, 50-59 y > 60 años).

En cualquier caso, se ha demostrado que la supervivencia de los receptores mayores es mejor tras el trasplante con DCE que permanecer en diálisis^{[61][14]}. La experiencia

acumulada por los grupos de trasplante a lo largo de los años y la escasez de órganos para hacer frente a una, cada vez más abultada, lista de espera, han contribuido a flexibilizar extraordinariamente las contraindicaciones para la donación de estos injertos con criterios expandidos. La práctica clínica ha demostrado día a día, el correcto funcionamiento de riñones trasplantados que procedían de estos DCE.

La clave, sin duda, está en una adecuada selección del donante-receptor. Para ello es primordial desarrollar herramientas para la identificación de aquellos injertos que se pueden aceptar sin comprometer significativamente los resultados del trasplante a medio-largo plazo o del receptor. Una evaluación sólida de la calidad de los órganos es de particular importancia, especialmente en estos riñones de donantes de edad avanzada en los que morfológica y los cambios funcionales asociados con el envejecimiento y las enfermedades como la HTA y la diabetes son evidentes. Como ya se ha comentado, son varias las herramientas utilizadas para ello, como parámetros clínicos del donante, scores de riesgo, parámetros histológicos en la biopsia preimplante, biomarcadores, etc ^{[62][63]}. Sin embargo, la evidencia que apoya el uso de estos métodos y su capacidad predictiva es deficiente ya que la mayoría no han sido validados fuera de la población de estudio original, de ahí que ninguno de los sistemas de puntuación hayan sido aceptados para su aplicación rutinaria. Por todo ello, es de vital importancia aplicar un método que permita la elección adecuada de estos donantes y la identificación precisa de los factores de riesgo que impactan negativamente en la supervivencia.

B.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO / HIPÓTESIS

*“Un buen profesional no trata la
enfermedad, sino a la persona
que la padece”*

Maimónides

B.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El TR de DCE es una práctica cada vez más común en los centros de trasplante. A pesar de que los resultados de supervivencia del órgano de un DCE sean inferiores a los resultados obtenidos de un donante ideal, el efecto beneficioso del trasplante sobre la supervivencia es superior a permanecer en un programa de diálisis, incluso en pacientes de edad avanzada.

En un trabajo previo de nuestro grupo^[49], se incluyeron 360 TR divididos en dos grupos: 180 pacientes trasplantados con DCE y 180 pacientes jóvenes que recibieron un injerto de un donante sin criterios expandidos trasplantados entre 1999 y 2006. La supervivencia del injerto al 7º año postrasplante fue significativamente inferior en los TR con DCE que en el grupo control (73% vs 87%, $p < 0.001$). En este trabajo no se consideró en el análisis el posible efecto sobre la supervivencia del injerto de parámetros como la combinación de la proteinuria y la función renal o el periodo del tiempo en el que tuvo lugar el trasplante.

Nuestro estudio, con un mayor número de pacientes y un periodo de tiempo en el que se han realizado dichos trasplantes más prolongado (1999-2011), en el que no sólo la inmunosupresión ha variado, sino el propio manejo del paciente (la retirada de esteroides ha constituido una práctica clínica habitual en pacientes con riesgo CV, existe un mejor control de los factores de riesgo cardiovasculares, una mejor monitorización inmunológica, etc), está justificado con el objetivo de buscar aquellos factores de impacto que pueden incidir precozmente en la supervivencia del injerto, como puede ser la proteinuria de baja cuantía y la disfunción renal, y su combinación, dos parámetros muy frecuentes en nuestra población de estudio.

B.2. HIPÓTESIS

Por tanto, identificar los factores de riesgo que pueden influir en la supervivencia de los injertos procedentes de DCE y sus sinergias nos podría ayudar a actuar de forma precoz sobre ellos, mejorando los resultados tanto en término de función renal como de supervivencia, en esta específica población. Al mismo tiempo, analizar la asociación de estos factores en dos periodos de tiempo nos podría aclarar si hemos optimizado el manejo de estos pacientes en aras de mejorar los resultados.

“El objetivo del médico debería ser encontrar la salud. Las enfermedades las puede encontrar cualquiera”

Andrew Taylor Still

C.

OBJETIVOS

Objetivo principal.

- Identificar los factores de riesgo y sus sinergias asociados a la supervivencia del injerto en TRDCE.

Objetivos secundarios.

- Comparar los factores de riesgo y la supervivencia del injerto en dos periodos de tiempo (1999-2004 vs 2005-2011) en estos pacientes que recibían un TRDCE.
- Analizar la evolución clínica postrasplante de los pacientes en los dos periodos de tiempo.
- Analizar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en esta población.

D.

PACIENTES Y MÉTODOS

*“La salud no es todo pero sin
ella, todo lo demás es nada”*

A. Schopenhauer

D.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio de cohorte, longitudinal, retrospectivo, con seguimiento y monitorización prospectiva de la información clínica, que fue recogida en una base de datos diseñada para tal fin y que se actualizaba anualmente. El grupo de estudio estaba constituido por pacientes que recibieron un trasplante renal de cadáver procedente de donantes con criterios expandidos (DCE) definido según los criterios de la UNOS^[32], como:

1. Edad igual o mayor de 60 años.
2. Edad entre 50 y 59 años y al menos dos de los siguientes factores de riesgo:
 - El ACV como causa del fallecimiento.
 - Historia de HTA.
 - Creatinina plasmática en el momento de la extracción igual o mayor de 1.5 mg/dl.

Todos los injertos tenían realizada una biopsia pretrasplante.

D.2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.

Pacientes trasplantados consecutivos de un DCE en el Hospital Regional Universitario de Málaga entre Febrero de 1999 y Diciembre del 2011.

La selección de los receptores se realizó en función de:

- Identidad del grupo sanguíneo.
- Similar edad entre receptores y donantes.
- Histocompatibilidad HLA.

Para el objetivo y el análisis de nuestros resultados dividimos nuestra cohorte en 2 subpoblaciones en función del periodo de tiempo en el que tuvo lugar el TR: Periodo I: años 1999-2004 y Periodo II: años 2005-2011.

Todos fueron seguidos hasta la muerte, pérdida del injerto o final del estudio (31 diciembre de 2014).

D.3. INMUNOSUPRESIÓN Y OTROS TRATAMIENTOS.

Durante los **años 1999 y 2000** el tratamiento inmunosupresor en los pacientes que recibían un TR de DCE estuvo constituido principalmente por la triple terapia con Esteroides, Tac y MMF.

1. El tratamiento con **Esteroides** se realizó según la siguiente pauta y dosificación:

- a) Dosis preoperatoria: 6-metil-prednisolona 500 mg IV.
- b) Dosis primer día: 6-metil-prednisolona 125 mg IV.
- c) Dosis a partir del segundo día del postoperatorio:
 - Peso inferior a 45 kg: prednisona oral 20 mg/día.
 - Peso entre 45-65 kg: prednisona oral 25 mg/día.
 - Peso superior a 65 kg: prednisona oral 30 mg/día.

A partir del día 15 postrasplante se disminuía la dosis de forma progresiva hasta alcanzar 5 mg a los 2 meses.

2. El tratamiento con **Tac** se inició en todos los casos en el momento del trasplante, con una dosis preoperatoria de 0.1 mg/kg/día dividida en dos dosis cada 12 horas. Durante este periodo, en todos los casos se usó Prograf®.

Las dosis se ajustaron para mantener niveles de 10-15 durante los 3 primeros meses y de 5 a 10 a partir del cuarto mes.

3. El tratamiento con **MMF** (Cellcept®) se realizó según la siguiente pauta y dosificación:

- a) Dosis preoperatoria: 1000 mg vía oral.
- b) Dosis postoperatoria: 1000 mg cada 12 horas, administradas una hora antes del desayuno y de la cena.

A partir del día 14 se reducía progresivamente la dosis hasta alcanzar 500 mg cada 12 horas.

A partir del **año 2001** se modificó el protocolo inmunosupresor en estos pacientes. La inmunosupresión de base estuvo constituida principalmente por un tratamiento de

inducción con un anticuerpo monoclonal antiCD25, esteroides, MMF y Tac de introducción tardía o SRL, según se muestra a continuación:

1. En el tratamiento de inducción se usaron los siguientes fármacos:
 - a) **Basiliximab**: 1 vial de 20 mg IV antes de quirófano y al 4º día de evolución, diluido en 50 ml de suero fisiológico, administrados en 20-30 minutos.
 - b) **Daclizumab**: 1mg/kg de peso IV antes de quirófano y el día 14 de evolución, diluido en 50 ml de suero fisiológico administrados en 15 minutos.
 - c) En aquellos casos en los que el paciente presentaba un alto riesgo inmunológico se usaba la **TMG** según el siguiente esquema:
 - Dosis preoperatoria: 1.5 mg/kg de peso diluidos en 500 ml de suero fisiológico, administrados en perfusión IV durante 10-12 horas, desde el inicio de la intervención
 - Dosis postoperatoria: misma dosis de 1.5 mg/kg/día, entre 5- 7 días hasta una dosis máxima de 10 mg/kg.
2. El tratamiento con **Esteroides** se realizó según el mismo esquema del periodo 1999-2000.
3. El tratamiento con **MMF** (Cellcept®) se realizó según el mismo esquema del periodo 1999-2000
4. El tratamiento con **Tac** (Prograf®, Advagraf ®) se iniciaba una vez se confirmaba la recuperación de la función renal, entre el tercer y el séptimo día. A partir del año 2009 se adelantó como máximo al tercer día postrasplante.

La dosis inicial fue de 0.1 mg/kg/día, distribuida en dos dosis para el caso del prograf® y en una sólo toma para el Advagraf®. La dosis se ajustaba para mantener niveles en sangre de 5-8 ng/ml.

5. El tratamiento con **SRL** (Rapanune®) se usó entre los años 2001 y 2005. A partir de esta fecha no se usaron fármacos anti-mTOR de novo en esta población salvo casos muy seleccionados o que formase parte de algún ensayo clínico.

La dosis preoperatoria fue de 15 mg oral en una sola dosis, seguida de la misma dosis durante el 2º y 3º día postoperatorio. A partir del 4º día se administraba una dosis de 5 mg

o mg, ajustando para mantener niveles (HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia) entre 10-15 ng/ml durante los 3 primeros meses y a partir de esta fecha entre 6-10 ng/ml.

6. El tratamiento con **CsA** (Sammdimun®) sólo se usó en pacientes seleccionados que formaban parte de un algún ensayo clínico.

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA.

- **Antibacteriana:** Cefotaxima 1 gr IV pretrasplante. En los alérgicos a betalactámicos: Vancomicina 1 gr IV más Ciprofloxacino 200 mg IV.

- **Anti pneumocistis carinii:** Trimetoprin sulfametoxazol 80/400 mg diarios durante 6 meses, en todos los pacientes (salvo alérgicos).

- **Anti CMV:**

- Años 1999-2009: en los casos de donante anticuerpos IgG positivo y receptor anticuerpos IgG negativo se realizaba profilaxis con ganciclovir IV y valganciclovir oral 900 mg/día ajustado para FG durante 3 meses. Misma pauta en los casos de donante IgG positivo o negativo y receptor IgG positivo, que recibieran tratamiento de inducción con TMG.

- A partir del 2009: en los casos de donante anticuerpos IgG positivo y receptor anticuerpos IgG negativo profilaxis con ganciclovir IV y valganciclovir oral 900 mg/día ajustado para FG durante 6 meses. Donante IgG positivo o negativo y receptor IgG positivo, misma pauta durante 3 meses. Donante y receptos IgG negativo no se usaba profilaxis.

TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

En todos los casos se realizó una biopsia del injerto excepto si existía alguna condición médica que lo impidiera.

1. Rechazo agudo celular leve o moderado (Grados I o II de Banff): 6-metilprednisolona, 500 mg IV diarios, 3 dosis. Si a los dos días de terminada su administración no había respuesta, se iniciaba tratamiento con **TMG** a dosis de 1.5 mg/kg/día durante 7 a 10 días hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mg/kg.
2. Rechazo agudo celular severo (Grado III de Banff): se iniciaba directamente tratamiento con **TMG** (a la misma dosis descrita en el apartado anterior).

En un primer periodo (hasta septiembre de 2001), se utilizó en estos casos anticuerpos monoclonales Anti CD3 (**OKT3**) a dosis de 5 mg diario 7-10 días.

3. Rechazo agudo humoral.

- **TMG 1 mg/kg** a días alternos de 7-10 días hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mg/kg. Siempre después de la plasmaféresis.

- **Plasmaféresis** a días alternos según respuesta (como mínimo tres). Reposición con suero fisiológico y albúmina.

- **Inmunoglobulina inespecífica** 0.2 - 0.4 g/kg a días alternos (máximo 2 g/kg como dosis acumulada).

- Cambio a **Tacrolimus** en los pacientes que no lo recibieran previamente.

En todos los casos de tratamiento de RA humoral se administró profilaxis anti CMV y antineumocistis carini.

D.4. VARIABLES ANALIZADAS.

D.4.1. VARIABLES DE LOS DONANTES.

- 1- Sexo, edad, raza, peso estimado, talla, IMC.
- 2- Antecedentes de diabetes y/o HTA.
- 3- Causa del fallecimiento.
- 4- Hipotensión mantenida previa a la extracción.
- 5- Características histológicas de las biopsias preimplante.
- 6- Función renal medida por cifras de creatinina en sangre y FG estimado por el método MDRDa^{[64][65]}.

D.4.2. VARIABLES DE LOS RECEPTORES.

1. Antecedentes más relevantes: antecedentes de HTA y número de antihipertensivos, de dislipemia y número de hipolipemiantes, antecedentes de diabetes y tratamiento requerido para la misma. ECV pretrasplante. Anemia y

necesidad de AEE. Etiología de la ERC, tiempo en diálisis y modalidad de la misma (HD o DP).

2. Datos basales: edad, sexo, raza, peso, talla, IMC.

- a) Variables analíticas basales: colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, Hb, hematocrito.
- b) Variables basales respecto al TR: Número de TR recibido (primero o retrasplante), TIF, TIR, incompatibilidad HLA, anticuerpos citotóxicos pretrasplante y pico máximo previo (medidos CDC), tratamiento inmunosupresor recibido, desarrollo de FRI, número de HD postrasplante, días de recuperación de la función renal.

3. Variables de evolución: se recogieron los datos al primer mes, 3º y 6º y posteriormente cada año hasta el final del seguimiento de cada paciente:

- a) Inmunosupresores: dosis y niveles en sangre de: Tac, CsA, MMF, y SRL.
- b) Función renal: creatinina en sangre, FG estimado por MDRDa, excreción de proteínas en orina en 24 horas.
- c) Combinación de la función renal y la proteinuria al tercer mes.
- d) Cifras de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol triglicéridos y número de hipolipemientes.
- e) Peso e IMC.
- f) Cifras de Hb, hematocrito y tratamiento con AEE.
- g) Número y clase de antihipertensivos: IECA, ARA II, calcioantagonistas, betabloqueantes.
- h) Presencia de diabetes y tratamiento recibido (insulina, antidiabéticos orales).

4. Complicaciones postrasplante:

- a) RA y tratamiento para el mismo.
- b) Complicaciones quirúrgicas (reintervenciones, estenosis ureteral, fístulas urinarias).

- c) ECV postrasplante, tipo (CI, ACV y enfermedad vascular periférica) y fecha de aparición.
- d) Causa y fecha de pérdida del injerto.
- e) Causa y fecha de fallecimiento.

5. Periodo de realización del trasplante renal.

D.5. DEFINICIÓN DE LAS DIVERSAS VARIABLES EVOLUTIVAS DEL TRASPLANTE RENAL.

- a) **Tiempo de isquemia fría:** el transcurrido desde el clampaje vascular en el donante hasta el desclampaje en el receptor.
- b) **Tiempo de isquemia de revascularización:** el transcurrido desde el inicio de las suturas vasculares hasta el desclampaje arterial y venoso.
- c) **Función retrasada del injerto:** necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante.
- d) **Días de recuperación de la función renal:** los transcurridos desde el TR hasta el descenso de creatinina sin necesidad de diálisis.
- e) **Disfunción primaria del injerto:** cuando no se alcanza función renal que permitiera al paciente estar libre de diálisis, descartadas causas conocidas como trombosis vascular, RA, o complicaciones urológicas entre otras.
- f) **Rechazo agudo:** deterioro de la función renal de origen inmunológico comprobado por biopsia, o con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, una vez descartadas otras complicaciones. La valoración histológica se realizó de acuerdo a la clasificación de Banff de 1997^[66], del 2007^[67] y del 2009^[68].
- g) **Perdida del injerto:** vuelta a diálisis o necesidad de retrasplante, o fallecimiento. Se consideraron como éxitus pacientes que fallecieron durante el seguimiento en el periodo de los 3 meses siguientes tras haber vuelto a diálisis por fallo del injerto.

h) **Diabetes de novo:** definida según recomendaciones del documento de consenso internacional de expertos^[69] y basadas en los criterios del 2003 de la American Diabetes Association: glucemia en ayunas > 126 mg/dl, o glucemia en cualquier momento > 200 mg/dl o a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa > 200 mg/dl.

i) **HTA:** definida por necesidad de fármacos antihipertensivos para mantener cifras de tensión arterial sistólica < 130 mmHg y diastólica < 80 mmHg según las recomendaciones de la European Society of Hypertension y European Society of Cardiology^[70].

j) **Dislipemia:** necesidad de fármacos hipolipemiantes con el objetivo de mantener las cifras de LDL-colesterol < 100 mg/dl y triglicéridos < 200 mg/dl^[71].

k) **Anemia:** definida según las Guías KDOQI^[72]: cifras de Hb inferior a 13 g/dl en hombres y a 12 g/dl en mujeres, o pacientes tratados con AEE, independientemente de las cifras de Hb.

l) **Combinación de la función renal y la proteinuria al tercer mes:** se realizaron cuatro grupos en función del MDRDa al tercer mes (mayor o menor a 40 ml/min/1.73 m²) y de la proteinuria en orina de 24 horas (mayor o menor de 300 mg/día). Se utilizaron estos valores teniendo en cuenta que la mediana del MDRDa al tercer mes era de 38 ml/min/1.73 m² y la proteinuria de 300 mg/día por considerarse un valor clínicamente relevante. Así, se diferenciaron 4 grupos:

- a. Grupo I: FG \geq 40 ml/min/1.73m² y proteinuria < 300 mg/24 h.
- b. Grupo II: FG \geq 40 ml/min/1.73m² y proteinuria \geq 300 mg/24 h.
- c. Grupo III: FG < 40 ml/min/1.73m² y proteinuria < 300 mg/24 h.
- d. Grupo IV: FG < 40 ml/min/1.73m² y proteinuria \geq 300 mg/24 h.

Se excluyeron aquellos pacientes con menos de 3 meses de supervivencia del injerto y los que presentaban una proteinuria > 1g/día al tercer mes postrasplante.

m) **Periodo del trasplante renal:** se diferenciaron dos periodos en función del momento en el que se realizó el trasplante renal.

- a. Periodo I: Años 1999-2004.
- b. Periodo II: Años 2005-2011.

D.6. BIOPSIA DEL INJERTO: METODOLOGÍA Y EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

La metodología ha sido documentado previamente por nuestro grupo^[49]. Brevemente comentar que se obtuvo una muestra de tejido mediante extracción de cuña renal de la parte sana y más representativa de cada injerto renal. Las muestras se procesaron, en fresco, y se siguió el mismo protocolo de las biopsias intraoperatorias por la necesidad de tener un resultado de urgencia. El tejido se congelaba rápidamente en metilbutano enfriado en nitrógeno líquido después de haberlo colocado en OCT (gel para inmersión de muestras para congelación). Posteriormente se hicieron los cortes en el criostato, y se tiñeron con una batería de tinción rápida de hematoxilina-eosina. Los resultados se obtenían en un tiempo aproximado de 15 minutos.

Las muestras se puntuaron según un documento de consenso previo, basado en los criterios de cronicidad de Banff^[66] y en el sistema de puntuación de Remuzzi^[73]. Se valoraron 5 parámetros de tejido renal: esclerosis glomerular, hialinosis arteriolar, engrosamiento de la íntima vascular, FI y AT. Cada uno de estos componentes se puntuó de 0 a 3 según el grado de lesión encontrado (Tabla 4).

Según la puntuación total, la muestra se valoró como **histología favorable** cuando era menor o igual a 7, y como **histología desfavorable** cuando la puntuación global era mayor de 7 y/o puntuación aislada de 3 en cualquiera de los parámetros histológicos estudiados. En general, en las muestras procesadas por congelación los diagnósticos no son tan precisos debido a que los cortes obtenidos por este proceso tienen muchas carencias y no permiten ver muchos detalles histológicos. Por eso, los diagnósticos emitidos posteriormente con las técnicas convencionales pueden variar ligeramente.

TABLA 4: Biopsia pretrasplante. Valoración semicuantitativa.

Glomérulos esclerosados

- 0:** <5%
- 1:** 5-10%
- 2:** 11-25%
- 3:** >25%

Arteriopatía hialina

- 0:** Ausencia de depósitos hialino Pas (+) de las paredes arteriolas.
- 1:** Depósito hialino Pas (+) no circunferencial en una arteriola.
- 2:** Depósito hialino Pas (+) no circunferencial en más de una arteriola.
- 3:** Depósito hialino Pas (+) circunferencial, con independencia del número de arteriolas afectadas.

Engrosamiento fibroso de la íntima vascular

- 0:** Ausencia de engrosamiento fibroso de la íntima vascular
- 1:** Estrechamiento de la luz vascular arterial por engrosamiento mioíntimal afectando a menos del 25% de la luz del vaso.
- 2:** Incremento de las lesiones arteriales descritas en 1, afectando entre el 26-50% de la luz vascular.
- 3:** Incremento de las lesiones arteriales descritas en 2, afectando a más del 50% de la luz vascular.

Atrofia tubular

- 0:** ausencia de atrofia tubular.
- 1:** < 25% de los túbulos corticales atróficos.
- 2:** 26-50% de los túbulos corticales atróficos.
- 3:** > 50% de los túbulos corticales atróficos.

Fibrosis intersticial

- 0:** 5% o menos del área cortical afectada
- 1:** 6-25% del área cortical afectada
- 2:** 26-50% del área cortical afectada
- 3:** > 50% del área cortical afectada

D.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados obtenidos fueron analizados según el sistema estadístico SPSS (Statistics Program for Social Science), versión 15, para Windows (Chicago, IL).

Los resultados descriptivos para variables continuas están expresados como media \pm DT (desviación típica), excepto si no seguían una distribución normal. En estos casos se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIC). Para las variables cualitativas se indica el porcentaje, número de casos/total y el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para el análisis comparativo de los grupos se utilizó el test de la t de Student, para comparar dos variables continuas y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney cuando no se consideró aceptable utilizar la distribución de la propiedad normal. El test de Chi cuadrado se usó para comparar variables cualitativas y la prueba exacta de Fisher, según procediera. El análisis de la varianza (ANOVA), cuando se trataba de más de dos variables continuas y el test de Bonferroni para múltiples comparaciones.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para conocer los factores de riesgo asociados a la FRI, al RA, a la diabetes postrasplante y a la función renal al año ($>$ ó $<$ 40 ml/min/1.73 m²).

Además, se llevó a cabo un análisis de propensión mediante regresión logística para conocer las variables asociadas a la suspensión de esteroides. Las probabilidades individuales fueron divididas en quintiles de propensión, los cuales se introdujeron en los análisis de regresión de cox.

La determinación de la supervivencia del injerto y del paciente, censurada por muerte con injerto funcionando y no censurada (todas las muertes se consideran pérdida de injerto) se realizó usando las curvas de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier. Para la comparación de supervivencias usamos el test de Log Rank.

Se construyeron modelos de riesgo proporcionales por el método de regresión de Cox, univariante y multivariante, para analizar los factores que podrían influir en la supervivencia del receptor y del injerto, censurando y sin censurar el éxito del

receptor con injerto funcionante. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos en todos los análisis.

D.8. PROTECCIÓN DE PACIENTES.

La revisión de historias clínicas se llevó a cabo según la ley española de confidencialidad, Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y se llevó a cabo de acuerdo a los principios de buena práctica clínica y de la declaración de Helsinki.

*"Sólo se es dignamente
médico con la idea, clavada en
el corazón, de que trabajamos
con instrumentos imperfectos
y con remedios de utilidad
insegura, pero con la
conciencia cierta de que hasta
donde no puede llegar el
saber, llega siempre el amor"*

Gregorio Marañón

E.

RESULTADOS

Desde Febrero de 1999 a Diciembre del 2011 se han realizado en el Hospital Regional Universitario de Málaga un total de 1.320 TR (35 de vivo y 1.285 de cadáver). En el Periodo I se realizaron 573 TRC y en el Periodo II se llevaron a cabo 713. Un total de 333 de estos TRC procedían de DCE (Periodo I: 129 TRDCE y Periodo II: 204 TRDCE).

Se ha analizado la evolución de estos 333 pacientes hasta el 31 de Diciembre del 2014. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 68 meses, con un RIC de 39 a 109 meses.

E.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.

E.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES.

En la tabla 5 se muestran las características clínicas de los donantes de toda la cohorte en el momento del éxito. El 44% eran mujeres, con una edad media de $63 \pm 5,9$ años. El 55,7% eran hipertensos y el 22,9% diabéticos. La causa de la muerte fue mayoritariamente cardiovascular (81,6%).

En la tabla 6 se muestran las mismas características dividiendo a los donantes en dos grupos en función del periodo del TR. El porcentaje de donantes con diabetes fue significativamente mayor en el Periodo II (29,5 vs 12%), $p < 0.001$ y el de mujeres en el Periodo I (51,9% vs 40,2%), $p = 0.036$.

E.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES.

En la tabla 7 se muestran las características basales de los pacientes de toda la cohorte en el momento del trasplante. En la tabla 8 las principales características de los pacientes divididos en dos grupos en función del periodo. Sólo se observaron diferencias en la edad, siendo más longevos en el periodo II ($57,7 \pm 9$ vs 61 ± 7 años), $p < 0.001$ y en el porcentaje de pacientes con dislipemia pretrasplante (29% vs 45%), $p = 0.014$.

TABLA 5: Características basales de los donantes de toda la cohorte.

<i>Edad (años)</i>	63±5,9
<i>Sexo (mujer %)</i>	44
<i>Peso (kg) / IMC (kg/m²)</i>	77±12 / 27,7±3,5
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,8 ± 0,2
<i>MDRD (mil/min/1.73 m²)</i>	94 ± 33
<i>Hipotensión pre-extracción (%)</i>	18,8
<u><i>Antecedentes (%)</i></u>	
<i>HTA</i>	55,7
<i>Diabetes mellitus</i>	22,9
<u><i>Causa exitus (%)</i></u>	
<i>TCE</i>	13,9
<i>ACV</i>	81,6
<i>Otras</i>	4,5

IMC: índice de masa corporal. **MDRD:** Modification of diet in renal disease. **ACV:** accidente cerebrovascular. **TCE:** traumatismo craneoencefálico. **HTA:** hipertension arterial.

TABLA 6: Características basales de los donantes en función del periodo (I: 1999-2004 vs II: 2005-2011).

<i>Características Donantes</i>	<i>Período I (n=129)</i>	<i>Periodo II (n=204)</i>	<i>P</i>
<i>Edad (Media ±DS)</i>	64±5	63±6	0,572
<i>Sexo (mujer %)</i>	51,9	40,2	0,036
<i>Peso (kg)</i>	75,9	78,6	0,064
<i>IMC (kg/m²)</i>	28	27	0.298
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,092
<i>MDRD (mil/min/1.73 m²)</i>	90± 28	93± 23	0.337
<i>Diabetes (%)</i>	12	29,5%	<0,001
<i>HTA (%)</i>	54	56	0,799
<i>Exitus TCE (%)</i>	82	81	0,822
<i>Exitus ACV (%)</i>	17,8	18	0,822
<i>Histología (media)</i>	2,3±1,2	2,2±1,3	0,213

IMC: índice de masa corporal. **MDRD:** Modification of diet in renal disease. **ACV:** accidente cerebrovascular. **TCE:** traumatismo craneoencefálico. **HTA:** hipertension arterial.

TABLA 7: Características basales de los receptores de toda la cohorte.

Edad (años)	59.5±8.9
Sexo (mujer %)	42
Peso (kg) / IMC (kg/m ²)	71±11 / 26,8±3,9
<u>Etiología IRC (%)</u>	
GNC	22.2
PQR	20.3
Vascular	9.8
Intersticial	8
Nefropatía diabética	6
Familiar	1.8
No filiada	23.7
<u>Antecedentes (%)</u>	
ECV	9.9
Diabetes mellitus	10.9
HTA	60.5
Dislipemia	38.7
Tiempo diálisis (meses)	34±27
<u>Modalidad diálisis (%)</u>	
Hemodiálisis	91
Peritoneal	4.5
Retrasplante (%)	9.3

IMC: índice de masa corporal. **ECV:** enfermedad cardiovascular. **HTA:** hipertension arterial. **GNC:** glomerulonefritis crónica. **PQR:** poliquistosis renal. **HD:** hemodiálisis. **IRC:** insuficiencia renal crónica.

TABLA 8: Características basales de los receptores en función del periodo (I: 1999-2004 vs II: 2005-2011).

Características del receptor	Período I (n=129)	Periodo II (n=204)	P
Edad (años)	57,7±9	61,0±7	<0,001
Sexo (mujer %)	42	41	0,813
IMC (Kg/m2)	27,1	26,6	0,306
Tiempo HD (meses)	31±26	36±27	0,146
DM preTx (%)	8,5	12,4	0,234
ECV preTx (%)	13,2	7,6	0,123
HTA preTx (%)	61	60	0,801
Dislipemia preTx (%)	29	45	0,014

IMC: índice de masa corporal. ECV: enfermedad cardiovascular. HTA: hipertension arterial. PreTx: pretrasplante. DM: diabetes mellitus. HD: hemodiálisis.

E.1.3. DATOS BASALES DEL TRASPLANTE.

En la tabla 9 se muestran los datos basales principales del trasplante. En la mayoría de los casos (90.5%) los pacientes recibieron un primer trasplante. La mayoría eran de bajo riesgo inmunológico, con un pico máximo de anticuerpos citotóxicos inferior o igual al 25% en el 91.3% de los casos. Analizando las incompatibilidades antigénicas, era el locus HLA DR el que tenía un menor número de incompatibilidades.

El tiempo medio de isquemia fría fue de 15 ± 4 horas y el de revascularización de 33 ± 9 minutos.

TABLA 9: Características basales del trasplante de toda la cohorte.

Número de trasplante (%)	
Primero	90.5
Retrasplante	9.5
Incompatibilidad HLA	
Locus A	1.2 ± 0.6
Locus B	1.3 ± 0.5
Locus DR	0.9 ± 0.5
Número total	3,5 ± 1
Anticuerpos citotóxicos (CDC)	
Pretrasplante (% pacientes)	
≤ 25%	97.5
26-50%	0.6
51-75%	1.3
>75%	0.6
Pico máximo (% pacientes)	
≤ 25%	91.3
26-50%	4.8
51-75%	1.8
>75%	2.1
Tº isquemia fría (horas)	15 ± 4
Tº isquemia de revascularización (min)	33 ± 9

HLA: antígeno leucocitario humano. CDC: citotoxicidad mediada por complemento.

Al analizar los datos en función del periodo (Tabla 10), no se observaron diferencias estadísticamente significativas salvo en el TIR, que fue mayor en el segundo periodo (35 vs 33 minutos), $p= 0.020$.

TABLA 10: Características basales del trasplante en las dos cohortes.

	Período I (n=129)	Periodo II (n=204)	P
Retrasplante (%)	6,2	11,5	0,108
Incompatibilidad HLA	3,5±0,9	3,6±1,1	0,361
Citotóxicos >25% preTx	2,3	2,7	0,821
Tº isquemia fría (horas)	15,0±4,4	15,9±3,8	0,075
Tº isquemia revascularización (min)	33,2±7,5	35,0±10,4	0,020

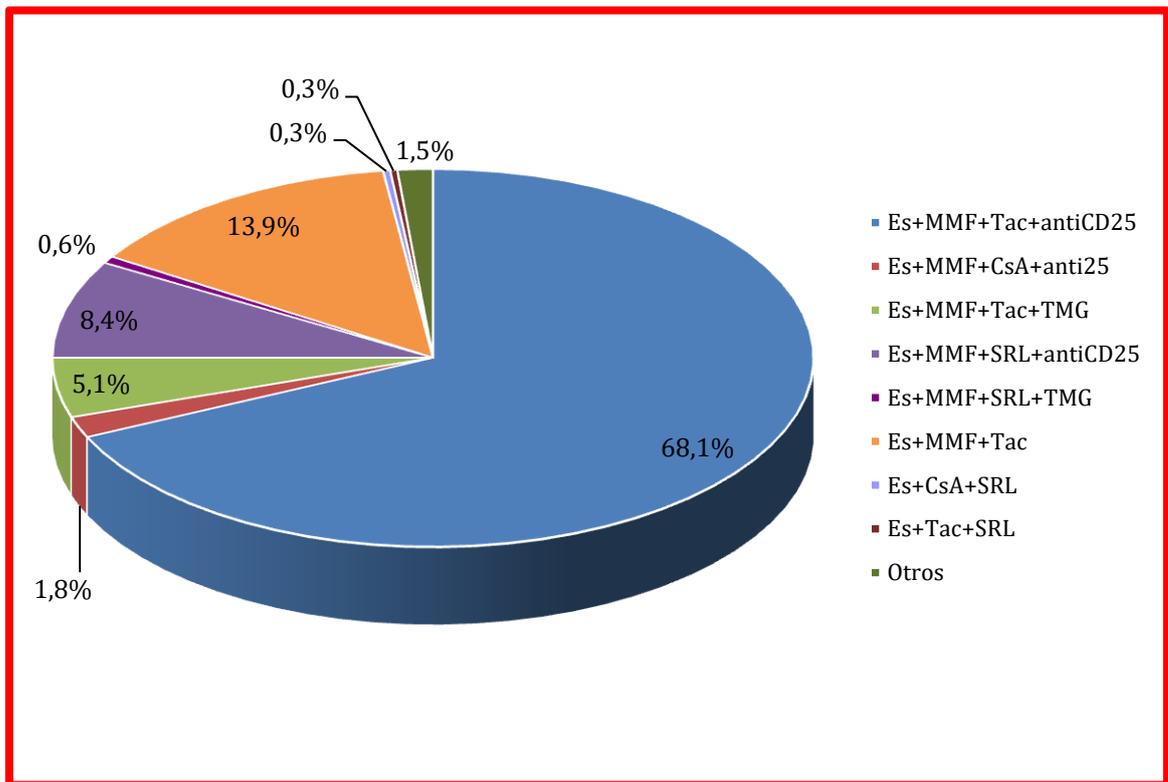
HLA: antígeno leucocitario humano. PreTx: pretrasplante.

E.1.4. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

El tratamiento inmunosupresor más utilizado (69%) fue la inducción con un anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2 (basiliximab o daclizumab), esteroides, MMF e introducción tardía de Tac (Figura 16).

El 85.5% de los pacientes recibieron tratamiento con inducción, en el 92.9 % de los casos con un anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2 y el resto con TMG.

La inmunosupresión de base más utilizada fue el Tac (87.7%) seguida del SRL (8.7%) y la CsA (2.7%).



Es: esteroides. MMF: micofenolato mofetilo. CsA: Ciclosporina SRL: sirolimus. Tac: tacrolimus. TMG: timoglobulina. AntiCD25: anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2.

FIGURA 16: Tratamiento inmunosupresor basal en toda la cohorte.

Al analizar la inmunosupresión en los distintos periodos observamos (Tabla 11) como ésta fue diferente. Los pacientes del primer periodo recibieron en un porcentaje menor la triple terapia con Tac, MMF y esteroides (47% vs 89%), $p < 0.001$. También recibieron menos tratamiento de inducción (69% vs 96%), $p < 0.001$, mientras que el tratamiento con SRL fue mayor en esta primera cohorte (20% vs 2.5%), $p < 0.001$.

TABLA 11: Tratamiento inmunosupresor basal en las dos cohortes.

	Período I	Periodo II	P
Tac+MMF+Es(%)	47	89	<0,001
Tratamiento Inducción (%)	69	96	<0,001
SRL (%)	20	2,5	<0,001

Es: esteroides. MMF: micofenolato mofetilo. SRL: sirolimus. Tac: tacrolimus

E.1.5. BIOPSIAS PRETRASPLANTE. VALORACIÓN HISTOLÓGICA.

En la tabla 12 se muestran los hallazgos histológicos de las biopsias. El estudio de las biopsias en congelación no permitió diagnosticar las lesiones arteriolares, por lo que la puntuación total de las biopsias incluidas en este estudio pudiera estar infravalorada, si la comparamos con los estudios realizados en parafina.

La esclerosis glomerular fue en el 91.3% de los casos inferior o igual al 10%. Las lesiones vasculares fueron en general leves en 263 casos (78.9%), con un estrechamiento de la luz vascular arterial inferior al 25%. En 328 pacientes (98.5%) las lesiones tubulares también fueron leves, no observándose atrofia tubular o siendo inferior al 25% de los túbulos. En 329 pacientes (98.8%) la afectación intersticial también fue igual o inferior al 25%.

En la tabla 13 se muestra la puntuación total de las biopsias. La mediana fue de 2, con un RIC de 1-3.

En la tabla 14 se muestran los parámetros histológicos en los diferentes periodos. Observamos cómo hay diferencias estadísticamente significativas tanto en la afectación glomerular, como en la arterial y en la FIAT, si bien no se observó diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total (2.3 vs 2.2, $p=0.213$). La tabla 15 muestra puntuación total en la biopsia preimplante en cada periodo. Vemos como el porcentaje de injertos con puntuación 1 fue significativamente mayor en el periodo II (18.6% vs 30.9%, $p=0,013$) mientras que el porcentaje con puntuación 3 fue inferior en este periodo (33% vs 18%, $p=0,002$). Para el resto de puntuaciones no hubo diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 12: Evaluación semicuantitativa de las biopsias de toda la cohorte.

		n (%)
<u>Glomérulos esclerosados</u>		
0:	<5%	104 (31.2)
1:	5-10%	200 (60.1)
2:	11-25%	29 (8.7)
3:	>25%	0 (0)
Mediana (RIC)	1 (0-1)	
<u>Engrosamiento fibroso de la íntima vascular</u>		
0:	Ausencia de engrosamiento fibroso de la íntima vascular	165 (49,5)
1:	Estrechamiento de la luz vascular arterial por engrosamiento miointimal afectando a menos del 25% de la luz del vaso	98 (29.4)
2:	Incremento de las lesiones arteriales descritas en 1, afectando entre el 26-50% de la luz vascular.	70 (21)
3:	Incremento de las lesiones arteriales descritas en 2, afectando a más del 50% de la luz vascular.	0
Mediana (RIC)	1 (0-1)	
<u>Atrofia tubular</u>		
0:	ausencia de atrofia tubular	155 (46.5)
1:	< 25% de los túbulos corticales atróficos	173 (52)
2:	26-50% de los túbulos corticales atróficos	5 (1.5)
3:	> 50% de los túbulos corticales atróficos	0
Mediana (RIC)	1 (0-1)	
<u>Fibrosis intersticial</u>		
0:	5% o menos del área cortical afectada	259 (77.8)
1:	6-25% del área cortical afectada	70 (21)
2:	26-50% del área cortical afectada	4 (1.2)
3:	> 50% del área cortical afectada	0
Mediana (RIC)	0 (0-0)	

RIC: rango intercuartílico.

TABLA 13: Puntuación total de las biopsias de toda la cohorte.

Puntuación total	n (%)
0	28 (8.4)
1	87 (26.1)
2	68 (20.4)
3	80 (24)
4	64 (19.2)
5	5 (1.5)
6	1 (0.3)

RIC: rango intercuartilico.

TABLA 14: Comparación de los hallazgos histológicos en las dos cohortes.

	Período I	Periodo II	P
Puntuación GE (media ± DT)	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,5	0,037
Puntuación arterias (media ± DT)	0,9 ± 0,8	0,6 ± 0,7	0,001
Puntuación AT (media ± DT)	0,7 ± 0,4	0,4 ± 0,5	<0,001
Puntuación FI (media ± DT)	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,4	<0,001
Puntuación total (media ± DT)	2,3 ± 1,2	2,2 ± 1,3	0,213

GE: Glomérulos esclerosados **AT:** Atrofia tubular **FI:** Fibrosis intersticial

TABLA 15: Puntuación total de las biopsias en las dos cohortes.

	Periodo I (n=129)	Periodo II (n=204)	p
Puntuación total=0	9,3 %	7,8 %	0,641
Puntuación total=1	18,6 %	30,9 %	0,013
Puntuación total=2	19,4 %	21,1 %	0,709
Puntuación total=3	33 %	18,1 %	0,002
Puntuación total=4	18,6 %	19,6 %	0,822
Puntuación total=5	0,8 %	2 %	0,388

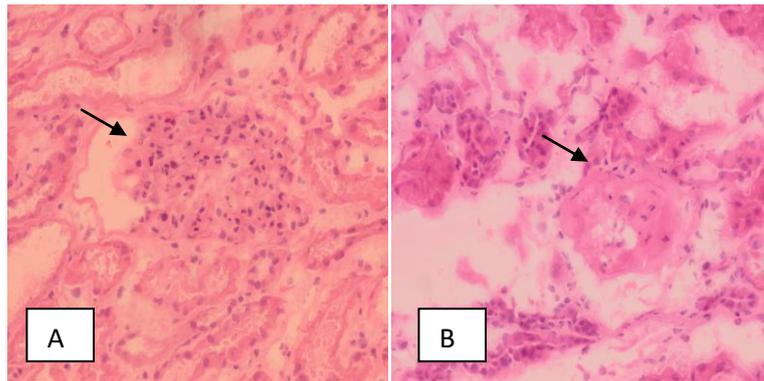


FIGURA 17: Biopsia en congelación. Hematoxilina-eosina. GLOMÉRULOS. A: Glomérulo Normal. B: Glomérulo esclerosado.

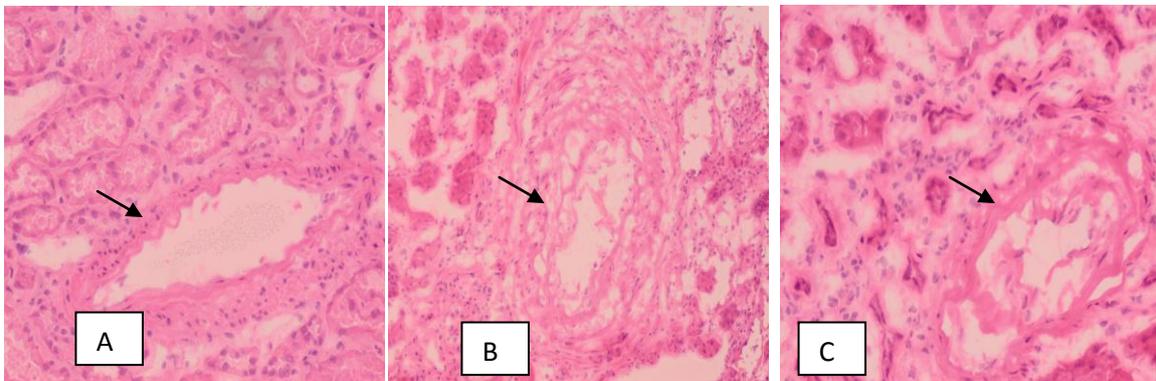


FIGURA 18: Biopsia en congelación. Hematoxilina-eosina. ARTERIAS. A: engrosamiento miointimal afectando < del 25% de la luz. B: engrosamiento miointimal afectando entre el 26% y el 50% de la luz. C: engrosamiento miointimal afectando a más del 50% de la luz.

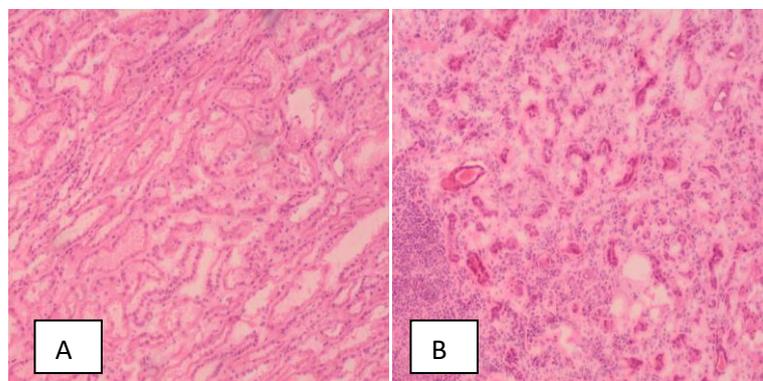


FIGURA 19: Biopsia en congelación. Hematoxilina-eosina. TÚBULOS E INTERSTICIO. A: Parénquima normal. B: Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada.

E.2. DATOS DE EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE.

E.2.1. FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO.

El 53.7% de los pacientes (n=179) presentaron FRI, requiriendo una mediana de 3 (RIC: 2-4) sesiones de HD, lo que supuso una recuperación de la función renal en menos de una semana.

Los injertos nunca funcionantes fueron 12 (3.6%), 7 por trombosis vascular, 4 por rechazo agudo y un caso por una fístula urinaria (Tabla 16).

TABLA 16: Función retrasada del injerto.

	n (%)
Función retrasada del injerto	
Nunca funcionante	12 (3.6)
Si	179 (53.7)
No	142 (42.6)
Nº Sesiones de hemodiálisis	
≤ 2	78 (43.5)
3-4	62 (34.6)
> 4	39 (21.7)

Se realizó una regresión logística de los factores relacionados con el desarrollo de FRI como se muestra en la tabla 17. El tiempo de revascularización se asoció de forma significativa con el desarrollo de FRI. En términos cuantitativos, por cada minuto de retraso en la revascularización se incrementó el riesgo de FRI en un 4%. El TIF también se asoció a un mayor riesgo de desarrollar FRI, de forma que por cada hora de retraso en la implantación del injerto aumentó el riesgo de FRI en un 5%.

TABLA 17: Regresión logística de los factores asociados a la función retrasada del injerto.

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Edad Donante	1,02	0,9-1,0	0,109	1,03	0,9-1,0	0,091
Edad Receptor	1,0	0,9-1,0	0,631	0,9	0,9-1,0	0,910
Tº Isquemia fría	1,05	0,9-1,1	0,050	1,05	1,0-1,1	0,050
Tº isquemia revascularización	1,03	1,01-1,06	0,006	1,04	1,01-1,07	0,006
Puntuación total biopsia	1,1	0,9-1,2	0,132	1,1	0,9-1,3	0,123

Al comparar la FRI en los dos periodos de estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas (55% vs 52%; p=0,550).

En la figura 20 podemos ver una panorámica de una muestra de tejido renal procesado por técnica de congelación de un paciente que presentó FRI. En ella se observan lesiones compatibles con NTA.

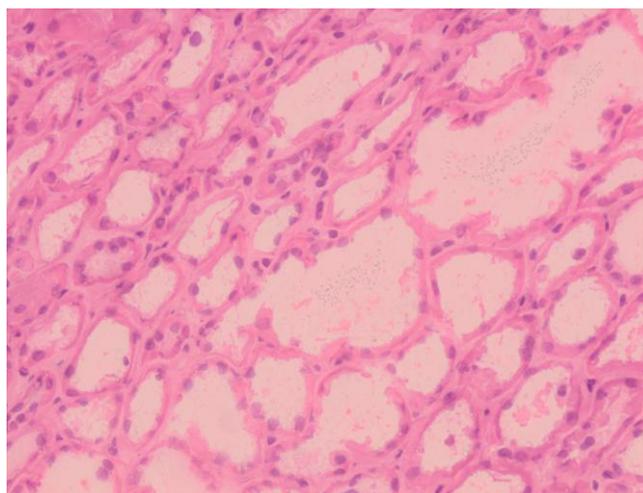


FIGURA 20: Biopsia en congelación. Hematoxilina-eosina. Escasas células necróticas descamadas en la luz tubular junto con marcados cambios reactivos del epitelio tubular, así como aplanamiento de los epitelios y dilatación de luces capilares.

E.2.2. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.

Cincuenta y tres pacientes (15.9%) presentaron algún tipo de complicación quirúrgica. La más frecuente fue la estenosis del uréter (27.8%), seguida de la fístula urinaria (22.2%) y el linfocele (22.2%) como se muestra en la Figura 21. La mediana del tiempo de aparición fue de 9.5 días (RIC 3.73-35).

Como era de esperar, las complicaciones quirúrgicas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor con SRL (38.7%) al compararlos con los que recibieron Tac o CsA (14.5%), $p=0.001$.

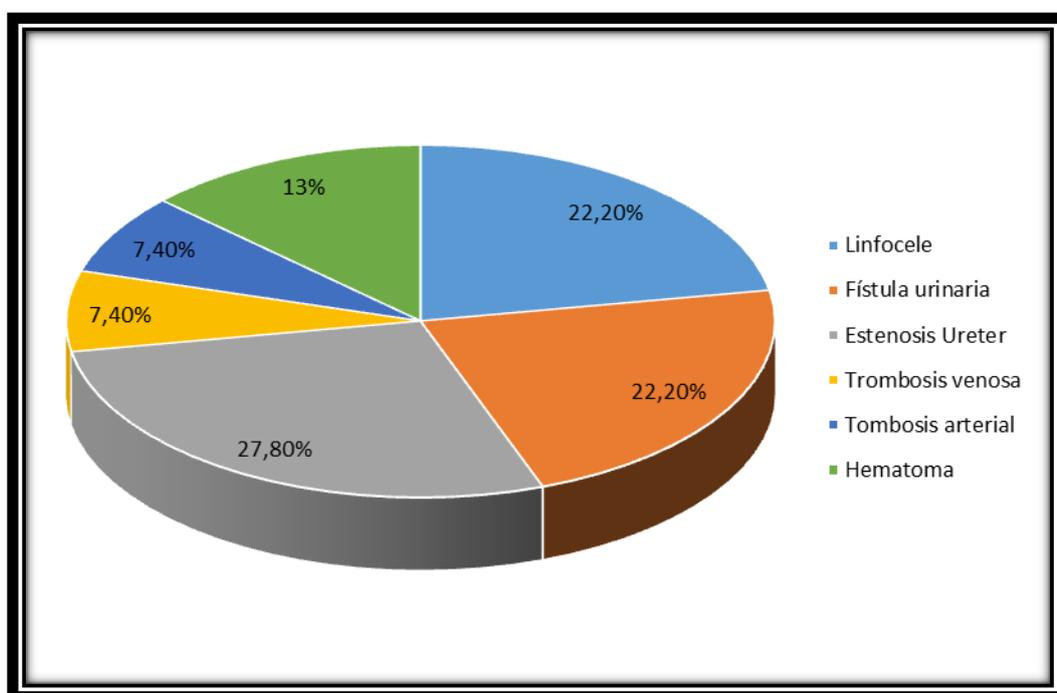


Figura 21: Tipo de complicaciones quirúrgicas en la cohorte global.

Aunque las complicaciones quirúrgicas fueron más frecuentes en el Periodo I (21%) que en el Periodo II (14%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,115$).

E.2.3. INMUNOSUPRESIÓN.

En las figuras 22,23 y 24 se muestran los niveles de Tac, CsA y SRL durante la evolución del trasplante en toda la cohorte. Podemos ver como a partir del primer año, los niveles

de Tac se mantienen estables, en un rango entre 6.5-7 ng/ml. Lo mismo ocurrió con los niveles del SRL que se mantuvieron entre 6-8 ng/ml a partir del primer año postrasplante. Los niveles de CsA también se mantuvieron estables a partir del 6º mes postrasplante, en un rango entre 150-200 ng/ml; si bien, el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento con este inmunosupresor fue pequeño.

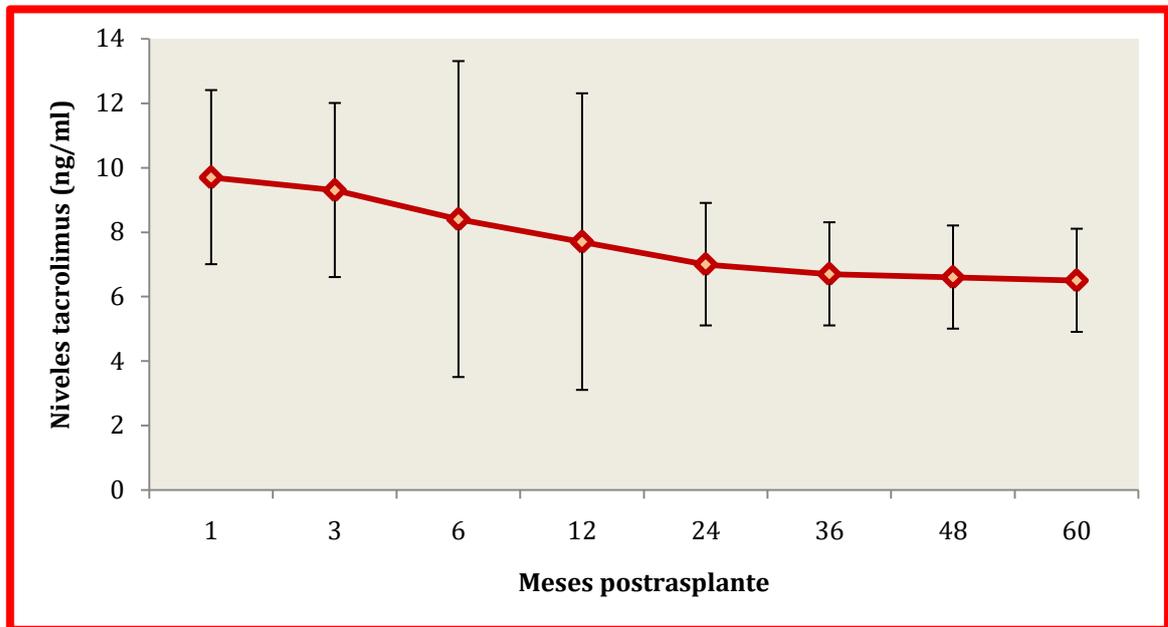


FIGURA 22: Niveles de Tacrolimus (media±DT) .

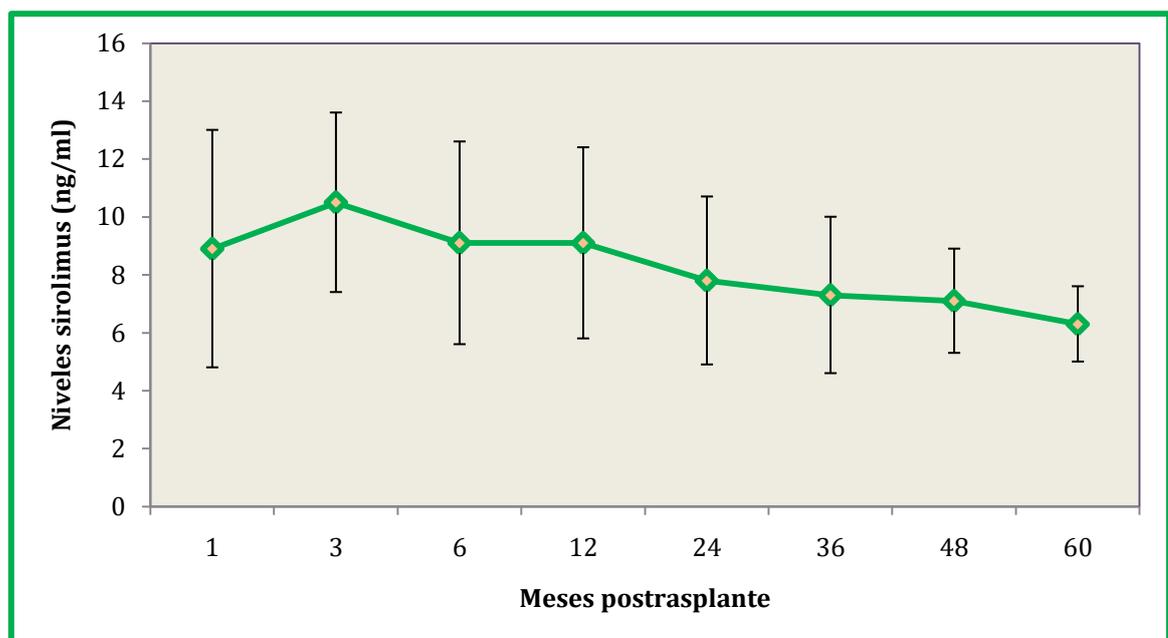


FIGURA 23: Niveles de Sirolimus (media±DT).

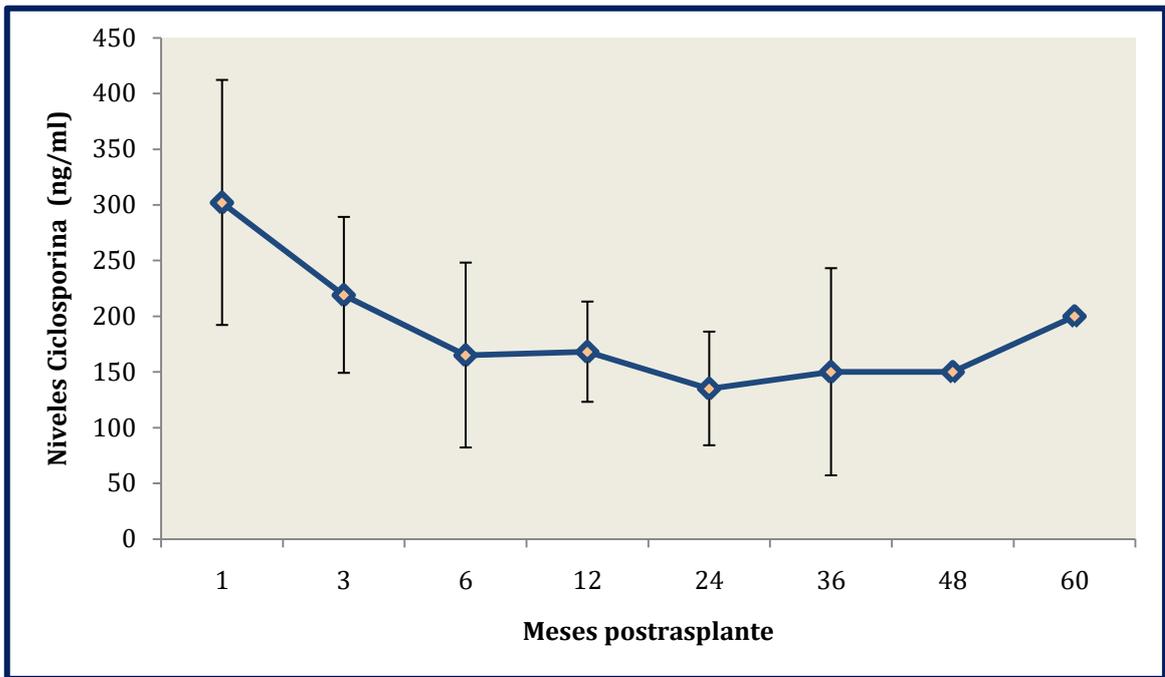


FIGURA 24: Niveles de Ciclosporina (media±DT).

En la figura 25 se muestran las dosis utilizadas de MMF. Observamos como a partir del primer año, la dosis se mantuvo estable en 1g/día.

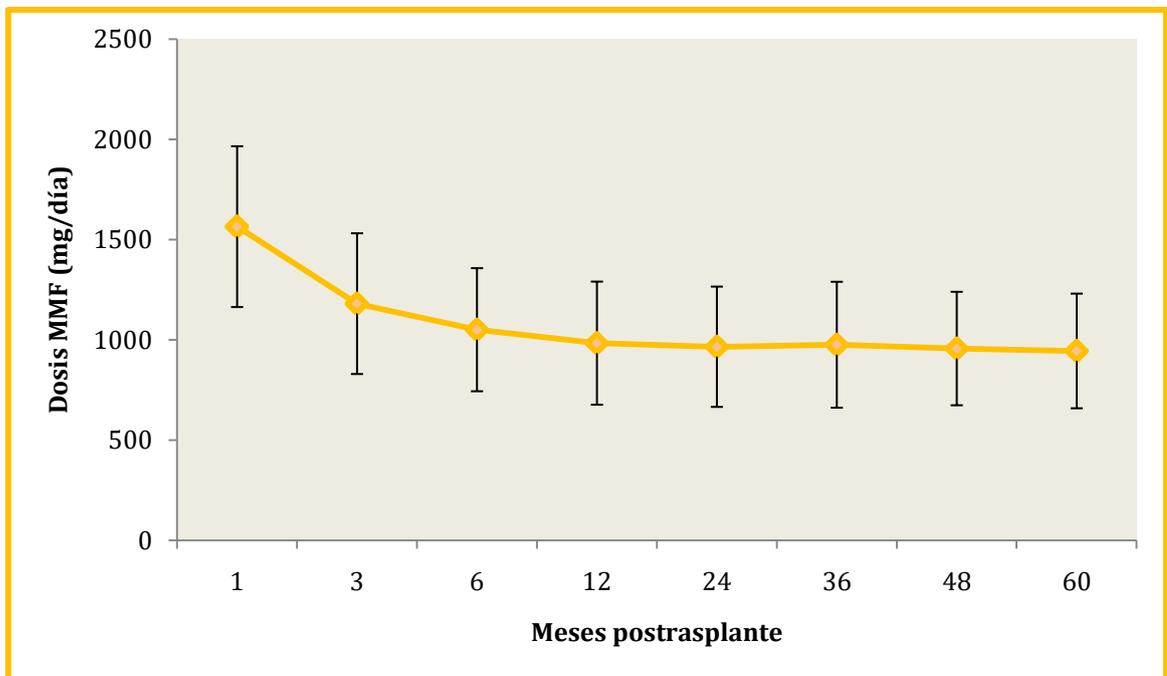


FIGURA 25: Dosis de Micofenolato mofetilo (media±DS).

Durante la evolución postrasplante, los niveles de Tac fueron significativamente más elevados en el periodo I que en el periodo II. Lo mismo ocurrió con los niveles de SRL a partir del 3º mes (Figuras 26 y 27).

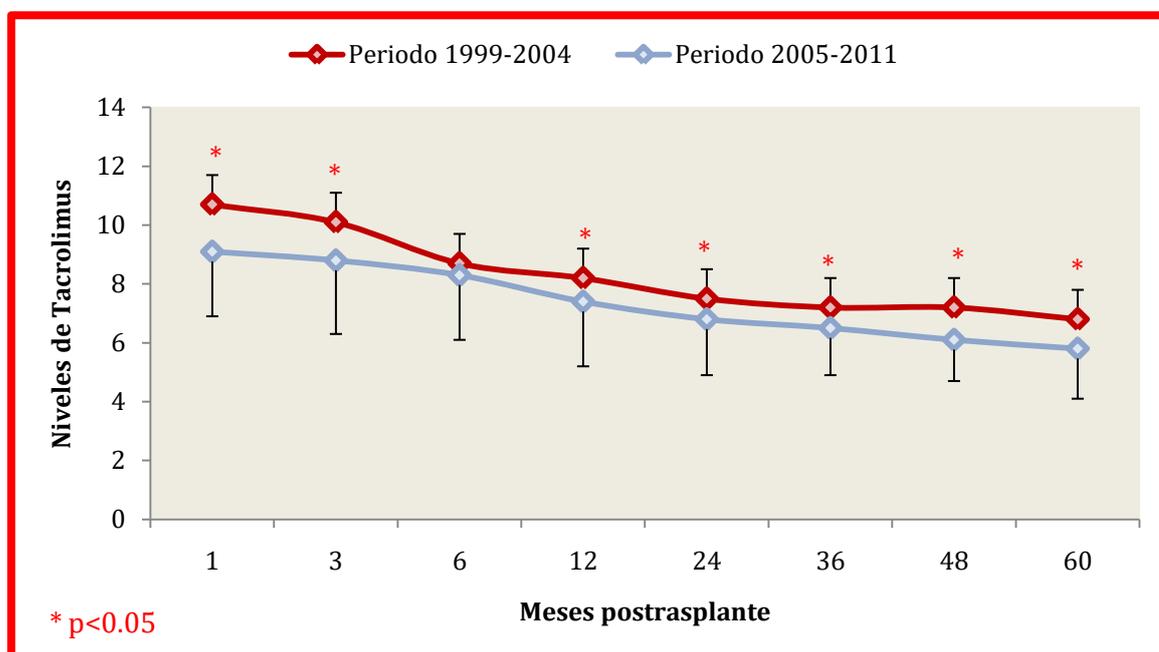


FIGURA 26: Niveles de Tac durante la evolución postrasplante comparando las dos cohortes (media±DT) .

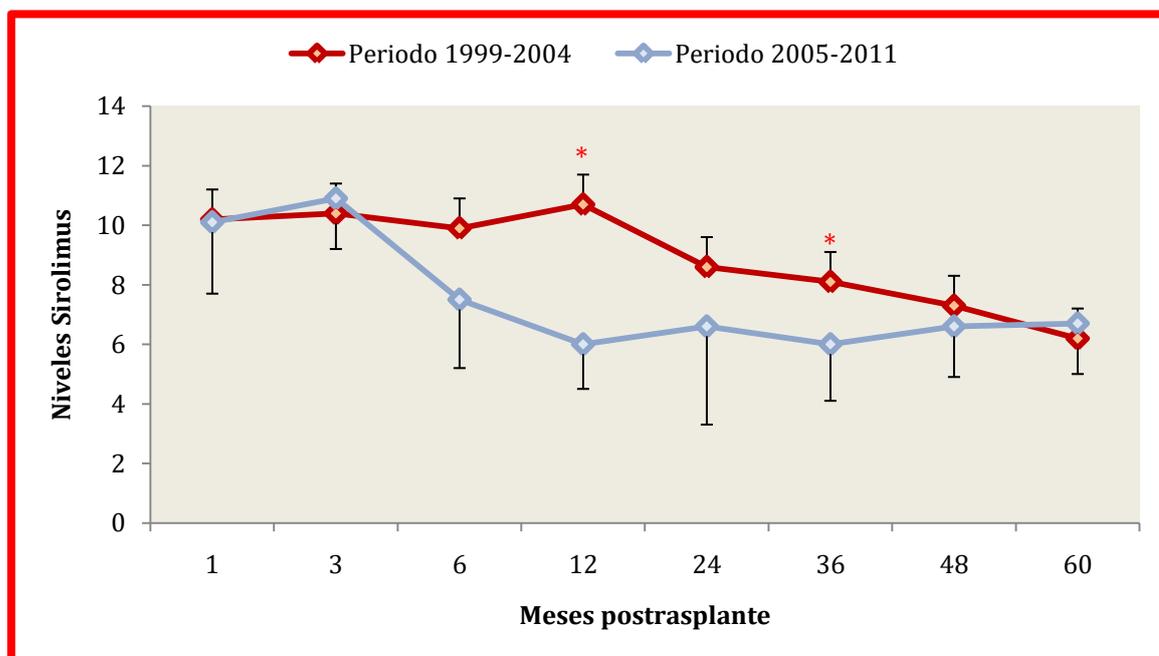


FIGURA 27: Niveles de SRL durante la evolución postrasplante comparando las dos cohortes (media±DT) .

No analizamos los niveles de CsA en las dos cohortes debido al escaso número de pacientes.

Las dosis de MMF fueron iguales en los dos periodos durante la evolución postrasplante salvo en el mes 1 que fue significativamente más elevada en el Periodo II (Tabla 28).

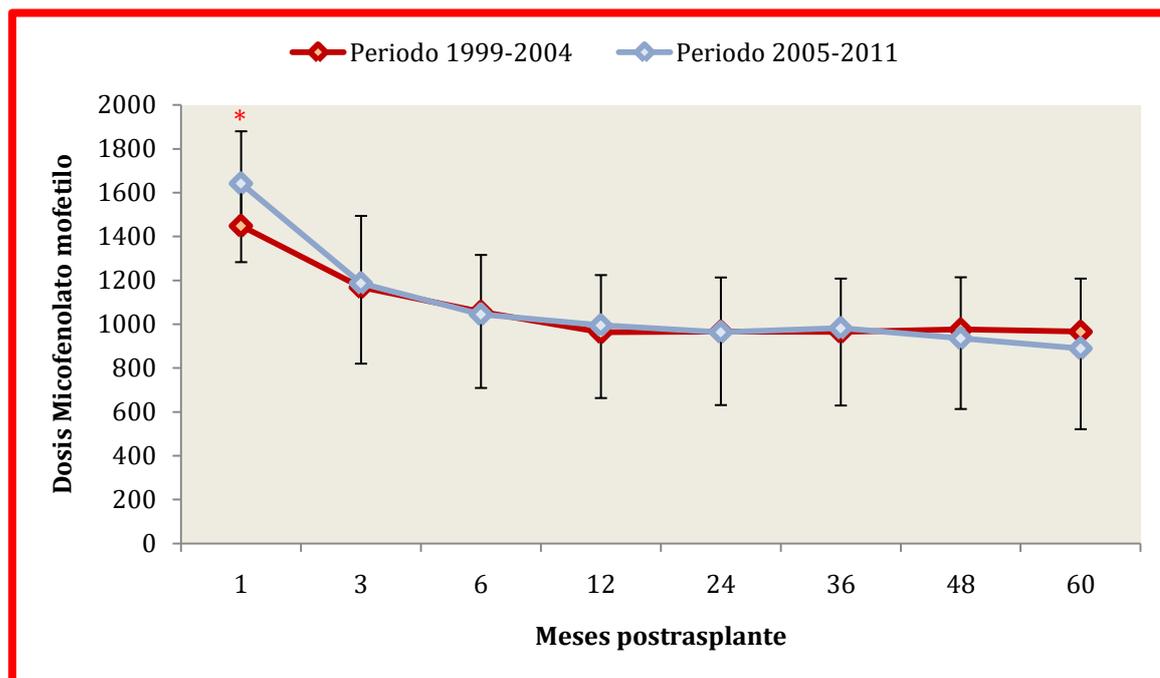


FIGURA 28: Dosis de Micofenolato mofetilo durante la evolución postrasplante comparando las dos cohortes (media±DT) .

En el 38.4% de los pacientes se suspendieron los esteroides durante la evolución del trasplante, con una mediana de tiempo de 6 meses (RIC 4-13). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar las dos cohortes, retirándose los esteroides en el Periodo I en el 42% de los pacientes y en el Periodo II en el 35%.

Se llevó a cabo un análisis de propensión mediante la regresión logística para conocer las variables asociadas a la suspensión de esteroides (Tabla 18). Las probabilidades individuales fueron divididas en quintiles de propensión, los cuales se introdujeron en los análisis de regresión de Cox.

Los factores que condicionaron la retirada del tratamiento esteroideo en el análisis de regresión binaria múltiple fueron la presencia de ECV pretrasplante y la diabetes postrasplante, mientras que el rechazo agudo y el retrasplante condicionaron la no retirada de este fármaco (Tabla 18).

TABLA 18: Regresión logística de los factores asociados a la suspensión del tratamiento esteroideo (cohorte global).

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Rechazo agudo	0,4	0,2-0,8	0,009	0,3	0,2-0,7	0,005
MDRDa 3 ^{er} mes	1,006	0,9-1,0	0,271	1,01	0,9-1,0	0,272
Edad receptor	1,01	0,9-1,0	0,232	1,002	0,9-1,0	0,895
IMC 3 ^{er} mes	0,9	0,9-1,0	0,901	0,9	0,9-1,0	0,734
Dislipemia 3 ^{er} mes	0,8	0,5-1,3	0,332	0,7	0,4-1,2	0,273
ECV pretrasplante	2,0	0,9-4,2	0,060	2,8	1,1-6,8	0,019
ECV Postrasplante	1,2	0,5-2,5	0,543	1,3	0,5-3,0	0,552
Citotóxicos pretrasplante	0,8	0,6-1,0	0,091	0,8	0,6-1,0	0,178
Diabetes postrasplante	2,2	1,2-3,9	0,007	1,9	1,0-3,6	0,030
Diabetes pretrasplante	1,01	0,4-2,1	0,924	1,4	0,6-3,5	0,382
Retrasplante	0,2	0,0-0,6	0,004	0,2	0,08-0,9	0,026

ECV: Enfermedad cardiovascular. MDRDa: modification of diet in renal disease.

E.2.4. PROTEINURIA.

En la Figura 29 se muestra la evolución global de la proteinuria durante el seguimiento postrasplante. Esta disminuyó en los primeros doce meses, para después mantenerse constante. Al analizar las dos cohortes observamos cómo la mediana de la proteinuria fue significativamente superior en el segundo periodo, presumiblemente por una peor puntuación en la histología glomerular (Figura 30).

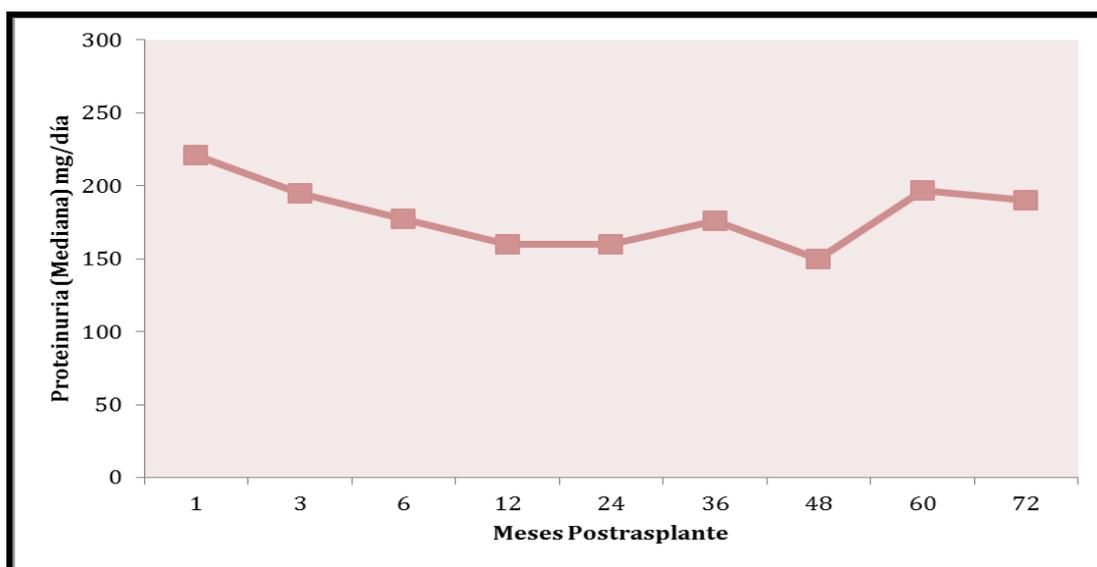


FIGURA 29: Evolución de la mediana de la proteinuria durante la evolución del trasplante.

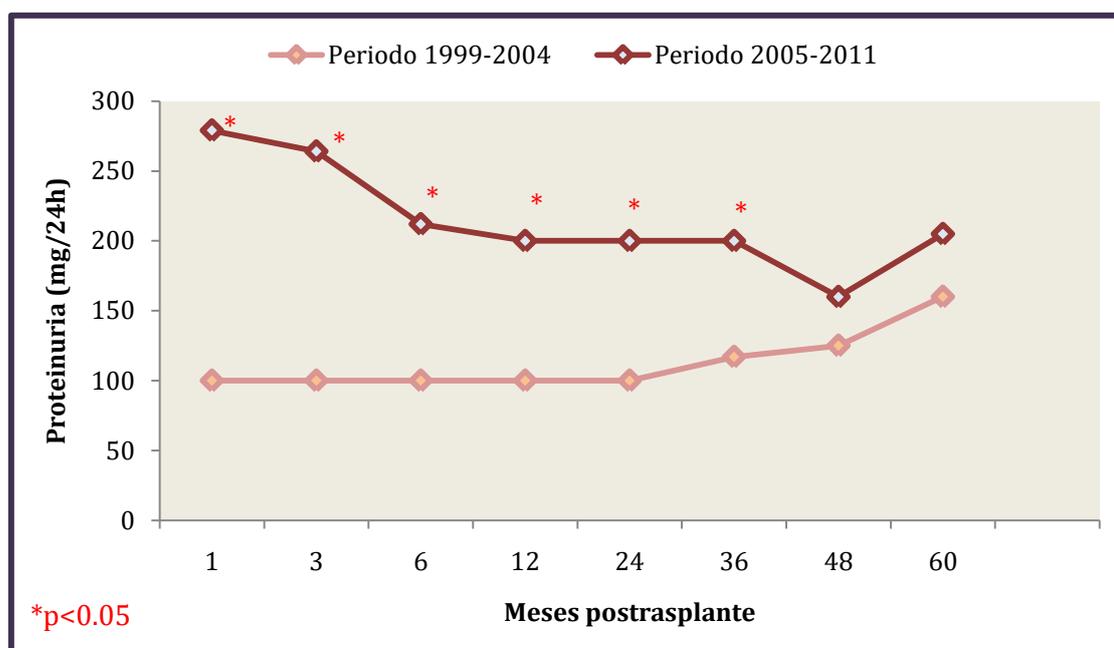


FIGURA 30: Evolución de la mediana de la proteinuria durante la evolución del trasplante en las dos cohortes.

Se analizó la proteinuria al año, diviendo a los pacientes en 5 grupos, según el valor de la misma en orina de 24 horas. Como se muestra en la Figura 31, el 76% de los pacientes presentaban una proteinuria de bajo grado (< 300 mg/24h) al año del trasplante.

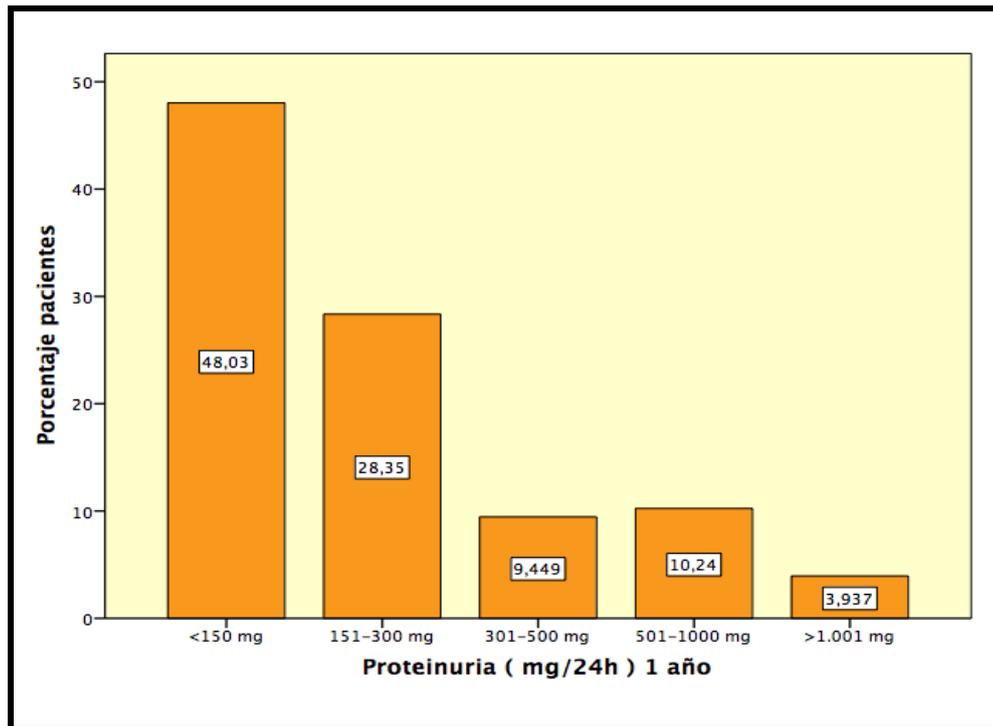


FIGURA 31: Proteinuria en el primer año postrasplante.

Se realizó un análisis univariante y multivariante de regresión logística binario de los factores asociados al riesgo de presentar una proteinuria mayor de 300 mg/ día al tercer mes postrasplante. En el análisis multivariante, los factores que se asociaron de forma independiente fueron la presencia de diabetes en el donante y en el receptor en el momento del trasplante (Tablas 19 y 20).

Tabla 19: Regresión logística univariante de los factores asociados a presentar una proteinuria > 300 mg/día al tercer mes postrasplante (cohorte global).

Univariante			
	OR	IC 95%	P
Edad donante	0.977	0.936-1.021	0.982
Exitus ACV donante	0.362	0.173-0.756	0.007
Diabetes donante	2.591	1.417-4.737	0.002
HTA donante	1.552	0.914-2.635	0.153
MDRDa donante	1.004	0.996-1.012	0.303
IMC donante	1.040	0.961-1.124	0.386
Edad receptor	0.988	0.958-1.019	0.432
Diabetes Pre-Tx	2.028	0.894-4.599	0.091
FRI	1.365	0.806-2.313	0.234
Tº Isquemia fría	1.054	0.987-1.124	0.103
Tº revascularización	1.019	0.990-1.048	0.223
ARA II/IECA 3er mes	0.799	0.456-1.399	0.456
IMC receptor	1.071	0.999-1.147	0.051
Sirolimus vs Tac/CsA	2.245	0.912-5.523	0.072
Citotóxicos Pre-Tx	1.006	0.982-1.031	0.676
Incompatibilidad HLA	1.125	0.079-1.439	0.323
Enfermedad glomerular	1.703	0.906-3.202	0.091

ACV: accidente cerebro vascular. **HTA:** hipertensión arterial. **MDRDa:** Abreviated Modification of Diet in Renal Disease. **Pre-Tx:** pretrasplante. **FRI:** Función retrasada del injerto. **ARA II:** Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. **IMC:** índice de masa corporal. **HLA:** antígenos leucocitarios humanos.

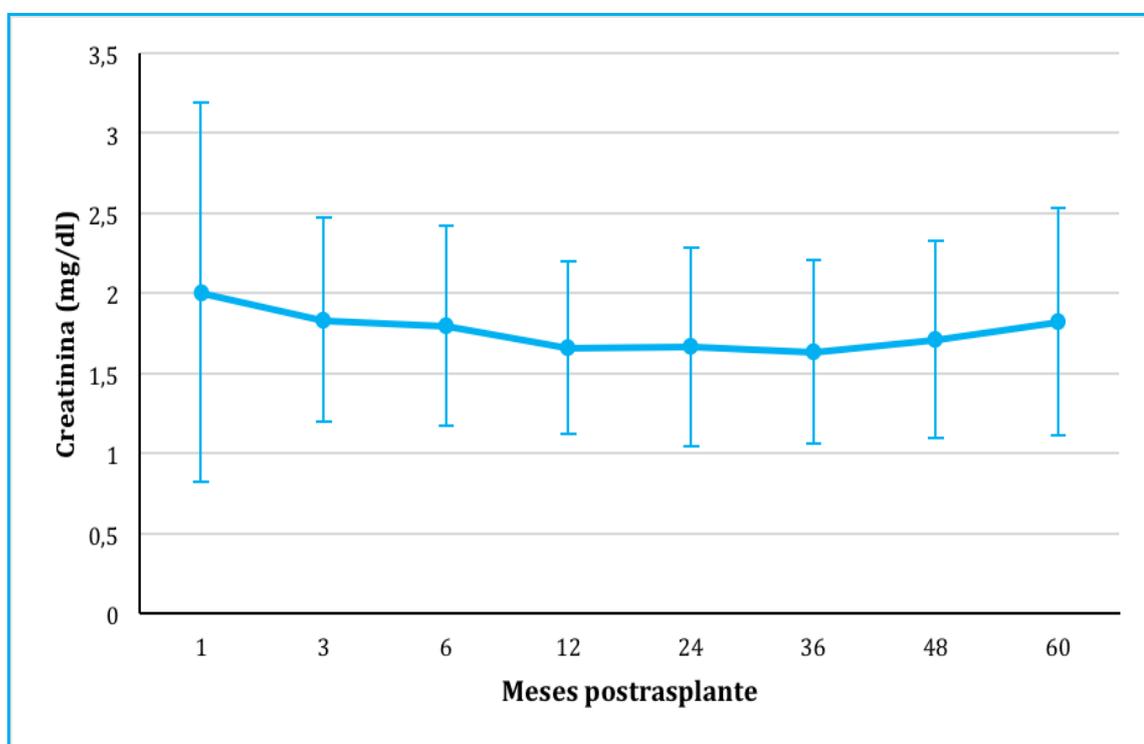
Tabla 20: Regresión logística multivariante de los factores asociados a presentar una proteinuria > 300 mg/día al tercer mes postrasplante (cohorte global).

Multivariante			
	OR	IC 95%	P
Exitus ACV donante	0,4	0,2-1,1	0,108
Diabetes donante	2,6	1,08-6,2	0,034
HTA donante	1,5	0,8-2,8	0,125
IMC donante	1,06	0,9-1,1	0,167
FRI	1,4	0,7-2,6	0,290
DM Pre-Tx	2,6	1,08-6,2	0,031
IECA/ARA II	0,7	0,4-1,3	0,347
SRL vs Tac/CsA	2,0	0,7-5,4	0,178
IMC receptor	1,06	0,9-1,1	0,230

HTA: hipertensión arterial. **Pre-Tx:** pretrasplante. **FRI:** Función retrasada del injerto.
ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. **IMC:** índice de masa corporal.

E.2.5. FUNCIÓN RENAL.

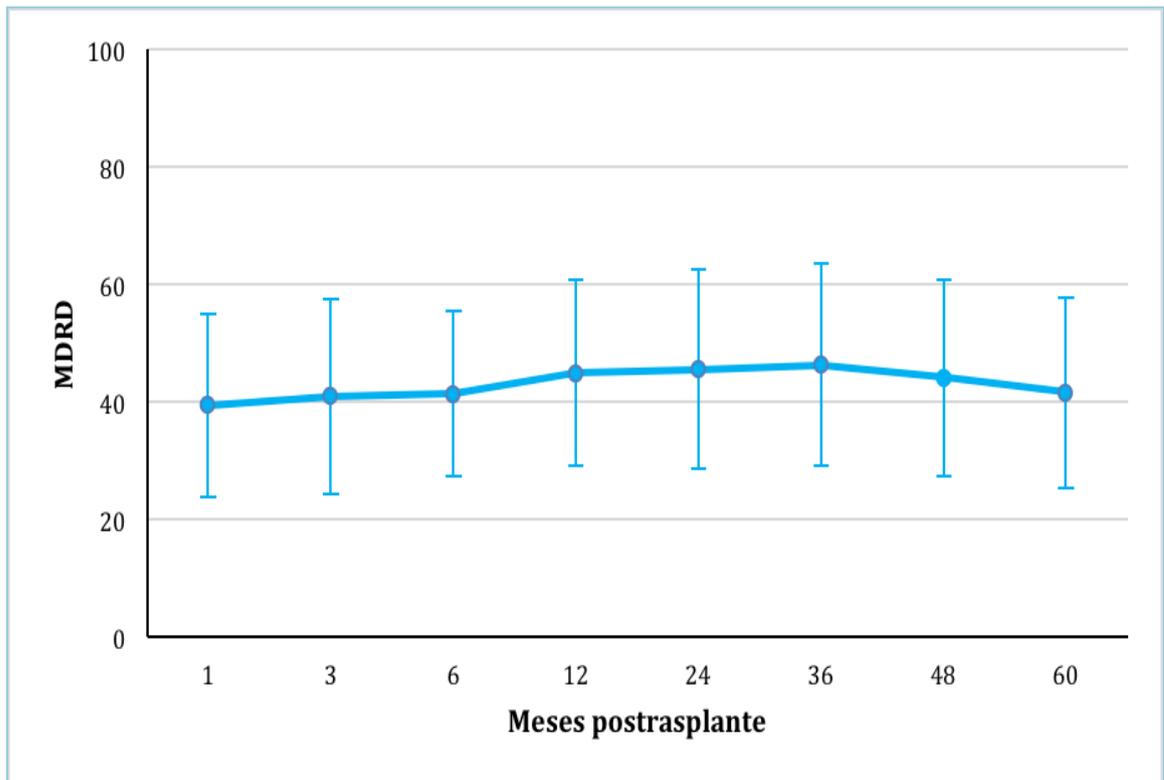
Se analizó la función renal, tanto por cifras de creatinina como por FG estimado mediante la fórmula de MDRDa como se muestra en las figuras 32 y 33. A lo largo de toda la evolución postrasplante observamos diferencias estadísticamente significativas entre algunos periodos tanto en las cifras de creatinina como en el FG, si bien la función renal al 5º año postrasplante fue muy similar a la del 6º mes tanto por cifras de creatinina (1.81 vs 1.79 mg/dl; $p=0.646$) como por cifras de FG (41.7 vs 40.3 ml/min/m²; $p=0.217$).



ANOVA; $p<0.001$

Test Bonferroni: $p<0.001$: Creatinina mes 1 vs mes 12, $p=0.004$: Creatinina mes 1 vs mes 36, $p<0.001$: Creatinina mes 3 vs mes 12, $p=0.003$: Creatinina mes 3 vs mes 24, $p<0.001$: Creatinina mes 6 vs mes 36, $p=0.02$: Creatinina mes 3 vs mes 48, $p=0.04$, Creatinina mes 12 vs mes 60, $p=0.03$: Creatinina mes 36 vs mes 60.

FIGURA 32: Función renal. Cifras de creatinina (media \pm DT) en la cohorte global.



ANOVA; $p < 0.001$

Test Bonferroni: $p < 0.001$: MDRDa mes 1 vs mes 12, $p = 0.002$: MDRDa mes 1 vs mes 24, $P = 0.001$: MDRDa mes 1 vs mes 36, $p = 0.01$: MDRSa mes 3 vs mes 24, $p < 0.001$: MDRDa mes 6 vs mes 24, $p < 0.001$: MDRDa mes 3 vs mes 36, $p = 0.002$, MDRDa mes 6 vs mes 48, $p < 0.001$: MDRDa mes 6 vs mes 12, $p = 0.04$, MDRDa mes 6 vs mes 24, $p = 0.007$, MDRDa mes 6 vs mes 36.

FIGURA 33: Función renal. Filtrado glomerular estimado por MDRDa (media ± DT) en la cohorte global.

Al analizar la función renal en las dos cohortes se observó como ésta fue significativamente mejor durante toda la evolución postrasplante en el Periodo II a pesar de la mayor proteinuria (Figuras 34 y 35).

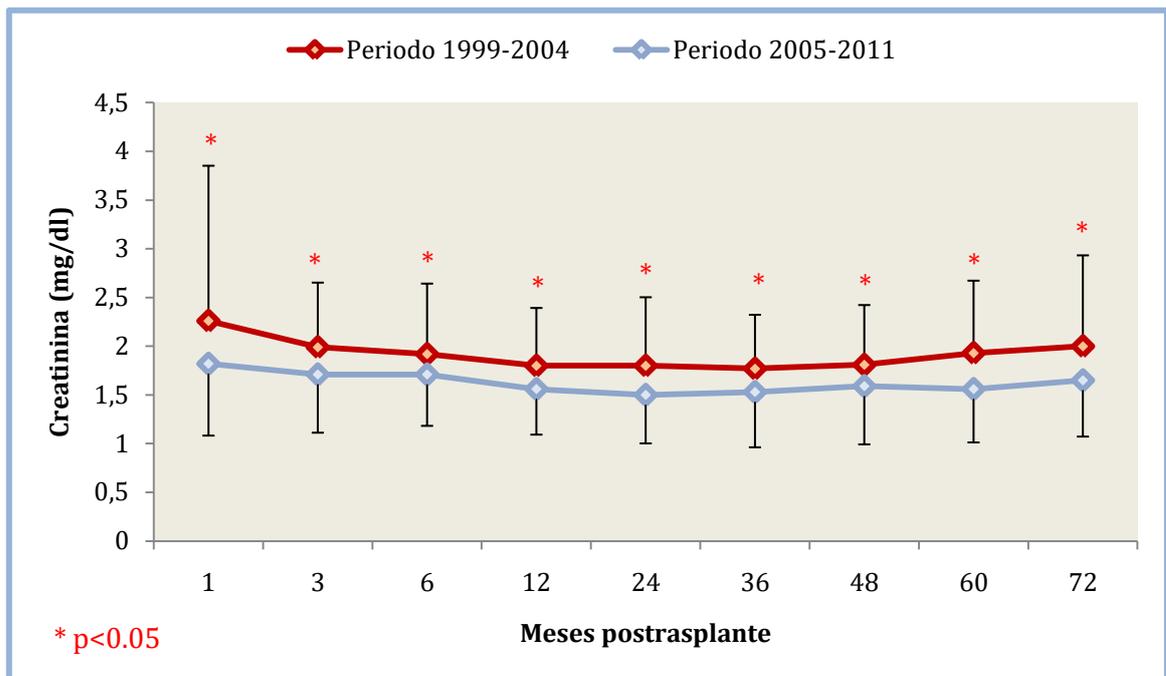


FIGURA 34: Función renal. Cifras de creatinina (media ± DT) en las dos cohortes.

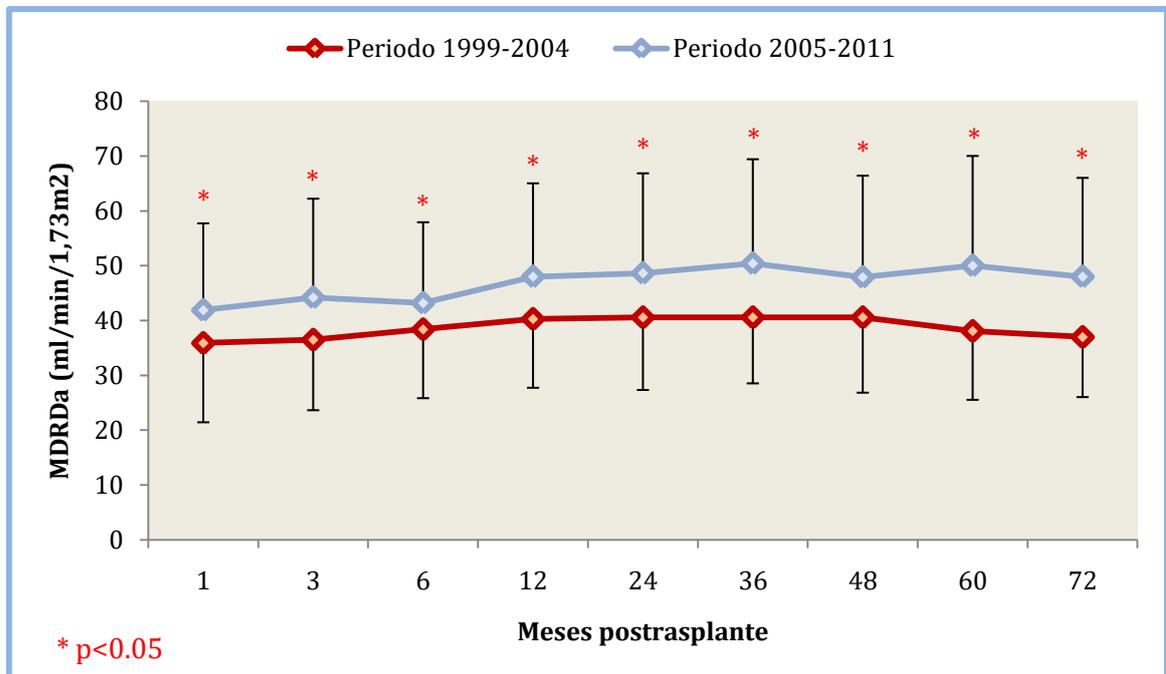


FIGURA 35: Función renal. Filtrado glomerular estimado por MDRDa (media ± DT) en las dos cohortes.

Se realizó una regresión logística de los factores relacionados con la función renal al año. Para ello, dividimos a los pacientes en dos grupos en función de la mediana del MDRDa a los 12 meses (40 ml/min/1.73 m²) como se muestra en la tabla 21. Los factores que se asociaron de de forma significativa con tener un FG menor o igual 40 ml/min/1.73 m² al año postrasplante fueron el rechazo agudo, el FG estimado por MDRDa al tercer mes y la proteinuria en 24 horas al tercer mes. En la Figura 36 se muestra la relación entre el RA y la función renal en la cohorte global. El porcentaje de pacientes con RA fue significativamente superior en los enfermos que mostraron peor función renal al año de seguimiento.

TABLA 21: Regresión logística de los factores asociados con presentar un MDRDa ≤ 40 ml/min/1.73 m² al año postrasplante en la cohorte global.

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo donante (mujer)	1,5	0,9-2,5	0,501	1,2	0,5-2,6	0,608
MDRD donante	0,9	0,9-0,9	0,033	0,9	0,9-1,0	0,605
Edad donante	1,01	0,9-1,0	0,405	0,9	0,9-1,0	0,803
FRI	2,5	1,5-4,1	<0,001	1,7	0,8-3,8	0,104
Isquemia fría	1,01	0,9-1,07	0,501	0,9	0,9-1,0	0,705
Isquemia revascularización	1,003	0,9-1,03	0,704	0,9	0,9-1,0	0,707
Rechazo agudo	2,6	1,4-4,8	0,001	3,0	1,1-8,2	0,021
MDRDa 3er mes	0,8	0,8-0,8	<0,001	0,8	0,80-0,88	<0,001
Proteinuria 3er mes	1,001	1,000-1,002	0,022	1,002	1,000-1,003	0,012
Puntuación biopsia	1,1	0,9-1,3	0,101	0,9	0,7-1,2	0,907
Citotóxicos pretrasplante	1,05	0,9-1,1	0,073	1,06	0,9-1,1	0,103

FRI: función retrasada del injerto. **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease.

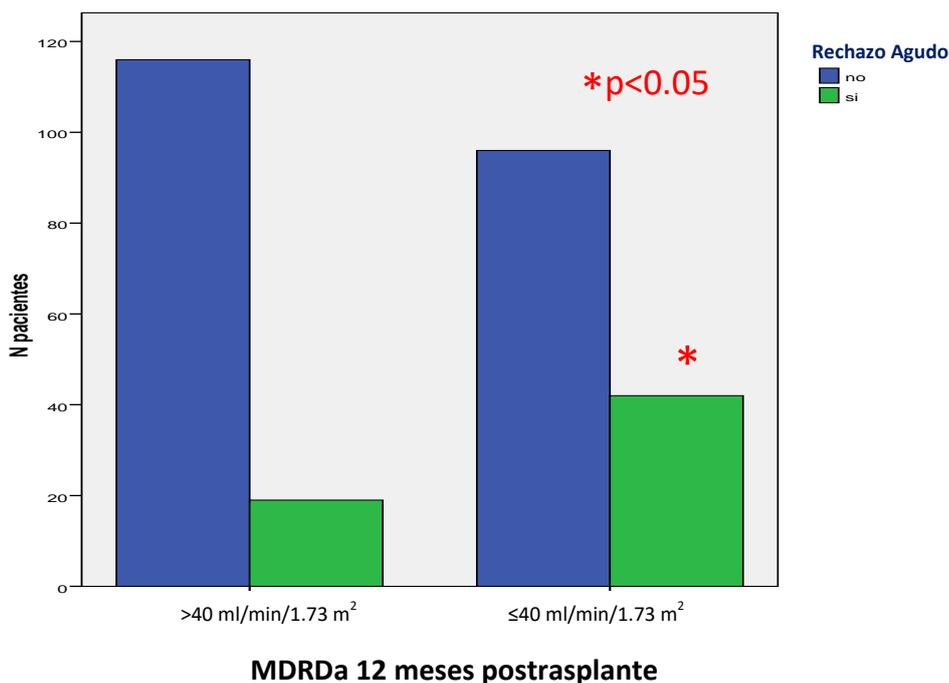


FIGURA 36: Relación entre el rechazo agudo y el MDRDa determinado al año.

E.2.6. RECHAZO AGUDO.

Setenta y ocho pacientes (23.4%) presentaron algún episodio de RA durante la evolución del trasplante. Sesenta y dos casos (18.6%) fueron confirmados por biopsia. La mediana del tiempo en el que aconteció el RA fue de 22 días (RIC 9-172), teniendo lugar en los 3 primeros meses postrasplante el 61.4% de los casos.

La incidencia de RA fue menor en la segunda cohorte, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (25% vs 22%, $p=0.485$).

En el 61.2% de los casos fueron rechazos leves mediados por células T (borderline o grado 1-A según la clasificación de Banff), como se muestra en la Figura 37.

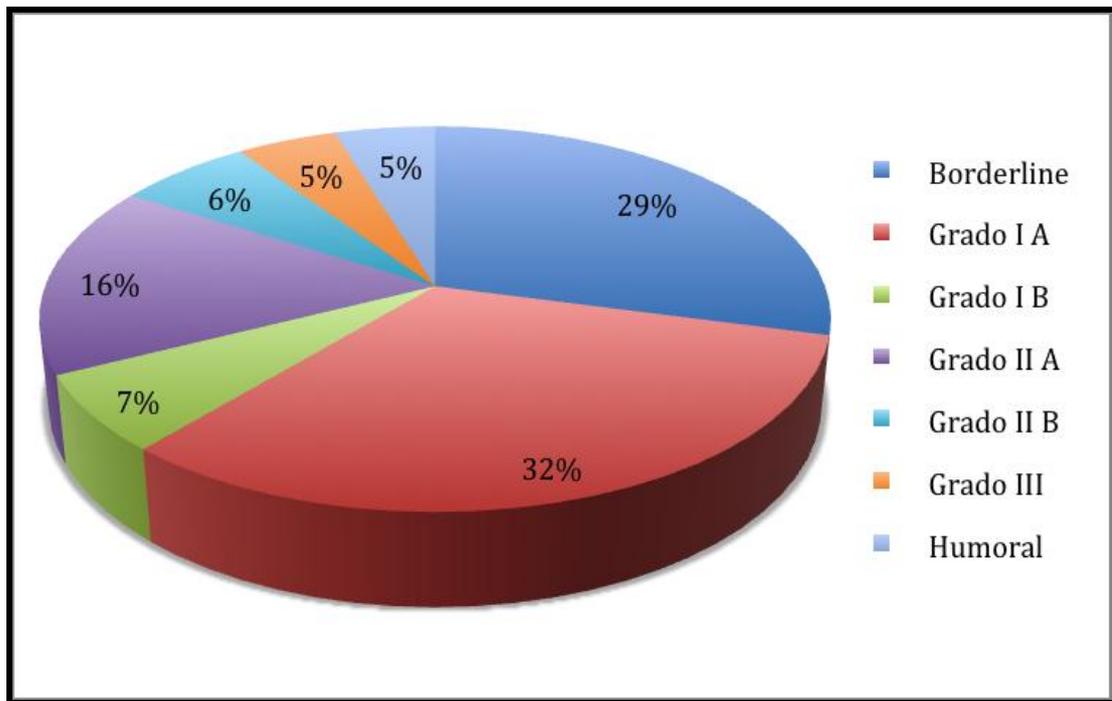


FIGURA 37: Histología del rechazo agudo según la clasificación de Banff 2007 en la cohorte global.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroides, 11 (14.1%) con TMG y un paciente con OKT3. Los 3 casos que presentaron un rechazo humoral recibieron además plasmaféresis.

Se realizó una regresión logística binaria de los factores relacionados con el riesgo de presentar un RA en la cohorte global. En el análisis multivariante (Tabla 22) los factores que se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de presentar un RA fueron el título de anticuerpos citotóxicos pretrasplante, y el tratamiento inmunosupresor con SRL. Sorprendentemente, la suspensión de esteroides se asoció a un menor riesgo de desarrollar un RA, probablemente debido a que en la regresión logística no se tiene en cuenta la cadena causal. De hecho en nuestra práctica clínica habitual era menos probable suspender los esteroides en aquellos pacientes que habían presentado algún episodio de RA como se mostró en la tabla 18.

TABLA 22: Regresión logística de los factores asociados con el rechazo agudo en la cohorte global.

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Retrasplante	1,133	0,485-2,645	0,7	0,549	0,148-2,037	0,3
Citotóxicos pretrasplante	1,020	0,998-1,042	0,07	1,042	1,002-1,083	0,04
FRI	1,874	1,106-3,175	0,002	1,767	0,960-3,254	0,06
Tacrolimus	0,421	0,212-0,837	0,01	0,712	0,144-3,511	0,6
Sirolimus	2,611	1,216-5,608	0,001	2,668	1,172-6,074	0,01
TMG vs antiCD25	1,063	0,372-3,042	0,9	0,287	0,058-1,413	0,1
Suspensión esteroides	0,469	0,267-0,826	0,009	0,451	0,231-0,880	0,02
Incompatibilidad HLA	0,882	0,698-1,114	0,2	0,702	0,594-1,047	0,1

FRI: función retrasada del injerto. **TMG:** timoglobulina. **AntiCD25:** anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2. **HLA:** antígenos leucocitarios humanos.

El tratamiento inmunosupresor de base como ya se ha comentado influyó en el desarrollo de RA, siendo el porcentaje de este muy elevado en los pacientes tratados con SRL (Tabla 23).

TABLA 23: Rechazo agudo según el tratamiento inmunosupresor de base en la cohorte global.

	Si RA	No RA	P
Ciclosporina SI / NO (%)	25 / 23	75 / 76	0.9
Tacrolimus SI / NO (%)	21 / 39	78 / 61	0.01
Anti-mTOR SI / NO (%)	42 / 21	58 / 78	0.01

E.2.7. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Un elevado número de pacientes presentó HTA durante la evolución del trasplante, con un porcentaje del 83% al primer año, como se muestra en la figura 38. Se analizaron los fármacos antihipertensivos utilizados en el primer año postrasplante, destacando la alta frecuencia del uso de IECA/ARA II, seguido de los calcioantagonistas y los betabloqueantes (Figura 39). El 72% de los pacientes recibían tratamiento con un único fármaco.

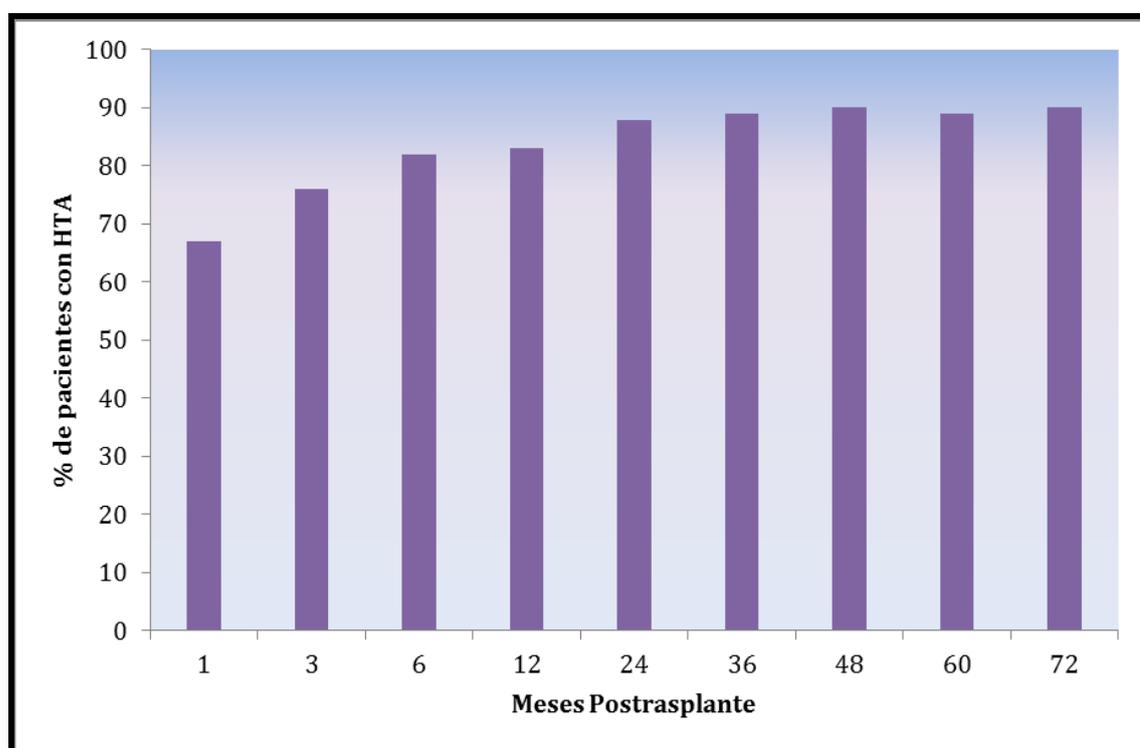


FIGURA 38: Porcentaje de pacientes hipertensos a lo largo de la evolución en toda la cohorte.

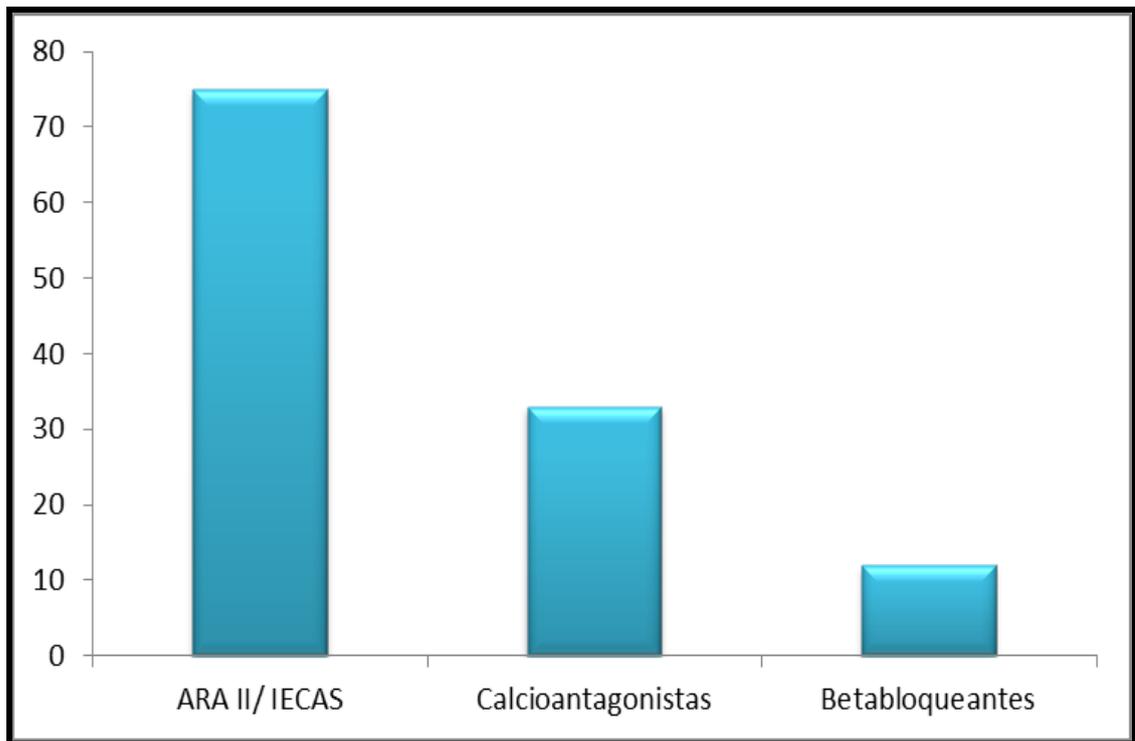


FIGURA 39: Antihipertensivos utilizados en el primer año postrasplante en toda la cohorte (porcentaje de pacientes).

Al analizar las dos cohortes observamos un mayor porcentaje de pacientes hipertensos en el segundo periodo, así como de pacientes en tratamiento con los diferentes antihipertensivos (IECAS/ARA II, calcioantagonistas y betabloqueantes) (Figuras 40,41,42 Y 43).

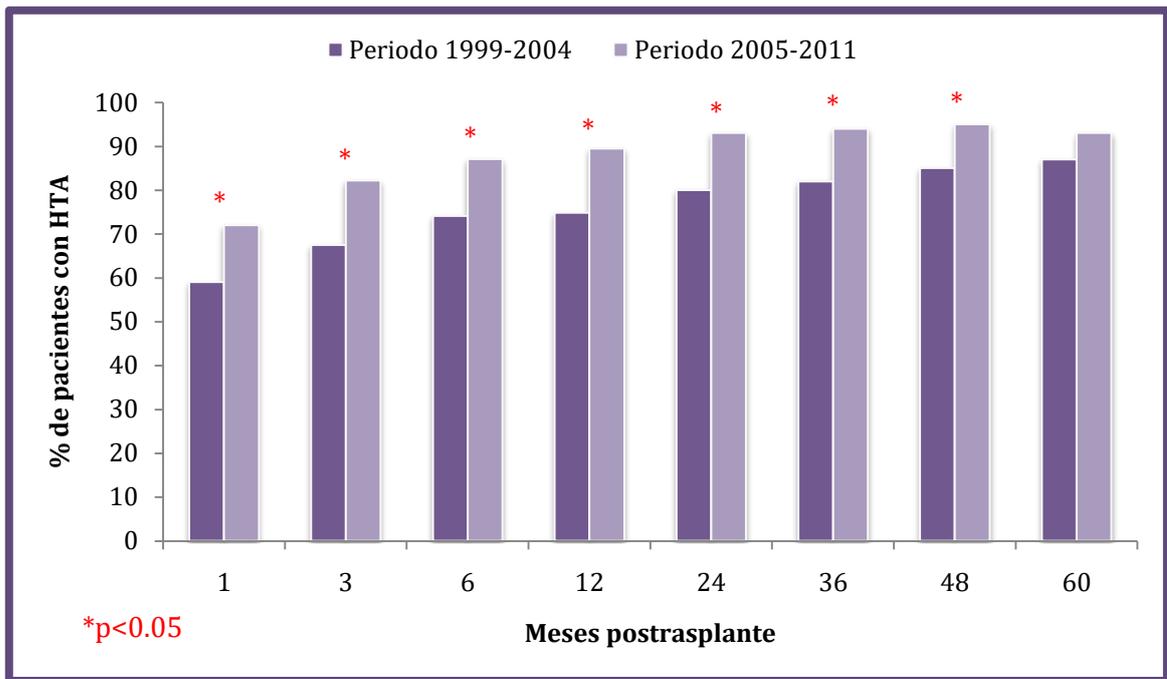


FIGURA 40: Porcentaje de pacientes hipertensos a lo largo de la evolución en las dos cohortes.

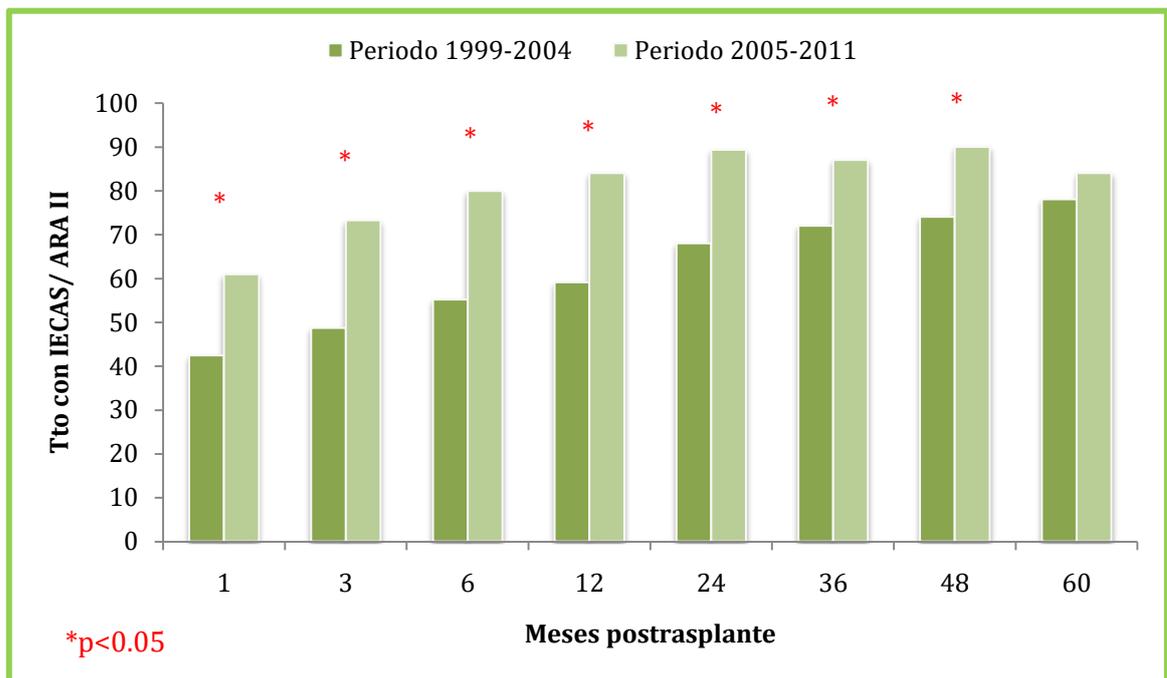


FIGURA 41: Porcentaje de pacientes en tratamiento con IECAS/ARA II a lo largo de la evolución en las dos cohortes.

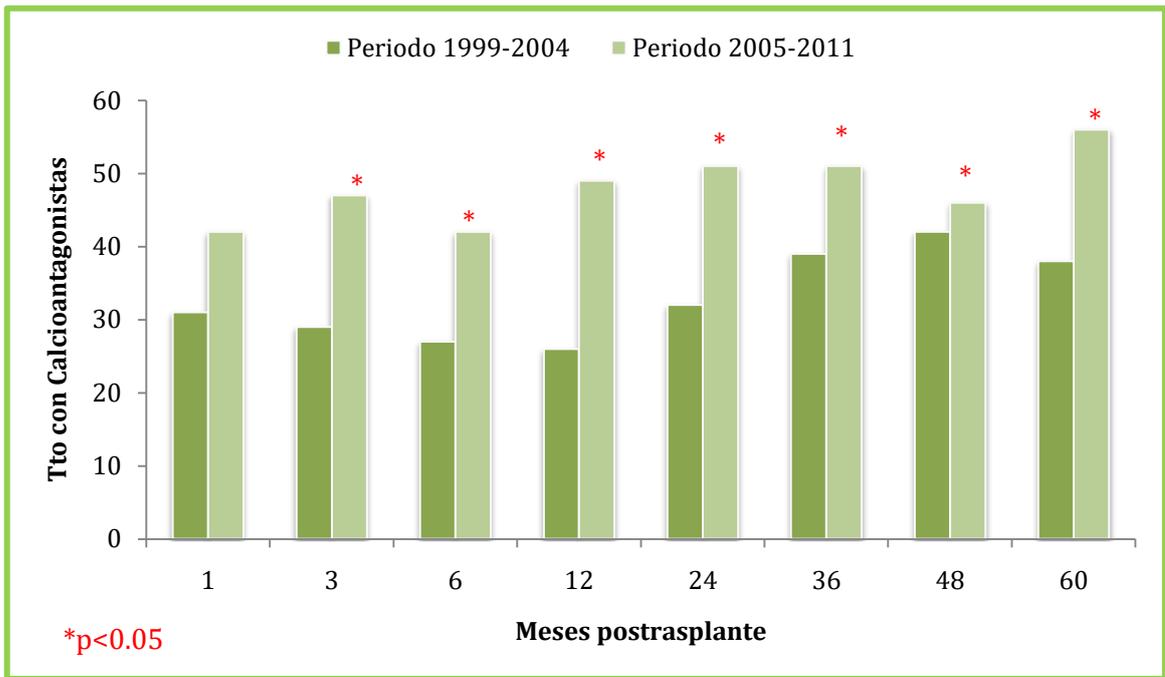


FIGURA 42: Porcentaje de pacientes en tratamiento con Calcioantagonistas a lo largo de la evolución en las dos cohortes.

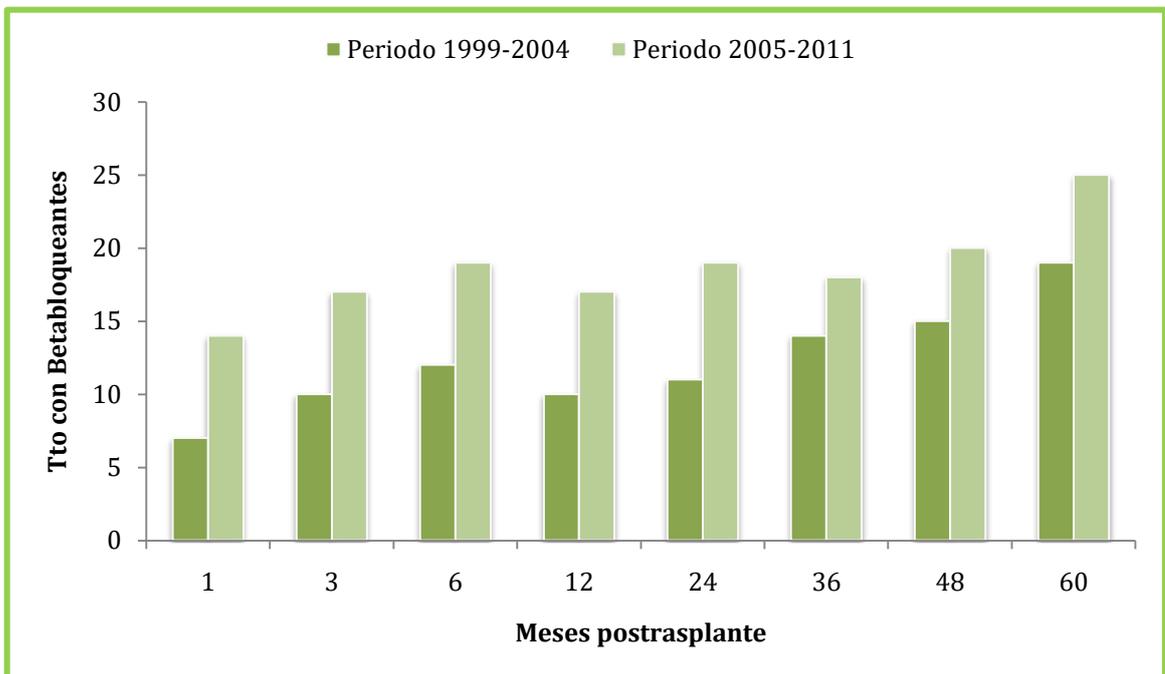


FIGURA 43: Porcentaje de pacientes en tratamiento con Betabloqueantes a lo largo de la evolución en las dos cohortes.

E.2.8. DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE.

El 17% de los pacientes desarrollaron diabetes de novo, con una mediana de tiempo de aparición desde el trasplante de 2.2 meses (RIC 0.6-6.4). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes (19.4% en el periodo I vs 15.7 en el periodo II, p=0.342).

Los factores que se asociaron de forma significativa con su aparición fueron la edad del paciente y el IMC en el momento del trasplante, así como la cifra de triglicéridos en el momento del trasplante, (Tabla 24 y Figura 44). Los niveles de colesterol total y el tratamiento inmunosupresor basal no se relacionaron con el desarrollo de diabetes en esta población.

TABLA 24: Regresión logística de los factores asociados con el desarrollo de diabetes mellitus de novo en la cohorte global.

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Edad paciente	1,03	1,002-1,07	0,04	1,05	1,007-1,09	0,028
IMC paciente	1,1	1,1-1,2	<0,001	1,19	1,09-1,30	<0,001
Triglicéridos basal	1,004	1,000-1,008	0,061	1,004	1,000-1,008	0,051
Colesterol basal	1,005	0,9-1,01	0,225	1,001	0,9-1,0	0,809
Tac vs CsA/mTOR	0,8	0,3-1,9	0,603	0,9	0,3-1,9	0,943
Anti-Mtor vs Tac/CsA	1,8	0,7-4,3	0,104	1,9	0,7-4,3	0,903
Sexo (Mujer)	1,4	0,7-2,5	0,205	1,1	0,5-2,3	0,608
Rechazo agudo	0,05	0,4-1,8	0,957	1,04	0,4-2,2	0,964

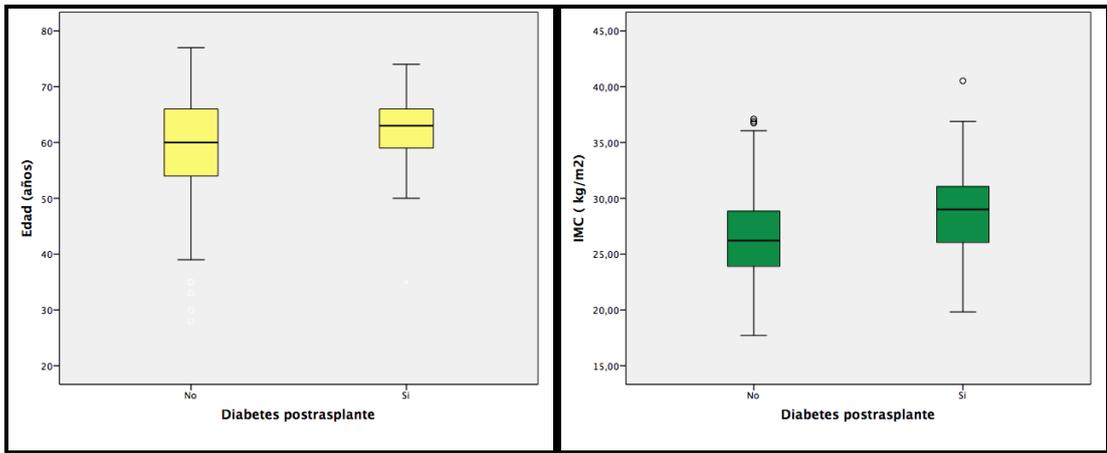


FIGURA 44: Factores relacionados con el desarrollo de diabetes de novo.

E.2.9. DISLIPEMIA.

En el momento del trasplante, el 33% de los pacientes presentaba dislipemia. Este porcentaje aumentó de forma muy importante durante toda la evolución, destacando un 65% de pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes al año del trasplante (Figura 45).

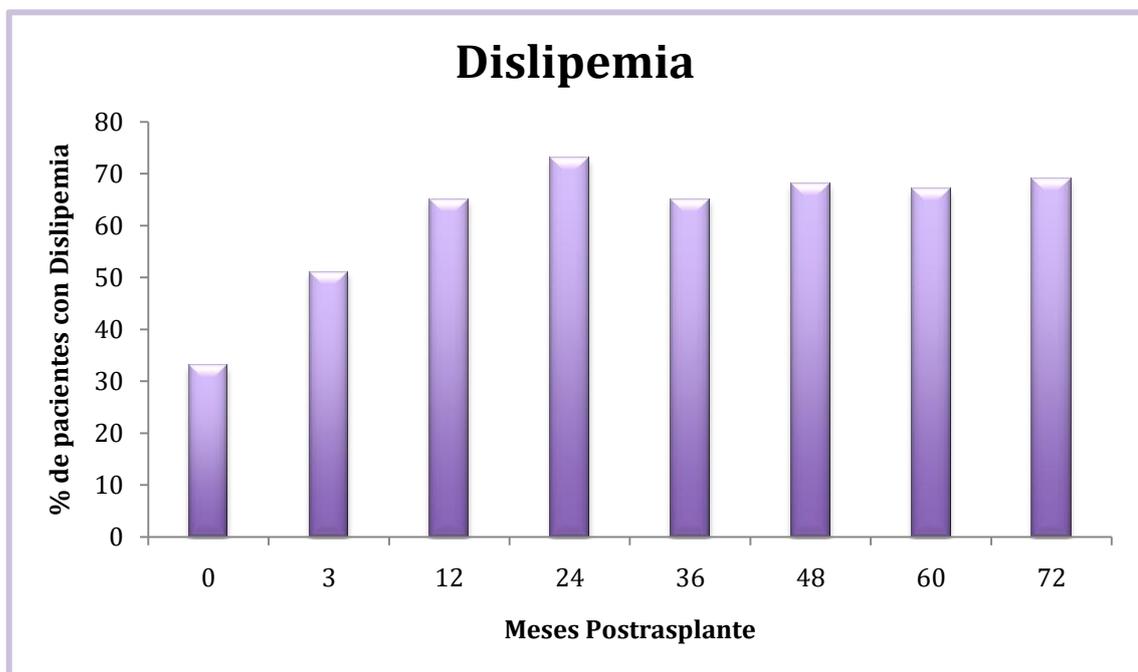


FIGURA 45: Porcentaje de pacientes con dislipemia durante la evolución del trasplante en toda la cohorte.

Durante toda la evolución postrasplante, las cifras de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos fueron significativamente más elevadas en los pacientes del periodo I. Estos también presentaron unas cifras de HDL colesterol más bajas (Figuras 46, 47, 48 y 49).

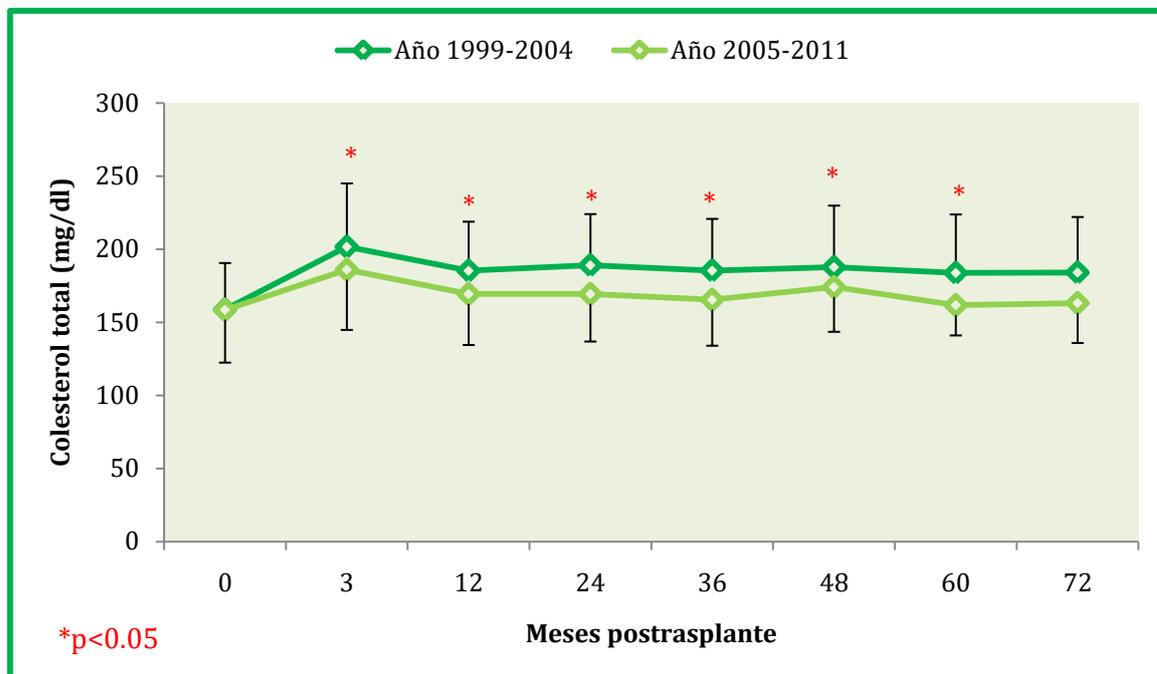


FIGURA 46: Evolución de las cifras de colesterol total en las dos cohortes (media y DT).

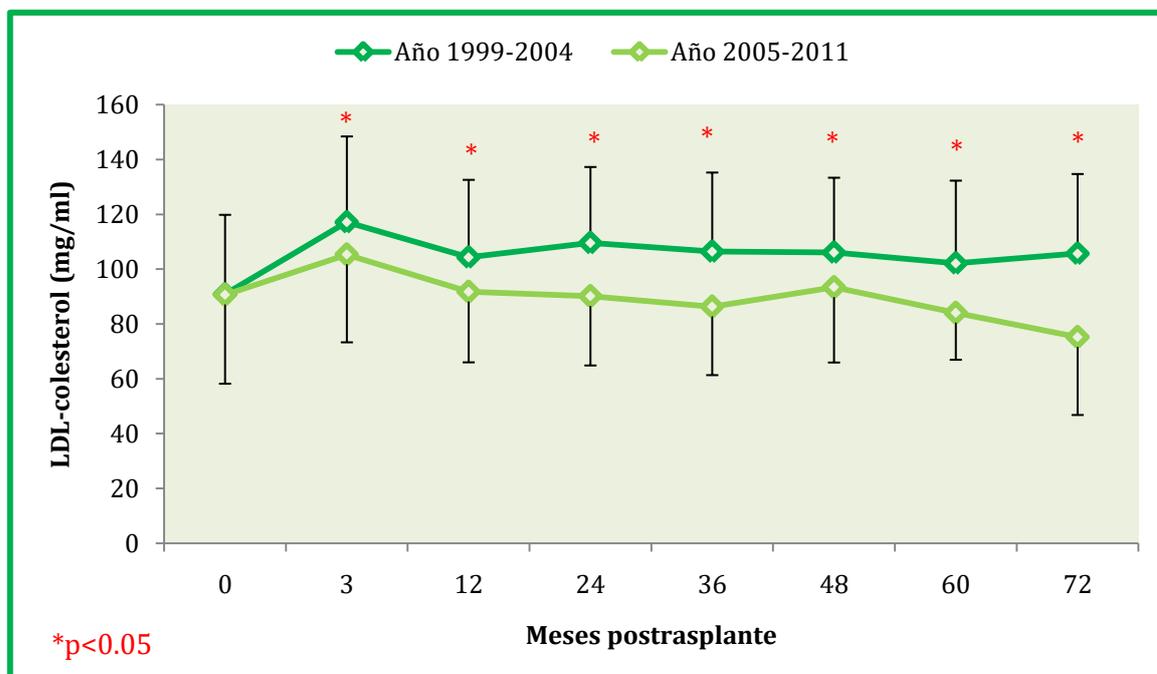


FIGURA 47: Evolución de las cifras de LDL-colesterol en las dos cohortes (media y DT).

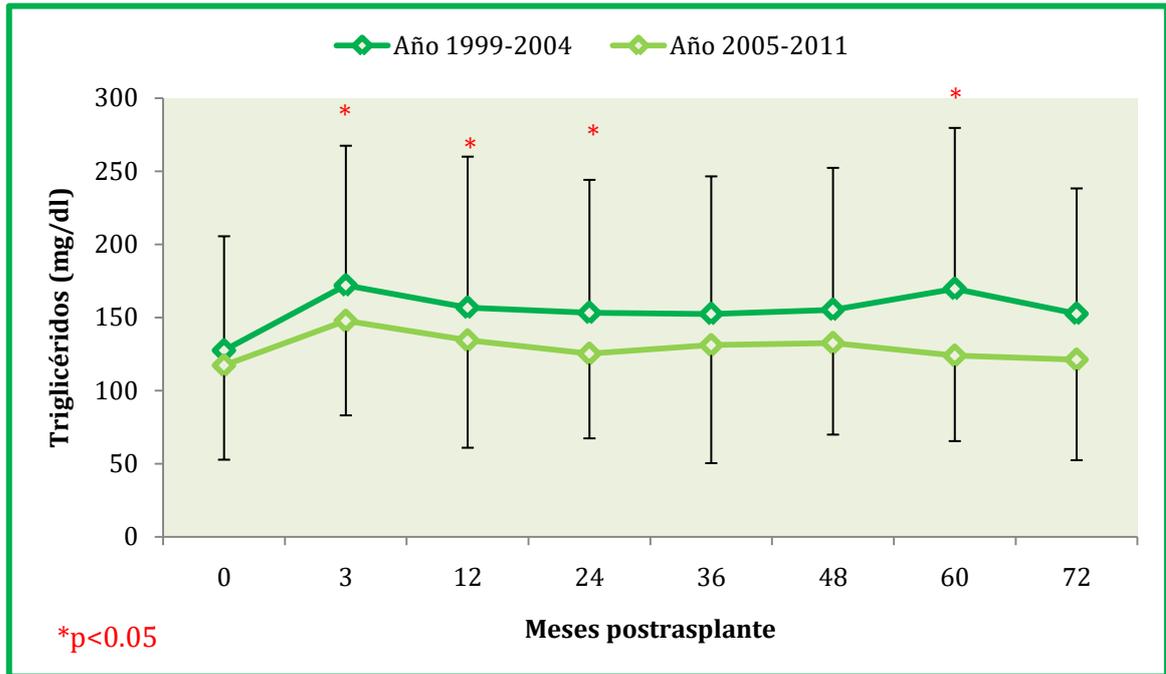


FIGURA 48: Evolución de las cifras de Triglicéridos en las dos cohortes (media y DT).

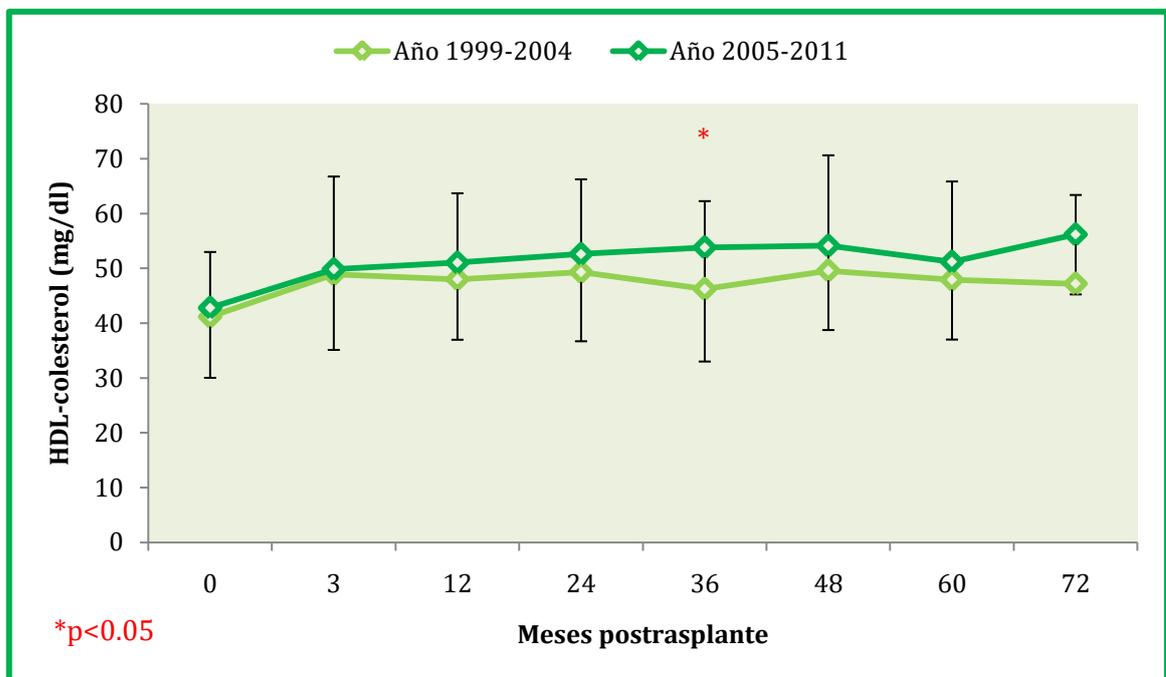


FIGURA 49: Evolución de las cifras de HDL-colesterol en las dos cohortes (media y DT).

E.2.10. ANEMIA.

El 79% de los pacientes recibían tratamiento con AEE en el momento del trasplante. Este porcentaje disminuyó durante la evolución del trasplante, si bien alrededor de un 40% de los pacientes requirieron tratamiento con eritropoyetina (Figura 50).

A partir del 6º mes postrasplante, las cifras de Hb se mantuvieron dentro del rango recomendado para ambos sexos (Figura 51).

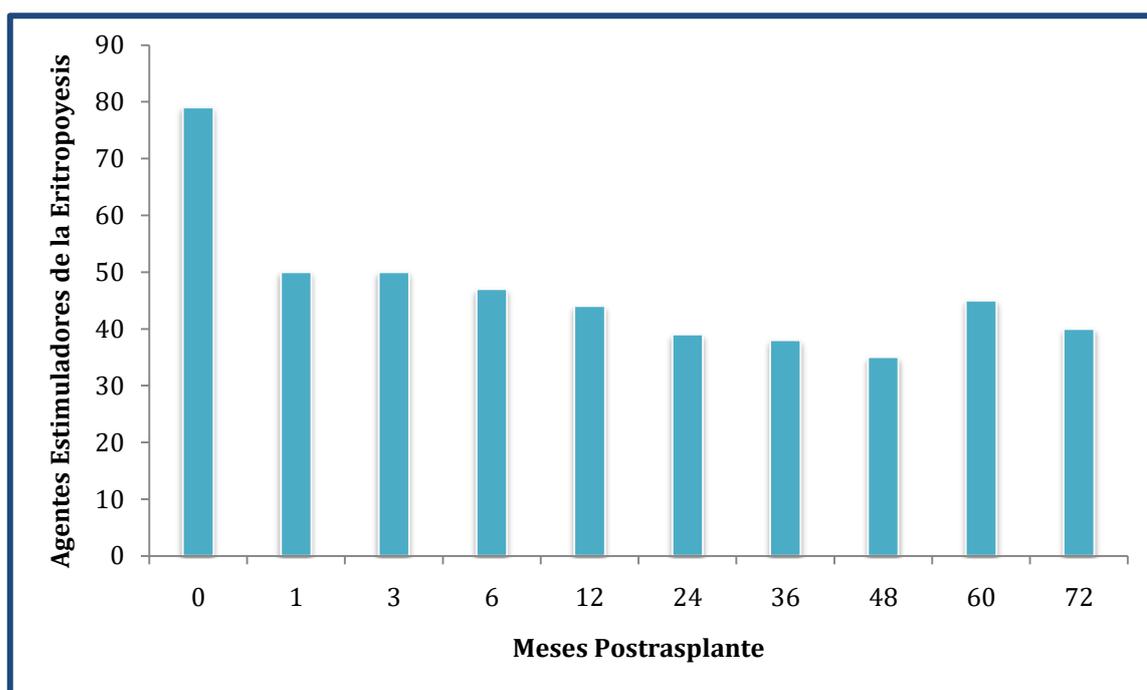


FIGURA 50: Porcentaje de pacientes en tratamiento con factores estimuladores de la eritropoyesis durante el trasplante en la cohorte global.

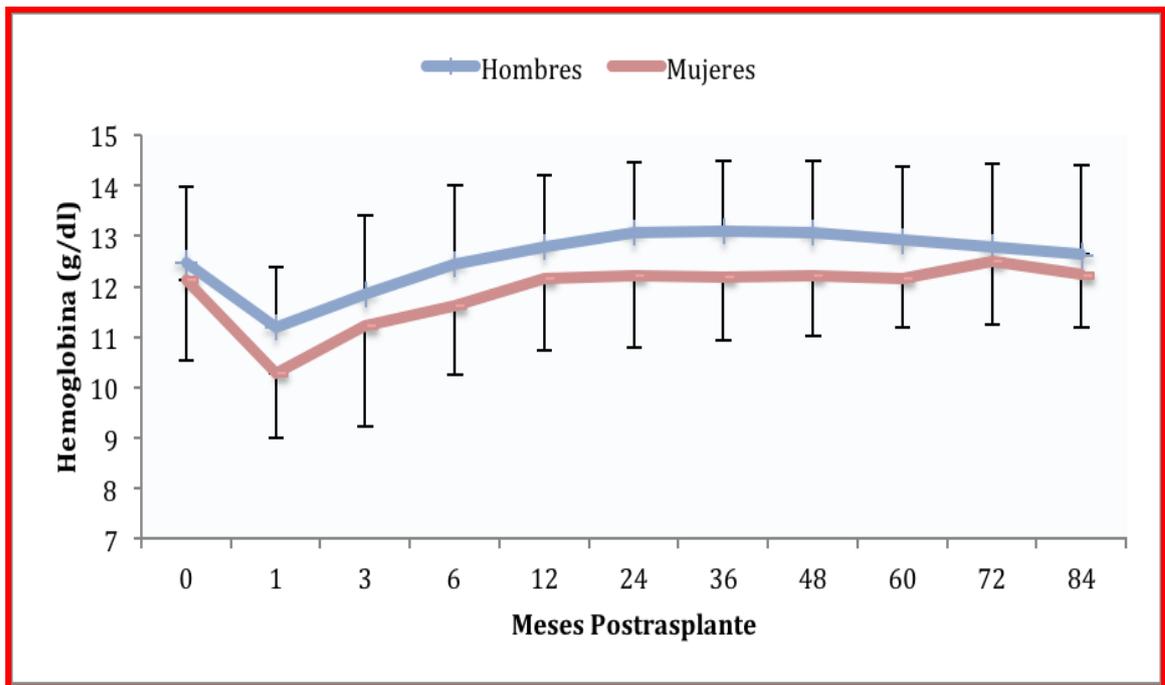


FIGURA 51: Evolución de las cifras de Hemoglobina en ambos sexos en la cohorte global (media y DT).

Durante el primer año postrasplante, las cifras de hemoglobina fueron significativamente más altas en los pacientes del segundo periodo al compararlos con los del primero (Figura 52)

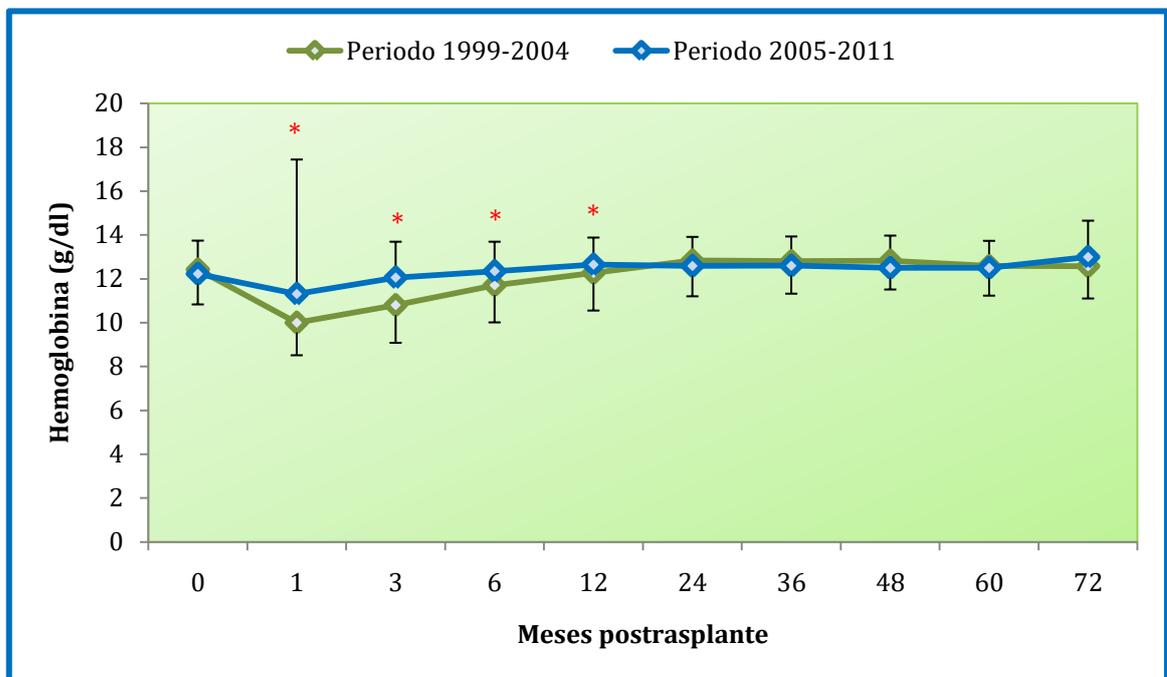


FIGURA 52: Evolución de las cifras de Hemoglobina en las dos cohortes (media y DT).

E.2.11. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

El 10.2% de los pacientes presentó algún evento cardiovascular durante la evolución del trasplante, con una mediana de tiempo de aparición de 39 meses (RIC: 6-44). La enfermedad coronaria fue la más frecuente, seguida de la vascular periférica (Figura 53).

Al analizar las dos cohortes, en el primer periodo la ECV postrasplante fue más frecuente (13.2%) que en el segundo (8.1%), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.156$). Tampoco hubo diferencias en el tipo de ECV, siendo más frecuente en ambos grupos la coronaria (I: 53% vs II: 60%, $p=0.298$).

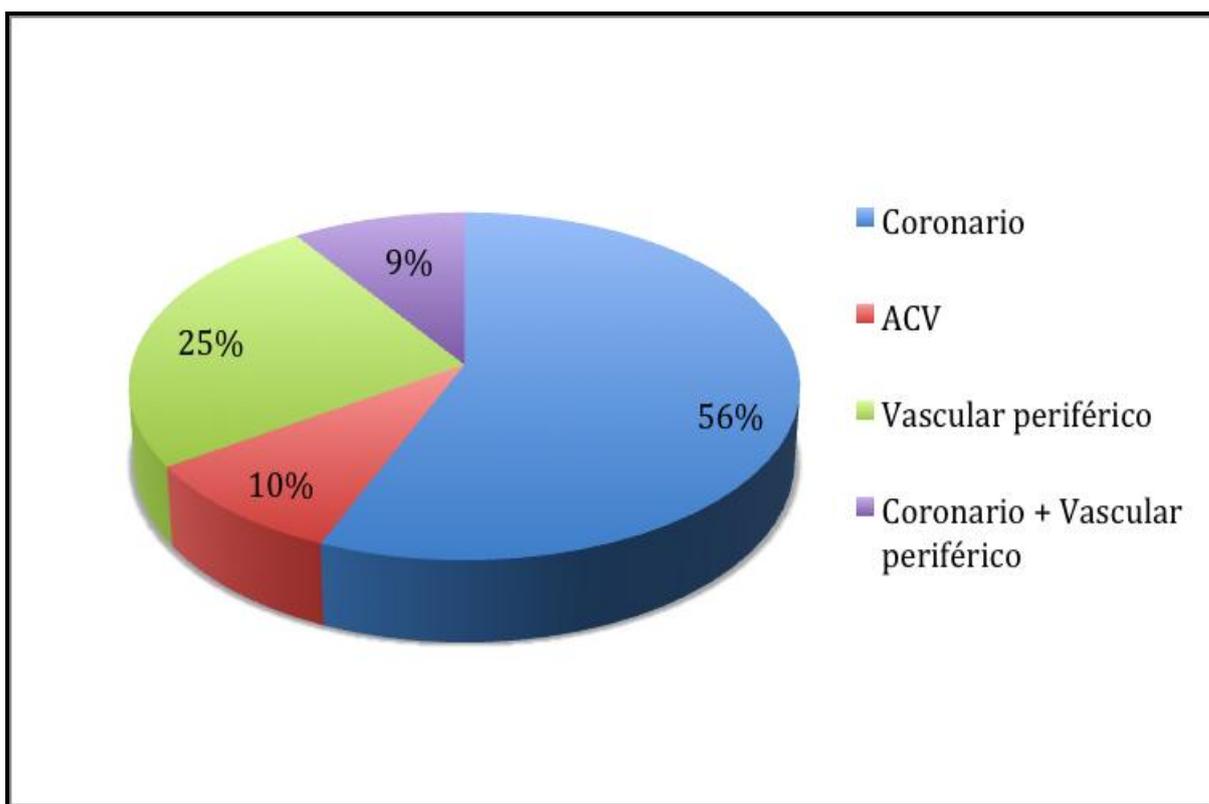


FIGURA 53: Enfermedad cardiovascular postrasplante en la cohorte global.

E.3. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL.

Durante el tiempo de seguimiento (68 meses, RIC 39-109), 133 pacientes perdieron el injerto.

E.3.1. CAUSAS DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL.

Globalmente las causas más frecuentes de pérdida del injerto fueron la muerte con injerto funcionando y la NCI (Figura 54). Las causas reportadas como otras fueron el 11% y se refieren a aquellas de origen multifactorial, de difícil catalogación exacta. Seis pacientes perdieron el injerto por complicaciones quirúrgicas; 4 por uropatía obstructiva y 2 por una fístula urinaria.

Al analizar las dos cohortes, la muerte con injerto funcionando fue la causa más frecuente de pérdida del injerto en ambas (I: 40,2% vs II: 51,9%, $p=0.190$), seguida de la NCI en el Periodo I (27,8%) y de la trombosis vascular en el periodo II (13.5%). Destacar solo un 7.7% de casos de NCI en el Periodo II como causa de pérdida del injerto.

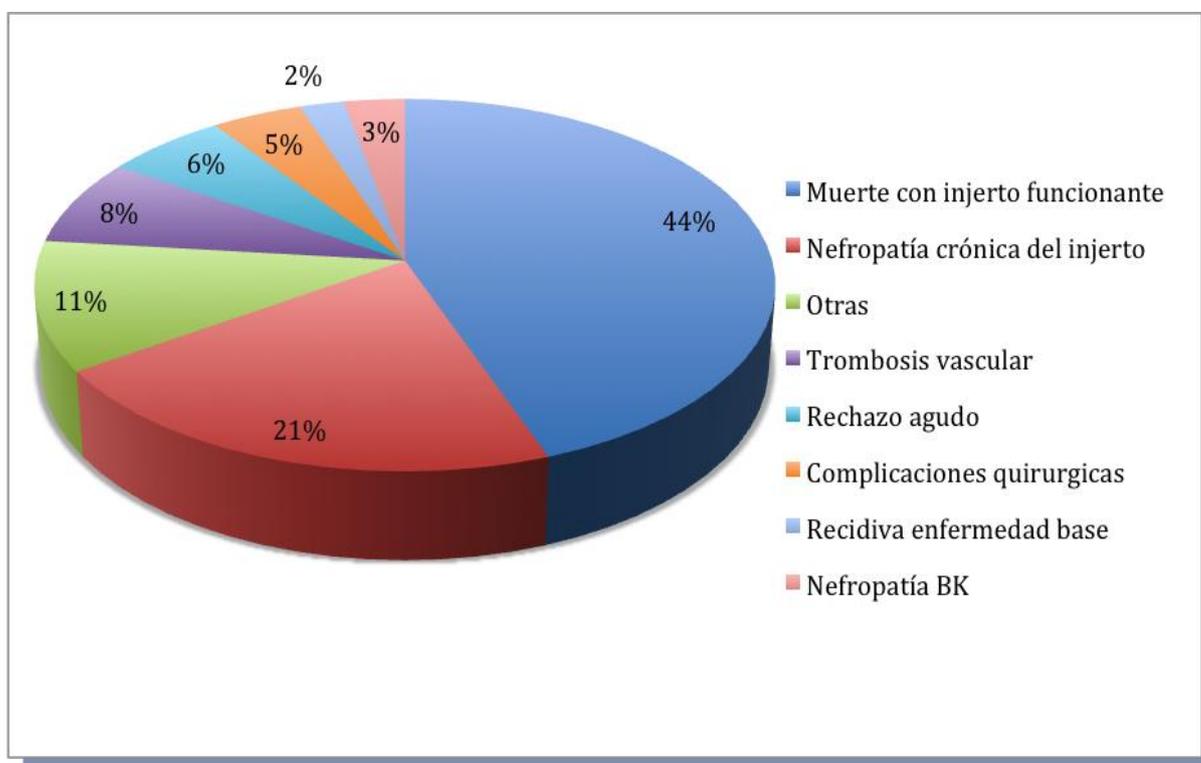
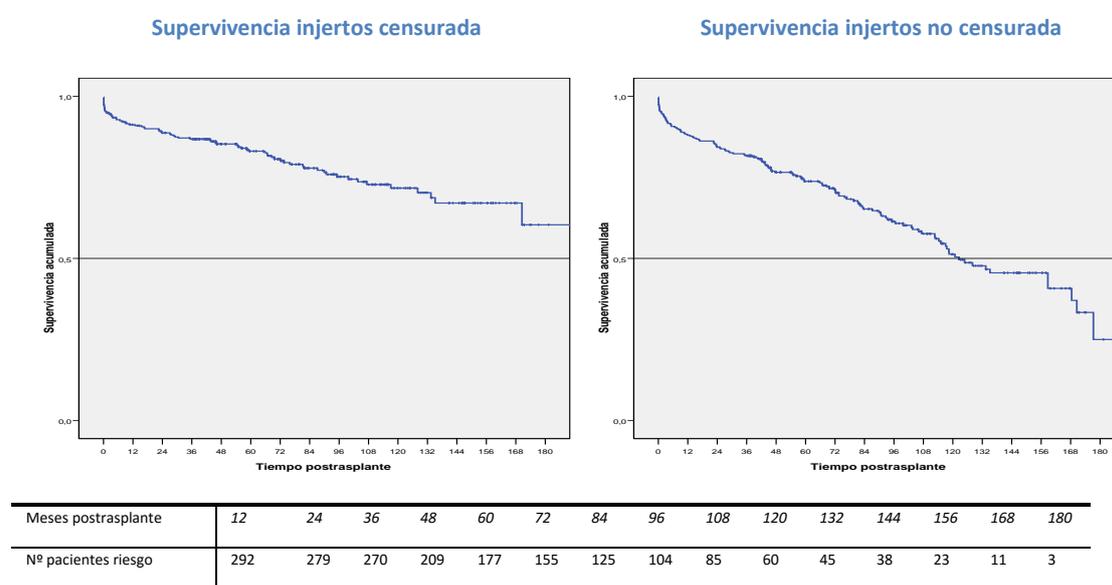


FIGURA 54: Causas de pérdida de injerto.

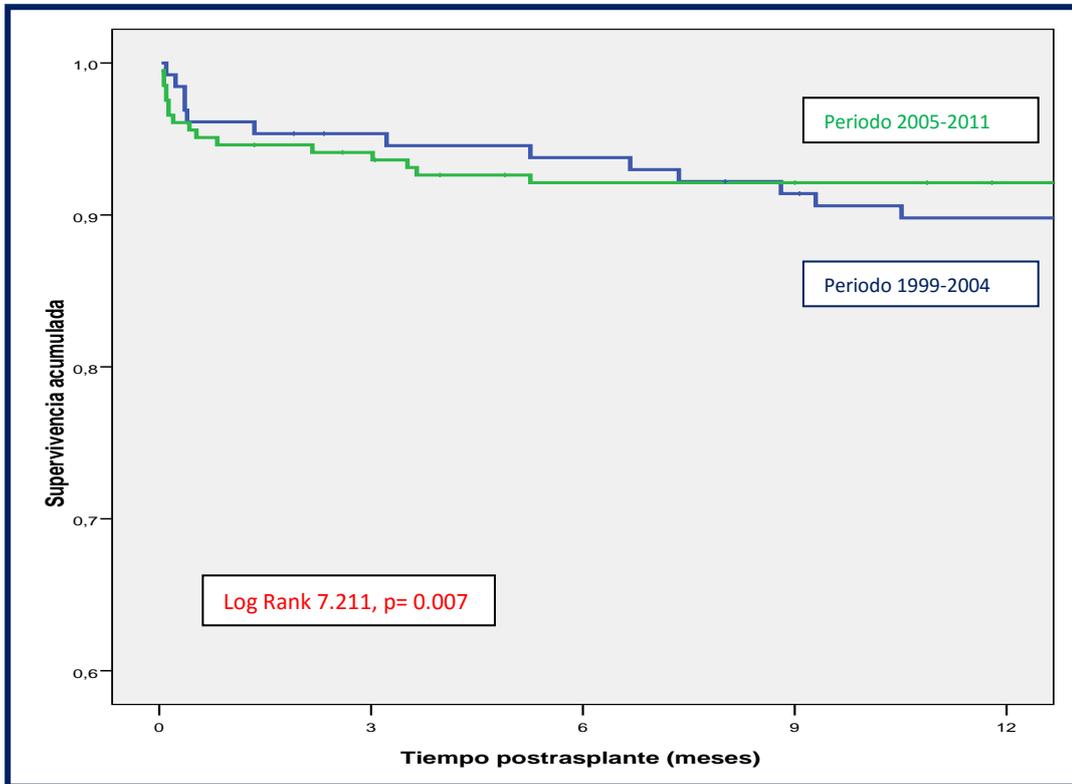
E.3.2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL.

En las Figuras 55 y 56 se muestra la supervivencia global de los injertos, tanto la no censurada como la censurada por muerte del paciente con injerto funcionando. La vida mediana del injerto fue de 8.5 años. Así a los 2, 5 y 7 años la supervivencia del injerto no censurada fue del 84%, 73% y 64% respectivamente, mientras que la censurada fue del 88%, 83% y 77%.



FIGURAS 55 y 56: Supervivencia del injerto.

Al analizar la supervivencia al año en los dos periodos de estudio (I vs II) observamos cómo la supervivencia censurada para la muerte del paciente con injerto funcionando fue significativamente mayor en el periodo II (89% vs 92%, $p=0.007$) (Figura 57) y lo mismo ocurrió para la supervivencia del injerto no censurada, si bien, aquí las diferencias no fueron estadísticamente significativas (86% vs 88%; $p=0.104$).



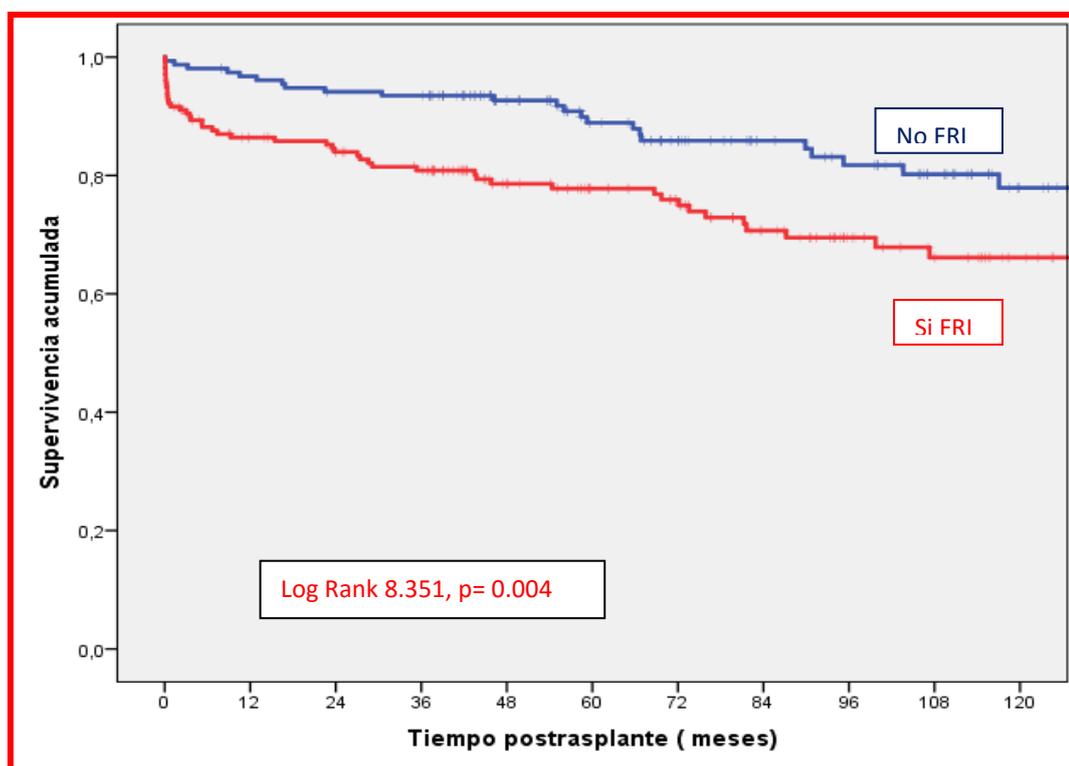
Meses postrasplante	3	6	9	12
<i>Nº pacientes riesgo</i>				
Periodo 1999-2004	121	119	115	112
Periodo 2005-2011	190	183	183	180

FIGURA 57: Comparación de la supervivencia del injerto censurada por muerte del paciente con injerto funcionando al año postrasplante en los dos periodos.

E.3.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DEL INJERTO.

E.3.3.1 Supervivencia de los injertos y función retrasada.

Se analizó la supervivencia de los injertos censurada por la muerte con injerto funcionando en función de la presencia de FRI en el postrasplante inmediato, observándose cómo ésta condicionó una peor supervivencia, con una $p= 0.004$ (Figura 58). Lo mismo ocurrió al analizar la supervivencia del injerto no censurada, observándose una peor supervivencia en aquellos con FRI ($p<0.001$).

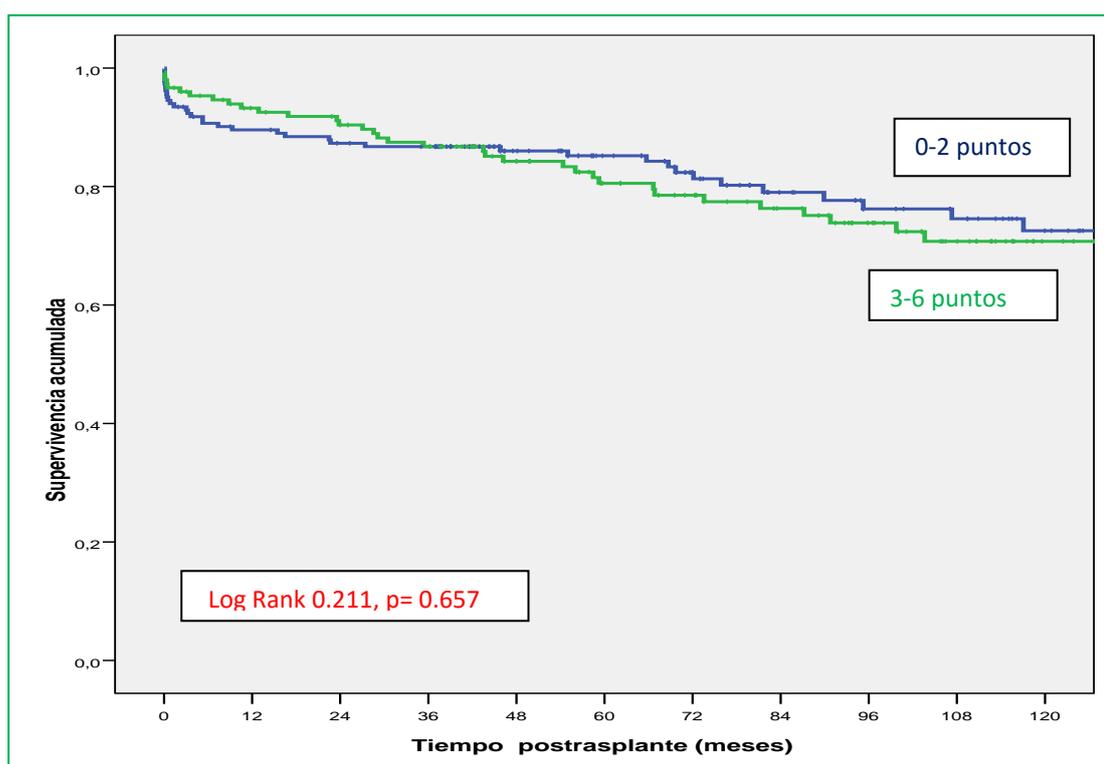


Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Nº pacientes riesgo										
FRI	144	136	128	100	87	78	61	46	40	29
No FRI	148	143	142	109	90	77	64	58	51	31

FIGURA 58: Supervivencia del injerto (censurada) según la función retrasada del injerto.

E.3.3.2 Supervivencia de los injertos y hallazgos histológicos.

Se analizó la supervivencia del injerto censurada según la puntuación total de la biopsia pretrasplante. Aunque se establecieron distintos puntos de corte, en ninguno de ellos se observaron diferencias estadísticamente significativas. Así, entre aquéllos que tenían una puntuación total igual o inferior a 2 puntos vs igual o superior a 3 puntos, no se encontraron diferencias en la supervivencia ($p= 0.657$), (Figura 59).

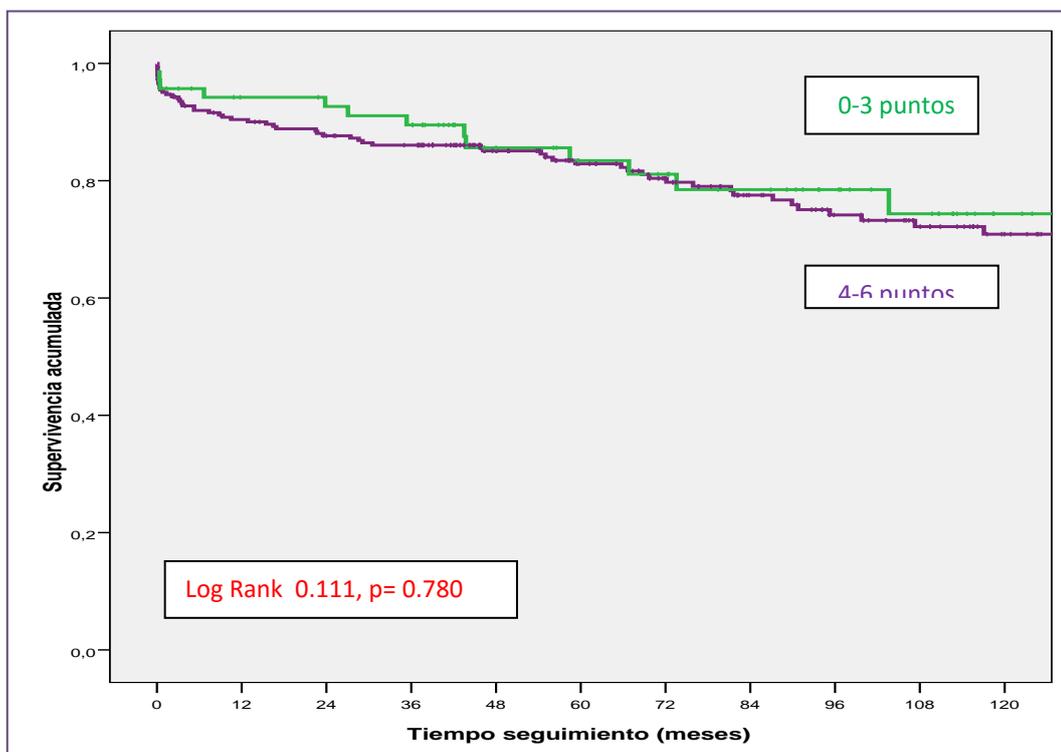


Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Nº pacientes riesgo										
0-2 puntos	160	154	151	114	95	80	60	51	45	34
3-6 puntos	132	125	119	97	82	75	65	53	40	25

FIGURA 59: Supervivencia del injerto (censurada) según la puntuación total de la biopsia: menor o igual de 2 vs mayor o igual de 3.

Al establecer el punto de corte en 3; igual o inferior a 3 vs igual o superior a 4, tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia ($p= 0.780$), (Figura 60).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar los diferentes parámetros histológicos (esclerosis glomerular, engrosamiento fibroso de la íntima vascular, AT y FI) de forma independiente.

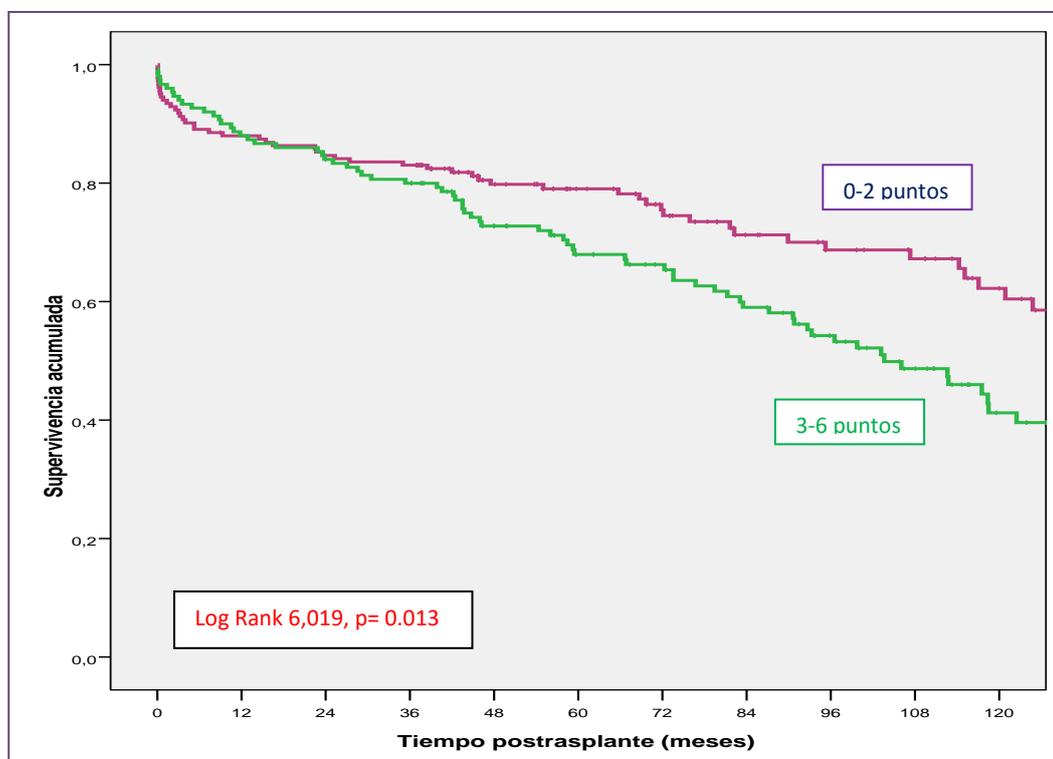


Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Nº pacientes riesgo										
0-3 puntos	231	220	213	169	141	121	96	81	67	52
4-6 puntos	61	59	57	42	36	34	29	23	18	8

FIGURA 60: Supervivencia del injerto (censurada) según la puntuación total de la biopsia: menor o igual de 3 vs mayor o igual de 4.

Al analizar la supervivencia no censurada, entre aquéllos que tenían una puntuación total igual o inferior a 2 puntos vs igual o superior a 3 puntos, si se encontraron diferencias en la supervivencia ($p= 0.013$), (Figura 61). Si bien, al establecer el punto

de corte en 3 puntos; igual o inferior a 3 vs igual o superior a 4, no se encontraron diferencias en la supervivencia ($p= 0.258$).



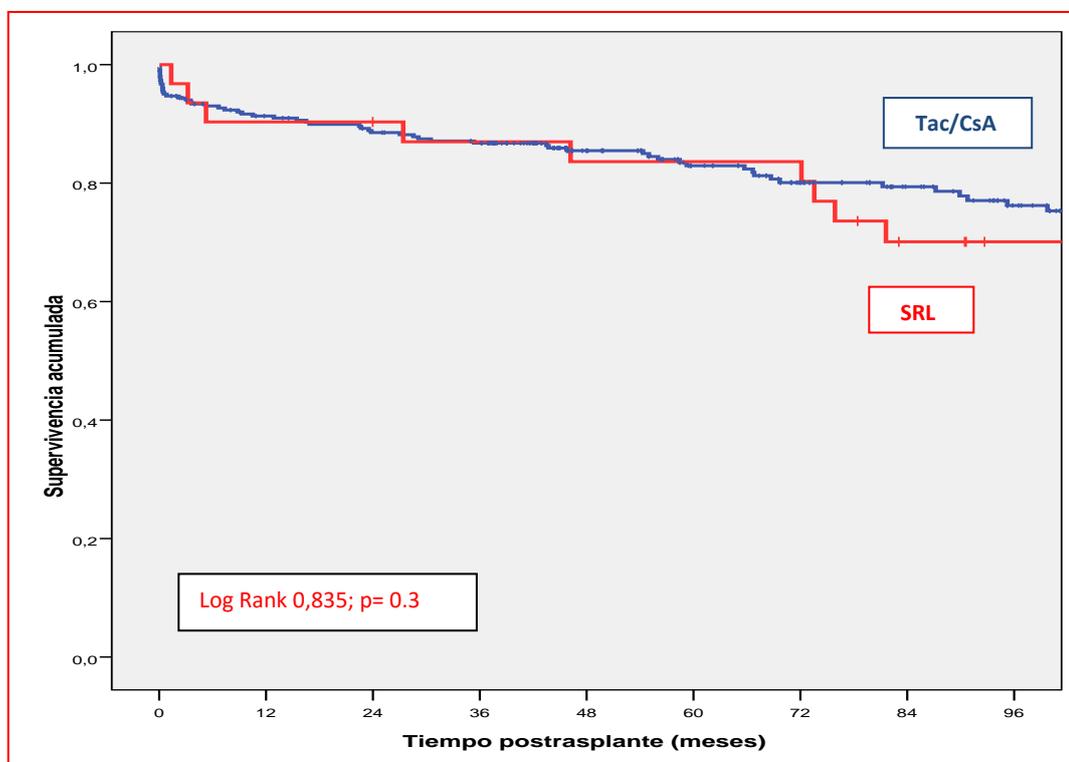
Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Nº pacientes riesgo										
0-2 puntos	160	154	151	113	95	80	58	51	45	35
3-6 puntos	132	125	119	98	86	75	63	53	40	25

FIGURA 61: Supervivencia del injerto global (no censurada) según la puntuación total de la biopsia: menor o igual de 2 vs mayor o igual de 3.

E.3.3.3. Supervivencia de los injertos e inmunosupresión.

Se analizó la supervivencia de los injertos, censurada por la muerte con injerto funcional, según el tratamiento inmunosupresor de base utilizado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento con un INC (Tac y CsA) frente a los que recibieron SRL (Figura

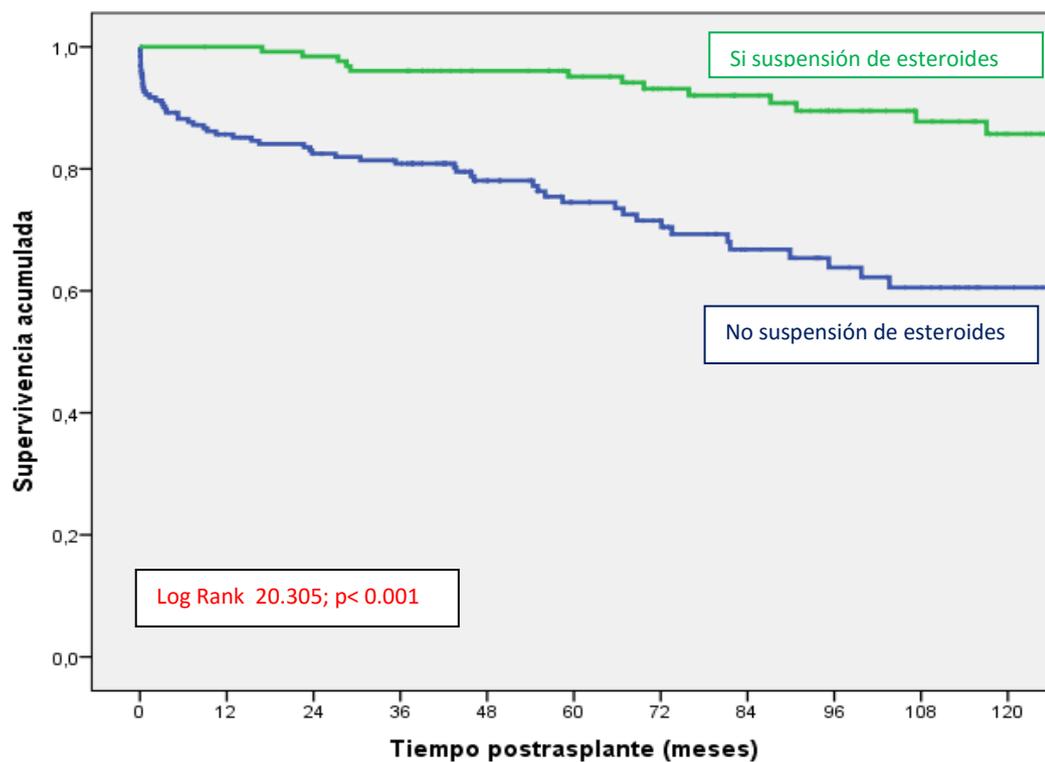
62). Tampoco se observaron diferencias al analizar la supervivencia de los injertos no censurada.



Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96
Nº pacientes riesgo								
Tac/CsA	264	250	244	186	152	130	106	88
SRL	28	27	26	25	25	24	19	16

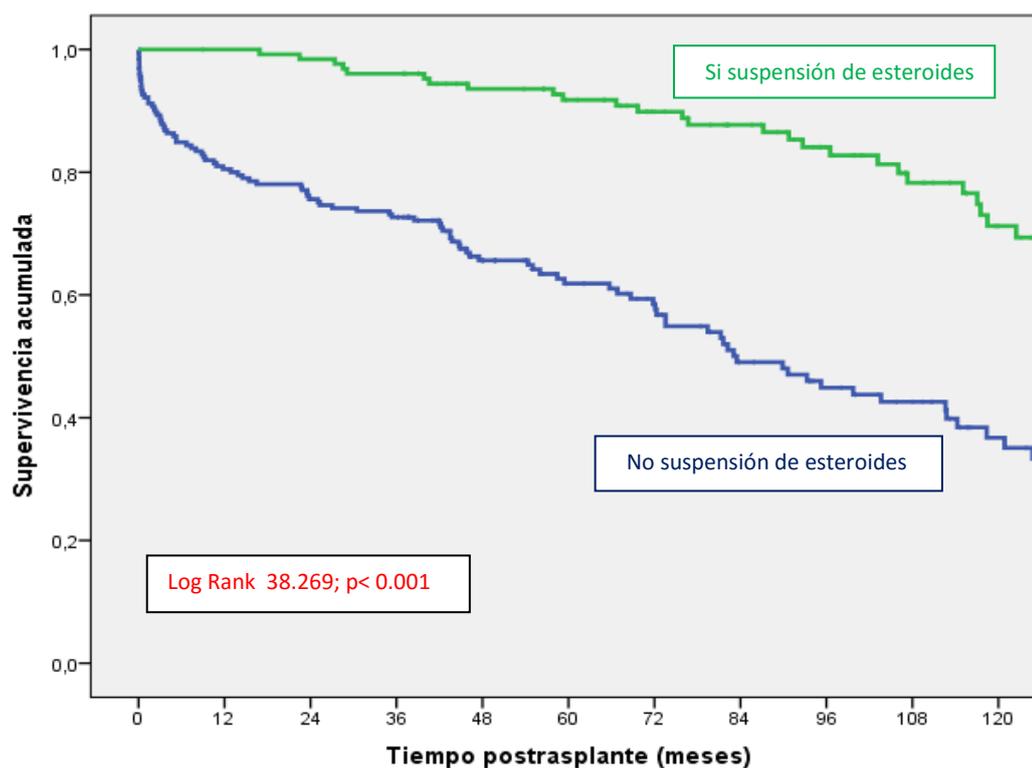
FIGURA 62: Supervivencia del injerto (censurada) según el tratamiento inmunosupresor de base.

La retirada de esteroides si se relacionó con la supervivencia del injerto, de forma que aquellos a los que se les suspendieron presentaron una supervivencia (censurada) del injerto significativamente superior ($p < 0.001$), (Figura 63). La supervivencia del injerto no censurada también fue significativamente superior en aquellos a los que se le suspendieron los esteroides ($p < 0.001$), (Figura 64). Este efecto podría estar influenciado por la presencia de factores de riesgo de confusión en los pacientes que no suspendieron el tratamiento esteroideo.



Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<i>Nº pacientes riesgo</i>										
No suspensión esteroides	166	154	148	101	77	68	49	41	35	22
Si suspensión esteroides	126	125	122	110	100	87	76	62	50	38

FIGURA 63: Supervivencia del injerto (censurada) en función de la suspensión del tratamiento esteroideo.

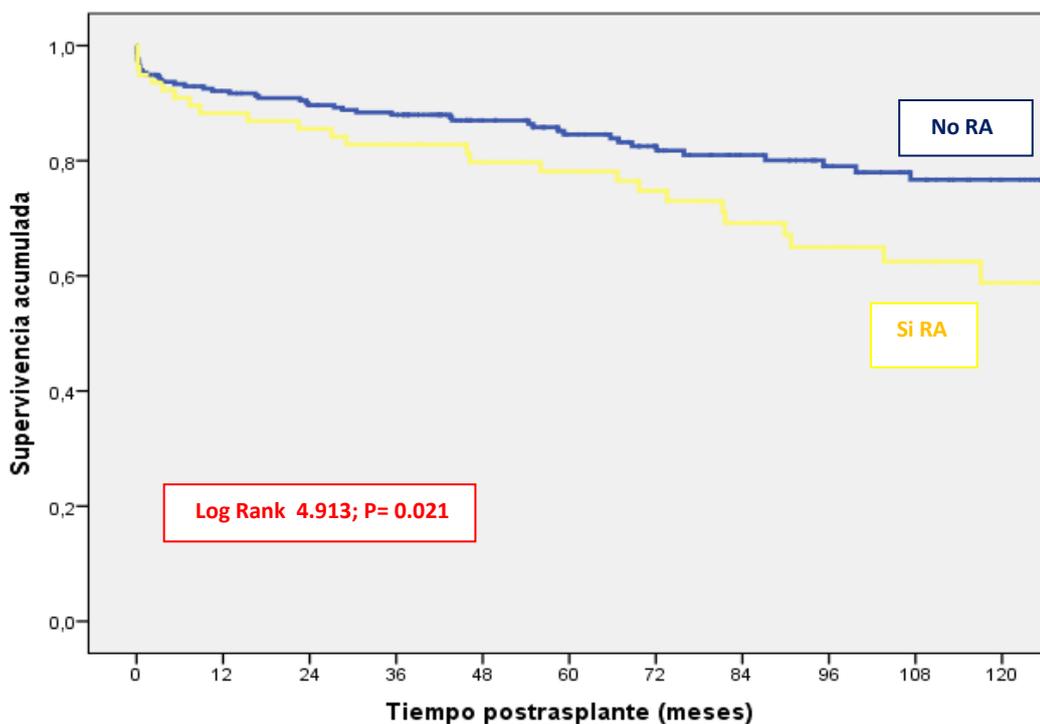


Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<i>Nº pacientes riesgo</i>										
No suspensión esteroides	165	154	148	101	77	68	49	41	35	22
Si suspensión esteroides	126	125	122	110	100	87	76	62	50	38

FIGURA 64: Supervivencia del injerto global (no censurada) en función de la suspensión del tratamiento esteroideo.

E.3.3.4 Supervivencia de los injertos y rechazo agudo.

El rechazo agudo también influyó en la supervivencia de los injertos (censurada). Los pacientes que durante la evolución del trasplante presentaron algún episodio de rechazo agudo tuvieron una supervivencia significativamente inferior al resto ($p=0.021$); (Figura 65). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia no censurada ($p=0.064$)

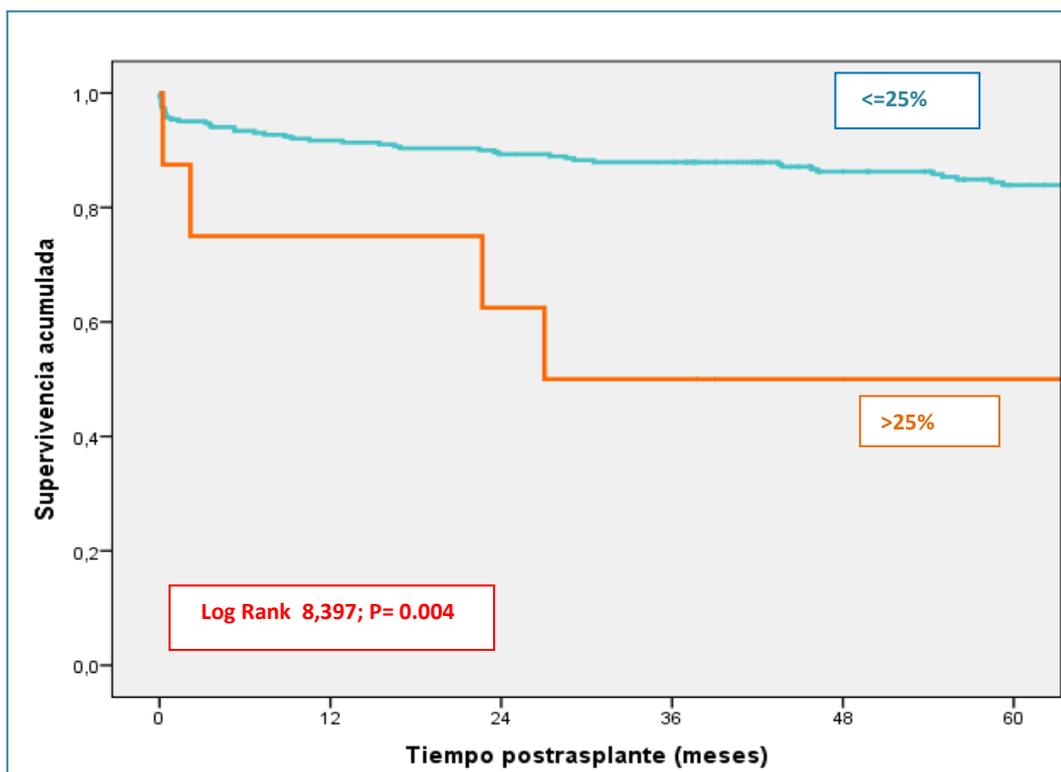


Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<i>Nº pacientes riesgo</i>										
No rechazo agudo	227	216	210	159	129	113	90	75	60	45
Si rechazo agudo	65	63	60	51	48	42	35	29	25	15

FIGURA 65: Supervivencia del injerto (censurada) y rechazo agudo.

E.3.3.5 Supervivencia de los injertos y título de anticuerpos citotóxicos.

El título de anticuerpos citotóxicos también influyó en la supervivencia del injerto. Aquellos pacientes con un título de anticuerpos citotóxicos (medido por CDC) en el momento del trasplante superior al 25% presentaron una supervivencia del injerto censurada significativamente inferior ($p= 0.004$) (Figura 66). Lo mismo ocurrió con la supervivencia no censurada del injerto, ($p=0.038$).

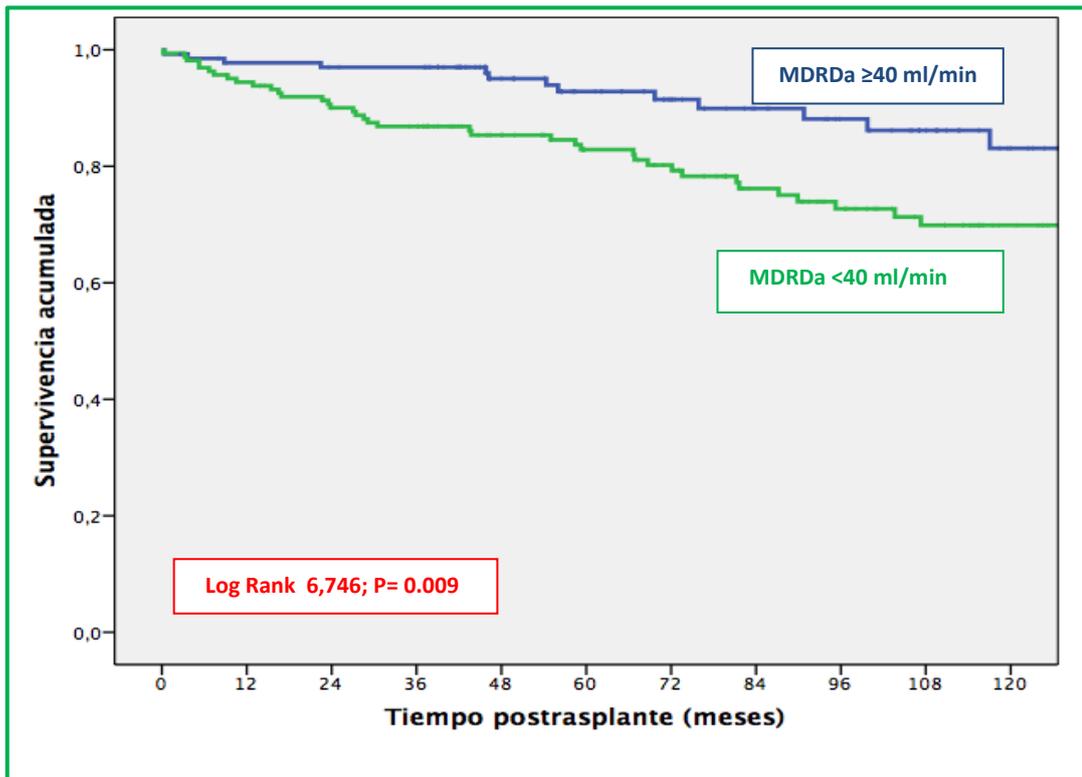


Meses postrasplante	12	24	36	48	60
<i>Nº pacientes riesgo</i>					
Citotóxicos ≤25%	271	259	253	199	166
Citotóxicos >25%	6	5	5	2	1

FIGURA 66: Supervivencia del injerto (censurada) y título de anticuerpos citotóxicos.

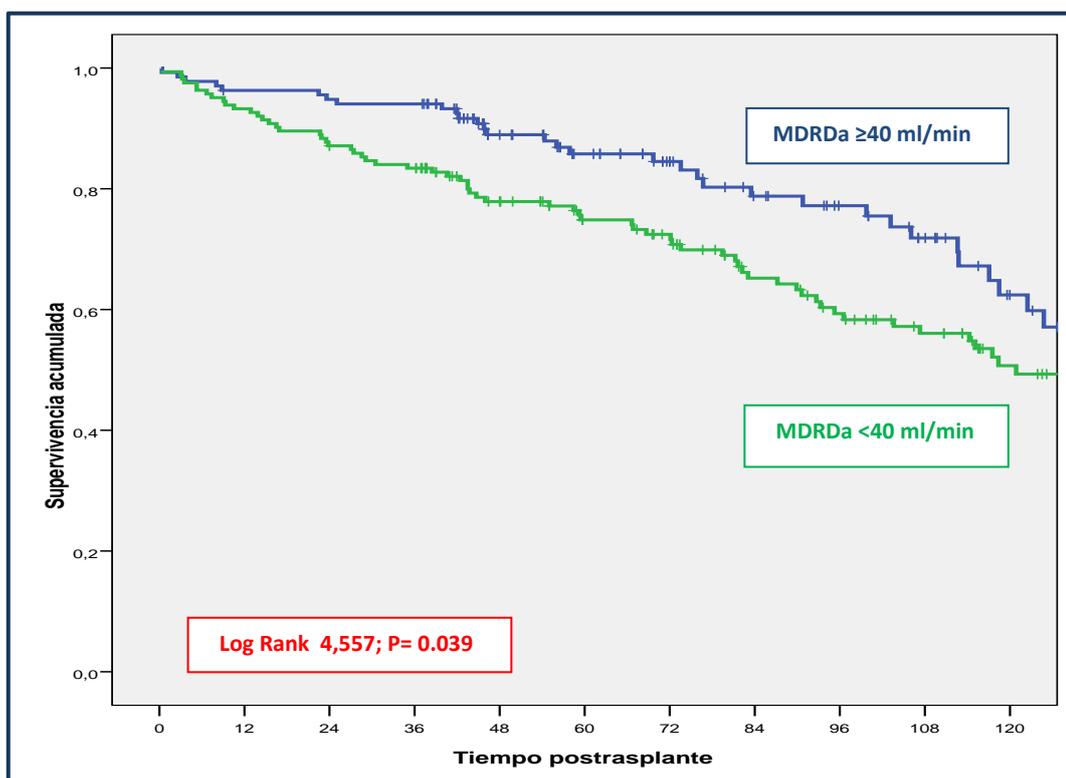
E.3.3.6 Supervivencia de los injertos y función renal.

Se analizó la influencia de la función renal al tercer mes postrasplante sobre la supervivencia de los injertos, dividiendo a los pacientes en dos grupos, aquellos que tenían un filtrado glomerular estimado por MDRDa inferior a 40 ml/min/1.73 m² y los que lo tenían igual o superior. Se tomó este valor por ser, aproximadamente, la mediana del FG al tercer mes (38 ml/min/1.73 m²). Se observó una supervivencia significativamente superior en los pacientes que al tercer mes tenían un FG igual o superior a 40 ml/min/1.73 m²; p= 0.009 (Figura 67). Lo mismo ocurrió al analizar la supervivencia no censurada (Figura 68).



Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<i>Nº pacientes riesgo</i>										
FG ≥ 40 ml/min/m ²	129	127	125	92	75	63	52	45	36	24
FG <40 ml/min/m ²	152	141	135	111	94	86	68	57	49	36

FIGURA 67: Supervivencia del injerto (censurada) y función renal al tercer mes postrasplante.

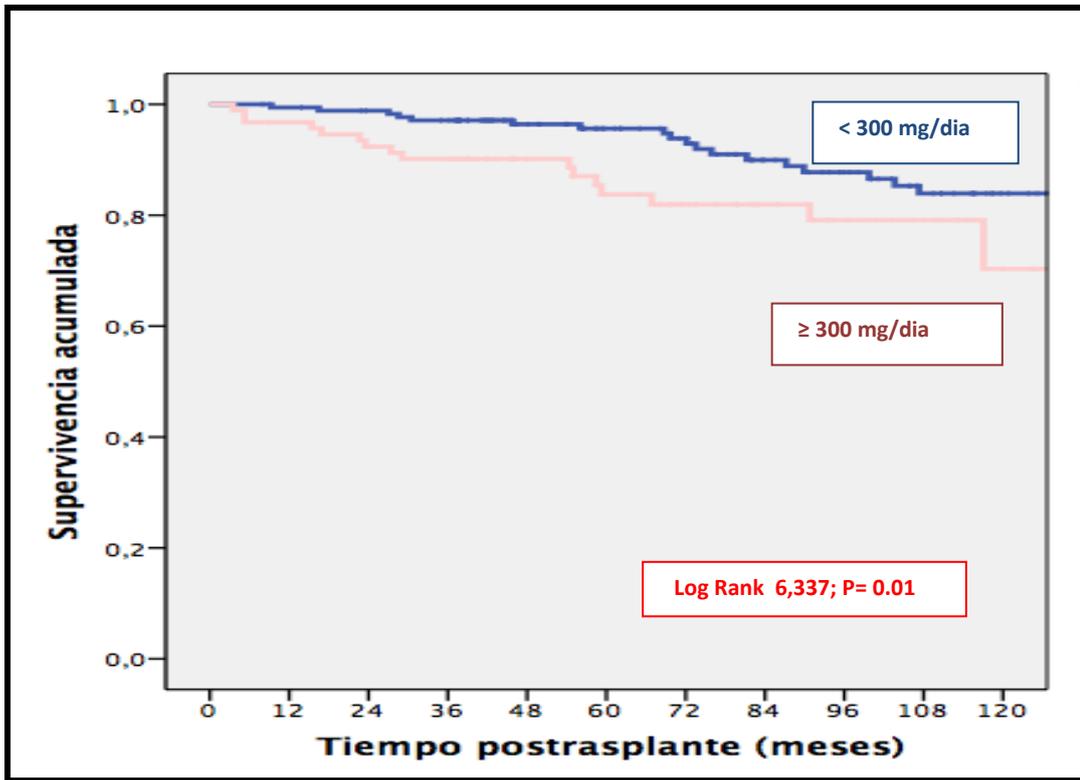


Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<i>Nº pacientes riesgo</i>										
FG \geq 40 ml/min/m ²	129	127	125	92	75	63	52	45	36	24
FG <40 ml/min/m ²	152	141	135	111	94	86	68	57	49	36

FIGURA 68: Supervivencia del injerto (no censurada) y función renal al tercer mes.

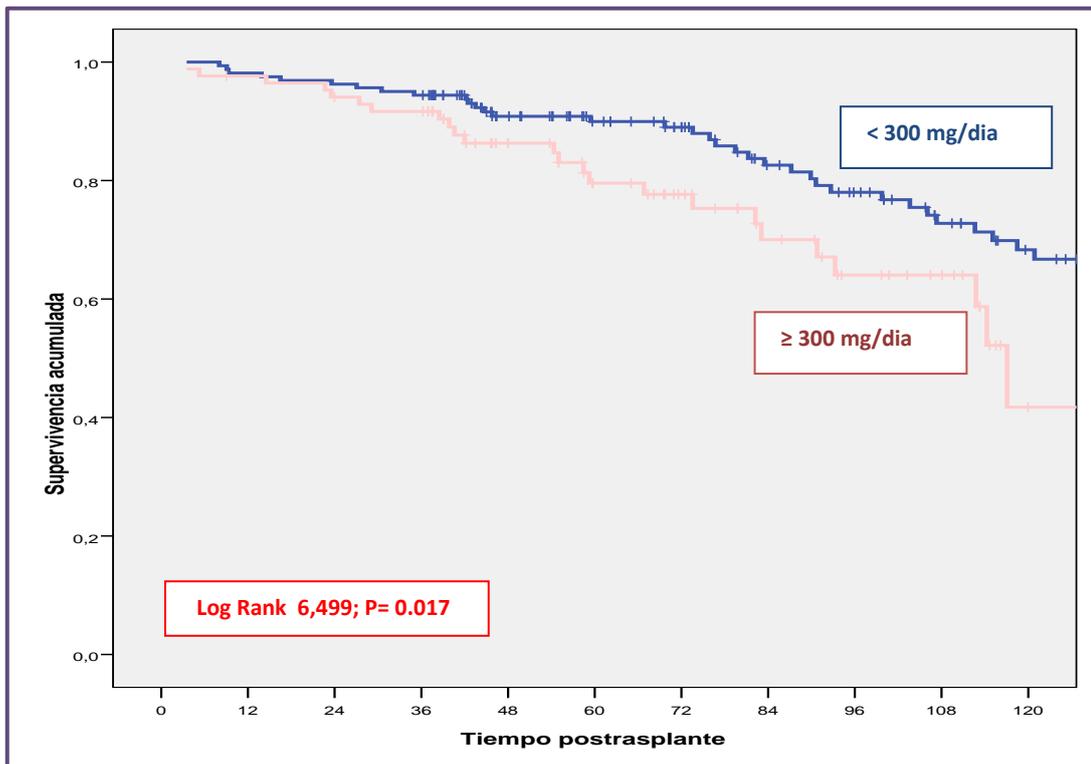
E.3.3.7 Supervivencia de los injertos y proteinuria.

Asimismo, se analizó la influencia de la proteinuria clínicamente relevante (> 300 mg en orina de 24 horas) al tercer mes, sobre la supervivencia censurada de los injertos, observándose una supervivencia significativamente superior en los pacientes con una proteinuria al tercer mes inferior a 300 mg/24 horas; $p = 0.017$ (Figura 69). Lo mismo se observó con la supervivencia no censurada (Figura 70).



Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<i>Nº pacientes riesgo</i>										
Proteinuria <300 mg/24h	174	170	166	133	113	102	83	75	62	50
Proteinuria ≥ 300 mg/24h	89	83	81	61	51	41	31	24	19	7

FIGURA 69: Supervivencia del injerto (censurada) y proteinuria al 3^{er} mes.



Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<i>Nº pacientes riesgo</i>										
Proteinuria <300 mg/24h	174	170	166	133	113	102	83	75	62	50
Proteinuria ≥ 300 mg/24h	89	83	81	61	51	41	31	24	19	7

FIGURA 70: Supervivencia del injerto no censurada y proteinuria al 3^{er} mes.

E.3.3.8 Impacto de la sinergia de la proteinuria de baja cuantía y la función renal sobre la supervivencia de los injertos.

Se analizó en toda la cohorte de pacientes (1999-2011) si la sinergia de la proteinuria de baja cuantía y una peor función renal al tercer mes postrasplante constituía un factor de riesgo precoz para pérdida del injerto. Para ello se dividieron a los pacientes en 4 grupos en función de la proteinuria y del FG al tercer mes.

Como vemos en la tabla 25, las características de los donantes fueron muy similares en los 4 grupos. Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de donantes diabéticos entre los grupos, que fue mayor en el grupo II.

TABLA 25: Características de los donantes distribuidos en los 4 grupos .

Características donantes	Grupo I (N=85)	Grupo II (N=37)	Grupo III (N=91)	Grupo IV (N=56)	p
Edad (media)	63±6	62 ±6	64±6	64 ±6	0,398
Diabetes (%)	21	36	12	23	<0.001
HTA (%)	55	50	64	50	0,304
Histología (media)	2,0 ±1,1	2,0 ±1,3	2,3±1,3	2,5±1,3	0,159
Isquemia fría (horas)	15 ±4	15 ±4	15 ±4	16 ±4	0,487
Sexo (mujer/%)	37	36	53	52	0,075

Tampoco hubo diferencias en las características de los pacientes distribuidos en los cuatro grupos, salvo en el IMC que como se puede ver fue inferior en el grupo I (Tabla 26).

TABLA 26: Características basales de los pacientes distribuidos en los 4 grupos .

Características receptor	Grupo I (N=85)	Grupo II (N=37)	Grupo III (N=91)	Grupo IV (N=56)	p
Edad (años)	60±10	58±7	58±9	59±8	0,4
Sexo (M/%)	37	36	53	52	0,07
IMC (Kg/m2)	25±3	27±4	27±3	27±3	0,006
Tiempo HD (meses)	38±30	31±21	30±23	31±20	0.1
DM preTx (%)	10	18	6	14	0.2
ECV preTx (%)	9	8	13	7	0,5
Citotóxicos preTx(%)	4±15	4±13	5±17	6±18	0,9
HLA mismatches	3,5±1,0	3,8±1,2	3,6 ±0,9	3,5±1,3	0,5
Retrasplante (%)	12	4	4	6	0,4

IMC: índice de masa corporal. **HD:** hemodiálisis. **DM:** diabetes mellitus. **PreTx:** pretrasplante. **ECV:** enfermedad cardiovascular. **HLA:** antígenos leucocitarios humanos.

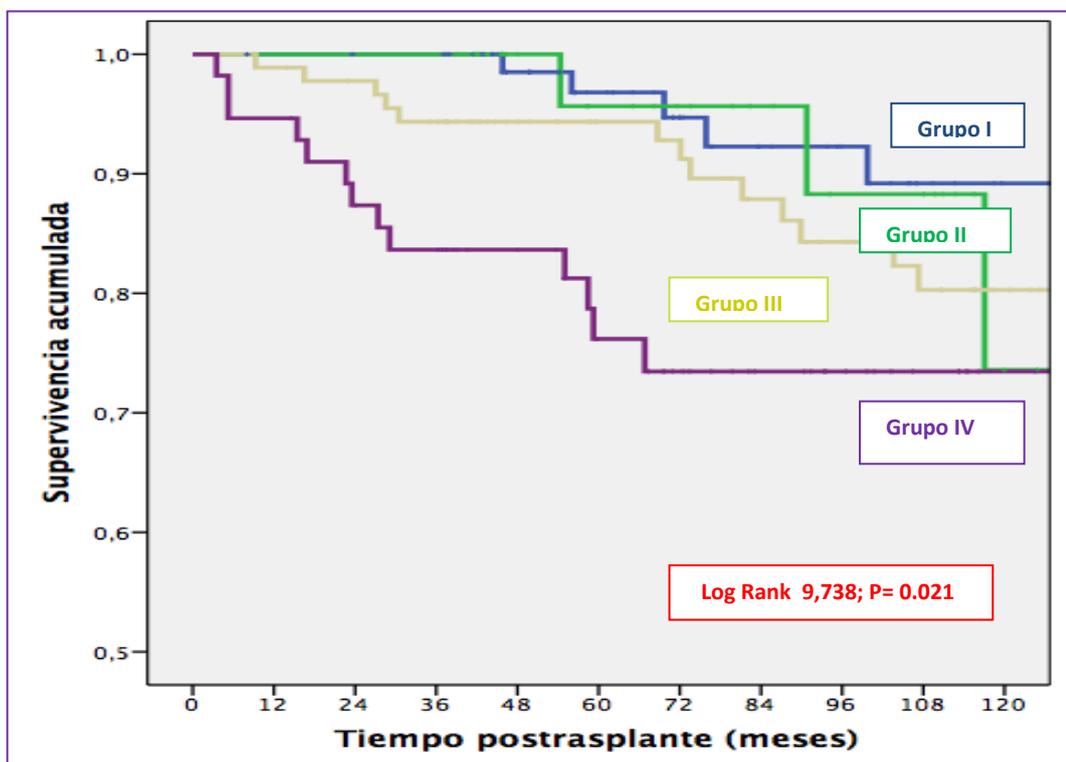
Si se observaron diferencias entre los grupos en la evolución postrasplante. Como se puede ver en la tabla 27, la FRI fue menos frecuente en el grupo I, así como el RA. El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento de inducción y Tac fue menor en el grupo III.

TABLA 27: Características postrasplante de los 4 grupos .

Postrasplante	Grupo I (N=85)	Grupo II (N=37)	Grupo III (N=91)	Grupo IV (N=56)	p
FRI (%)	35	42	57	48	0,003
Rechazo agudo (%)	10	23	35	21	0,001
HTA 3er mes (%)	76	86	69	82	0,198
IECA/ARA 3er mes (%)	65	72	55	66	0,453
Dislipemia 3er mes (%)	52	62	46	48	0,660
ECV post-Tx (%)	7	16	7	12	0,362
Tratamiento inducción (%)	87	97	79	96	0,014
Sirolimus (%)	0	0	5	3	0,093
Tacrolimus (%)	97	85	84	80	0,012
Micofenolato mofetilo (%)	98	100	97	98	0,783

FRI: función retrasada del injerto. **HTA:** hipertensión arterial. **IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. **ARA II:** antagonista del receptor de la angiotensina. **ECV:** enfermedad cardiovascular.

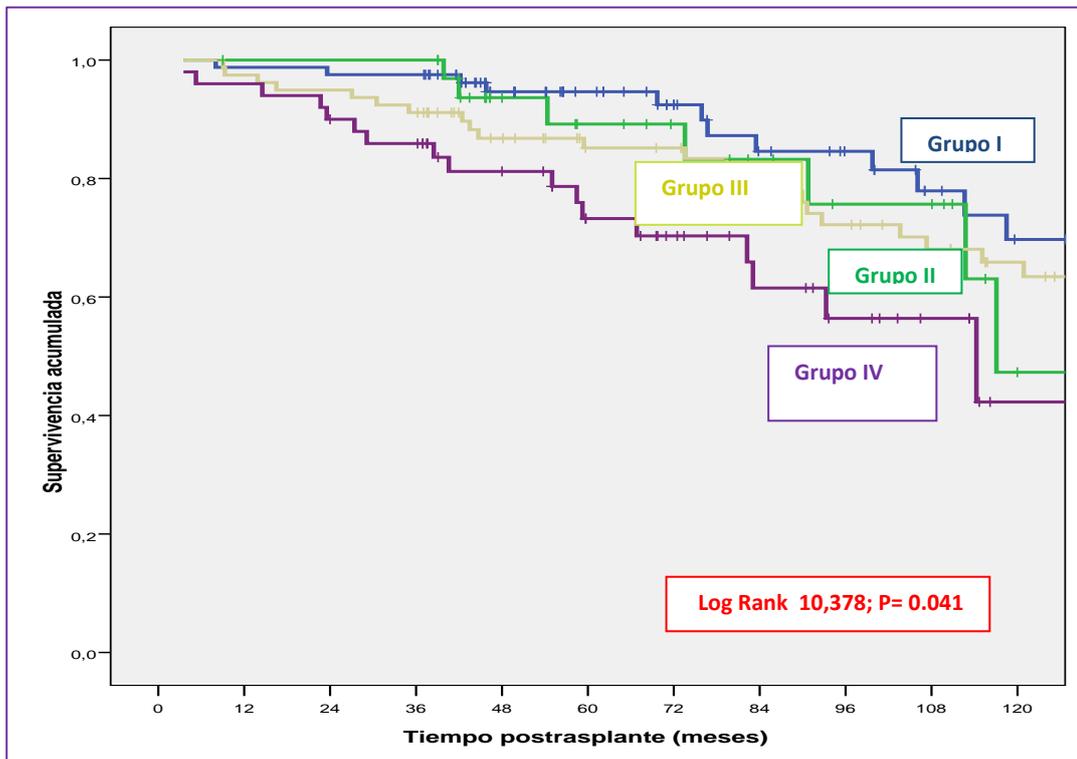
La supervivencia del injerto (censurada) fue significativamente inferior en los pacientes del grupo IV, $p= 0.021$ (Figura 71). Lo mismo se observó al analizar la supervivencia no censurada, $p = 0.014$ (Figura 72).



$p=0.005$: Grupo IV (FG <40 ml/min/1.73m² y proteinuria \geq 300 mg/24horas) vs Grupo I (FG \geq 40 ml/min/1.73m² y proteinuria <300mg/24horas)

Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Nº pacientes riesgo										
Grupo I	84	83	83	63	51	42	34	30	22	18
Grupo II	36	36	36	24	20	17	14	10	10	4
Grupo III	89	86	82	69	61	59	49	44	40	32
Grupo IV	53	47	45	36	28	23	17	13	8	3

FIGURA 71: Impacto de la combinación de la proteinuria de baja cuantía y la función renal al tercer mes postrasplante sobre la supervivencia de los injertos (censurada).



p=0.005: Grupo IV (FG <40 ml/min/1.73m² y proteinuria ≥300 mg/24horas) vs Grupo I (FG ≥40 ml/min/1.73m² y proteinuria <300mg/24horas)

Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Nº pacientes riesgo										
Grupo I	84	83	83	63	51	42	34	30	22	18
Grupo II	36	36	36	24	20	17	14	10	10	4
Grupo III	89	86	82	69	61	59	49	44	40	32
Grupo IV	53	47	45	36	28	23	17	13	8	3

FIGURA 72: Impacto de la combinación de la proteinuria de baja cuantía y la función renal al tercer mes postrasplante sobre la supervivencia de los injertos (no censurada).

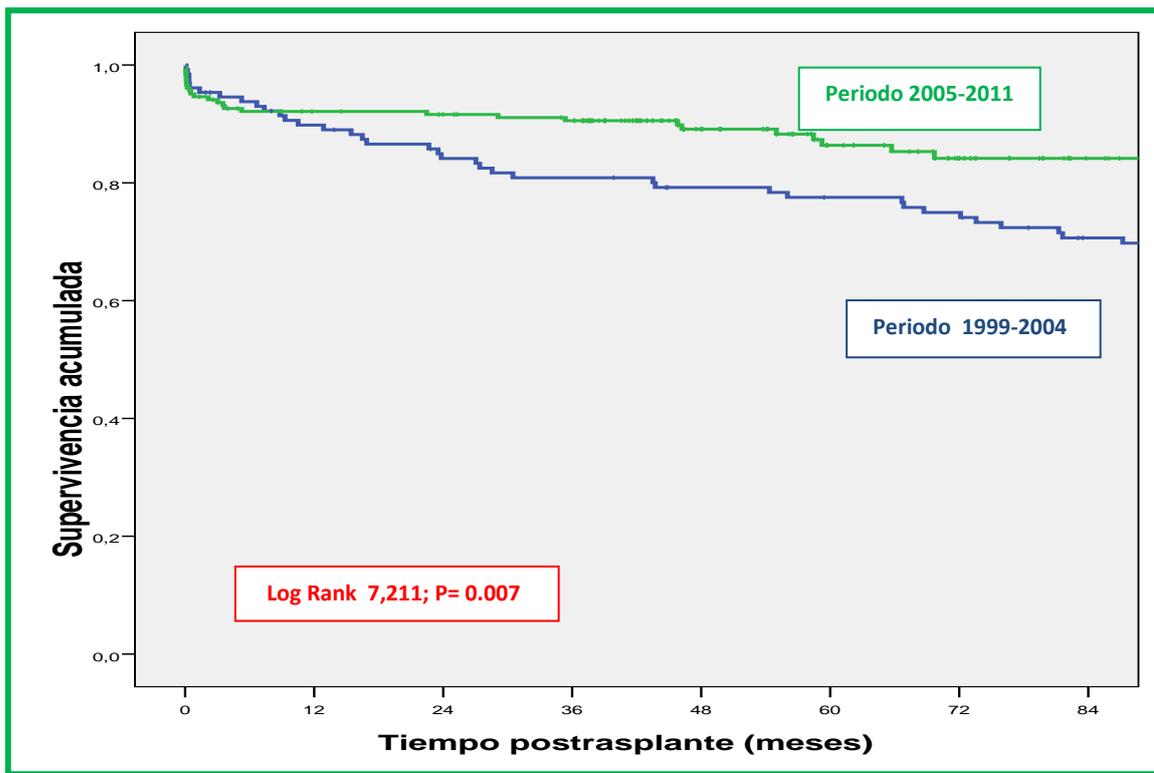
No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes del Grupo IV entre los dos periodos de estudio (Tabla 28).

TABLA 28: Porcentaje de pacientes en cada grupo en función del periodo (I: 1999-2004 vs II: 2005-2011) .

	Periodo I	Periodo II	p
Grupo I (%)	31,7	38,6	0,2
Grupo II (%)	4,8	34,3	< 0,001
Grupo III (%)	47,1	18,7	< 0,001
Grupo IV (%)	17,3	22,9	0,2

E.3.3.9 Impacto del periodo (I: 1999-2004 vs II: 2005-2011) sobre la supervivencia de los injertos.

Al analizar la supervivencia al año, 5º y 7º en los dos periodos de estudio (I vs II) observamos cómo la supervivencia censurada para la muerte del paciente fue significativamente mayor en el periodo II (89%, 77%, 70% vs 92%, 86%, 84%; p=0.007 (Figura 73). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia no censurada del injerto.



Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84
<i>Nº pacientes riesgo</i>							
Periodo 1999-2004	112	103	99	94	91	88	79
Periodo 2005-2011	180	176	171	117	86	67	46

Figura 73: Impacto del periodo (I: 1999-2004 vs II: 2005-2011) sobre la supervivencia censurada de los injertos.

E.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL.

Se realizaron modelos de regresión de Cox univariante y multivariante para determinar los factores de riesgo que se asociaron con la pérdida del injerto (censurada por muerte con injerto funcionando y no censurada).

E.4.1 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL CENSURADA. ANÁLISIS DE COX.

E.4.1.1 Análisis univariante.

En el análisis univariante de los factores del donante, el único que se asoció de forma significativa con la pérdida del injerto fue la muerte por ACV. Ni la edad del donante ni los parámetros histológicos en la biopsia pretrasplante se asociaron de forma significativa con la pérdida del injerto (Tabla 29).

Entre los factores del receptor, los que se asociaron de forma significativa con la pérdida del injerto (censurada) fueron el IMC y la presencia en el momento del trasplante de un título de anticuerpos citotóxicos superior al 25% (Tabla 30).

En la evolución del trasplante, encontramos como factores predictores de la pérdida del injerto la FRI, el RA, el FG al tercer y sexto mes inferior a 40 ml/min/1.73 m² y la proteinuria al tercer mes. El pertenecer al Grupo IV (FG < 40 ml/min/1.73m² y Proteinuria ≥ 300 mg/24h al tercer mes) también se asoció con mayor riesgo de pérdida del injerto. El tratamiento con fármacos de inducción, la suspensión del tratamiento esteroideo y el haber recibido el trasplante durante el Periodo II fueron factores protectores para la pérdida del injerto (Tablas 31 y 32).

TABLA 29: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores del donante y su asociación con la pérdida del injerto (censurada).

	HR	IC 95%	P
Edad	1,01	0,9-1,0	0,670
Exitus ACV	1,9	1,1-3,1	0,015
HTA	1,3	0,8-2,2	0,166
DM	1,2	0,7-2,1	0,439
Creatinina	1,4	0,5-3,7	0,431
MDRDa	0,9	0,9-1,0	0,263
Sexo (mujer)	1,2	0,8-1,2	0,469
Puntuación total biopsia	1,06	0,9-1,2	0,351
Puntuación glomérulos	0,8	0,5-1,1	0,263
Puntuación arterias	1,1	0,9-1,4	0,221
Puntuación túbulos	1,5	0,9-2,4	0,062
Puntuación intersticio	0,7	0,3-1,4	0,738
Puntuación ≥ 3 vs <3	1,1	0,7-1,7	0,679
Puntuación total ≥ 4 vs <4	0,9	0,5-1,6	0,784

MDRDa: Modification of Diet in Renal Disease. **ACV:** accidente cardiovascular. **HTA:** hipertensión arterial. **DM:** diabetes mellitus.

TABLA 30: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores del receptor y su asociación con la pérdida del injerto (censurada).

	HR	IC 95%	P
Edad	0,9	0,9-1,0	0,597
Sexo (mujer)	1,05	0,6-1,6	0,864
IMC	1,07	1,01-1,1	0,028
Citotóxicos (CDC)	1,01	1,004-1,02	0,075
Citotóxicos >25%	4,0	1,4-11	0,008
Retrasplante	1,6	0,8-3,4	0,142
Tiempo diálisis	1,005	0,9-1,01	0,225

IMC: índice de masa corporal. **CDC:** citotoxicidad dependiente del complemento.

TABLA 31: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores evolutivos del trasplante y su asociación con la pérdida del injerto (censurada).

	HR	IC 95%	P
Isquemia fría	0,9	0,9-1,0	0,568
FRI	1,8	1,1-3,0	0,008
Incompatibilidad HLA	1,004	0,8-1,2	0,974
Tratamiento inducción	0,5	0,3-0,8	0,013
TMG vs antiCD25	0,6	0,1-2,6	0,523
Tac vs CsA/SRL	0,5	0,3-1,0	0,539
SRL vs CsA/Tac	1,3	0,7-2,5	0,379
Micofenolato mofetilo	0,3	0,1-1,03	0,051
Suspensión esteroides	0,3	0,1-0,5	<0,001
Rechazo agudo	1,7	1,08-2,8	0,023

FRI: función retrasada del injerto. **HLA:** antígenos leucocitarios humanos. **TMG:** timoglobulina. **AntiCD25:** : anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2. **SRL:** sirolimus. **CsA:** ciclosporina.

TABLA 32: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores evolutivos del trasplante y su asociación con la pérdida del injerto (censurada).

	HR	IC 95%	P
MDRDa \leq 40 ml/min/1.73 m ² 3 ^{er} mes	2,1	1,1-3,9	0,01
MDRDa \leq 40 ml/min/1.73 m ² 6 ^o mes	2,7	1,4-5,4	0,03
Creatinina 3 ^{er} mes	2,4	1,7-3,4	<0,001
Creatinina 6 ^o mes	3,4	2,2-5,2	<0,001
Proteinuria 3 ^{er} mes (mg/día)	1,001	1,001-1,002	<0,001
Grupo I	----	Referencia	----
Grupo II	2,2	0,6-8,6	0,278
Grupo III	1,7	0,6-5,1	0,202
Grupo IV	4,7	1,5-14	0,005
IECA/ARA (%)	0,8	0,4-1,7	0,751
Periodo (II vs I)	0,5	0,3-0,8	0,008

MDRDa: Modification of Diet in Renal Disease. **IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. **ARA II:** antagonista del receptor de la angiotensina.

E.4.1.2 Análisis multivariante.

Se realizaron varios modelos multivariantes de los factores asociados a la pérdida del injerto ajustados por múltiples variables confundentes. Nosotros analizamos la supervivencia global del injerto, si bien, en los análisis multivariantes ajustamos por el periodo de estudio (I vs II) dado que es posible una modificación del tratamiento inmunosupresor y del manejo de los pacientes.

En el primer modelo se analizaron variables del donante como la edad, el ACV como causa de muerte y el sexo así como variables del receptor y peritrasplante como el título de anticuerpos citotóxicos en el momento del trasplante superior al 25%, el IMC del receptor, la FRI y el haber recibido tratamiento de inducción. El único factor que se asoció de forma significativa con la pérdida del injerto fue tener un porcentaje de anticuerpos citotóxicos superior al 25% en el momento del trasplante, mientras que el pertenecer al Periodo II fue un factor protector para la pérdida del mismo (Tabla 33).

El segundo modelo incluía la propensión a la suspensión de esteroides estratificado en quintiles de probabilidad, el RA, el uso de IECAS/ARA II en algún momento del trasplante, el periodo de tiempo donde se realizó el trasplante (II vs I) y la combinación del MDRDa y la proteinuria al tercer mes, estratificada en 4 grupos (Tabla 34). En este modelo, el único factor que se asoció con un mayor riesgo de pérdida del injerto fue el grupo IV, mientras que el pertenecer al Periodo II fue un factor protector.

Finalmente se realizó un modelo parsimonioso, con los factores que resultaron significativos en los modelos previos (Tabla 35). Los factores que se asociaron de forma significativa con la pérdida del injerto fueron el grupo IV y el porcentaje de citotóxicos > 25%, mientras que pertenecer al Periodo II continuó siendo un factor protector.

TABLA 33: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Factores asociados con la pérdida del injerto (censurada).

	HR	IC 95%	P
Edad donante	0,9	0,9-1,0	0,896
Periodo (II vs I)	0,4	0,2-0,7	0,003
IMC receptor	1,03	0,9-1,1	0,254
FRI	1,5	0,9-2,6	0,083
Citotóxicos >25%	4,3	1,1-12	0,006
Exitus donante ACV	0,6	0,3-1,1	0,159
Tratamiento inducción	0,4	0,4-1,4	0,402

IMC: índice de masa corporal. **FRI:** función retrasada del injerto. **ACV:** accidente cerebrovascular.

TABLA 34: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Factores asociados con la pérdida del injerto (censurada)*.

	HR	IC 95%	P
Grupo I	----	Referencia	----
Grupo II	1,5	0,3-6,6	0,509
Grupo III	0,8	0,2-2,7	0,865
Grupo IV	5,1	1,3-18	0.014
Suspensión de esteroides	1,1	0,4-2,9	0,895
Periodo (II vs I)	0,2	0,07-0,6	0,004
Rechazo agudo	1,1	0,4-2,9	0,389
IECA/ARA II	1,7	0,6-4,5	0,276

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. **ARA II:** antagonista del receptor de la angiotensina

* Modelo ajustado para la propensión a recibir esteroides dividida en quintiles.

TABLA 35: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Modelo parsimonioso. Factores asociados con la pérdida del injerto (censurada).

	HR	IC 95%	P
Grupo I	----	Referencia	----
Grupo II	2,9	0,7-11	0,185
Grupo III	1,3	0,4-3,9	0,540
Grupo IV	7,2	2,2-22	0.001
Periodo (II vs I)	0,1	0,07-0,4	<0,001
Citotóxicos >25%	5,3	1,1-24	0,039

E.4.2 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL NO CENSURADA. ANÁLISIS DE COX.

E.4.2.1 Análisis univariante.

Los factores del donante que se asociaron de forma significativa con la pérdida del injerto no censurada fueron la puntuación total en la biopsia preimplante y una puntuación total igual o mayor a 3 (Tabla 36).

Entre los factores del receptor, los que se asociaron de forma significativa con la supervivencia del injerto no censurada fueron la edad, el IMC y el título de anticuerpos citotóxicos en el momento del trasplante (Tabla 37).

De los factores evolutivos del trasplante, los que se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de pérdida del injerto fueron la FRI, la función renal al tercer y sexto mes, la proteinuria al tercer mes postrasplante y el pertenecer al Grupo IV. La suspensión del tratamiento con esteroides fue un factor protector (Tabla 38 y 39).

Tabla 36: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores del donante y su asociación con la pérdida del injerto (no censurada).

	HR	IC 95%	P
Edad	1,02	0,9-1,0	0,184
Exitus ACV	1,3	0,9-2,0	0,114
HTA	1,001	0,7-1,4	0,998
DM	1,2	0,8-1,9	0,284
Creatinina	1,3	0,6-2,5	0,471
MDRDa	0,9	0,9-1,0	0,201
Sexo (mujer)	1,1	0,8-1,5	0,490
Puntuación total biopsia	1,02	0,7-1,3	0,019
Puntuación glomérulos	1,1	1,0-1,3	0,887
Puntuación arterias	1,1	0,9-1,4	0,059
Puntuación túbulos	1,3	0,9-1,8	0,189
Puntuación intersticio	1,1	0,7-1,8	0,763
Puntuación ≥ 3 vs <3	1,1	1,0-1,3	0,017
Puntuación total ≥ 4 vs <4	1,9	1,1-3,3	0,272

MDRDa: Modification of Diet in Renal Disease. **ACV:** accidente cerebrovascular. **HTA:** hipertension arterial. **DM:** diabetes mellitus.

Tabla 37: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores del receptor y su asociación con la pérdida del injerto (no censurada).

	HR	IC 95%	P
Edad	1,02	1,002-1,04	0,030
Sexo (mujer)	0,8	0,5-1,1	0,309
IMC	1,07	1,01-1,1	0,029
Citotóxicos (CDC)	1,03	0,9-1,08	0,018
Citotóxicos >25%	2,7	1,01-7,5	0,004
Retrasplante	1,3	0,7-2,4	0,397
Tiempo diálisis	1,004	0,9-1,01	0,154

IMC: índice de masa corporal. **CDC:** citotoxicidad mediada por complemento.

Tabla 38: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores evolutivos del trasplante y su asociación con la pérdida del injerto (no censurada).

	HR	IC 95%	P
Isquemia fría	0,9	0,9-1,01	0,173
FRI	2,3	1,6-3,4	<0,001
Incompatibilidad HLA	1,02	0,8-1,2	0,761
Tto inducción	0,8	0,5-1,2	0,342
TMG vs antiCD25	0,7	0,2-2,0	0,590
Tac vs CsA/SRL	0,7	0,4-1,1	0,157
SRL vs Tac/CsA	1,1	0,7-1,9	0,552
Micofenolato Mofetilo	0,5	0,1-1,7	0,368
Suspensión esteroides	0,3	0,2-0,4	<0,001
Rechazo agudo	1,4	0,9-2,7	0,061

FRI: función retrasada del injerto. **HLA:** antígenos leucocitarios humanos. **TMG:** timoglobulina. **AntiCD25:** anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2. **SRL:** sirolimus. **CsA:** ciclosporina

Tabla 39: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores evolutivos del trasplante y su asociación con la pérdida del injerto (no censurada).

	HR	IC 95%	P
MDRDa \leq 40 ml/min/1.73 m ² 3 ^{er} mes	1,5	1,03-2,3	0,030
MDRDa \leq 40 ml/min/1.73 m ² 6 ^o mes	1,8	1,1-2,8	0,007
Creatinina 3 ^{er} mes	1,6	1,2-2,2	0,001
Creatinina 6 ^o mes	2,1	1,5-2,9	<0,001
Proteinuria 3 ^{er} mes (mg/día)	1,001	1,001-1,002	<0,001
Grupo I	----	Referencia	----
Grupo II	1,7	0,7-4,2	0,280
Grupo III	1,5	0,7-2,9	0,253
Grupo IV	3,1	1,4-6,4	0,002
Uso IECA/ARA (%)	1,1	0,7-1,8	0,157
Periodo II vs I	0,7	0,5-1,0	0,113

MDRDa: Modification of Diet in Renal Disease. **IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. **ARA II:** antagonista del receptor de la angiotensina.

E.4.2.2 Análisis multivariante.

De nuevo se realizaron varios modelos multivariantes de los factores asociados a pérdida del injerto, esta vez no censurada. El modelo final mostró como único factor asociado de forma significativa con la pérdida del injerto (no censurada) el pertenecer al grupo IV, mientras que la suspensión de esteroides y el Periodo II fueron factores protectores (Tablas 40, 41 y 42).

TABLA 40: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Factores asociados con la pérdida del injerto no censurada.

	HR	IC 95%	P
Edad donante	1,004	0,9-1,0	0,898
FRI	2,0	1,3-3,0	<0,001
Periodo (II vs I)	0,7	0,4-1,0	0,097
Puntuación total ≥ 3 vs <3	1,9	1,1-3,3	0,01
Citotóxicos >25%	3,1	1,09-8,8	0,03
Rechazo agudo	1,4	0,9-2,0	0,861

FRI: función retrasada del injerto.

TABLA 41: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Factores asociados con la pérdida del injerto (no censurada)*.

	HR	IC 95%	P
Edad paciente	1,03	0,9-1,0	0,109
IMC	0,9	0,9-1,7	0,879
Suspensión esteroides	0,4	0,2-0,9	0,031
Grupo I	-----	Referencia	-----
Grupo II	1,5	0,5-4,1	0,373
Grupo III	0,9	0,4-1,9	0,865
Grupo IV	2,8	1,2-6,6	0,015
Periodo (II vs I)	0,4	0,2-0,8	0,011
Citotóxicos >25%	1,6	0,8-3,1	0,156

IMC: índice de masa corporal.

* Modelo ajustado para la propensión a recibir esteroides dividida en quintiles.

TABLA 42: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Factores asociados con la pérdida del injerto global (no censurada)*.

	HR	IC 95%	P
Suspensión esteroides	0,4	0,2-0,9	0,038
Grupo I	-----	Referencia	----
Grupo II	1,4	0,5-3,8	0,409
Grupo III	0,8	0,4-1,7	0,690
Grupo IV	2,5	1,1-5,6	0,025
Periodo (II vs I)	0,4	0,2-0,9	0,024
Citotóxicos >25%	1,9	0,4-9,0	0,334
FRI	1,5	0,9-2,7	0,091
Puntuación total ≥ 3 vs <3	1,5	0,6-3,7	0,335

FRI: función retrasada del injerto.

*Modelo ajustado para la propensión a recibir esteroides dividida en quintiles.

E.5. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.

E.5.1. CAUSAS DE ÉXITUS DEL PACIENTE.

Durante el periodo de seguimiento, 60 pacientes (18%) fallecieron. Las causas más frecuentes del éxitus fueron la infecciosa (27,9%) seguida de la tumoral (26,2%) y la cardiovascular (23%) como se muestra en la Figura 74. Destacar un 15% de causa desconocida.

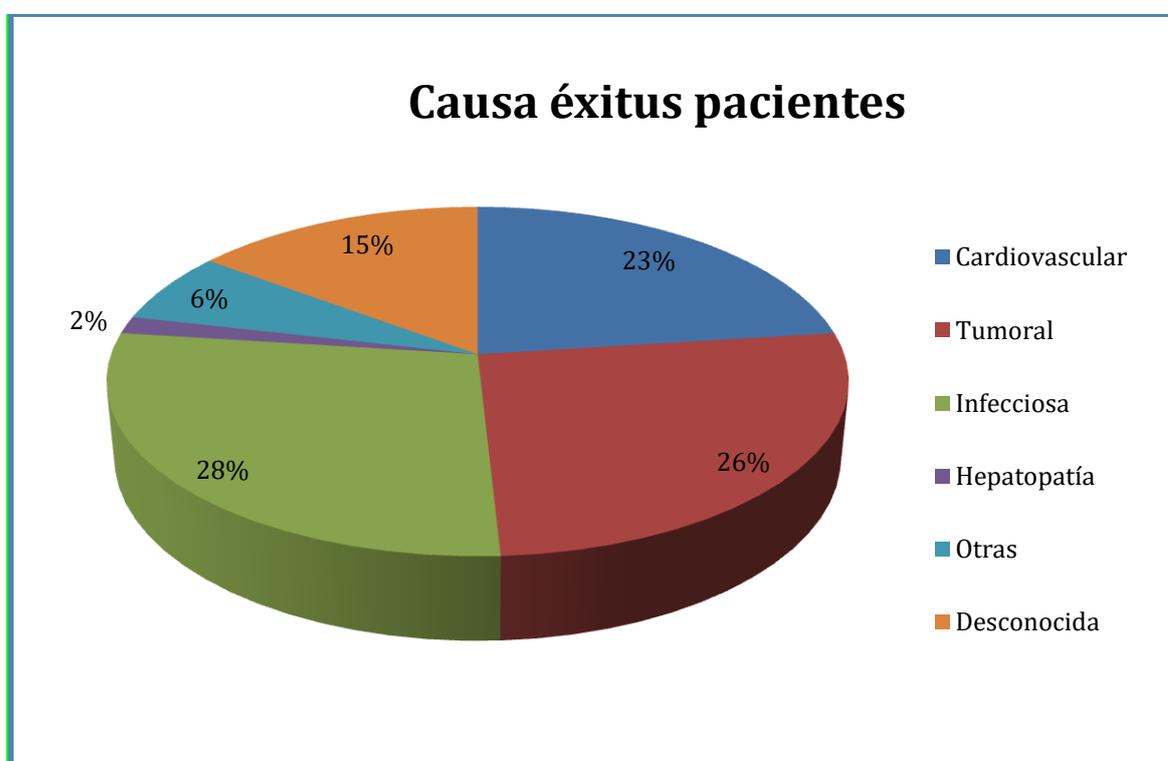


FIGURA 74: Causas de éxitus de los pacientes.

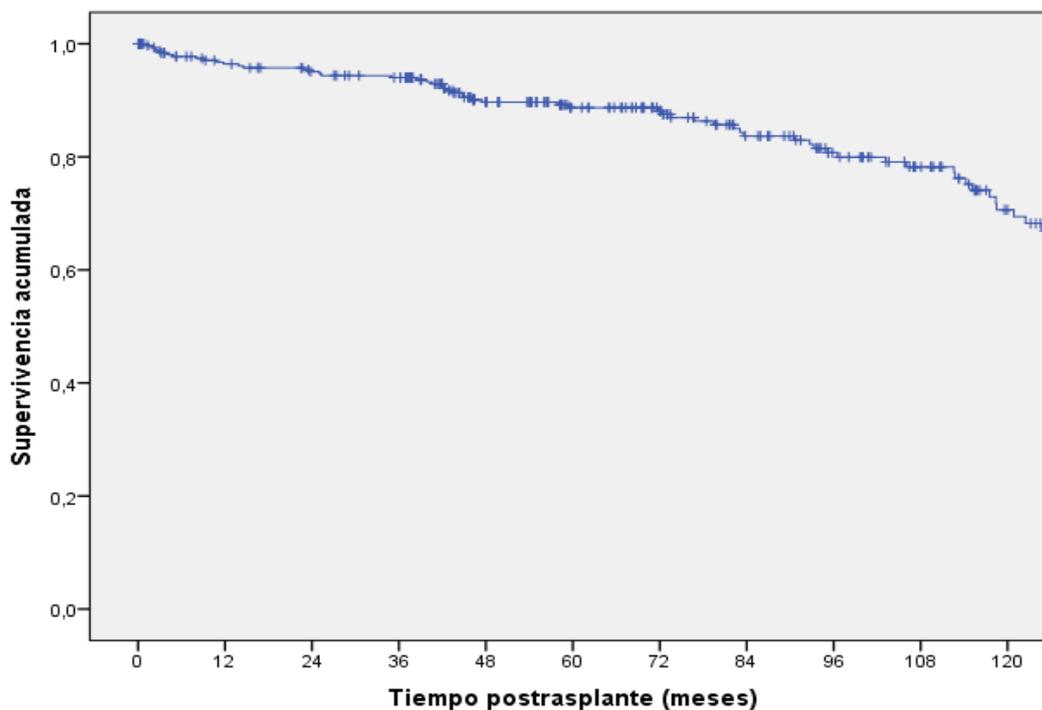
Al analizar las 3 principales causas de muerte en las dos cohortes, observamos como éstas fueron diferentes (Tabla 43), con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la muerte de etiología cardiovascular.

TABLA 43: Causas de éxitus del paciente en las dos cohortes.

	Periodo I	Periodo II	P
Muerte cardiovascular (%)	33	11	0,04
Muerte infecciosa (%)	21	37	0,1
Muerte tumoral (%)	21	29	0,4

E.5.2. CURVA DE SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.

La supervivencia de los pacientes de toda la cohorte a los 2, 5 y 7 años fue respectivamente del 96%, 88% y 83% (Figura 75).



Meses postrasplante	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Nº pacientes riesgo	289	277	268	209	175	153	124	103	84	59

FIGURA 75: Supervivencia de los pacientes.

No hubo diferencias en la supervivencia al año postrasplante entre las dos cohortes, siendo ésta del 96% en ambos periodos.

E.5.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MUERTE DEL PACIENTE.

E.5.3.1 Análisis univariante.

De los factores del donante, el único que se asoció de forma significativa con el éxito del paciente fue la puntuación en los parámetros histológicos de la biopsia pretrasplante. La puntuación total se asoció con una menor supervivencia. El tener una puntuación total en la biopsia igual o superior a 3 también fue un factor de riesgo para el éxito del paciente (Tabla 44).

La edad fue el único factor del receptor que se asoció de forma significativa con la muerte del paciente (Tabla 45).

De los factores peritrasplantes y evolutivos del mismo, la FRI y la ECV postrasplante fueron los dos factores de riesgo asociados con la muerte del paciente, mientras que la suspensión de esteroides fue un factor protector (Tabla 46).

TABLA 44: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores del donante asociados con el éxito del paciente.

	HR	IC 95%	P
Edad	1,04	0,9-1,0	0,084
Exitus ACV	1,03	0,5-2,0	0,943
HTA	0,6	0,4-11	0,121
DM	1,3	0,7-2,4	0,365
Creatinina	1,4	0,5-3,7	0,348
MDRDa	0,9	0,9-1,0	0,267
Sexo (mujer)	0,9	0,6-1,6	0,406
Puntuación total biopsia	1,3	1,1-1,6	0,006
Puntuación glomérulos	1,3	0,9-1,9	0,114
Puntuación arterias	1,2	0,9-1,5	0,109
Puntuación túbulos	1,2	0,7-2,2	0,380
Puntuación intersticio	1,1	0,6-2,0	0,565
Puntuación total ≥ 3 vs <3	2,1	1,2-3,7	0,004
Puntuación total ≥ 4 vs <4	1,7	0,9-2,9	0,641

MDRDa: Modification of Diet in Renal Disease. **ACV:** accidente cerebrovascular. **HTA:** hipertensión arterial. **DM:** diabetes mellitus.

TABLA 45: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores del receptor asociados con el éxito del paciente.

	HR	IC 95%	P
Edad	1,08	1,04-1,1	<0,001
Sexo (mujer)	0,6	0,3-1,0	0,787
IMC	0,9	0,9-1,0	0,742
Citotóxicos (CDC)	1,001	0,9-1,0	0,601
Citotóxicos >25%	0,4	0,02-257	0,698
Retrasplante	0,8	0,2-2,6	0,231
Tiempo diálisis	1,005	0,9-1,01	0,309
ECV pretrasplante	1,2	0,6-4,4	0,252
Diabetes pretrasplante	1,09	0,4-2,7	0,801

IMC: índice de masa corporal.**CDC:** citotoxicidad mediada por complemento. **ECV:** enfermedad cardiovascular.

TABLA 46: Regresión de Cox. Análisis univariante. Factores peritrasplante y evolutivos relacionados con el éxito del paciente.

	HR	IC 95%	P
Isquemia fría	0,9	0,9-1,01	0,174
FRI	2,7	1,5-4,8	<0,001
Incompatibilidad HLA	1,09	0,8-1,4	0,431
Tto inducción	1,6	0,7-3,5	0,209
Tac VS CsA/SRL	0,9	0,4-1,9	0,973
SRL vs Tac/CsA	0,9	0,4-2,0	0,809
Micofenolato mofetilo	0,04	0,0-26	0,541
Suspensión esteroides	0,3	0,1-0,5	<0,001
Rechazo agudo	1,05	0,5-1,8	0,853
MDRD ≤ 40 ml/min/1.73 m ² 3 ^{er} mes	0,9	0,5-1,6	0,709
MDRD ≤ 40 ml/min/1.73 m ² 6 ^{er} mes	1,1	0,6-1,9	0,632
Proteinuria 3 ^{er} mes	1,001	0,9-1,0	0,310
Grupo I	0,7	0,3-1,4	0,390
Grupo II	1,1	0,4-2,8	0,863
Grupo III	0,9	0,5-1,8	0,822
Grupo IV	1,6	0,7-3,7	0,119
Uso IECA/ARA 3er mes (%)	1,01	0,5-1,8	0,904
ECV postrasplante	2,6	1,3-4,9	0,003
Diabetes postrasplante	0,6	0,3-1,3	0,253

MDRDa: Modification of Diet in Renal Disease. **FRI**: función retrasada del injerto. **HLA**: antígenos leucocitarios humanos. **TMG**: timoglobulina. **AntiCD25**: anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2. **SRL**: sirolimus. **CsA**: ciclosporina. **ECV**: enfermedad cardiovascular.

E.5.3.2 Análisis multivariante.

El análisis multivariante de regresión de Cox, tras realizar varios modelos ajustados por la edad, el tiempo en diálisis, la ECV y la DM , mostró en el modelo final, como factores de riesgo asociados al éxito del paciente, la edad del paciente y la ECV postrasplante, mientras que la suspensión de esteroides fue un factor protector (Tablas 47 y 48).

TABLA 47: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Factores asociados con el éxito del paciente* .

	HR	IC 95%	P
Edad paciente	1,1	1,06-1,1	<0,001
FRI	1,8	0,9-3,5	0,086
Puntuación total biopsia	1,2	0,9-1,5	0,084
Sexo receptor (mujer)	0,7	0,3-1,4	0,308
ECV postrasplante	2,4	1,1-5,0	0,038
Suspensión esteroides	0,2	0,1-0,5	<0,001

FRI: función retrasada del injerto. **ECV:** enfermedad cardiovascular.

* Modelo ajustado para la propensión a recibir esteroides dividida en quintiles.

TABLA 48: Regresión de Cox. Análisis multivariante. Factores asociados con el éxito del paciente*.

	HR	IC 95%	P
Edad paciente	1,1	1,06-1,1	<0,001
Periodo II vs I	1,03	0,4-2,2	0,980
IECA/ARA II	1,04	0,5-2,1	0,964
ECV postrasplante	2,4	1,1-5,2	0,025
Suspensión esteroides	0,2	0,1-0,4	<0,001

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. **ARA II:** antagonista del receptor de la angiotensina. **ECV:** enfermedad cardiovascular.

*Modelo ajustado para la propensión a recibir esteroides dividida en quintiles.

“Los doctores son hombres que prescriben medicinas que conocen poco, tratan de curar enfermedades que conocen menos, en seres humanos de los que no saben nada”.

Voltaire

F.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el trabajo previo de nuestro grupo^[49] confirman los datos de otros autores en cuanto a una aceptable supervivencia tanto de los injertos como de los pacientes que reciben un injerto de DCE ,así como de los factores de riesgo asociados con la misma (Tablas 49, 50 y 51).

Nuestro estudio es una de las series con mayor número de pacientes con TR de DCE, en la que todos los injertos tienen histología previa al trasplante. Se han recogido un número amplio de variables pretrasplante y de evolución y hemos estudiado dos cohortes de pacientes en dos periodos distintos de tiempo, con diferencias no sólo en el manejo clínico de los enfermos, sino en la monitorización e individualización de la inmunosupresión. De hecho, los pacientes del segundo periodo presentaron un mejor control de factores de riesgo cardiovasculares como la dislipemia o la anemia, y diferente inmunosupresión, no sólo por el tipo de fármaco utilizado sino también por el manejo de la misma, con un mejor ajuste de los niveles de los diferentes inmunosupresores. Todo esto ha hecho posible una mejoría en los resultados del TR en este segundo periodo, con una mejor función renal durante la evolución del trasplante y una mayor supervivencia del injerto, así como ha conllevado un cambio en las principales causas de mortalidad, con un descenso en la mortalidad cardiovascular.

Con todo, el análisis de nuestros resultados ofrece una información muy importante respecto a la supervivencia de los injertos y de los pacientes, así como de la sinergia de los factores de riesgo asociados. Confirman los excelentes resultados en el trasplante con receptores añosos de otras series^{[74][75][76][77][78]}, siendo evidente el papel protector que desempeña esta época más reciente sobre la supervivencia del injerto.

Tabla 49: Resultados de diferentes series de trasplante renal con donantes con criterios expandidos.

Autor	N	Período	Criterio DCE	Supervivencia injerto	Supervivencia paciente	Seguimiento
Lewis^[79] (1998)	59	-----	ED>55 años	78% (1 año)	71% (1 año)	10 años
Sola^[74] (1998)	84	1992-1997	ED>60 años	81% (5 años)	85% (5 años)	5 años
Basar^[80] (1999)	40	1990-1996	ER>60 años ED>60 años	52% (5 años)	72% (5 años)	5 años
Tarantino^[81] (2001)	48	1995-1999	ED>60 años	75,5% (6 años)	92,4% (6 años)	6 años
Berarchinelli^[82] (2001)	110	----	ED>60 años	80,7% (3 años)	----	36 meses
Fritsche^[83] (2003)	69	1997-2003	ER>60 años ED>60 años	80% (1 año)	85% (1 año)	----
Morrisey^[84] (2004)	38	----	ED>55 años	81,6% (3 años)	----	36 meses

TABLA 50: Resultados de diferentes series de trasplante renal con donantes con criterios expandidos.

Autor	N	Período	Criterio DCE	Supervivencia injerto	Supervivencia paciente	Seguimiento
Arbogast^[85] (2005)	30	1997-2002	ER>50 años ED>50 años	69,8 (5 años)	87,9% (5 años)	5 años
Stratta^[77] (2006)	37	2001-2004	ED>60 años ED>50a (HTA, ACV,Cr>1,5)	86,5 (16 meses)	100% (16 meses)	18 meses
Bodingbauer^[86] (2006)	56	1999-2002	ER≥65años	52% (5 años)	71% (5 años)	5 años
Gentil MA^[87] (2008)	133	----	ER>50 años ED>55 años	96% (1 año)	97,7% (1 año)	12 meses
Frei^[88] (2008)	1406	1999-2001	ER>65 años ED>65 años	79% (1 año) 60% (5 años)	86% (1 año)	----
Guba^[89] (2008)	56	2002-2005	ER>50 años	85,4% (1 año)	89,3% (1 año)	----

ER: edad receptor. ED: edad donante.

TABLA 51: Resultados de diferentes series de trasplante renal con donantes con criterios expandidos.

Autor	N	Período	Criterios DCE	Supervivencia injerto	Supervivencia paciente	Seguimiento
Foss^[90] (2009)	54	1993-2007	>75 años	83% (3 años) 83% (5 años)	81% (1 año) 59% (5 años)	----
Cabello^[49] (2010)	180	1999-2006	>60 años 50-59 (ACV, HTA, Cr>1,5)	88% (1 año) 73% (7 años)	97% (1 año) 90% (7 años)	----
Galeano (2010)	70	----	----	81% (1 año) 70% (5 años)	90% (1 año) 86% (5 años)	----
Fraser^[78] (2010)	234	1995-2005	>60 años 50-59 (ACV, HTA, Cr>1,5)	85% (1 año) 82% (3 años) 79% (5 años)	----	----
Navarro^[91] (2011)	104	1997-2008	>60 años 50-59 (ACV, HTA, Cr>1,5)	83,4% (1 año) 72,8% (5 años)	95,5% (1 año) 80,2% (5 años)	----
Kim^[92] (2011)	42	1995-2009	>60 años 50-59 (ACV, HTA, Cr>1,5)	87% (1 año) 66% (5 años)	----	----
Assis-Barba^[93] (2014)	372	1998-2009	----	68,9% (3 años)	91,6% (3 años)	36 meses

Durante los últimos años, la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido reducir la tasa de RA y mejorar de forma muy significativa los resultados del TR a corto plazo. Sin embargo, esta mejoría no se ha traducido en cambios tan significativos en los resultados a largo plazo. Son varios los factores que influyen en la supervivencia del injerto a largo plazo, entre ellos las características del órgano implantado, los factores inmunes (rechazo clínico y subclínico, reactivación de infecciones virales latentes, adherencia al tratamiento) y los no inmunes (HTA, diabetes, anemia, dislipemia, etc). Por lo tanto, identificar las causas de fracaso del injerto y sus factores de riesgo, e intervenir sobre estos factores causales es de vital importancia para mejorar los resultados de TR en términos de supervivencia^[94].

En este sentido es lógico pensar que la mejoría en el control en los últimos años de los factores inmunológicos (por los nuevos fármacos inmunosupresores, el mejor control del RA, con los avances en el diagnóstico y tratamiento del RA humoral) así como el mejor manejo en esta población de los factores de riesgo cardiovasculares mejorarían a largo plazo la supervivencia del injerto.

F.1. CAUSAS DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL.

Con la edad cada vez mayor de los receptores y la mejor eficacia de las terapias inmunosupresoras, las causas de pérdidas de injertos en TR han cambiado en los últimos años. Se observa cómo el RA ha pasado a ser una causa menos común mientras que la NCI y la muerte con injerto funcionante continúan siendo hoy en día las más frecuentes^{[95][96][97]}. Los resultados de nuestra serie confirman estos datos, ya que la muerte con injerto funcionante seguida de la NCI con un 44% y un 21% de los casos respectivamente, fueron las causas más frecuentes de pérdida del injerto en la cohorte global.

El término NCI, introducido en la primera reunión de BANFF del año 1991 para sustituir al anterior de rechazo crónico, se definió como un concepto histológico caracterizado por FI y AT y podía acompañarse de lesión vascular crónica caracterizada por el engrosamiento de la íntima arterial^[66]. Este término se redefinió en la reunión de Banff del 2005, recomendándose que en todos los casos de disfunción crónica se intentara obtener un diagnóstico específico y para aquellos casos que no fuera posible, se añadió

la categoría de FIAT de origen inespecífico^[67]. De ahí que en nuestra serie, esta entidad como causa de pérdida del injerto disminuyera de forma significativa (27,8% vs 7,7%; p=0.005) en el segundo periodo. A pesar de la reducción en la incidencia global del RA, los ancianos están en mayor riesgo de disfunción crónica del injerto y del desarrollo de NCI/FIAT^{[98][99]}. El mecanismo etiopatogénicos de la NCI/FIAT todavía no se entiende completamente, pero se cree que es el resultado de una variedad de causas inmunológicas y no inmunológicas incluyendo lesiones previas en el donante, lesiones de isquemia-reperfusión y la toxicidad por los INC. Más recientemente se ha relacionado a la inmunidad humoral en el fracaso tardío del injerto^{[100][101][102]}.

El tercer lugar, con un 6% de los casos, lo ocupó la trombosis vascular. Esta es una complicación importante poco comentada en la literatura. Puede aparecer en los receptores de un TR a cualquier edad y su incidencia oscila entre un 5% y un 10% según las diferentes series. Si a esto le unimos los que lo pierden por complicaciones urológicas (5%), el porcentaje de pacientes que pierden el injerto por causas quirúrgicas se eleva al 13%. La mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas cuando se utilizan riñones de DCE está descrita en la literatura. Tanto los donantes como los receptores de edad avanzada tienen un alto porcentaje de arteriosclerosis, como se muestra en la serie publicada por Giessing y col^[103] al observar estos hallazgos en el 46% de los donantes y en el 31% de los receptores. Hernández y col^[104] identificaron las lesiones de arteriosclerosis tanto del donante como del receptor como el factor de riesgo más importante para presentar una complicación vascular, de ahí la importancia de una cuidadosa valoración del estado vascular del receptor previa a la inclusión en LE.

F.2. FACTORES DE IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL.

La supervivencia del injerto no censurada a los 2, 5 y 7 años fue del 84%, 73% y 64% respectivamente, mientras que la censurada por muerte del paciente con injerto funcional fue del 88%, 83% y 77%. Esta supervivencia es muy similar a la reportada por el registro ANZDATA del 2014^[95] para el periodo 2000-2009, que fue del 92% y del 81% al año y a los 5 años respectivamente. Si bien, Ojo y col^[105] reportan una supervivencia del injerto significativamente inferior a los 10 años

(71% vs 53%, $p < 0.001$) en pacientes trasplantados entre 1990 y el 2002 en EEUU al compararlos con un grupo de pacientes TR en ese mismo periodo en España.

Los datos de supervivencia publicados son muy variables (Tablas 52 y 53). Solá y col^[74] describieron excelentes resultados en un trabajo sobre donantes añosos con una supervivencia del injerto del 87% y 81% al año y a los cinco años, respectivamente. Pessione y col^[106], en un estudio multicéntrico con 544 TR de donantes mayores de 60 años, donde se trataba de analizar los factores de riesgo del donante en la supervivencia del TR, encontraron una supervivencia del 88.2% al año y del 80.7% a los 3 años, similar a lo expuesto en el artículo de Solá y col^[74] y a lo reportado por nosotros. Si bien, Basar y Col^[80] en un estudio en 40 TR realizados en un periodo similar al del anterior trabajo, observaron una supervivencia a los 5 años bastante inferior (52%).

En nuestro estudio, en el análisis multivariante de Cox, los factores que se asociaron de forma significativa con la supervivencia del injerto censurada por la muerte del paciente con injerto funcionando fueron el pertenecer al grupo IV (proteinuria ≥ 300 mg/día y FG < 40 ml/min/1.73m² al tercer mes postrasplante), con un aumento del riesgo de 7.2 veces para la pérdida del injerto y el porcentaje de anticuerpos citotóxicos (determinados por CDC) $> 25\%$ en el momento del trasplante, con un aumento del riesgo para la pérdida del mismo de 5.3 veces. Por el contrario, el segundo Periodo (años 2005-2011), disminuyó el riesgo de pérdida del injerto en un 80%. Para la supervivencia del injerto no censurada, el único factor que se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de pérdida del injerto fue el pertenecer al grupo IV, con un aumento del riesgo de 2.5 veces. La suspensión del tratamiento esteroideo y el pertenecer al segundo Periodo se asoció con un descenso del riesgo del 50% de pérdida del injerto.

F.2.1. SINERGIA ENTRE LA FUNCIÓN RENAL Y LA PROTEINURIA AL TERCER MES.

La **proteinuria** es un factor de riesgo conocido para la ERC tanto en pacientes no trasplantados^{[107][108][109]} como en receptores de un injerto renal^{[110][111][112][113]} por diferentes mecanismos, entre ellos la toxicidad tubular y mesangial^[114]. Las células

tubulares proximales en contacto con concentraciones elevadas de proteína en plasma pueden reclutar células mononucleares y aumentar la transcripción de factores de crecimiento y quimiocinas, que están implicados en la patogénesis de rechazo crónico del aloinjerto. En etapas tempranas del TR pueden permanecer niveles bajos de proteinuria por muchas razones, entre estas que se mantenga la proteinuria de los riñones nativos, por hiperfiltración glomerular o defecto de absorción tubular de albúmina. Por lo general, la proteinuria que persiste después del primer mes suele indicar una patología del injerto^{[115][116][117]}.

En nuestro estudio, los factores que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de proteinuria > 300 mg/día al tercer mes postrasplante fueron la presencia de diabetes en el donante, con un aumento del riesgo en 2.6 veces y la presencia de diabetes en el receptor en el momento del trasplante, con un aumento del riesgo también del doble.

Son varios los factores que se han asociado al desarrollo de proteinuria en la población TR^{[118][119]}. Sancho y Col^[120] analizaron 141 pacientes que presentaban una proteinuria inferior a 500 mg/día al tercer mes postrasplante, y los compararon con otro grupo de 214 pacientes sin proteinuria. Observaron en el análisis de regresión multivariante como factores asociados con presentar proteinuria de bajo grado la edad del donante, las incompatibilidades HLA, la FRI, el tratamiento con Tac y el tratamiento antihipertensivo^[121].

Los trabajos que muestran la relación existente entre la proteinuria y la supervivencia del injerto son numerosos^[122]. En la tabla 52 y 53 se muestran algunos de estos, aunque como podemos ver, difieren bastante en la definición de proteinuria. En todos ellos, salvo en el de Gulleroglu y col^[123], la proteinuria fue un factor de riesgo para la pérdida del injerto.

Otro parámetro que se ha asociado con la supervivencia del injerto es la **función renal** en el primer año postrasplante. Kassiske y col^[124] analizan la función renal al año en 13.671 pacientes dividiéndolos en estadios y observaron que aquellos con un estadio 5 presentaban una supervivencia significativamente inferior que los que tenían un estadio 2, con un HR de 13,2 (p<0.001). Este incremento del riesgo también se observó al comparar los estadios 3 y 4 con el estadio 2. Hariharan y col^[125] en un estudio realizado

en 105.742 pacientes TR observaron que la creatinina al año y el delta de los valores de la misma predecían a largo plazo la supervivencia del injerto renal.

En nuestro estudio, la función renal durante la evolución postrasplante fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron el TRDCE en el segundo Periodo, lo que pudo influir en la mejor supervivencia del injerto en esta cohorte. Tanto la creatinina al tercer mes como al sexto fueron factores de riesgo independientes para la pérdida del injerto censurada por la muerte del paciente en toda la cohorte, con un HR de 2,7 y 3,4 respectivamente ($p < 0.001$), lo que coincide con los estudios publicados. Los parámetros que se asociaron con un mayor riesgo de presentar un $FG \leq 40$ ml/min/1.73m² al año postrasplante en el análisis multivariante de regresión logística fueron el RA, el FG al tercer mes y la proteinuria al tercer.

La asociación clínica entre la proteinuria temprana de bajo grado y los resultados del trasplante pueden ser diferentes según la presencia o ausencia de disfunción del injerto. Los estudios epidemiológicos en la población general han demostrado que la combinación de la albuminuria y el bajo FG es un potente indicador de enfermedad renal terminal^{[108][109]}. Sin embargo, los datos sobre el impacto de esta asociación en los resultados del TR son limitados. Hernández y col^[126] observaron que la combinación de albuminuria de bajo grado y un FG inferior era un factor de riesgo significativo para el fracaso del injerto, incluso en ausencia de albuminuria significativa. Este efecto fue independiente de otros factores de riesgo conocidos tales como el RA, la FRI o la ECV. Por lo tanto, el efecto perjudicial sobre la supervivencia del injerto aumentó sustancialmente cuando ambas condiciones clínicas concurrían prematuramente. En otras palabras, con el mismo nivel de proteinuria, el riesgo de pérdida del injerto aumentó notablemente cuando había disfunción del injerto.

Este efecto deletéreo de la sinergia de estos dos parámetros, a su vez tan presentes en la población trasplantada, no ha sido estudiado en injertos procedentes de DCE. En este estudio, hemos identificado que la combinación temprana de proteinuria de baja cuantía (entre 300 mg/día y 1 g/día) y disfunción renal en TRDCE es un indicador independiente de pérdida del injerto a largo plazo, incluso después de varios ajustes por variables fijas y temporales que influyen en el curso clínico de estos pacientes, aumentando significativamente el riesgo de pérdida del injerto censurada por la muerte del paciente en 7 veces. Lo mismo ocurrió al analizar la pérdida del injerto no censurada,

observándose un importante aumento del riesgo. Se excluyeron aquellos con proteinuria significativa (>1 g/día) para clarificar mejor el efecto aditivo de estos marcadores de daño temprano en los injertos sobre los resultados del TR.

No encontramos relación entre dicha combinación y la muerte del paciente, a diferencia de lo observado en el estudio de Hernández^[126], en el que la combinación de albuminuria de bajo grado (entre 100 mg/día y 1 g/día) y un FG entre 30 y 60 ml/min/1.73m² se asoció con un aumento del riesgo de muerte del paciente de un 70%.

La mayoría de nuestros receptores de TRDCE presentaban proteinuria de bajo grado y ERC grado 3 al principio del periodo postrasplante, lo que pudiera identificar un grupo de alto riesgo. Por ello incluimos en el análisis ambos parámetros al tercer mes postrasplante, momento en el que la función renal nadir ya se ha definido y la proteinuria de otro origen (riñones nativos) ya ha desaparecido. Al tratarse de un momento precoz en el postrasplante, aún es posible llevar a cabo diferentes medidas que permitan la reducción de la proteinuria de bajo grado y la preservación de la función del aloinjerto para mejorar el resultado del TR a largo plazo. Entre estas medidas estaría el uso de medicamentos como los IECAS/ARA II, usados para reducir la cantidad de proteinuria y por su efecto nefroprotector^{[127][128]}, la pentoxifilina^{[129][130][131]} y los análogos de la vitamina D^[132] por su efecto antiproteinúrico. Esta información práctica puede ser valiosa para animar a los equipos de trasplante a comprobar desde el principio la proteinuria de 24 horas y el FG en pacientes con TR con estas características especiales. De ahí la necesidad de un mejor conocimiento de los factores y mecanismos que conduce a la proteinuria tras el TR para poder aplicar las terapias necesarias.

TABLA 52: Relación entre la proteinuria y la supervivencia del injerto

Referencia	N	Seguimiento	Definición de Proteinuria	Hallazgos principales
Pérez-Fontan ^[133] (1999)	560	Mínimo de 1 año	0.2-0.5 g/día vs no 0.5-2.0 g/día vs no >2.0 g/día vs no	HR (pérdida del injerto): 2.30 (1.10-5.40) 2.30 (1.30-4.10) 3.10 (1.40-7.30)
Roodnat ^[112] (2001)	722	Mínimo de 5 años	>0.2 g/L vs no	HR (pérdida del injerto): 2.03 (1.50-2.76)
Fernández-Fresnedo ^[134] (2002)	532	6.4 ±3.6 años	>0.5 g/día vs no	HR (pérdida del injerto): 4.18 (3.06-5.71)
Fernández-Fresnedo ^[135] (2004)	3365	-----	>0.5-1.0 g/día vs no >1.0 g/día vs no	HR (pérdida del injerto): 2.33 (1.80-3.02) 3.47 (2.74-4.40)
Halimi ^[111] (2005)	484	Media 7.2 años	0.1 g/día	HR (pérdida del injerto): 1.15 (1.10-1.21)
Fellström ^[136] (2005)	1052	Entre 5-6 años	1.0 g/día	HR (pérdida del injerto): 1.76 (1.55-1.96)
Ibis ^[137] (2006)	130	-----	>0.3 g/día vs no	HR (pérdida del injerto): 5.34 (1.49-19.05)
Pérez-Fontan ^[133] (1999)	613	57±21 meses	1 g/día	HR (pérdida del injerto): 1.27 (1.13-1.43)

TABLA 53: Relación entre la proteinuria y la supervivencia del injerto.

Referencia	N	Seguimiento	Definición de Proteinuria	Hallazgos principales
Kang ^[138] (2009)	272	87 ± 21 meses	0.2-05 vs <0.2 g/día >0.5 vs >0.2 g/día	RR (pérdida del injerto): 4.9 (2-11) 8.7 (3-23)
Cantarovich ^[110] (2010)	454	100 ± 3.2 meses	0.5 vs ≥ 0.5 g/día	HR (pérdida del injerto): 3.0 (2.5-3.5)
Djamali ^[139] (2010)	925	38.7 ± 2.6 meses	>200 mg/g después de rechazo	HR (pérdida del injerto): 4.4 (1.4-13)
Nauta ^[140] (2011)	606	Mediana (RIC) 4.7 (3.8-5.2) años	Albuminuria mg/24h Proteinuria mg/24h	HR (pérdida del injerto): 2.0 (1.4-2.9) 1.5 (1.1-2.1)
Panek ^[141] (2011)	500	2.9 años	CAC ≥ 300 mg/g vs no CPC 130-490 mg/g vs no CPC ≥ 490 mg/g vs no	HR (pérdida del injerto): 4.4 (1.1-1.8) 5.7 (1.2-2.7) 5.6 (1.2-2.7)
Shabir ^[142]	651	5 años	Log ACR (mg/mol)	Coefficiente ponderado ajustado para la pérdida del injerto: 1.107
Loupy ^[143]	1001	Media (IQR) 4.6 (0.2-8) años	Log 10 proteinuria	HR (pérdida del injerto): 1.5 (1.3-1.8)
Gulleroglu ^[123]	67	48.8 ± 12.1 meses	>500 mg/día	No hay relación entre la proteinuria y la pérdida del injerto

CAC: cociente albúmina/creatinina. **CPC:** cociente proteína/creatinina

F.2.2. PERIODO DEL TRASPLANTE RENAL (I: AÑOS 1999-2004 VERSUS II: AÑOS 2005-2011).

En nuestro estudio hemos analizado dos cohortes en función del periodo en el que se realizó el TR (Periodo I: años 1999-2004 y Periodo II: años 2005-2011) observando una supervivencia del injerto censurada por la muerte del paciente con injerto funcionando significativamente superior en la segunda cohorte, siendo al 1^{er}, 3^{er} y 5^o años del 92%, 90% y 86% respectivamente para el grupo II y del 89%, 80% y 77% para el grupo I ($p=0.007$). No se observaron diferencias significativas en la muerte del paciente. Al analizar estos dos periodos, observamos que no hubo diferencias en las características de los donantes en cuanto a la edad, al porcentaje de donantes hipertensos, al TIF, a la incidencia de FRI ni en el score del injerto en la biopsia pretrasplante, diferenciándose únicamente en el porcentaje de donantes diabéticos que fue mayor en el Periodo II (29% vs 12%, $p<0.001$). La única diferencia entre los dos periodos en las características basales de los receptores fue la edad, que fue significativamente mayor en los pacientes de la segunda cohorte (61 vs 57 años, $p<0.001$). También hubo diferencias en la inmunosupresión de base recibida, con un mayor porcentaje de pacientes en el Periodo II que recibieron tratamiento de inducción y Tac, mientras que el porcentaje de pacientes en tratamiento con SRL fue significativamente superior en el Periodo I. Los niveles de los diferentes inmunosupresores durante la evolución postrasplante también difirió en las dos cohortes, siendo más elevados durante el primer periodo, lo que iría a favor de un mejor manejo de esta inmunosupresión durante la segunda era. El control de factores de riesgo cardiovasculares como la dislipemia fue mejor en el segundo periodo, así como el manejo de la anemia en los primeros 12 meses postrasplante. Se detectó un mayor porcentaje de pacientes hipertensos, con una mayor proteinuria en el Periodo II, si bien esto no condicionó una peor función renal. El uso de IECAS/ARA II fue significativamente superior, como era de esperar, en esta población.

La supervivencia del injerto fue significativamente más alta en el Periodo II. Esto puede deberse, como ya se ha comentado, a un manejo más adecuado de la inmunosupresión, de los factores de riesgo cardiovasculares, así como al uso generalizado de fármacos como IECAS/ARAII.

No hubo diferencias en ambos periodos en cuanto a la principal causa de pérdida del injerto, siendo la más frecuente la muerte con injerto funcionando. Destacar sólo un

7,7% de NCI reportada como causa de pérdida de injerto en el Periodo II, lo que era de esperar debido al deshuso del término en esta segunda era^[67].

El periodo no influyó en la supervivencia del paciente, pero si se observó un cambio en la etiología de la muerte, con un descenso en la mortalidad cardiovascular en la segunda cohorte.

Las publicaciones existentes sobre la posible mejora de los resultados en TR en diferentes cohortes de tiempo, que ayuden a confirmar nuestros resultados, son escasas. Los datos del registro catalán muestran que entre los periodos 1984-1989 y 2002-2009 se ha producido una mejoría en los resultados tanto a corto y como a medio plazo^[94]. Así, la supervivencia al año aumentó del 78,1 al 89,4 %, mientras que a los 5 años aumentó del 58,1 al 76,7 %. Esto representa entre el 2º y el 5º año una reducción de la tasa de pérdida anual del 4 al 2,5 %. En un estudio unicéntrico de nuestro grupo^[144], con más de 1.400 pacientes, observamos que entre los periodos 1985-1995 y 1996-2005 se produjo un aumento significativo en la vida media del injerto renal de casi 1 año. En cambio, los resultados del Grupo Español^[145] para el estudio de la NCI mostraron que la reducción de la tasa de RA del 46 al 15,8 % entre 1990 y el 2002 se acompañó de un aumento no significativo en la vida media del injerto censurada para la muerte del paciente (15 vs 19 años). Tasaki y col^[146] analizaron el efecto del periodo (años 1988-2000 vs 2001-2012) sobre la pérdida del injerto procedente de donantes añosos, observando en el análisis de regresión logística multivariante un aumento del riesgo en 2.1 veces para el primer periodo, con una $p < 0.001$.

Vamos a comentar uno por uno los distintos factores que presumiblemente influyeron en la mejor supervivencia del injerto en el segundo periodo.

F.2.2.A. Inmunosupresión.

Aunque todos los regímenes inmunosupresores pueden ser usados en los pacientes de edad avanzada que reciben un injerto de DCE, esta población longeva tiene unas connotaciones especiales^[147]:

- A) Mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos, con una peor tolerancia en general de los mismos.
- B) Mayor riesgo de exceso de inmunosupresión por un efecto acumulativo de

dosis.

- C) Alteración en la respuesta inmune, con un mayor riesgo de infecciones, y menor incidencia de RA.

Por otro lado, hay que tener en cuenta las características de los injertos, con la presencia de lesiones histológicas, que los hacen más susceptibles a los efectos de los anticalcineurínicos^[76]. De ahí que en España se estableciera un documento de consenso^[148] recomendándose el uso de tratamiento de inducción con la introducción de los INC de forma tardía, y a baja dosis, con el objetivo de evitar el efecto nefrotóxico.

En la mayoría de los pacientes (69%), la terapia inmunosupresora inicial utilizada en nuestra serie fue la triple terapia a base de esteroides, Tac y MMF con la introducción del Tac a dosis bajas a partir del momento en que se iniciaba la recuperación de la función renal. Si bien, esta triple terapia no se usó con igual frecuencia en ambos periodos, siendo muy superior en el Periodo II (47% vs 89%, $p < 0.001$). Los niveles de Tac durante la evolución del trasplante también fueron diferentes, siendo significativamente más altos en el primer periodo, lo que puede influir negativamente tanto en la función renal como en la supervivencia del injerto en estos pacientes. En este sentido, el estudio ELITE-Symphony^[149] mostró que un régimen de daclizumab, MMF y esteroides en combinación con dosis bajas de Tac era ventajoso para la función renal, la supervivencia del injerto, y las tasas de RA, al compararlos con regímenes similares con dosis bajas de CsA o SRL o con CsA a dosis estándar sin inducción. Osuna y Col^[150] en un estudio multicéntrico analizaron en 113 pacientes TR con donantes mayores de 55 años la eficacia y seguridad de un régimen inmunosupresor basado en dos dosis de daclizumab, esteroides, MMF y dosis bajas de Tac. Observaron una buena función renal a corto plazo, con una tasa de rechazo aceptable y una baja incidencia de infecciones graves.

En nuestro estudio se han usado otros regímenes terapéuticos pero de forma más individualizada en función de las características del receptor (segundo trasplante, hiperinmunizado, infección VHC, etc) o por estar incluidos en algún ensayo clínico. El 85,5% de los pacientes recibieron tratamiento de inducción (69% en el Periodo I vs 96% en el Periodo II, $p < 0.001$). En el 92,9% de los casos con un anticuerpo frente al receptor CD25 de la interleucina 2 y el resto con TMG. Ambos agentes han demostrado eficacia en cuanto a la prevención del RA^[151], aunque se describe mayor riesgo de procesos linfoproliferativos e infecciones con el uso de TMG. Pallet y col^[152] compararon en

receptores de un injerto con DCE la inducción con Basiliximab vs TMG. Todos los pacientes recibieron además esteroides, MMF y CsA a dosis bajas a partir del séptimo día postrasplante. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de RA, creatinina sérica al año, o supervivencia de injertos y de pacientes. Sin embargo la incidencia de leucopenia que requirió disminución de la dosis de MMF, y la replicación del CMV fueron más frecuente en el grupo de la TMG.

El 8.7% de los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento con SRL, siendo su uso mucho más frecuente en el primer periodo (20% vs 2.5%, $p < 0.001$). Estos pacientes presentaron más incidencia de RA (42%) al compararlos con los que recibieron tratamiento con Tac (25%). En la regresión logística de los factores asociados con el RA, el tratamiento con SRL se asoció con el doble de riesgo de presentar este evento al compararlo con los que recibieron tratamiento con Tac o CsA ($p = 0.01$). Si bien, hay que tener en cuenta que el porcentaje de pacientes que recibieron CsA fue muy bajo (2,7%), por lo que este aumento del riesgo se debió principalmente al comparar el anti-mTOR con el Tac. También se observó un aumento de las complicaciones quirúrgicas en los pacientes que recibieron tratamiento con SRL frente a aquellos que recibieron un INC (38,7% vs 14,5; $p = 0.001$). Estos datos concuerdan con lo publicado en la bibliografía, donde diversos estudios^{[152][153]} han mostrado una elevada incidencia de RA, con un aumento de las complicaciones perioperatorias (linfoceles, fístulas urinarias, dehiscencias de suturas, etc), peor función renal y la misma supervivencia del injerto. En otro sentido, Boggi y col^[154] analizaron diferentes regímenes inmunosupresores en TR realizados con donantes mayores de 65 años sobre la supervivencia del injerto y la función renal. A los 3 años, la supervivencia del injerto fue del 100% en aquellos libres de INC, frente al 84,6% en los que recibieron Tac y un 89,3% en los que recibieron CsA, si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En nuestra serie la supervivencia de los injertos fue inferior en los que recibieron tratamiento con SRL, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Todos los pacientes recibieron en el momento del trasplante tratamiento con esteroides, siendo suspendidos en el 38,4% de los casos durante la evolución del mismo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la suspensión el tratamiento esteroideo en ambas cohortes (I: 42% vs II: 35%, $p = 0.285$). En la regresión logística, los factores que condicionaron la suspensión del tratamiento esteroideo fueron la presencia de una ECV

previa al trasplante y el desarrollo de diabetes postrasplante. Mientras que los dos factores que se asociaron con una menor probabilidad de suspenderlos fueron la presencia de algún episodio de RA y el retrasplante.

Esta suspensión no se asoció con un aumento en la incidencia de RA, probablemente debido, como ya se ha comentado, a que en aquellos pacientes con mayor riesgo inmunológico, retrasplante, episodios previos de RA etc, no se suspendieron los esteroides, ni a una peor supervivencia del injerto renal. Esto concuerda con los hallazgos descritos por Gonzalez-Molina y Col^[155] en un estudio multicéntrico español, donde demostraron que la retirada de los esteroides no tuvo efecto negativo sobre la función renal ni la supervivencia de los injertos, y además se asoció a una menor mortalidad. En nuestro estudio, la retirada del tratamiento esteroideo también se asoció con un descenso del riesgo de éxitus del 80%.

El 98.5% de los pacientes recibió tratamiento con MMF, sin diferencias en las dos cohortes. Este fármaco ha demostrado ser muy eficaz tanto en la prevención del RA como en la disminución de la progresión de la disfunción renal en los pacientes con NCI^{[18][19]}.

F.2.2.B. Riesgo inmunológico y Rechazo agudo.

En nuestro estudio, la incidencia de RA fue del 23% (I: 25% vs II: 22%, p=0.4). El RA confirmado por biopsia fue del 18%. El 61% de los casos fueron rechazos leves (borderline o grado IA), con buena respuesta al tratamiento antirechazo.

La incidencia del RA varía entre las diferentes series como se puede ver en la tabla 54. Si tenemos en cuenta que el sistema inmune y por tanto, la respuesta inmune se afectan con la edad^{[156][157]}, la incidencia y la severidad debería ser menor que en los pacientes jóvenes. Muchos estudios han demostrado que se producen cambios tanto funcionales como fenotípicos en los linfocitos T con la edad, mientras que la producción de citoquinas en respuesta a la activación de las células T se altera y los cambios en la actividad de los macrófagos puede ser parcialmente la responsable de la inmunodeficiencia celular y humoral en los ancianos. En consecuencia, la incidencia y gravedad de los RA en esta población debería ser menor que en los más jóvenes. Si bien,

existe controversia sobre ello. Fijter y col^[158] observaron que la incidencia de RA en los primeros 6 meses fue mucho mayor (68%) en pacientes que habían recibido un injerto de donantes mayores de 50 años en comparación con lo observado en los receptores de riñones de donantes más jóvenes (53%), $p < 0.005$. Sugerían que los injertos de donantes de mayor edad podían tener mayor capacidad inmunógena por la liberación de citoquinas proinflamatorias, por el aumento de la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y por la activación de las células presentadoras de antígenos. Datos adicionales fueron proporcionados por Waiser y col^[159] que retrospectivamente estudiaron más de 1.200 receptores de trasplante en función de la edad del donante y del receptor. La combinación de un receptor joven y un donante mayor de 55 años presentaba el peor resultado a los 8 años, con una supervivencia del injerto sólo del 24%. Curiosamente, el mejor resultado se obtuvo cuando el injerto de mayor edad se puso en un receptor de edad avanzada, con un 69% de supervivencia del injerto. Esta mayor incidencia de RA precoz en los pacientes mayores que reciben un injerto de DCE puede ser debida a una pronunciada respuesta inmune del receptor, asociada a un incremento de las células T memoria, células T citotóxicas activadas y células T aloreactivas, junto con el mayor estímulo antigénico de los injertos de donantes de mayor edad. De ahí quizás la importancia de adaptar la inmunosupresión en estas primeras fases del trasplante en estos pacientes más mayores.

En nuestra serie, los factores asociados con un mayor riesgo de presentar un RA en el análisis multivariante de regresión logística fueron el porcentaje de anticuerpos citotóxicos en el momento del trasplante y el tratamiento con SRL. El porcentaje de anticuerpos citotóxicos superior al 25% en el momento del TR fue un factor de riesgo para la pérdida del injerto, con un aumento del riesgo en 5 veces. No se observaron diferencias entre las dos cohortes en cuanto al porcentaje de anticuerpos citotóxicos pretrasplante.

Son numerosos los trabajos publicados sobre la relación de los anticuerpos citotóxicos con el RA y la supervivencia del injerto. Malheiro y Col^[160] en un trabajo publicado recientemente realizado en 462 TR, observan una mayor incidencia de RA mediado por anticuerpos en los pacientes que presentaban anticuerpos donante específicos (DSA) que en aquellos sin ellos, $p < 0.001$. A los 5 años, la supervivencia del injerto fue menor en los que presentaron DSA que en pacientes sin DSA (respectivamente, 84,8 % vs 94,9

% , $p=0,006$). Willicombe y col^[161] también describen un mayor riesgo de pérdida del injerto y RA mediado por anticuerpos con la formación de los DSA. En este estudio, el 54,3% eran anticuerpos anti HLA-DQ y los pacientes con incompatibilidades tanto para el DR y como para el locus DQ estaban en mayor riesgo. No todos los DSA, sin embargo, parecen ser igualmente perjudiciales. En Francia se analizaron 1.016 receptores de TR^[162]. Los pacientes con DSA que fijaban C1q tuvieron una supervivencia a los 5 años inferior (54%) en comparación con los DSA que no fijaban complemento (54% vs 93%). La supervivencia en los que no tenían anticuerpos fue del 94%. La presencia de los DSA fijadores de complemento se asoció con más rechazo humoral y confirió 4,8 veces mayor riesgo de pérdida del injerto.

En nuestro estudio, el tratamiento con SRL aumentó el riesgo de presentar un RA en 2,6 veces. Esto coincide con lo descrito por otros autores^{[149][153][163][164]}. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron inducción con TMG o con un anti-CD25, quizás debido al bajo porcentaje de pacientes con TMG (7,1% vs 92,9%). Sancho y col^[165] analizaron en 321 TR de DCE la incidencia de RA en función del tratamiento de inducción. Observaron una incidencia significativamente inferior (11,4%) en los que recibieron TMG al compararlo con los que recibieron Basiliximab (22,1%), $p=0,01$.

El RA condicionó una peor función renal al año. Su presencia se asoció al triple de riesgo de presentar un FG inferior a 40 ml/min/1.73m² al año postrasplante al compararlo con los que no presentaron dicho evento. Si bien, en el análisis multivariante de Cox no se asoció a una peor supervivencia del injerto ni del paciente, en contra de lo publicado en la mayoría de los trabajos^{[166][93][167]}, aunque coincide con lo reportado por otros autores^{[168][169]}.

TABLA 54: Incidencia del RA en TRDCE según las diferentes series.

Referencia	N	Periodo	Rechazo agudo
Estudio actual	333	1999-2011	18% (toda la evolución)
Ramalho ^[170] (2013)	134	2006-2010	19%
Assis-Barba ^[93] (2013)	372	1998-2009	31%
Machado ^[171] (2012)	362	1990-2010	16% (Donante 50-69 años) 20% (Donante ≥ 70 años)
Heuer ^[172] (2010)	84	2002-2006	43%
Collins ^[167] (2009)	781	1991-2005	6 meses Postrasplante: 34,1% (Donante 50-59 años) 35.2% (Donante ≥60 años)

F.2.2.C Riesgo Cardiovascular.

La **dislipemia postrasplante** es una alteración metabólica frecuente, que está presente hasta en el 50% de los pacientes a los 6 meses del trasplante. Más frecuentemente asociada a la edad avanzada y al sexo masculino, y debido a múltiples causas, aunque los tratamientos inmunosupresores juegan un papel central en su patogénesis. Otros factores importantes son la dieta, la obesidad y la predisposición genética^[173]. Los corticosteroides poseen un efecto dislipémico potente y dependiente de la dosis. Producen una elevación del colesterol total, del cLDL, de los TG y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), mientras que reducen los valores del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El mecanismo de este efecto metabólico de los esteroides es múltiple. Por un lado incrementa la actividad de la carboxilasas acetil-

coenzima A y de la sintetasa de ácidos grasos, y por otro, disminuye la actividad del receptor de LDL y la inhibición de la lipoproteinlipasa^[174]. Los INC también tienen un efecto metabólico desfavorable sobre los lípidos, aunque es claramente más patente para la CsA que para el Tac. Ambos inducen una elevación del colesterol total, cLDL y TG, y su efecto es aditivo al inducido por los corticosteroides. El mecanismo es en gran parte desconocido, aunque ha podido identificarse una menor expresión y actividad del receptor de LDL, así como de la actividad de la lipoproteinlipasa y del eflujo de colesterol hacia la luz intestinal^[175]. Los fármacos anti-mTOR también poseen un efecto dislipémico importante y dependiente de la dosis. Hay varios mecanismos implicados, principalmente la disminución en el catabolismo de lipoproteínas, especialmente apolipoproteína B, y un aumento en la producción de VLDL y TG, aunque las causas que subyacen a tales alteraciones son en gran parte especulativas^[176].

Pese a la relevancia de la dislipemia, por tratarse de un factor de riesgo cardiovascular importante, se estima que entre un 20% y un 30% de los pacientes trasplantados no tienen un nivel de colesterol controlado^[177]. En nuestro estudio, el 65% de los pacientes presentaban dislipemia al año del trasplante (definida por la necesidad de tratamiento hipolipemiante). Destacar el buen control del perfil lipídico en la cohorte global durante toda la evolución del trasplante. Si bien, los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y TG fueron significativamente más elevados en el primer periodo que en el segundo, lo que va a favor de un mejor control de los factores de riesgo cardiovasculares en este segundo periodo. Con todo, no fue un factor de riesgo de mortalidad.

La **diabetes postrasplante** es una complicación importante después del TR. Su incidencia oscila entre el 5 % y el 25 % según las diferentes series, debido en parte a los diferentes criterios utilizados para su definición^{[178][179]} y es más común en razas hispanas y afroamericanas^{[180][181]}. Otros factores de riesgo incluyen los receptores de mayor edad, la obesidad y los antecedentes de infección por la hepatitis C y el CMV^{[182][183]}. Kasiske y col^[184] en un análisis realizado en 11.659 TR hallan una incidencia acumulada de diabetes postrasplante del 24 % a los 3 años, observando entre los factores de riesgo para el desarrollo de la misma la edad del receptor, con un RR de 2,6 en los receptores mayores de 60 años.

Los esteroides y los INC, especialmente el Tac, aumentan el riesgo de diabetes postrasplante^{[185][186]}. Los INC (Tac más que CsA) provocan hiperglucemia al bloquear la

secreción de insulina por toxicidad directa sobre la célula beta y por incremento de la resistencia periférica. Este efecto es dependiente de los niveles y reversible con su retirada^[187]. Los esteroides aumentan la gluconeogénesis hepática y la consecuente resistencia a la insulina. De ahí que uno de los objetivos de evitar o suprimir precozmente los esteroides sea este, disminuir el riesgo de desarrollar diabetes^{[188][189]}. Los fármacos anti-mTOR también han demostrado un efecto diabético por su toxicidad sobre la célula beta y el aumento de la resistencia a la insulina^{[190][191]}.

En nuestro estudio, el 17% de los pacientes desarrollaron diabetes de novo, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes (19.4% en el Periodo I vs 15.7 en el Periodo II, $p=0.3$). La mediana del tiempo de aparición fue de 2,2 meses. En el análisis multivariante de regresión logística, los factores que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de diabetes fueron la edad del paciente, el IMC pretrasplante y los niveles de TG basales. Estos hallazgos coinciden con lo publicado por Porrini y Col^[192] tras estudiar 314 TR no diabéticos (215 con CsA y 99 con Tac). Observaron la aparición de diabetes postrasplante en 81 receptores (25,8%). El análisis multivariante mostró que la edad, el IMC pre-trasplante, los niveles de TG y el RA, eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de diabetes postrasplante. Al usar la CsA como referencia, la combinación de Tac e hipertrigliceridemia (≥ 200 mg/dl) pretrasplante mostró una OR de 3,2 para desarrollar diabetes, contrastando con una OR de 0,7 en los receptores de Tac con niveles de TG < 200 mg/dl. Concluyeron que la hipertrigliceridemia pre-trasplante era un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante sólo en receptores de TR que recibían tratamiento con Tac.

Existe una escasez de ensayos clínicos aleatorizados que ayuden a esclarecer si el evitar o suspender los esteroides de forma precoz minimizaría el riesgo de diabetes. La mayoría de los estudios muestran que la retirada de los mismos se asocia a una disminución de la diabetes con necesidad de tratamiento insulínico, pero este descenso sólo se evidencia de forma significativa en los pacientes que reciben como tratamiento inmunosupresor de base CsA, no siendo así en los tratados con Tac^[193]. Sola y Col^[194] en un estudio randomizado, realizado en 92 TR que recibían tratamiento con Tac, MMF y esteroides, no observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de diabetes postrasplante en los 46 pacientes a los que se les suspendió el tratamiento

esteroideo a partir del tercer mes postrasplante. En un trabajo publicado recientemente, Pirsch y col^[195] analizaron el efecto a los 5 años de la suspensión del tratamiento esteroideo. La proporción de pacientes que requirieron tratamiento para la diabetes fue similar en los que suspendían los esteroides (22,5%) frente a los que no los suspendían (21,5%); sin embargo, la terapia con insulina fue menor en los que se retiraron (3,7% frente a 11,6%; p= 0.049). En el análisis multivariante, sólo la edad, pero no el uso de corticoesteroides, fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de diabetes de novo.

En nuestra serie, no hemos analizado el efecto de la retirada de los esteroides sobre el desarrollo de diabetes, ya que como se muestra en el análisis multivariante de regresión logística de los factores relacionados con la retirada de los esteroides, la diabetes postrasplante fue un factor implicado en dicha suspensión.

La diabetes postrasplante se ha relacionado con una mayor mortalidad y fracaso del injerto^[183], si bien, en nuestro estudio, no se asoció de forma significativa con la mortalidad del paciente ni con la pérdida del injerto. Hernández y Col.^[196] al analizar una cohorte de 4.928 TR observaron que la diabetes de novo en el primer año postrasplante se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad en esta población.

La presencia de **HTA** afecta a más del 75 % de los receptores de un injerto renal y su etiología es multifactorial. Por una parte, puede deberse a la enfermedad renal primaria del receptor y al daño vascular establecido previo al trasplante, pero también puede estar relacionada con factores ligados al donante o al proceso de donación y trasplante. Tras el TR, se añaden otros factores como el tratamiento inmunosupresor y la disfunción del injerto^{[197][198]}. Los esteroides provocan HTA por retención hidrosalina y estímulo local vascular del SRA, aumentando las resistencias periféricas. La HTA asociada al tratamiento esteroideo es dependiente de la dosis y se acepta que una dosis de mantenimiento <10 mg/día tiene un efecto limitado sobre la TA. La retirada de esteroides podría mejorar el control de la TA, un hallazgo que no es universal. En este estudio^[199] se realizó una revisión sistemática de la bibliografía, que incluyó 34 estudios controlados y aleatorizados (5.637 receptores de un TR) que comparaban regímenes que evitaban o retiraban esteroides frente a su mantenimiento. La retirada se asoció con un incremento significativo en el riesgo de RA, que no se tradujo en una peor supervivencia del paciente o del injerto. Sin embargo, en este grupo se redujo

significativamente la incidencia de HTA, diabetes e hipercolesterolemia. Los INC (en mayor grado CsA que Tac) provocan vasoconstricción periférica y renal por estimulación del SRA, aumento de la actividad simpática y producción de citocinas vasoconstrictoras, además de disminuir los factores vasodilatadores como las prostaglandinas y el óxido nítrico. Los fármacos anti-mTOR (SRL y Everolimus) no tienen efecto sobre la TA, de ahí que la retirada de un INC y su sustitución por un anti-mTOR pueda mejorar el control de la tensión arterial^{[200][201]}.

En nuestro estudio, un elevado número de pacientes presentó HTA durante la evolución del trasplante, con un porcentaje del 83% en el primer año. Destacar el amplio uso del tratamiento con IECA/ARA II, superior al 70% en el primer año postrasplante, seguido de los calcioantagonistas y betabloqueantes. Al analizar las dos cohortes se observó un mayor porcentaje de pacientes hipertensos en la segunda cohorte, y por tanto un mayor uso de fármacos antihipertensivos (IECAS/ARA II, calcioantagonistas y betabloqueantes).

En nuestra serie, el uso de IECAS/ARA no se asoció de forma significativa con la supervivencia del injerto ni del paciente. El posible efecto de los antagonistas del SRA para reducir la fibrosis del injerto, la proteinuria y mejorar la supervivencia del injerto, ha ofrecido resultados contradictorios^{[128][202][203]}. En una reciente revisión realizada por Weir y col^[204] concluyeron que la evidencia sobre el posible efecto beneficio del uso de IECA/ARA en receptores de un TR sigue siendo deficiente. Opelz y col^[202] no encontraron asociación entre el uso de IECA/ARA y la supervivencia del injerto en 17.209 TR. Si bien, en un estudio realizado por Heinze y col^[128] en 2.031 pacientes TR encontraron que el uso de estos fármacos se asociaba con mayor supervivencia del paciente y del injerto, con un HR de fracaso del injerto para aquellos que utilizan IECA/ARA II de 0,55 en comparación con el no uso. Una revisión sistemática realizada por Hiremath y col^[127] que incluía 21 ensayos aleatorizados con IECA/ARA II después del TR mostró que el uso de estos agentes se asociaba con una reducción significativa en la proteinuria y el FG, pero no hubo datos suficientes para establecer conclusiones con respecto al injerto o la supervivencia del paciente. En tratamientos prolongados estos fármacos han demostrado tener otros efectos beneficiosos en la población TR, como la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo independientemente del efecto del control de la

TA^{[205][206]}, la mejoría de la rigidez arterial^[207] y la reducción de la mortalidad postrasplante^[203].

En nuestra experiencia^[208], el uso de estos fármacos en una población TR seleccionada y con un estricto control de la función renal y de las cifras de potasio, es seguro, aportando beneficios para el control de la tensión arterial y de la proteinuria, presentando mínimos efectos adversos.

El tratamiento con calcioantagonistas contrarresta la vasoconstricción inducida por los INC y se asocia con una mejoría de la función renal y de la supervivencia del injerto^[209].

La prevalencia de la **ECV** en el TR es de 2 a 5 veces superior que en la población general y, por tanto, el riesgo cardiovascular de esta población está francamente elevado^{[210][95]}. Aunque se han identificado factores de riesgo pretrasplante e inherentes al propio trasplante, los factores que más contribuyen a este riesgo cardiovascular son la diabetes, la HTA y la dislipemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor^{[211][212]}. En efecto, los fármacos inmunosupresores pueden magnificar los efectos deletéreos de los factores de riesgo cardiovascular contribuyendo de esta manera a la elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular de esta población^[213]. Globalmente, estos factores pueden justificar que hasta un 40% de los enfermos con TR sufra algún episodio cardiovascular en los primeros 10 años postrasplante, como se ha podido demostrar en estudios observacionales europeos de largo seguimiento^[214].

En nuestro estudio la ECV postrasplante ocurrió en el 10.2% de los pacientes, siendo la más frecuente la enfermedad coronaria (56% de los casos) seguida de la enfermedad vascular periférica (25%). No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de ésta en las dos cohortes. Constituyó un factor de riesgo independiente para la muerte del paciente, con un aumento del riesgo de éxitus en 2.4 veces, si bien, fue la tercera causa de muerte en esta población (detrás de la causa infecciosa y tumoral). Este hallazgo no coincide con los datos epidemiológicos procedentes de diferentes registros que describen la ECV como la primera causa de muerte (30-40%) en la población con TR, seguida muy de cerca por las causas de origen infeccioso y neoplásico^{[95][5]}. Con todo, hay diferencias significativas entre las tasas de mortalidad de países con importante actividad trasplantadora como España y Estados Unidos, lo que deja entrever que factores ambientales o raciales pudieran justificar tales diferencias^[105]. Pensamos que las

diferencias entre nuestros datos y lo publicado en la bibliografía pueda deberse a que la población estudiada es diferente, ya que los pacientes incluidos en nuestro estudio son todos de edad avanzada, en los que la incidencia de infecciones y tumores es mayor que en edades más jóvenes y quizás también, al alto porcentaje de causas de éxitus desconocida, la mayoría presumiblemente por producirse fuera del ámbito hospitalario y que pudieran deberse a una etiología CV no reportada.

La **anemia** es una complicación frecuente en la población sometida a TR (35-40 %) que tiene un fuerte impacto en la supervivencia del paciente y del injerto. Al igual que en la población general, puede contribuir a un aumento de la mortalidad por eventos cardiovasculares^[215], y además se ha descrito su asociación con el fallo del injerto^[216], y el RA^[217]. Está por definir el nivel de Hb diana en el paciente sometido a TR con disfunción crónica y, aunque puede asumirse la misma que en la población no sometida a trasplante (10-12 g/dl), un ensayo clínico reciente sugirió que la normalización de la Hb (13-15 g/dl) era segura y se asociaba con una menor progresión de la insuficiencia renal a los 2 años (2,4 ml/min/1,73 m² en el grupo de normalización vs 5,9 ml/min/1,73 m² en el grupo de corrección parcial)^[218].

Su tratamiento con AEE en los pacientes con disfunción crónica del injerto disminuye el requerimiento de transfusiones y mejora la calidad de vida de estos pacientes. Diferentes estudios muestran que el porcentaje de pacientes TR en tratamiento con AEE oscila entre un 5 y un 17%^{[219][220]}. En nuestra serie, en los primeros 6 meses, más del 50% de los pacientes requirieron tratamiento con AEE. Este porcentaje se mantuvo alrededor del 40% durante el resto de la evolución. Con ello los pacientes mantuvieron la Hb dentro del rango recomendado, siendo significativamente más altas las cifras durante los primeros 6 meses en los pacientes del segundo periodo. El mayor uso de AEE en nuestros pacientes al compararlo con los datos publicados, probablemente se deba a las características de nuestra población (pacientes mayores, bajo FG, etc). De hecho, en un estudio previo de nuestro grupo^[109], que comparaba TR de edad avanzada con un grupo control de receptores jóvenes, las necesidades de AEE fueron significativamente inferiores para este último grupo (50% vs 19% respectivamente al año postrasplante).

F.3. OTROS FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.

F.3.1 FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO.

La incidencia de FRI en nuestra serie fue del 53.7%, similar en ambas cohortes (I: 55% vs II: 52%; $p=0.5$). En general, la recuperación de la función renal fue relativamente corta, ya que el 43,5% solo requirieron entre 1 y 2 sesiones de HD, y el 77,7% de los pacientes entre 1 y 3. La definición utilizada en nuestro estudio para la FRI era la necesidad de HD en el postrasplante inmediato. Hay que tener en cuenta que en algunos casos se realizaba una única sesión por hiperpotasemia o sobrecarga de volumen sin ser realmente FRI. De ahí quizás, la mayor incidencia en nuestro estudio al compararlo con otras series (Tabla 55). Llama la atención la baja incidencia de FRI en la serie de Kim y Col.^[92], donde reportan sólo un 4.8%. En este trabajo, tanto la definición de FRI como la de DCE es igual a la utilizada en nuestra serie, si bien, la media del TIF es muy inferior, 5.7 horas frente a las 15 horas en nuestra población. Probablemente la baja incidencia de FRI se deba a esto. Destacar que en nuestro estudio, en el análisis de regresión logística binaria, el TIF se asoció con un mayor riesgo de desarrollar FRI, así como el TIR.

Es más que conocido el impacto del TIF sobre la FRI. La conservación en frío de los injertos desacelera el metabolismo anaeróbico dando lugar a la posterior acumulación de productos de desecho, depleción de los niveles de de ATP e inhibición de la bomba Na-K-ATPasa. Obviamente, el almacenamiento en frío no detiene la deletérea consecuencia de la isquemia celular. Además, el restablecimiento del flujo sanguíneo después del frío activa una cascada compleja, que en última instancia contribuye a la muerte celular apoptótica o a la necrosis. Este fenómeno también se conoce como daño de isquemia-reperusión. Ya se inicia en el donante con muerte cerebral y continúa durante la conservación del injerto. Estudios, principalmente realizados in vitro, sugieren que el enfriamiento y posterior recalentamiento puede contribuir a la muerte de células apoptóticas^[221].

Hay trabajos en los que la influencia del TIF es evidente, como en la serie de Ojo^[222], en

la que se analizaron 37.216 TR observándose un aumento del riesgo de FRI del 23% por cada 6 horas de incremento de TIF y en el trabajo de Kayler y col^[223] en el que estudió la evolución de los riñones procedentes de un mismo donante (7.115 en cada grupo), pero con diferente TIF. Encontraron que el TIF influía en la FRI, pero no en la supervivencia de los injertos ni del paciente.

Hernández y Col^[224] analizaron el valor predictivo de la exposición del TIF sobre la pérdida del injerto en 829 receptores de TR de donantes más jóvenes (< 50 años). La tasa de fracaso del injerto fue significativamente más alta en aquellos con un TIF ≥ 19 horas frente al grupo con un TIF <19 horas (26 vs 16,5%, $p = 0,002$). En el análisis multivariado de Cox, el TIF se asoció de forma independientemente con la pérdida del injerto, con un aumento del 20% por cada 5 horas de TIF. Del mismo modo, el riesgo de pérdida del injerto aumentó significativamente con un TIF ≥ 19 horas al compararlo con el grupo con TIF <19 horas. En este sentido, Opelz^[225] en un estudio multicéntrico con 91.674 observó que un TIF inferior a 19 horas no influyó de forma significativa en la supervivencia del injerto. Analizó asimismo un subgrupo de 5.525 TRDCE, manteniéndose esa misma influencia.

Sorprendentemente, el efecto del tiempo de anastomosis ha sido poco investigado en el pasado. Esto contrasta con el hecho bien conocido de que la isquemia de revascularización que ocurre inevitablemente durante este período tiene un gran impacto perjudicial sobre el tejido. En este sentido, varios estudios^{[226][227][165]} evaluaron el efecto del TIR sobre la FRI, observando una relación causal. En el trabajo de Weissenbacher y Col^[228] se analizó el efecto del TIR en 1.245 TR sobre la supervivencia del injerto y del receptor. Hallaron una peor supervivencia del injerto a los 5 años (85,7%) en aquellos con más de 30 minutos de tiempo de anastomosis, frente a una supervivencia del 89,6% en aquellos con menos de 30 minutos, $p=0.02$. Asimismo, en el análisis de regresión de Cox, el tiempo de anastomosis fue un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente, con un HR de 1,021 ($p=0,006$). En nuestra serie, el TIR fue mayor en los pacientes del segundo periodo (33 ± 7 vs 35 ± 10 ; $p=0.02$), si bien, de forma global, este parámetro no se relacionó de forma significativa con la supervivencia ni del injerto ni del paciente.

Por todos estos motivos, en los últimos años hay una tendencia a tratar de disminuir los TIF de los TRDCE para mejorar sus resultados. En Europa, el Eurotrasplant Senior Program aplicando el concepto de «old for old» redujo el TIF, consiguiendo excelentes resultados (TIF medios de $10,6 \pm 3,9$ horas)^[229]. En EE. UU., aplicando los criterios de la UNOS para TRDCE, también se ha conseguido reducir los TIF^[230]. En nuestro centro disminuir el TIF es un objetivo primordial, por lo que entre otras medidas se ha implantado un crosstmach realizado con sangre periférica en una serie de casos seleccionados (donantes en asistolia, fundamentalmente) para acortar estos tiempos.

TABLA 55: Incidencia de la función retrasada del injerto en TRDCE según las diferentes series.

Autor	N	Periodo	Función retrasada del injerto
Estudio actual	333	1999-2011	53,7%
Basar (1999)^[80]	230	1990-1996	33%
Fernández Lorente (2012)^[231]	115	1996-2008	46,9%
Fraser (2010)^[78]	234	1995-2005	37,6%
Navarro (2011)^[91]	136	1997-2008	42%
Kim (2011)^[92]	42	1995-2009	4,8%

F.3.2. PARÁMETROS HISTOLÓGICOS.

Uno de nuestros criterios para realizar el TRDCE se basó en la biopsia pretrasplante. La técnica utilizada fue la biopsia en cuña procesada por el método de congelación.

Analizamos 4 parámetros: la GE, el engrosamiento fibroso miointimal, la FI y la AT. Al tratarse de biopsias en congelación, no pudimos valorar las lesiones arteriolares. En nuestra serie, la mayoría de las muestras (91.3%) presentaron un grado leve de GE (5-10%). Las lesiones vasculares también fueron inexistentes o leves en el 78.9% de los casos, presentando una afectación moderada (afectación de la luz entre el 26 y el 50%) en el 21% de los casos. Las lesiones de FIAT halladas fueron en general leves. Al analizar las dos cohortes se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de afectación de los 4 parámetros (mayor afectación arterial y tubular en el Periodo I y mayor grado de GE y afectación intersticial en el Periodo II), si bien, la media de la puntuación total fue similar en ambos grupos. De forma global, ninguno de los parámetros se asociaron de forma significativa con la supervivencia del injerto en el análisis de Cox multivariante. Esto puede deberse a la selección previa, que hace que sea un grupo con características bastante homogéneas.

Existe controversia en qué parámetro es el más idóneo para seleccionar este tipo de riñones. En la tabla 56 se muestra la comparación entre diversos trabajos sobre la biopsia del donante haciendo referencia al tipo de variable estudiada y el efecto sobre la función y la supervivencia del injerto.

La mayoría de los estudios valoran sólo la GE y los resultados son contradictorios. Ciciarelli y col^[232] en una serie de 6.121 TR observaron que la GE mayor del 10% se correlacionaba de forma significativa con una mayor incidencia de FRI y peor supervivencia al año postrasplante. Si bien, Edwards y col^[233] en un estudio con 3.444 TR no encontraron diferencias entre el grado de GE y la supervivencia del injerto al año. Para otros autores, son las lesiones vasculares del donante las que influyen en la evolución y supervivencia del injerto. En una serie de 34 pacientes, Karpinski y col^[234] observaron que aquellos con una puntuación de 3 en las lesiones vasculares desarrollaban en un 100% de los casos FRI, además de presentar una peor función renal al año al compararlo con aquellos con una puntuación menor o igual a 2. Cockfield y col^[235] observaron en 730 TR que la hialinosis arteriolar era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FRI y para la pérdida del injerto, mientras que la fibrosis de la íntima se relacionó con una peor función renal a los 6 meses.

A pesar de esta controversia, la biopsia del injerto preimplante sigue siendo a día de hoy una herramienta imprescindible para la selección de estos DCE.

TABLA 56: Correlación entre la biopsia pre-implante del donante con la evolución clínica postrasplante.

Referencia	Nº biopsias	Variable primaria	Efecto sobre la función/supervivencia del injerto
Gaber (1995) ^[41]	Glomeruloesclerosis	65	Disminución función Disminución supervivencia
Pokorna (2000) ^[236]	Arteriosclerosis	150	Disminución función Disminución supervivencia
Lu (2000) ^[237]	Glomeruloesclerosis Vasculopatía	89	Disminución función Disminución función
Kayler (2008) ^[44]	Glomeruloesclerosis Arteriosclerosis Arterioloesclerosis Fibrosis intersticial Atrofia tubular	597	No efecto Disminución supervivencia Disminución supervivencia No efecto No efecto
Navarro (2011) ^[91]	Glomeruloesclerosis Arteriosclerosis Arterioloesclerosis Fibrosis intersticial Atrofia tubular	136	Disminución supervivencia (puntuación total >5)
Pegas (2015) ^[238]	Glomeruloesclerosis Arteriosclerosis Arterioloesclerosis Fibrosis intersticial Atrofia tubular	110	Disminución función Disminución función No efecto No efecto No efecto

F.3.3. COMPLICACIONES UROLÓGICAS.

Las complicaciones urológicas pueden estar presentes entre un 2.5% a 14% de los pacientes después del trasplante según las diferentes series^{[239][240][241]} y se asocian con una alta morbilidad, pérdida del injerto, y mayor mortalidad^{[242][243]}. Son más frecuentes en personas de edad avanzada^[244]. Pueden ser tempranas y tardías, e incluyen la hematuria, los hematomas, el linfocele, la fístula urinaria, la estenosis ureteral, la nefrolitiasis, y el reflujo vesicoureteral.

La mayoría de las complicaciones urológicas son el resultado de errores en la técnica de reimplantación o de la dificultad de la cicatrización de las heridas, influenciada por la isquemia, la inflamación, la infección, y los agentes inmunosupresores y antiproliferativos así como por el estado nutricional del receptor. Por todo ello, son más frecuentes en los pacientes de edad avanzada. Bentas y Col^[229] analizaron estas complicaciones en receptores mayores de 60 años, a los que dividían en dos grupos según la edad del donante y del receptor. El grupo de mayor edad presentó un porcentaje de complicaciones quirúrgicas significativamente más elevado que el otro (47% vs 28%, $p=0.03$), con un número también más elevado de reintervenciones. En este sentido, Hernández y Col^[104] identificaron como factor de riesgo más importante para el desarrollo de las complicaciones vasculares la arteriosclerosis tanto del donante como del receptor.

En nuestra serie, 53 pacientes (15.9%) presentaron algún tipo de complicación quirúrgica. La más frecuente fue la estenosis del uréter (27.8%), seguida de la fístula urinaria (22,2%) y del linfocele (22,2%). Como ya se ha comentado, estas complicaciones fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor con SRL (38,7%) frente a los que recibieron Tac o CsA (14,5%), ($p=0.001$), lo que concuerda con lo publicado en la literatura^{[245][246][247][248]}. Además, fueron más frecuentes en el primer periodo (21% vs 14%), si bien, estas diferencias no tuvieron significación estadística. Esta mayor incidencia pudo deberse al mayor uso de SRL en esta cohorte.

F.3.4. EDAD DE LOS DONANTES.

En España, en el año 2014, el 30% de los donantes tenía más de 70 años^[6]. Una cuestión que está aún por contestar es qué límite de edad ponemos para aceptar un donante renal.

En los últimos años están apareciendo cada vez más publicaciones con donantes de más edad. Foss y col^[90] analizaron la evolución de 54 TR con donantes de más de 75 años. La supervivencia del injerto al primer, tercer y quinto año fue del 87%, 83% y 83% respectivamente. No encontraron relación entre los hallazgos histológicos y la evolución de los injertos. Chavalitdhamrong y col^[249] analizaron 601 TR con donantes de más de 70 años y compararon su evolución con injertos procedentes de DCE de edades más jóvenes (50 y 69 años). La supervivencia global de los injertos fue inferior en el grupo de donantes de más de 70 años (62% y 44% al 3º y 5º año vs 69% y 54%, $p < 0.001$), si bien, no hubo diferencias en la supervivencia del injerto censurada por la muerte del paciente.

En nuestra serie, la mediana de edad de los donantes fue de 63 años (RIC 60-69). Sesenta y cuatro pacientes (19%) tenían más de 70 años y 14 (4.2%) más de 75 años. La edad del donante no se asoció con más riesgo de FRI, ni con peor función renal al año, ni con peor supervivencia.

En base a todo esto, no parece estar justificado poner límite a la edad del donante, siempre que haya una selección adecuada del mismo (función renal, aspecto macroscópico, histología etc) y se elija el receptor adecuado.

F.4. CAUSAS DE MUERTE DEL PACIENTE.

En nuestra serie, la principal causa de muerte fue la infecciosa seguida de la tumoral y la cardiovascular. Estos hallazgos no coinciden con lo reportado en los grandes registros como el australiano y el americano, así como en numerosos artículos donde la principal causa de muerte en la población trasplantada sigue siendo la cardiovascular. Si bien, estos registros y series incluyen a pacientes de todas las edades. Al analizar las dos cohortes se observó un descenso significativo de la muerte de origen cardiovascular (33% vs 11%, $p = 0.04$) en el segundo periodo, presumiblemente debido al mejor control

de los factores de riesgo cardiovasculares así como a un menor tiempo de seguimiento en estos pacientes.

Nuestros datos, al analizar la cohorte global, sí coinciden con lo publicado en el informe de diálisis y trasplante del año 2013 del Registro de Enfermedades Renales, donde se reporta como primera causa de muerte en la población TR la infecciosa, seguida de la tumoral y la cardiovascular, y lo mismo se observó al analizarlo por edades, siendo la etiología infecciosa la principal causa de muerte en los mayores de 65 años^[3].

Una consecuencia de la alteración del sistema inmune que tiene lugar con la edad, es la mayor incidencia de complicaciones infecciosas y su mayor gravedad. Tanto las infecciones ordinarias como las oportunistas aumentan con la edad, al igual que la severidad de estas^{[250][251]}. Meier-Kriesche y col. informaron de un aumento exponencial en las muertes causadas por enfermedades infecciosas en los receptores de un TR de más edad, mientras que el aumento fue lineal en los pacientes matcheados que permanecieron en lista de espera de la misma edad^[252]. En otro trabajo del mismo autor, se describió 5 veces mayor riesgo de muerte debido a una infección en receptores de TR de 65 años o más, en comparación con los receptores de edad entre 30-39 años^[253]. Un estudio de casos y controles^[254] comparó la incidencia de infección en los pacientes más jóvenes y mayores de 65 años. Observaron que la infección bacteriana se produjo en el 70% del grupo de mayor edad en comparación con sólo el 28% en los receptores de trasplante más jóvenes. Además, el 13% de los pacientes del grupo de mayor edad murió debido a la infección, mientras que no hubo muertes de causa infecciosa en el grupo de jóvenes. En este otro trabajo, Kauffman y col^[255] observaron como principal causa de mortalidad al año del trasplante en receptores de más de 60 años la infección. Orlandi y col^[256] en una serie de 366 TR mayores de 60 años también reportaron como principal causa de mortalidad la infecciosa (51.5% de los casos) seguida de la cardiovascular (26.8%). Estos hallazgos descritos en la literatura coinciden con los obtenidos en nuestro trabajo, por lo que habría que intensificar las medidas preventivas, entre ellas, un ajuste adecuado de la inmunosupresión en esta población.

La segunda causa de muerte en nuestra serie fue la tumoral. El riesgo de padecer cáncer tras el TR está claramente aumentado respecto a la población general y

aumenta según el tiempo transcurrido desde el trasplante^{[257][258]}. Se calcula que el riesgo anual de desarrollar un tumor maligno después de un trasplante de órgano sólido es del 2%^[259]. Este aumento varía según el tipo de cáncer, siendo aproximadamente el doble para los tumores sólidos como próstata, colon, pulmón, esófago, ovario, mama y estómago y hasta 20 veces más frecuente para los tumores de piel no melanocíticos, para el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgking^{[260][261]}. Además, estos tumores en la población TR aparecen en edades más tempranas que en la población general^[258], suelen estar en estadio más avanzado en el momento del diagnóstico^[262] y son más agresivos y más rápidos en su evolución^[263]. En un modelo multivariante de la base de datos de la UNOS, los receptores de un TR de mayor edad (60 a 69 y mayores de 70 años) tenían riesgos relativos de 8,92 y 11,6 respectivamente, para desarrollar un cáncer postrasplante en comparación con los receptores más jóvenes (20-29 años)^[264].

La terapia inmunosupresora es el principal factor relacionado con la oncogénesis postrasplante. Los INC aumentan la expresión del factor de crecimiento transformante β_1 (TGF- β_1) asociado con la diseminación de los tumores. Además, deprimen de forma sostenida el sistema inmune lo que facilita las infecciones oportunistas por virus con potencial oncogénico (como el virus del papiloma humano o el Epstein-Barr) y por otro lado, altera ciertos componentes del sistema inmunitario como son las células agresoras naturales, involucradas en la vigilancia inmunológica y en la eliminación de las células neoplásicas^[265]. Los fármacos anti-mTOR en cambio tienen propiedades antiproliferativas, lo que les confiere actividad antineoplásica, principalmente en tumores cutáneos. Es por tanto de gran importancia en estos pacientes la individualización de la terapia inmunosupresora, minimizándola en todo lo posible, valorando la terapia con inhibidores de mTOR en pacientes con alto riesgo de cáncer.

La ECV fue la tercera causa de muerte en nuestra serie, con un 23% de los casos. Hay que mencionar que en un 15% de los pacientes la etiología fue desconocida, probablemente debido a que no ocurrió en el ámbito hospitalario y sus causas no fueron reportadas. Es posible que un alto porcentaje de estas muertes fuesen de etiología cardiovascular.

Dada la alta prevalencia de trastornos metabólicos y vasculares en esta población, el control de la presión arterial, la dislipemia, las alteraciones del metabolismo

hidrocarbonado y posiblemente la administración de antiagregantes, pudieran minimizar la comorbilidad de estos enfermos y, en teoría, mejorar la supervivencia^[266]. De hecho, los pacientes trasplantados pudieran considerarse de muy alto riesgo vascular según las guías de la European Society of Hypertension^[267].

Identificar las causas de muerte y los factores de riesgo, aplicar modelos predictivos de morbilidad y mortalidad e intervenir los factores causales, pueden ser algunas de las estrategias para mejorar los resultados del TR en términos de supervivencia^{[268][269][270][196][271]}. Estas herramientas pueden ser muy útiles para predecir la mortalidad en esta población y, en consecuencia, establecer estrategias terapéuticas dirigidas que mejoren los resultados en estos enfermos.

F.5. FACTORES DE IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.

Los factores que se asociaron de forma significativa con la muerte del paciente fueron la edad del receptor, con un aumento del riesgo de un 10% por cada año y la enfermedad cardiovascular postrasplante, con un aumento del riesgo en 2.4 veces. La suspensión del tratamiento esteroideo se asoció con un descenso del riesgo de muerte de un 80% en esta población.

Gonzalez-Molina y col^[155] analizaron el impacto de la retirada de esteroides dentro de un estudio multicéntrico español sobre disfunción crónica del injerto (estudio retrospectivo con 4.481 receptores de un TR de cadáver). Se retiraron los esteroides en el 20,6% de los pacientes. En el análisis de regresión de Cox multivariante, estratificado por índices de propensión, el mantenimiento del tratamiento esteroideo se asoció con un incremento del riesgo de muerte de un 70%. Tras la retirada de los esteroides mejoró el control de la diabetes y la dislipidemia y se redujeron las necesidades de antihipertensivos. No se apreció ningún efecto negativo sobre la función renal o la supervivencia del injerto, lo que coincide con los hallazgos descritos en nuestro estudio. Opelz y col^[272] estudiaron 41.953 TR y observaron mayor mortalidad con injerto funcionando en aquellos pacientes a los que no se les suspendían los esteroides. Si bien, en otras publicaciones^{[273][199][274][275]} no se observó ningún efecto de la suspensión de los esteroides sobre la supervivencia del paciente.

En base a todos los datos del presente trabajo, se podría sugerir que la suspensión precoz del tratamiento esteroideo en esta población de pacientes mayores con bajo riesgo inmunológico, debería ser considerada.

Las principales limitaciones de este estudio han sido:

- 1- Ser un estudio unicéntrico, por lo que se necesitan estudios adicionales que confirmen nuestros resultados.
- 2- No disponer de un grupo control de pacientes y donantes jóvenes para comparar los resultados, si bien, esta comparación ya fue realizada previamente por nuestro grupo.
- 3- No disponer de datos de supervivencia de pacientes en LE de trasplante con las mismas características clínicas y demográficas, lo que nos hubiese proporcionado una comparación de la evolución clínica y la supervivencia de ambas poblaciones.
- 4- El método de procesamiento de la biopsia preimplante fue realizado por congelación, lo que no permite una precisa valoración histológica.

G.

CONCLUSIONES

*“La libertad y la salud se
asemejan: su verdadero valor se
conoce cuando nos faltan.”*

Joseph Leonard

Las principales conclusiones de este estudio son:

- 1- La adecuada selección tanto del DCE y como del receptor presumiblemente proporcionan una aceptable supervivencia tanto del paciente como del injerto.
- 2- Los factores de riesgo asociados con la pérdida del injerto son la sinergia entre la proteinuria y la función renal al tercer mes postrasplante y el título de anticuerpos citotóxicos superior al 25% en el momento del trasplante.
- 3- El haber recibido el TR entre los años 2005-2011 es un factor protector para la pérdida del injerto respecto al periodo anterior (años 1999-2004). Los resultados del TRDCE han mejorado en el segundo periodo, tanto en términos de función renal como de supervivencia del injerto.
- 4- Los factores de riesgo asociados con la muerte del paciente son la edad del receptor y la ECV postrasplante.
- 5- La suspensión del tratamiento esteroideo es un factor protector para el éxito del paciente.
- 6- La infección es la principal causa de muerte del paciente. Por tanto debería considerarse una adecuada individualización de la terapia inmunosupresora en esta población de mayor edad.
- 7- La mortalidad por causa cardiovascular es inferior en el Periodo II, probablemente debido al mejor control de los factores de riesgo cardiovasculares y al menor tiempo de seguimiento en esta cohorte.

H.

BIBLIOGRAFÍA

*“Sólo conocerás la verdadera
felicidad cuando una médico se
cruce en tu vida”*

Anónimo.

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U: **The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.** *Kidney Int* 2011, **80**:17–28.
2. Stevens PE: **Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline.** *Ann Intern Med* 2013, **158**:825.
3. **Registro de Enfermos Renales. Informe 2013.** Disponible en www.senefro.org. Último acceso Oct del 2015 .
4. Arrieta J: **Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante).** *Nefrología* 2010, **1** (Supl E):37–47.
5. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JTL, Cope E, Gipson D, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Jacobsen SS, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Leichtman AB, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, O’Hare AM, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Rao P, Rhee CM, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, et al.: **US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States.** *Am J Kidney Dis* 2015, **65**(6 Suppl 1):A7.
6. **Memoria de la actividad de donación y trasplante 2014. Organización Nacional de Trasplante.** Último acceso Oct del 2015 .
7. Scribner BH, Caner JE, Buri R, Quinton W: **The technique of continous hemodialysis.** *Trans Am Soc Artif Intern Organs* , **6**:88–103.
8. V B: **Epidemiología de la insuficiencia renal terminal en tratamiento sustitutivo con diálisis en el anciano.** *Nefrología* 1998, **Vol XVIII**(Supl 4.):1–9.
9. Ortega F, Gómez E, Baltar J RP: **Controversias en Nefrología: diálisis en el anciano.** *Nefrología* 2001, **XXI**:332–336.
10. Lamb GC, DiLorenzo N (Eds): *United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Urbanization Prospects: The 2014 Revision, Highlights (ST/ESA/SER.A/352); 2014.* New York, NY: Springer New York; . [Advances in Experimental Medicine and Biology]
11. Kasiske BL: **The kidney in cardiovascular disease.** *Ann Intern Med* 2001, **134**:707–9.
12. Sarnak MJ, Levey AS: **Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm.** *Am J Kidney Dis* 2000, **35**(4 Suppl 1):S117–31.

13. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: **Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant.** *N Engl J Med* 1999, **341**:1725–30.
14. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK: **Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates.** *J Am Soc Nephrol* 2001, **12**:589–97.
15. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K: **Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors.** *Lancet (London, England)* , **2**:1323–7.
16. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A: **FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation.** *Lancet (London, England)* 1989, **2**:1000–4.
17. Meier-Kriesche H-U, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB: **Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004.** *Am J Transplant* 2006, **6**(5 Pt 2):1111–31.
18. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, Gherardi G, Donati D, Salvadori M, Sandrini S, Valente U, Segoloni G, Mourad G, Federico S, Rigotti P, Sparacino V, Bosmans J-L, Perico N, Ruggenenti P: **Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial.** *Lancet (London, England)* , **364**:503–12.
19. Gonzalez Molina M, Seron D, Garcia del Moral R, Carrera M, Sola E, Jesus Alferez M, Gomez Ullate P, Capdevila L, Gentil MA: **Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of Chronic Allograft Nephropathy.** *Transplantation* 2004, **77**:215–20.
20. Kahan BD: **Sirolimus-based immunosuppression: present state of the art.** *J Nephrol* , **17 Suppl 8**:S32–9.
21. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, Arenas J, Nègre E, Burke JT, Groth CG: **Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients.** *Am J Transplant* 2002, **2**:436–42.
22. Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, Goldstein G, Delmonico FL, LaQuaglia MP, Tolkoff-Rubin N, Rubin RH, Herrin JT, Russell PS: **Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody.** *Transplantation* 1981, **32**:535–9.
23. Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW: **The emerging role of rituximab in organ transplantation.** *Transpl Int* 2006, **19**:621–8.

24. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW: **Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection.** *Am J Transplant* 2004, **4**:996–1001.
25. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, Lang P, Grinyo J, Halloran PF, Solez K, Hagerty D, Levy E, Zhou W, Natarajan K, Charpentier B: **Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation.** *N Engl J Med* 2005, **353**:770–81.
26. Halloran PF: **Immunosuppressive drugs for kidney transplantation.** *N Engl J Med* 2004, **351**:2715–29.
27. Cardinal H, Hébert M-J, Rahme E: **Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients.** *Kidney Int* 2005, **68**:345–351.
28. Tan JC, Workeneh B, Busque S, Blouch K, Derby G, Myers BD: **Glomerular function, structure, and number in renal allografts from older deceased donors.** *J Am Soc Nephrol* 2009, **20**:181–8.
29. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Pérez-Contín MJ, Fernández C, Alvarez J, Barrientos A: **Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool.** *J Am Soc Nephrol* 2000, **11**:350–8.
30. Orłowski JP, Spees EK, Aberle CL, Fitting KM: **Successful use of kidneys from diabetic cadaver kidney donors: 67- and 44-month graft survival.** *Transplantation* 1994, **57**:1133–4.
31. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion RM, Wolfe RA, Held PJ: **Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors.** *Transplantation* 2002, **74**:1281–6.
32. 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**:114–25.
33. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, Ishitani MB, Sterioff S, Stegall MD: **Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation.** *Am J Transplant* 2003, **3**:715–21.
34. Moore J, Ramakrishna S, Tan K, Cockwell P, Eardley K, Little MA, Rylance P, Shivakumar K, Suresh V, Tomlinson K, Ready A, Borrows R: **Identification of the optimal donor quality scoring system and measure of early renal function in kidney transplantation.** *Transplantation* 2009, **87**:578–86.
35. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS: **A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index.** *Transplantation* 2009, **88**:231–6.

36. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, Schnitzler MA: **Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients.** *J Am Soc Nephrol* 2003, **14**:2967–74.
37. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, Palmisano A, Cremaschi E, Vaglio A, Piotti G, Melfa L, La Manna G, Feliciangeli G, Cappuccilli M, Scolari MP, Capelli I, Panicali L, Baraldi O, Stefoni S, Buscaroli A, Ridolfi L, D'Errico A, Cappelli G, Bonucchi D, Rubbiani E, Albertazzi A, Mehrotra A, Cravedi P, Maggiore U: **The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes.** *Am J Transplant* 2014, **14**:2515–25.
38. Lledó-García E, Riera L, Passas J, Paredes D, Morales JM, Sánchez-Escuredo A, Burgos-Revilla FJ, de Andrés Belmonte A, Oppenheimer F, Rodríguez-Ferrero ML, Solé M, Matesanz R, Valentín M, Pascual J: **Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors.** *Clin Transplant* 2014, **28**:1155–1166.
39. García del Moral Garrido R, Bravo Soto J, García del Moral Martín R: **Biopsia del implante renal: ¿ tiene valor pronóstico?.** *Nefrología* 2015, **6 (Supl Ex)**:11–24.
40. Muruve NA, Steinbecker KM, Luger AM: **Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable?** *Transplantation* 2000, **69**:2384–8.
41. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO: **Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts.** *Transplantation* 1995, **60**:334–9.
42. Pokorná E, Vítko S, Chadimová M, Schück O, Ekberg H: **Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors.** *Transplantation* 2000, **69**:36–43.
43. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, Haririan A, Rasetto F, Cooper M, Campos L, Barth RN, Bartlett ST, Philosophe B: **The Maryland Aggregate Pathology Index: A Deceased Donor Kidney Biopsy Scoring System for Predicting Graft Failure.** *Am J Transplant* 2008, **8**:2316–2324.
44. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS: **Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival.** *Transpl Int* 2008, **21**:892–8.
45. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, Gaha K, Noël L-H, Patey N, Droz D, Martinez F, Zuber J, Glotz D, Thervet E, Legendre C: **A Simple Clinico-Histopathological Composite Scoring System Is Highly Predictive of Graft Outcomes in Marginal Donors.** *Am J Transplant* 2008, **8**:2325–2334.
46. Philosophe B, Malat GE, Soundararajan S, Barth RN, Manitpisikul W, Wilson NS, Ranganna K, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Neuman BP, Munivenkatappa RB:

Validation of the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI), a pre-implantation scoring system that predicts graft outcome. *Clin Transplant* 2014, **28**:897–905.

47. Hofer J, Regele H, Böhmig GA, Gutjahr G, Kikić Z, Mühlbacher F, Kletzmayer J: **Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables.** *Transplantation* 2014, **97**:426–32.

48. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D, Pirenne J, Naesens M: **The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival.** *J Am Soc Nephrol* 2013, **24**:1913–23.

49. Cabello M, Cobelo C, Gonzalez-Molina M, Leon G, Garcia I, Gutierrez E, Sola E, Lopez V, Gutierrez C, Burgos D, Hernandez D: **Renal Transplantation in Old Recipients From Expanded Criteria Donors Selected by Kidney Biopsy.** *Transplant Proc* 2010, **42**:2845–2847.

50. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ, Stegall MD, Delmonico FL, Port FK: **Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion.** *Am J Transplant* 2008, **8**:783–92.

51. Faenza A, Sestigliani E, Zambianchi L, Ridolfi L: **Utilization of suboptimal kidney donors.** *Transplant Proc* 2004, **36**:485–7.

52. Lehtonen SR, Taskinen EI, Isoniemi HM: **Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimens of renal allografts.** *Transplantation* 2001, **72**:1138–44.

53. Wang HJ, Kjellstrand CM, Cockfield SM, Solez K: **On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy.** *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13**:165–72.

54. Corwin HL, Schwartz MM LE: **The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy.** -. *Am J Nephrol* 1988;8 (2):85–9.

55. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J: **Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes.** *Am J Transplant* 2011, **11**:2093–2109.

56. Luna E, Alonso A RA: **Marcadores de supervivencia pretrasplante del donante y del receptor.** *Nefrología* 2015, **6(2)Supl E**:37–67.

57. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L: **The impact of donor age on the results of renal transplantation.** *Nephrol Dial Transplant* 2004, **19 Suppl 3**:iii11–5.

58. Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D: **Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation.** *J Am Soc Nephrol* 2004, **15**:1086–91.

59. Gjertson DW: **Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors.** *Clin Transpl* 2004:303–14.
60. Zhu D, Everly MJ: **Deceased donor kidney transplantation in the United States from 1988 to 2011: an analysis of the OPTN/UNOS registry.** *Clin Transpl* 2012:1–12.
61. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR: **How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients?** *Nephrol Dial Transplant* 2004, **19**:945–51.
62. Dare AJ, Pettigrew GJ, Saeb-Parsy K: **Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: from macroscopic appearance to molecular biomarkers.** *Transplantation* 2014, **97**:797–807.
63. Wohlfahrtova M, Viklicky O: **New strategies for evaluating the quality of kidney grafts from elderly donors.** *Transplant Rev (Orlando)* 2015.
64. Levey AS, Greene T, Schluchter MD, Cleary PA, Teschan PE, Lorenz RA, Molitch ME, Mitch WE, Siebert C, Hall PM: **Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** *J Am Soc Nephrol* 1993, **4**:1159–71.
65. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: **A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.** *Ann Intern Med* 1999, **130**:461–70.
66. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y: **The Banff 97 working classification of renal allograft pathology.** *Kidney Int* 1999, **55**:713–23.
67. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DSR, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, et al.: **Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions.** *Am J Transplant* 2008, **8**:753–60.
68. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin WM, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, et al.: **Banff '09 Meeting Report: Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups.** *Am J Transplant* 2010, **10**:464–471.

69. Davidson JA, Wilkinson A: **New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view.** *Diabetes Care* 2004, **27**:805–12.
70. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, et al.: **2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).** *Eur Heart J* 2007, **28**:1462–536.
71. **KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.** *Am J Transplant* 2009, **9 Suppl 3**:S1–155.
72. **KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease.** *Am J Kidney Dis* 2006, **47**(5 Suppl 3):S11–145.
73. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, Brenner BM: **Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG).** *J Am Soc Nephrol* 1999, **10**:2591–8.
74. Solá R, Guirado L, López Navidad A, Caballero F, Agraz I, Díaz M, Paredes D, Rodríguez S, Vizcarra D: **Renal transplantation with limit donors: to what should the good results obtained be attributed?** *Transplantation* 1998, **66**:1159–63.
75. Andrés A, Herrero JC, Gonzalez E, Morales E, Morales JM, Diaz R, Polo G, Leiva O, Rodicio JL, Praga M: **Long-term results of renal transplantation in elderly cadaver donor recipients 65 years old or older.** *Transplant Proc* 2002, **34**:356–7.
76. Grinyó JM: **Borderline kidney graft donors--what are the problems?** *Nephrol Dial Transplant* 2000, **15**:950–2.
77. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Armstrong G, Hairston G, Hartmann E, Farney AC, Roskopf J, Iskandar SS, Adams PL: **Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant.** *Ann Surg* 2004, **239**:688–95; discussion 695–7.
78. Fraser SM, Rajasundaram R, Aldouri A, Farid S, Morris-Stiff G, Baker R, Newstead CG, Toogood GJ, Menon K V, Ahmad N: **Acceptable outcome after kidney transplantation using "expanded criteria donor" grafts.** *Transplantation* 2010, **89**:88–96.
79. Lewis DM, Gorrie M, Bingham C, Nichols AJ, Beaman M, Riad HN: **Elderly donors in renal transplantation: a worthwhile venture?** *Transplant Proc* 1998, **30**:2279.

80. Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Irish W, Hakala TR, Fung JJ: **Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age.** *Transplantation* 1999, **67**:1191–3.
81. Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Berardinelli L, Passerini P, Campise M, Aroldi A, Ponticelli C: **Renal transplantation from older donors.** *Transplant Proc* , **33**:3769–70.
82. Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Carini M: **Early and long-term results using older kidneys from cadaver or living donors.** *Clin Transpl* 2001:157–66.
83. Fritsche L, Hörstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, Loening S, Neuhaus P, Neumayer H-H, Frei U: **Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool.** *Am J Transplant* 2003, **3**:1434–9.
84. Morrissey PE: **Renal Transplant Survival From Older Donors.** *Arch Surg* 2004, **139**:384.
85. Arbogast H, Hüchelheim H, Schneeberger H, Illner W-D, Tarabichi A, Fertmann J, Wimmer CD, Hillebrand GF, Mistry-Burchardi N, Thomae R, Acikgöz A, Land W: **A calcineurin antagonist-free induction/maintenance strategy for immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors: long-term results from a prospective single centre trial.** *Clin Transplant* 2005, **19**:309–15.
86. Bodingbauer M, Pakrah B, Steininger R, Berlakovich G, Rockenschaub S, Wekerle T, Muehlbacher F: **The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience.** *Clin Transplant* 2006, **20**:471–475.
87. Gentil MA, Osuna A, Capdevilla L, Cantarell C, Pereira P, Mazuecos A, González Molina M: **[Daclizumab in combination with mycophenolate mofetil and a late introduction of Tacrolimus at low doses, as a therapeutic approach in the elderly renal transplant donor-recipients pairs in kidney transplant].** *Nefrologia* 2008, **28**:287–92.
88. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C: **Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program.** *Am J Transplant* 2008, **8**:50–7.
89. Guba M, Rentsch M, Wimmer CD, Uemueksuez A, Illner W-D, Schönermarck U, Land WG, Jauch K-W, Arbogast H: **Calcineurin-inhibitor avoidance in elderly renal allograft recipients using ATG and basiliximab combined with mycophenolate mofetil.** *Transpl Int* 2008, **21**:637–45.
90. Foss A, Heldal K, Scott H, Foss S, Leivestad T, Jørgensen PF, Scholz T, Midtvedt K: **Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation.** *Transplantation* 2009, **87**:1437–41.

91. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot A, Ortega-Salas R, Morales MLA, López-Rubio F, García PA: **Significance of Preimplantation Analysis of Kidney Biopsies From Expanded Criteria Donors in Long-Term Outcome.** *Transplantation* 2010, **91**:1.
92. Kim JM, Kim SJ, Joh J-W, Kwon CHD, Song S, Shin M, Kim BN, Lee S-K: **Is it safe to use a kidney from an expanded criteria donor?** *Transplant Proc* , **43**:2359–62.
93. Assis-Borba L, Cristelli MP, Paula MI, Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO: **Expanding the use of expanded criteria donors in kidney transplantation.** *Int Urol Nephrol* 2014, **46**:1663–71.
94. Moreso F, Hernández D: **Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression?** *Nefrologia* 2013, **33**:14–26.
95. **The 37 Annual ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry). Report 2014-Data 2013. Disponible en: <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html>. Último acceso en Oct del 2015 .**
96. Chapman JR: **Chronic Renal Allograft Dysfunction.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**:3015–3026.
97. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U: **Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal.** *Am J Transplant* 2011, **11**:450–62.
98. Meier-Kriesche H, Ojo AO, Arndorfer JA, Port FK, Magee JC, Leichtman AB, Punch JD, Kaplan B: **Recipient age as an independent risk factor for chronic renal allograft failure.** *Transplant Proc* , **33**:1113–4.
99. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, Kaplan B: **Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure.** *Transplantation* 2000, **70**:306–10.
100. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Mannon R, Rush D, Matas AJ: **Evidence for Antibody-Mediated Injury as a Major Determinant of Late Kidney Allograft Failure.** *Transplantation* 2010, **90**:68–74.
101. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF: **Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure.** *Am J Transplant* 2009, **9**:2520–31.
102. Terasaki PI, Cai J: **Human Leukocyte Antigen Antibodies and Chronic Rejection: From Association to Causation.** *Transplantation* 2008, **86**:377–383.
103. Giessing M, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Tuerk I, Schoenberger B, Neumayer H-H, Loening SA: **“Old-for-old” cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome.** *Eur Urol* 2003, **44**:701–8.

104. Hernández D, Rufino M, Armas S, González A, Gutiérrez P, Barbero P, Vivancos S, Rodríguez C, de Vera JR, Torres A: **Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era.** *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**:2908–15.
105. Ojo AO, Morales JM, Gonzalez-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, Ojo T, Moreso F, Arias M, Campistol JM, Hernandez D, Seron D: **Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **28**:213–220.
106. Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, Mourad G, No??l C, Peraldi M, Pouteil-Noble C, Tuppin P, Hiesse C: **Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation.** *Transplantation* 2003, **75**:361–367.
107. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR: **Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD.** *J Am Soc Nephrol* 2009, **20**:1069–77.
108. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J: **Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts.** *Kidney Int* 2011, **80**:93–104.
109. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT: **Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.** *Lancet (London, England)* 2010, **375**:2073–81.
110. Cantarovich F, Martinez F, Heguilen R, Thervet E, Mamzer-Bruneel M-F, Gonzalez C, Legendre C: **Proteinuria >0.5 g/d, a prevalent prognostic factor for patient and graft survival in kidney transplantation.** *Clin Transplant* , **24**:175–80.
111. Halimi J-M, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, Nivet H, Lebranchu Y: **Early Low-Grade Proteinuria: Causes, Short-Term Evolution and Long-Term Consequences in Renal Transplantation.** *Am J Transplant* 2005, **5**:2281–2288.
112. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, IJzermans JN, Weimar W: **Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival.** *Transplantation* 2001, **72**:438–44.
113. Cherukuri A, Welberry-Smith MP, Tattersall JE, Ahmad N, Newstead CG, Lewington AJP, Baker RJ: **The Clinical Significance of Early Proteinuria After Renal Transplantation.** *Transplantation* 2010, **89**:200–207.
114. Burton C, Harris KP: **The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure.** *Am J Kidney Dis* 1996, **27**:765–75.

115. Artz MA, Dooper PMM, Meuleman EJH, van der Vliet JA, Wetzels JFM: **Time course of proteinuria after living-donor kidney transplantation.** *Transplantation* 2003, **76**:421–3.
116. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG: **Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant.** *Am J Transplant* 2006, **6**:1660–5.
117. D’Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK: **Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation.** *Am J Transplant* 2005, **5**:351–5.
118. Halimi J-M, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière J-F, Nivet H, Lebranchu Y: **Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients.** *Am J Transplant* 2007, **7**:2775–81.
119. Fotheringham J, Angel C, Goodwin J, Harmer AW, McKane WS: **Natural history of proteinuria in renal transplant recipients developing de novo human leukocyte antigen antibodies.** *Transplantation* 2011, **91**:991–6.
120. Sancho Calabuig A, Pallardó Mateu LM, Avila Bernabeu AI, Gavela Martínez E, Beltrán Catalán S, Crespo Albiach JF: **Very low-grade proteinuria at 3 months posttransplantation is an earlier marker of graft survival.** *Transplant Proc* , **41**:2122–5.
121. Borrego J, Mazuecos A, Gentil MA, Cabello M, Rodríguez A, Osuna A, Pérez MA, Castro P, Alonso M: **Proteinuria as a Predictive Factor in the Evolution of Kidney Transplantation.** *Transplant Proc* 2013, **45**:3627–3629.
122. Tsampalieros A, Knoll GA: **Evaluation and Management of Proteinuria After Kidney Transplantation.** *Transplantation* 2015, **99**:2049–2060.
123. Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci U, Akdur A, Moray G, Haberal M: **Early proteinuria after renal transplantation and allograft outcomes.** *Transplant Proc* , **46**:141–4.
124. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA: **The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant.** *Am J Kidney Dis* 2011, **57**:466–75.
125. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP: **Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival.** *Kidney Int* 2002, **62**:311–8.
126. Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, Delgado P, Torres A: **Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes.** *Transplantation* 2012, **93**:297–303.

127. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay A V, Knoll GA: **Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence.** *Am J Transplant* 2007, **7**:2350–60.
128. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, Oberbauer R: **Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**:889–99.
129. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J: **Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**:2119–26.
130. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G: **The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis.** *Am J Kidney Dis* 2008, **52**:454–63.
131. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin J: **Use of pentoxifylline in membranous nephropathy.** *Lancet (London, England)* 2001, **357**:1672–3.
132. De Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJA: **Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review.** *J Am Soc Nephrol* 2013, **24**:1863–71.
133. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Valdés F: **Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin.** *Transplantation* 1999, **67**:561–8.
134. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, Zubimendi JA, Ruiz JC, Arias M: **The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients.** *Transplantation* 2002, **73**:1345–8.
135. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M: **Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation.** *Nephrol Dial Transplant* 2004, **19 Suppl 3**:iii47–51.
136. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer H-H, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Staffler B, Pedersen TR: **Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial.** *Transplantation* 2005, **79**:205–12.
137. Ibis A, Altunoglu A, Akgül A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M: **Early Onset Proteinuria After Renal Transplantation: A Marker for Allograft Dysfunction.** *Transplant Proc* 2007, **39**:938–940.

138. Kang NR, Lee JE, Huh W, Kim SJ, Kim Y-G, Kim DJ, Oh HY: **Minimal proteinuria one year after transplant is a risk factor for graft survival in kidney transplantation.** *J Korean Med Sci* 2009, **24 Suppl**:S129–34.

139. Djamali A, Samaniego M, Torrealba J, Pirsch J, Muth BL: **Increase in proteinuria >200 mg/g after late rejection is associated with poor graft survival.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **25**:1300–1306.

140. Nauta FL, Bakker SJL, van Oeveren W, Navis G, van der Heide JJH, van Goor H, de Jong PE, Gansevoort RT: **Albuminuria, proteinuria, and novel urine biomarkers as predictors of long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients.** *Am J Kidney Dis* 2011, **57**:733–43.

141. Panek R, Lawen T, Kiberd BA: **Screening for proteinuria in kidney transplant recipients.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **26**:1385–1387.

142. Shabir S, Halimi J-M, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, Benavente D, Gatault P, Baker R, Kiberd B, Borrows R: **Predicting 5-Year Risk of Kidney Transplant Failure: A Prediction Instrument Using Data Available at 1 Year Posttransplantation.** *Am J Kidney Dis* 2014, **63**:643–651.

143. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen J-P, Rabant M, Verine J, Nochy D, Empana J-P, Martinez F, Glotz D, Jouven X, Legendre C, Lefaucheur C: **Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts.** *J Am Soc Nephrol* 2015, **26**:1721–31.

144. Sola E, Gonzalez-Molina M, Cabello M, Burgos D, Ramos J, Gutierrez C, Lopez V, Soler J, de la Vega E, Hernandez D: **Long-term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996: a single transplant center study.** *Transplantation* 2010, **89**:714–20.

145. Azancot MA, Cantarell C, Perello M, Torres IB, Seron D: **Estimation of renal allograft half-life: fact or fiction?** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:3013–3018.

146. Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Narita I, Takahashi K: **Effect of donor–recipient age difference on long-term graft survival in living kidney transplantation.** *Int Urol Nephrol* 2014, **46**:1441–1446.

147. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Herrero JC: **Immunosuppression in older renal transplant patients.** *Drugs Aging* 2000, **16**:279–87.

148. **DOCUMENTO DE CONSENSO: «Trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añoso».**

149. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF: **Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation.** *N Engl J Med* 2007, **357**:2562–75.

150. Osuna A, Gentil MA, Capdevila L, Cantarell C, Mazuecos A, Pereira P, Rodríguez-Algarra G, González-Molina M: **Two Doses of Daclizumab With Delayed Introduction of Low-Dose Tacrolimus in Elderly Recipients of Cadaveric Renal Transplants From Donors >55 Years of Age.** *Transplant Proc* 2005, **37**:1438–1440.
151. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D: **Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation.** *N Engl J Med* 2006, **355**:1967–77.
152. Pallet N, Anglicheau D, Martinez F, Mamzer M-F, Legendre C, Thervet E: **Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyte globulin with high-dose mycophenolate mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded-criteria donor.** *Transplantation* 2006, **81**:949–52.
153. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre C, Russ G, Steinberg S, Wissing KM, Tai SS: **The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients.** *Am J Transplant* 2011, **11**:1633–44.
154. Boggi U, Barsotti M, Collini A, Bernini M, Vistoli F, Paleologo G, Bianchi AM, Tregnaghi C, Nerucci B, Ruggieri G, Carmellini M, Rizzo G, Mosca F: **Kidney transplantation from donors aged 65 years or more as single or dual grafts.** *Transplant Proc* 2005, **37**:577–80.
155. Gonzalez-Molina M, Gentil MA, Burgos D, Cabello M, Cobelo C, Bustamante J, Errasti P, Franco A, Hernández D: **Effect of long-term steroid withdrawal in renal transplant recipients: a retrospective cohort study.** *NDT Plus* 2010, **3**:ii32–ii36.
156. Wick G, Grubeck-Loebenstien B: **The aging immune system: primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly.** *Exp Gerontol* , **32**:401–13.
157. Wick G, Grubeck-Loebenstien B: **Primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly: impact of dietary factors and disease.** *Immunol Rev* 1997, **160**:171–84.
158. De Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, Paul LC: **Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys.** *J Am Soc Nephrol* 2001, **12**:1538–46.
159. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhler T, Hauser I, Neumayer HH: **Age-matching in renal transplantation.** *Nephrol Dial Transplant* 2000, **15**:696–700.
160. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, Beirão I, Castro-Henriques A, Cabrita A: **Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation.** *Transpl Immunol* 2015, **32**:66–71.

161. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, McLean A, Cook TH, Cairns T, Roufosse C, Taube D: **De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy.** *Transplantation* 2012, **94**:172–7.
162. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen J-PD, Mooney N, Suberbielle C, Frémeaux-Bacchi V, Méjean A, Desgrandchamps F, Anglicheau D, Nochy D, Charron D, Empana J-P, Delahousse M, Legendre C, Glotz D, Hill GS, Zeevi A, Jouven X: **Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival.** *N Engl J Med* 2013, **369**:1215–1226.
163. Yang A, Wang B: **Sirolimus Versus Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil and Steroids.** *Am J Ther* 2015, **22**:98–104.
164. Bai H, Qian Y, Shi B, Wang Z, Li G, Fan Y, Yuan M, Liu L: **Effectiveness and safety of calcineurin inhibitor withdrawal in kidney transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Clin Exp Nephrol* 2015.
165. Sancho Calabuig a., Gavela Martínez E, Kanter Berga J, Beltrán Calatán S, Avila Bernabeu a. I, Pallardó Mateu LM: **Safety and Efficacy of Induction Treatment with Low Thymoglobulin Doses in Kidney Transplantation from Expanded-Criteria Donors.** *Transplant Proc* 2015, **47**:50–53.
166. Goldberg RJ, Smits G, Wiseman AC: **Long-Term Impact of Donor-Recipient Size Mismatching in Deceased Donor Kidney Transplantation and in Expanded Criteria Donor Recipients.** *Transplantation* 2010, **90**:867–874.
167. Collins MG, Chang SH, Russ GR, McDonald SP: **Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to 2005.** *Transplantation* 2009, **87**:1201–9.
168. Tekin S, Yavuz HA, Yuksel Y, Yucetin L, Ateş I, Tuncer M, Demirbas A: **Kidney Transplantation From Elderly Donor.** *Transplant Proc* 2015, **47**:1309–11.
169. Chiurciu C, Riva V, Bürgesser M V, de Arteaga J, Douthat W, de la Fuente J, de Diller AB, Massari PU: **Expanded criteria donors, histological scoring, and prolonged cold ischemia: impact on renal graft survival.** *Transplant Proc* 2011, **43**:3312–4.
170. Ramalho ALAS, Custodio FB, Tokuda BM, Caldas HC, Fernandes IM, Abbud-Filho M, Baptista MA: **Clinical and histopathologic comparative analysis between kidney transplant recipients from expanded-criteria donors and standard-criteria donors.** *Transplant Proc* 2013, **45**:3234–8.
171. Machado S, Figueiredo N, Neves M, Macário F, Alves R, Mota A, Campos M: **Kidney Transplantation Using Donors Over 70 Years Old: Are the Criteria for Organ Allocation Too Expanded?** *Transplant Proc* 2012, **44**:2289–2292.

172. Heuer M, Zeiger A, Kaiser GM, Mathé Z, Goldenberg A, Sauerland S, Paul A, Treckmann JW: **Use of marginal organs in kidney transplantation for marginal recipients: too close to the margins of safety?** *Eur J Med Res* 2010, **15**:31–4.
173. Alex Gutiérrez-Dalmau, Ángel Alonso, Frederic Cofan, **Lípidos y trasplante renal** *Nefrología Sup Ext* 2015;6(1):45-56
174. Riella L V, Gabardi S, Chandraker A: **Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation.** *Am J Transplant* 2012, **12**:1975–82.
175. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko C-B, Hill JS, Wasan KM: **Tacrolimus-Induced Elevation in Plasma Triglyceride Concentrations After Administration to Renal Transplant Patients Is Partially Due to a Decrease in Lipoprotein Lipase Activity and Plasma Concentrations.** *Transplantation* 2009, **88**:62–68.
176. Pallet N, Legendre C: **Adverse events associated with mTOR inhibitors.** *Expert Opin Drug Saf* 2013, **12**:177–86.
177. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW: **Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation - evidence from the FAVORIT study.** *Clin Transplant* 2012, **26**:E438–E446.
178. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM: **Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years.** *Kidney Int* 2001, **59**:732–737.
179. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM: **Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience.** *Am J Transplant* 2004, **4**:1876–82.
180. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC: **New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003.** *Transplantation* 2003, **75**(10 Suppl):SS3–24.
181. Pham P-TT, Pham P-CT, Lipshutz GS, Wilkinson AH: **New Onset Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, **36**:873–890.
182. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA: **Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes?** *Transplantation* 1998, **65**:380–4.
183. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, Jaques BC, Hamilton DH, Jindal RM: **Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation.** *Clin Transplant* 2001, **15**:89–94.

184. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: **Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.** *Am J Transplant* 2003, **3**:178–85.
185. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC: **Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients.** *Cochrane database Syst Rev* 2005:CD003961.
186. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P: **New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis.** *Am J Transplant* 2004, **4**:583–95.
187. Van Hooff JP: **Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus.** *Nephrol Dial Transplant* 2004, **19**:vi8–vi12.
188. Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT, Schulak JA: **Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients.** *Transplantation* 1991, **51**:374–7.
189. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrøm J, Fauchald P: **Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance.** *Nephrol Dial Transplant* 2001, **16**:829–35.
190. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS: **Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients.** *J Am Soc Nephrol* 2008, **19**:1411–1418.
191. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, Goldfarb D, Modlin C, Novick AC, Faiman C: **Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Receiving Calcineurin or mTOR Inhibitor Drugs.** *Transplantation* 2006, **81**:335–341.
192. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, Hortal L, Gallego R, García JJ, Checa M, Morales A, Salido E, Hernández D, Torres A: **The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation.** *Nephrol Dial Transplant* 2008, **23**:1436–41.
193. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C: **Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients.** *Cochrane database Syst Rev* 2009:CD005632.
194. Sola E, Alférez MJ, Cabello M, Burgos D, González Molina M: **Low-dose and rapid steroid withdrawal in renal transplant patients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil.** *Transplant Proc* 2002, **34**:1689–90.
195. Pirsch JD, Henning AK, First MR, Fitzsimmons W, Gaber AO, Reisfield R, Shihab F, Woodle ES: **New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial.** *Am J Transplant* 2015, **15**:1982–1990.

196. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, Morales JM, Moreso F, Pérez G, Torres A, Serón D: **A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year.** *Transplantation* 2009, **88**:803–9.
197. Alonso-Hernández A, Gómez-Alamillo C, Franco-Esteve A **La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en receptores de un trasplante renal.** *Nefrología Sup Ext* 2015;6(1):21-34
198. Gutierrez-Dalmau A, Alonso A, Caparrós S. **Etiopatogenia y metodología diagnóstica de la hipertensión arterial postrasplante renal.** *Nefrología* 2009, 29 (Sup.Ext.3:5-10)
199. Knight SR, Morris PJ: **Steroid Avoidance or Withdrawal After Renal Transplantation Increases the Risk of Acute Rejection but Decreases Cardiovascular Risk. A Meta-Analysis.** *Transplantation* 2010, **89**:1–14.
200. Mourer JS, de Koning EJP, van Zwet EW, Mallat MJK, Rabelink TJ, de Fijter JW: **Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients.** *Transplantation* 2013, **96**:49–57.
201. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, Burke JT, Brault Y, Gioud-Paquet M, Scarola JA, Neylan JF: **Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal.** *J Am Soc Nephrol* 2004, **15**:809–17.
202. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B: **No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**:3257–62.
203. Hernández D, Muriel A, Abaira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, Zamora J, González-Posada JM, Delgado P, Rufino M, Torres A: **Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:417–22.
204. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, Mehrotra A, Mitsnefes MM, Sica DA, Taler SJ: **Assessment and management of hypertension in transplant patients.** *J Am Soc Nephrol* 2015, **26**:1248–60.
205. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, Higuera L, Martín B, Rodríguez A, Laynez I, González-Posada JM, Torres A: **Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: Role of ACE gene polymorphism.** *Kidney Int* 2000, **58**:889–897.

206. Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Rolla D, Cannella G: **ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial.** *Am J Kidney Dis* 2007, **50**:133–42.

207. Agarwal R: **Antihypertensive agents and arterial stiffness: relevance to reducing cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient.** *Curr Opin Intern Med* 2007, **6**:618–624.

208. López V, Martín M, Cobelo C, Aranda P, Cabello M, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Martínez D, Hernandez D: **Renin-angiotensin system dual blockade using angiotensin receptor plus aliskiren decreases severe proteinuria in kidney transplant recipients.** *Transplant Proc* 2010, **42**:2883–5.

209. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'connell PJ, Craig JC: **Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Transplantation* 2009, **88**:7–18.

210. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: **Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.** *Am J Kidney Dis* 1998, **32**(5 Suppl 3):S112–9.

211. González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, Tamajón LP, Pérez JG, Maceira B, Sánchez MR, Serón D: **Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain.** *Clin Transplant*, **20**:650–8.

212. Hernández D, **Riesgo cardiovascular y trasplante renal.** *Nefrología Sup Ext* 2015;6(1):14-20

213. Marcén R: **Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplantation.** *Drugs* 2009, **69**:2227–2243.

214. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, de Fijter JW, Hoitsma AJ: **Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death.** *Transpl Int* 2008, **21**:985–91.

215. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J: **Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease.** *J Am Soc Nephrol* 2002, **13**:1084–90.

216. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempert A, Novak M, Mucsi I: **Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study.** *Am J Transplant* 2007, **7**:818–24.

217. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L: **Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**:1168–74.

218. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguiet E, Toupance O, Glowacki F, Moulin B, Lebranchu Y, Touchard G, Jauregui M, Pallet N, Le Meur Y, Rostaing L, Martinez F: **Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy.** *J Am Soc Nephrol* 2012, **23**:360–8.
219. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, Macdougall IC, Goldsmith DJA: **Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors.** *Transplantation* 2006, **81**:1112–8.
220. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, Fernández-Rodríguez A, López-Oliva MO, Camps J, Aljama P, Ortuño J, Arias M: **Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain.** *Transplantation* 2009, **87**:1340–6.
221. Healy DA, Daly PJ, Docherty NG, Murphy M, Fitzpatrick JM, Watson RWG: **Heat shock-induced protection of renal proximal tubular epithelial cells from cold storage and rewarming injury.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**:805–12.
222. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL: **Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival.** *Transplantation* 1997, **63**:968–74.
223. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD: **Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis.** *Am J Transplant* 2011, **11**:2647–56.
224. Hernández D, Estupiñán S, Pérez G, Rufino M, González-Posada JM, Luis D, Delgado P, Rodríguez A, Marrero D, Porrini E, Torres A: **Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors.** *Transpl Int* 2008, **21**:955–62.
225. Opelz G, Döhler B: **Multicenter analysis of kidney preservation.** *Transplantation* 2007, **83**:247–53.
226. Marzouk K, Lawen J, Alwayn I, Kiberd BA: **The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes.** *Transplant Res* 2013, **2**:8.
227. Halloran P, Aprile M: **Factors influencing early renal function in cadaver kidney transplants. A case-control study.** *Transplantation* 1988, **45**:122–7.
228. Heylen L, Naesens M, Jochmans I, Sprangers B, Pirenne J: **Anastomosis time as risk factor for kidney transplant outcome: more pieces to the puzzle.** *Transpl Int* 2015.
229. Bentas W, Jones J, Karaoguz A, Tilp U, Probst M, Scheuermann E, Hauser IA, Jonas D, Gossmann J: **Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme.** *Nephrol Dial Transplant* 2008, **23**:2043–2051.

230. Sung RS, Guidinger MK, Leichtman AB, Lake C, Metzger RA, Port FK, Merion RM: **Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys.** *Transplantation* 2007, **84**:1138–44.
231. Fernández-Lorente L, Riera L, Bestard O, Carrera M, Gomà M, Porta N, Torras J, Melilli E, Gil-Vernet S, Grinyó JM, Cruzado JM: **Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients.** *Am J Transplant* 2012, **12**:2781–8.
232. Cicciarelli J, Cho Y, Mateo R, El-Shahawy M, Iwaki Y, Selby R: **Renal biopsy donor group: the influence of glomerulosclerosis on transplant outcomes.** *Transplant Proc* 2005, **37**:712–3.
233. Edwards EB, Posner MP, Maluf DG, Kauffman HM: **Reasons for non-use of recovered kidneys: the effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival.** *Transplantation* 2004, **77**:1411–5.
234. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E: **Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function.** *Transplantation* 1999, **67**:1162–7.
235. Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S: **The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation.** *Transplantation* 2010, **89**:559–66.
236. Pokorná E, Vítko S, Chadimová M, Schück O: **Adverse effect of donor arteriolosclerosis on graft outcome after renal transplantation.** *Nephrol Dial Transplant* 2000, **15**:705–10.
237. Lu AD, Desai D, Myers BD, Dafoe DC, Alfrey EJ: **Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation.** *Am J Surg* 2000, **180**:470–474.
238. Pêgas KL, Michel K, Garcia VD, Goldani J, Bittar A, Seelig D, Cambruzzi E, Keitel E: **Histopathological analysis of pre-implantation donor kidney biopsies: association with graft survival and function in one year post-transplantation.** *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol* , **36**:186–93.
239. Di Carlo HN, Darras FS: **Urologic considerations and complications in kidney transplant recipients.** *Adv Chronic Kidney Dis* 2015, **22**:306–11.
240. Nie ZL, Zhang KQ, Li QS, Jin FS, Zhu FQ, Huo WQ: **Urological complications in 1,223 kidney transplantations.** *Urol Int* 2009, **83**:337–41.
241. Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ: **The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients.** *BJU Int* 2002, **90**:627–34.

242. Koçak T, Nane I, Ander H, Ziylan O, Oktar T, Ozsoy C: **Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations.** *Urol Int* 2004, **72**:252–6.
243. Pisani F, Iaria G, D'Angelo M, Rascente M, Barletta A, Rizza V, Laurenzi C, Famulari A: **Urologic complications in kidney transplantation.** *Transplant Proc* , **37**:2521–2.
244. Frutos MA, Sola E, Mansilla JJ, Ruiz P, Martín-Gómez A, Seller G: **Expanded criteria donors for kidney transplantation: quality control and results.** *Transplant Proc* 2006, **38**:2371–3.
245. Langer RM, Kahan BD: **Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients.** *Transplantation* 2002, **74**:804–8.
246. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR: **Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors.** *Transplant Rev (Orlando)* 2014, **28**:126–33.
247. Nashan B, Citterio F: **Wound Healing Complications and the Use of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplantation.** *Transplant J* 2012, **94**:547–561.
248. Pengel LHM, Liu LQ, Morris PJ: **Do wound complications or lymphoceles occur more often in solid organ transplant recipients on mTOR inhibitors? A systematic review of randomized controlled trials.** *Transpl Int* 2011, **24**:1216–30.
249. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S: **Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database.** *Transplantation* 2008, **85**:1573–9.
250. Gavazzi G, Krause K-H: **Ageing and infection.** *Lancet Infect Dis* 2002, **2**:659–66.
251. Martins PNA, Pratschke J, Pascher A, Fritsche L, Frei U, Neuhaus P, Tullius SG: **Age and immune response in organ transplantation.** *Transplantation* 2005, **79**:127–32.
252. Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B: **Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients.** *Kidney Int* 2001, **59**:1539–1543.
253. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, Leichtman A, Kaplan B: **Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients.** *Transplantation* 2000, **69**:885–9.
254. Trouillhet I, Benito N, Cervera C, Rivas P, Cofán F, Almela M, Angeles Marcos M, Puig de la Bellacasa J, Pumarola T, Oppenheimer F, Moreno-Camacho A: **Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study.** *Transplantation* 2005, **80**:989–92.

255. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ: **Early Mortality Rates in Older Kidney Recipients With Comorbid Risk Factors.** *Transplantation* 2007, **83**:404–410.
256. Orlandi PF, Cristelli MP, Aldworth CAR, Freitas TV de S, Felipe CR, Silva Junior HT, Pestana JOM de A: **Long-term outcomes of elderly kidney transplant recipients.** *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol* , **37**:212–20.
257. Hiesse C, Larue JR, Kriaa F, Blanchet P, Bellamy J, Benoit G, Charpentier B: **Incidence and type of malignancies occurring after renal transplantation in conventionally and in cyclosporine-treated recipients: single-center analysis of a 20-year period in 1600 patients.** *Transplant Proc* 1995, **27**:2450–1.
258. Penn I: **Incidence and treatment of neoplasia after transplantation.** *J Heart Lung Transplant* , **12**(6 Pt 2):S328–36.
259. Cuevas-Mons V, Morales JM PL: **Neoplasias de novo.** In *Problemas clínicos en el paciente trasplantado. Volume Draft prom*; 2002.
260. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C: **Cancer after kidney transplantation in the United States.** *Am J Transplant* 2004, **4**:905–13.
261. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR: **Identifying High Risk Groups and Quantifying Absolute Risk of Cancer After Kidney Transplantation: A Cohort Study of 15 183 Recipients.** *Am J Transplant* 2007, **7**:2140–2151.
262. Sheil AG: **Malignancy in organ transplantation recipients.** *Transplant Proc* 1996, **28**:1162.
263. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I: **Clinical course of malignancies in renal transplant recipients.** *Cancer* 1993, **72**:2186–9.
264. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson I V, Shah T: **Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database.** *Transplantation* 2012, **94**:990–8.
265. JM C: **Neoplasias en trasplante renal.** In *Nefrología al día*; 2010:816–825.
266. Arias M, Campistol JM, **Riesgo cardiovascular postrasplante renal.** *Nefrologia Sup Ext* 2015;**6**(1):1
267. **2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension.** *J Hypertens* 2013, **31**:1925–38.

268. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, Smetanka C, Khan A, McCauley J, Unruh M: **Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**:3437–44.
269. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A: **A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization.** *Transplantation* 2005, **79**:337–43.
270. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, Kasiske BL: **Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study.** *Am J Transplant* 2010, **10**:338–353.
271. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED: **A simple tool to predict outcomes after kidney transplant.** *Am J Kidney Dis* 2010, **56**:947–60.
272. Opelz G, Döhler B: **Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation.** *Am J Transplant* 2013, **13**:2096–105.
273. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C: **Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients.** *Cochrane database Syst Rev* 2009:CD005632.
274. Zhang X, Huang H, Han S, Fu S, Wang L: **Is it safe to withdraw steroids within seven days of renal transplantation?** *Clin Transplant* , **27**:1–8.
275. Cantarovich D, Hodemon-Corne B, Trébern-Launay K, Giral M, Foucher Y, Dantan E: **Early Steroid Withdrawal Compared With Steroid Avoidance Correlates With Graft Failure Among Kidney Transplant Recipients With an History of Diabetes.** *Transplant Proc* 2013, **45**:1497–1502.



Impact of Early Low-Grade Proteinuria and Allograft Dysfunction on Survival in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant Recipients

V. López*, M. Cabello, P. Ruíz-Esteban, E. Sola, C. Gutiérrez, C. Jironda, D. Burgos, M. González-Molina, and D. Hernández

Nephrology Department, Regional University Hospital of Malaga, Malaga Institute of Biomedical Research (IBIMA), University of Malaga, Malaga, Spain

ABSTRACT

Introduction. Recent studies have demonstrated a relationship between low-grade proteinuria and worse graft survival, but this has not been fully studied in expanded criteria donor (ECD) kidney transplant recipients.

Aim. The aim of this study was to assess whether the combination of early low-grade proteinuria (<1 g/d) and allograft dysfunction at the third month post-transplantation predicts outcomes in terms of survival in ECD kidney transplant recipients.

Material and Methods. We studied a cohort of 269 ECD kidney transplant recipients subdivided into 4 groups according to clinically relevant proteinuria (300 mg/d) and median creatinine (Cr; 1.7 mg/dL; IR, 1.4–2.1 mg/dL) at the third month post-transplantation: Group A (Cr <1.7 mg/dL and proteinuria <300 mg/24 h; n = 97), Group B (Cr <1.7 mg/dL and proteinuria ≥300 mg/24 h; n = 38), Group C (Cr ≥1.7 mg/dL and proteinuria <300 mg/24 h; n = 79), and Group D (Cr ≥1.7 mg/dL and proteinuria ≥300 mg/24 h; n = 55).

Results. Death-censored graft survival was significantly lower in Group D compared with the rest ($P < .007$). Multivariate Cox regression analysis using fixed covariates showed that the combination of low-grade proteinuria and a lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) as associated with graft failure (hazard rate [HR] 2.5, 95% confidence interval [CI], 1.09–5.97; $P = .03$).

Conclusions. The early association of low-grade proteinuria and allograft dysfunction represents an important risk factor for graft loss in ECD kidney transplant recipients. Strategies to optimize renal function could improve the outcome in this specific population.

SEVERAL factors are associated with graft survival in kidney transplant (KT) recipients [1]. Recent studies have detected a relationship between low-grade proteinuria and worse graft survival [2,3]. However, this has not been fully studied in expanded criteria donor (ECD) KT recipients. Over the last few years not only has there been a reduction in the number of optimal donors, there has also been an increase in older patients on the transplant waiting lists. This has resulted in an ever-increasing use of ECD to satisfy the demand of these older recipients [4]. We therefore decided to examine whether those grafts from ECD that had greater low-grade proteinuria and a worse kidney function 3 months after transplantation also had a worse prognosis. If so, then these 2 indicators could help predict at an early stage graft survival.

MATERIALS AND METHODS

This longitudinal cohort study involved 269 patients who received a deceased transplant from an ECD, as defined by the United Network for Organ Sharing (UNOS), between February 1999 and December 2011. The patients were subdivided into 4 groups according to

Supported in part by grants from the Instituto de Salud Carlos III co-funded by the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER; RD12/0021/0015; grant ICI14/00016) from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness; and by grant PI-0590/2012 (in part) from the Consejería de Salud del Gobierno de Andalucía.

*Address correspondence to Verónica López, Nephrology Department, Regional University Hospital of Malaga, 29010 Malaga, Spain. E-mail: verolopezjim@yahoo.es

© 2015 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

0041-1345/15
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.08.045>

Transplantation Proceedings, XX, 1–4 (2015)

1

clinically relevant proteinuria (300 mg/24 h) and the median creatinine (Cr; 1.7 mg/dL, interquartile range 1.4–2.1 mg/dL) at the third month post-transplantation: Group A (Cr <1.7 mg/dL and proteinuria <300 mg/24 h; n = 97), Group B (Cr <1.7 mg/dL and proteinuria ≥300 mg/24 h; n = 38), Group C (Cr ≥1.7 mg/dL and proteinuria <300 mg/24 h; n = 79), and Group D (Cr ≥1.7 mg/dL and proteinuria ≥300 mg/24 h; n = 55). Patients with proteinuria >1 g/d were excluded.

A biopsy of the allograft was performed before transplantation, and histology scores were assigned according to previous reports [5].

Statistical Analysis

Descriptive results are expressed as mean values ± standard deviation for continuous variables. Comparisons of continuous variables across the study groups were made using univariate analysis of variance. Categorical variables were compared using the chi-square test. Death-censored graft survival was calculated using the Kaplan-Meier method. Survival rates of the different groups were compared using the log-rank test. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were used to assess the crude and adjusted associations between the study groups and transplant outcomes. We examined several multivariate survival models using additional groups of fixed covariates to identify potential confounding.

RESULTS

Table 1 shows the pretransplantation and post-transplantation clinical characteristics of the patients in each of the 4 groups. The percentage of diabetic donors was greater in Groups B and C, which comprised those patients with worse proteinuria 3 months post-transplantation. Delayed graft function and acute rejection were lower in Group A and the use of induction treatment and tacrolimus were less usual in Group C.

Fig 1 shows the Kaplan-Meier estimates for death-censored graft failure according to study group. The patients with proteinuria >300 mg/24 h and Cr >1.7 mg/dL (Group D) at the third post-transplantation month had worse graft survival than the rest. Overall survival at 3 years was 97% for Group A, 86% for Groups B and C, and 73% for Group D (log-rank test, $P = .007$).

Table 2 shows the univariate and multivariate Cox regression analyses exploring independent risk factors, including the study groups, for death-censored graft failure. The risk of graft loss was significantly greater in Group D, whereas immunosuppressive therapy with tacrolimus was a protective factor for graft loss.

Table 1. Pretransplantation and Post-transplantation Clinical Characteristics in the 4 Groups

	Group A (n = 97)	Group B (n = 38)	Group C (n = 79)	Group D (n = 55)	P
Pretransplantation					
Donor characteristics					
Age (mean)	63 ± 6	62 ± 6	64 ± 6	64 ± 6	.3
Diabetes (%)	21	36	12	23	<.001
Hypertension (%)	55	50	64	50	.3
Histology (mean score)	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.5	2.7 ± 1.4	2.7 ± 1.4	.05
Cold ischemia (h)	15 ± 4	15 ± 4	15 ± 4	16 ± 4	.4
Gender (female/%)	37	36	53	52	.07
Recipient characteristics					
Age (y)	60 ± 10	58 ± 7	58 ± 9	59 ± 8	.4
Gender (female/%)	37	36	53	52	.07
BMI (kg/m ²)	25 ± 3	27 ± 4	27 ± 3	27 ± 3	.006
Time on hemodialysis (mo)	38 ± 30	31 ± 21	30 ± 23	31 ± 20	.1
Pretransplantation diabetes mellitus (%)	10	18	6	14	.2
Pretransplantation stroke (%)	9	8	13	7	.5
Maximum PRA (%)	4 ± 15	4 ± 13	5 ± 17	6 ± 18	.9
HLA mismatches	3.5 ± 1.0	3.8 ± 1.2	3.6 ± 0.9	3.5 ± 1.3	.5
Retransplantation (%)	12	4	4	6	.4
Post-transplantation					
Acute tubular necrosis (%)	35	42	57	48	.003
Acute rejection (%)	10	23	35	21	.001
Hypertension 3 rd mo (%)	76	86	69	82	.1
ACEI/ARA 3 rd mon (%)	65	72	55	66	.4
Dyslipidemia 3 rd mo (%)	52	72	46	42	.03
Post-transplantation CVD (%)	7	16	7	12	.3
Induction therapy (%)	85	100	77	94	.002
Use of cyclosporine (%)	0	0	5	3	.09
Use of tacrolimus (%)	97	81	78	83	.001
Use of MMF (%)	98	100	97	98	.7

Abbreviations: BMI, body mass index; PRA, panel-reactive antibody; ACEI/ARA, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonist; CVD, cardiovascular disease; MMF, mycophenolate mofetil.

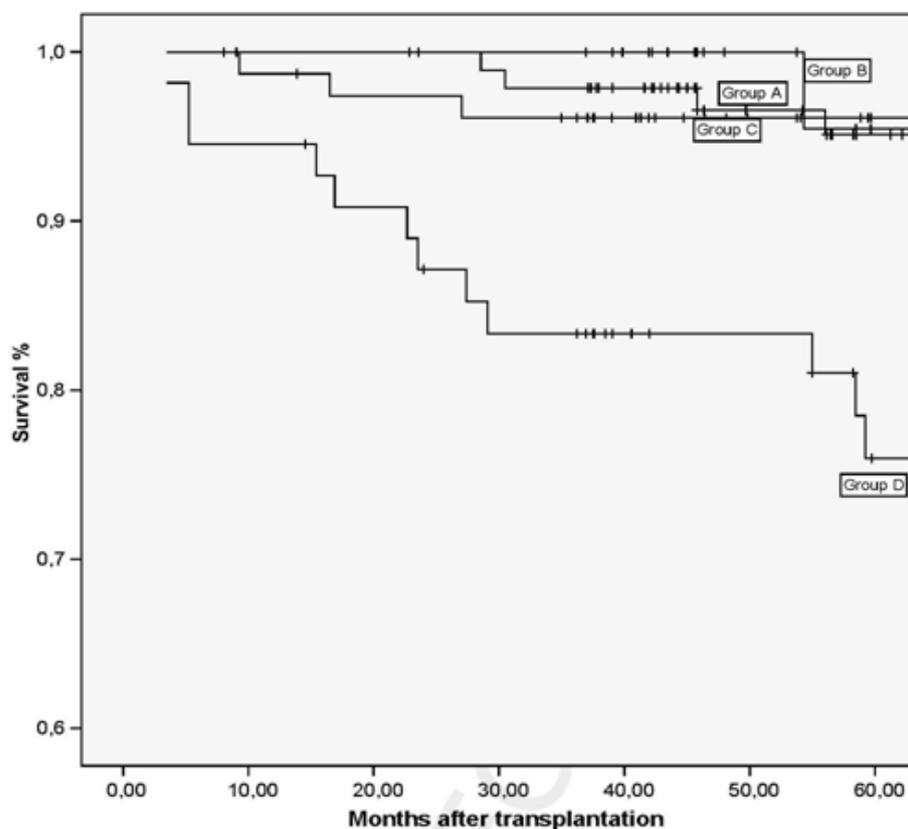


Fig 1. Overall Kaplan-Meier curves for death-censored graft failure according to study group (log-rank test: $P = .007$). Group A (Cr < 1.7 mg/dL and proteinuria < 300 mg/24 h), Group B (Cr < 1.7 mg/dL and proteinuria ≥ 300 mg/24 h), Group C (Cr ≥ 1.7 mg/dL and proteinuria < 300 mg/24 h), and Group D (Cr ≥ 1.7 mg/dL and proteinuria ≥ 300 mg/24 h).

Number at risk						
Group A	96	95	92	86	68	59
Group B	37	37	37	33	23	19
Group C	77	75	74	67	59	53
Group D	52	49	44	38	36	29

DISCUSSION

Multiple studies have compared graft survival in ECD recipients compared with recipients from standard criteria donors [6]. However, the risk factors [7], apart from donor age, which might influence graft survival in ECD recipients, are still not completely known.

Previous reports have demonstrated a relationship between low-grade proteinuria and worse graft survival [8]. However, this has not been fully studied in ECD kidney transplant recipients. In our study we found that the early combination of low-grade proteinuria and renal dysfunction (creatinine > 1.7 mg/dL) 3 months after transplantation was

Table 2. Risk Factors for Death-Censored Graft Failure*

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P</i>	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P</i>
Group A	Reference	–	Reference	–
Group B	0.38 (0.118–1.268)	.1	0.70 (0.177–2.763)	.6
Group C	0.66 (0.320–1.388)	.2	0.71 (0.279–1.823)	.4
Group D	3.40 (1.746–6.658)	$< .001$	2.55 (1.094–5.972)	.03
Donor age (y)	1.01 (0.971–1.051)	.6	0.80 (0.935–1.053)	.8
Pretransplantation cytotoxic Ab $> 25\%$	4.00 (1.445–11.09)	.008	4.45 (0.960–20.66)	.05
Cold ischemia time	0.93 (0.931–1.041)	.5	0.95 (0.884–1.030)	.2
Tacrolimus	0.57 (0.329–1.012)	.04	0.35 (0.161–0.779)	.01

Abbreviation: Ab, ■■■.

*Cox proportional-hazards model ($n = 269$ transplant and 74 death-censored graft failures).

an independent risk factor for graft loss in recipients of ECD kidneys, even after multiple adjustments for confounding variables including acute rejection.

Both low-grade proteinuria and impaired allograft function may operate through different mechanisms leading to increased graft loss. In particular, impaired renal function leads to hyperfiltration of remnant nephrons and progressive allograft injury by glomerular sclerosis and interstitial fibrosis. Likewise, proteinuria is a known risk factor for progressive chronic renal disease in both nontransplanted patients and KT recipients by different mechanisms, including direct mesangial and tubular toxicity [9]. In addition, proteinuria may induce both mesangial and tubular damage. Under this scenario, a more potent tacrolimus-based immunosuppression could improve outcomes in term of survival. Indeed, tacrolimus-based immunosuppression was related to better graft survival in our study. In other words, it is plausible that the deleterious effect on graft survival of the combination of low-grade proteinuria and allograft dysfunction could be ameliorated in the presence of tacrolimus. Further studies are required to confirm this view.

Our study has limitations. This is a single-center observational study in a cohort of white KT recipients. Thus, our findings should be confirmed in further prospective studies. We did not perform protocol biopsies to assess the relationship between the clinical findings and graft histology at 3 months post-transplantation. Evidence of early morphological lesions contributing to low levels of albuminuria or impaired graft function is scarce. Unfortunately, this useful diagnostic tool is not routinely performed by the majority of transplantation teams worldwide and this relationship is still undetermined.

In conclusion, our results indicate that the early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction constitutes a risk factor for graft failure in ECD KT

recipients. This study suggests the importance of implementing strategies to reduce low-grade proteinuria and optimize renal function to improve the results of transplantation in this particular population.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the renal transplantation team of Carlos Haya University Regional Hospital for their collaboration. The authors thank Ian Johnstone for his linguistic assistance in the preparation of the text.

REFERENCES

- [1] Traynor C, Jenkinson A, Williams Y, et al. Twenty-year survivors of kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:3289–95.
- [2] Hernández D, Pérez G, Marrero D, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation* 2012;93:297–303.
- [3] Cherukuri A, Tattersall J, Lewington A, et al. Resolution of low-grade proteinuria is associated with improved outcomes after renal transplantation. A retrospective longitudinal study. *Am J Transplant* 2015;15:741–53.
- [4] Delmonico FL, Burdick JF. Maximizing the success of transplantation with kidneys from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:411–3.
- [5] Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2591–8.
- [6] Mezzi JD, Pirsch JD, Fernandez LA, et al. Differential outcomes of expanded-criteria donor renal allografts according to recipient age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1163–71.
- [7] Fraser SM, Rajasundaram R, Aldouri A, et al. Acceptable outcome after kidney transplantation using “expanded criteria donor” grafts. *Transplantation* 2010;89:88–96.
- [8] Halimi JN, Laouad I, Buchler M, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2281–5.
- [9] Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;27:765–8.