

# Documentos de Consenso

La función renal  
postrasplante como  
marcador de supervivencia:  
análisis de la evidencia

**Editores especiales**

Manuel Arias Rodríguez  
José M. Campistol Planas







www.senefro.org

© 2015 Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

**Fotocopiar.** Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, diríjase a CEDRO [www.cedro.org]).

**Productos derivados.** Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Aparte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

**Almacenamiento o uso.** Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

**Derechos de autor.** El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

**Nota.** Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Nefrología (SEN) tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª planta  
08029 Barcelona (España)

Zurbano, 76, 4º Izq.  
28010 Madrid (España)

ISSN: 2013-7575

eISSN: 2014-1580

www.revistanefrologia.com

email: [revistanefrologia@elsevier.com](mailto:revistanefrologia@elsevier.com)

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Depósito legal: B 10542-2015

**Director:** Mariano Rodríguez Portillo

**Director Asociado:** Roberto Alcázar Arroyo

**Subdirectores:** Ángel Luis Martín de Francisco, Fernando García López, Víctor Lorenzo Sellares, Vicente Barrio Lucia

**Directores honorarios:** Luis Hernando Avendaño, David Kerr, Rafael Matesanz Acedos, Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

## COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

### Nefrología experimental

A. Ortiz\*  
J. Egido de los Ríos  
S. Lamas  
J.M. López Novoa  
D. Rodríguez Puyol  
J.M. Cruzado

### IRC-metabolismo Ca/P

E. Fernández\*  
J. Cannata Andía  
R. Pérez García  
M. Rodríguez  
J.V. Torregrosa

### Dialisis peritoneal

R. Selgas\*  
M. Pérez Fontán  
C. Remón  
M.E. Rivera Gorriñ  
G. del Peso

### Nefrología clínica

M. Praga\*  
J. Ara

J. Ballarín  
G. Fernández Juárez  
F. Rivera  
A. Segarra

### Hipertensión arterial

R. Marín\*  
L. Orte  
R. Santamaría  
A. Rodríguez Jornet

### Hemodiálisis

A. Martín Malo\*  
P. Aljama  
F. Maduell  
J.A. Herrero  
J.M. López Gómez  
J.L. Teruel

### Nefropatía diabética

F. de Alvaro\*  
J.L. Górriz  
A. Martínez Castela  
J.F. Navarro  
J.A. Sánchez Tornero  
R. Romero

### Nefropatía y riesgo vascular

J. Díez\*  
A. Cases  
J. Luño

### Trasplante renal

J. Pascual\*  
M. Arias  
J.M. Campistol  
J.M. Grinyó  
M.A. Gentil  
A. Torres

### Nefropatías hereditarias

R. Torra\*  
J.C. Rodríguez Pérez  
E. Coto  
V. García Nieto

### Calidad en Nefrología

M.D. Arenas  
E. Parra Moncasi  
P. Rebollo  
F. Ortega

### Nefrología pediátrica

N. Gallego  
A.M. Sánchez Moreno  
R. Vilalta

### Enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco\*  
A. Otero  
E. González Parra  
I. Martínez  
J. Portolés Pérez

### Fracaso renal agudo

F. Liaño\*  
F.J. Gainza  
J. Lavilla  
E. Poch

### Nefropatología

J. Blanco\*  
I.M. García  
E. Vázquez Martul  
A. Barat Cascante

\* Coordinadores de área temática.

## COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso  
J. Arrieta  
F.J. Borrego  
D. del Castillo  
P. Gallar  
M.A. Frutos  
A. Mazuecos  
A. Oliet  
L. Pallardo  
J.J. Plaza  
J. Teixidó  
J. Alsina  
J. Bustamante  
P. García Cosmes

M.T. González  
L. Jiménez del Cerro  
J. Lloveras  
B. Miranda  
J. Olivares  
A. Serra  
F.A. Valdés  
F. Anaya  
A. Barrientos  
P. Errasti  
F. García Martín  
M. González Molina  
B. Maceira  
J. Mora

A. Pérez García  
L. Sánchez Sicilia  
J. Aranzábal  
G. Barril  
F. Caravaca  
C. de Felipe  
S. García de Vinuesa  
A. Gonzalo  
R. Lauzurica  
J.F. Macías  
E. Martín Escobar  
J.M. Morales  
R. Peces  
J.M. Tabernero

G. de Arriba  
C. Bernis  
F. Coronel  
E. Fernández Giráldez  
F.J. Gómez Campderá  
P. Gómez Fernández  
E. Huarte  
R. Marcén  
J. Montenegro  
A. Palma  
L. Piera  
A. Tejedor

## COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

E. Burdmann (Brasil)  
B. Canaud (Francia)  
J. Chapman (Australia)  
R. Coppo (Italia)  
R. Correa-Rotter (México)  
F. Cosío (EE. UU.)  
G. Eknoyan (EE. UU.)

A. Felsenfeld (EE. UU.)  
J.M. Fernández Cean (Uruguay)  
J. Frazao (Portugal)  
M. Ketteler (Alemania)  
Levin, Adeera (Canadá)  
Li, Phillip K.T. (Hong Kong, China)

L. Macdougall (Gran Bretaña)  
P. Massari (Argentina)  
S. Mezzano (Chile)  
B. Rodríguez Iturbe (Venezuela)  
C. Ronco (Italia)  
J. Silver (Israel)

P. Stevinkel (Suecia)  
A. Wiecek (Polonia)  
C. Zoccali (Italia)



## La función renal postrasplante como marcador de supervivencia: análisis de la evidencia

**Editores especiales:** Manuel Arias Rodríguez, José M. Campistol Planas

### INTRODUCCIÓN

- 1 • **La función renal postrasplante como marcador de supervivencia: análisis de la evidencia**  
Manuel Arias, Josep María Campistol

### REVISIONES

- 3 • **Medida de la función renal: validez de las fórmulas de estimación del filtrado glomerular en el trasplante renal**  
Emilio Rodrigo, Mara Serrano, Zoila Albines, Manuel Arias
- 11 • **Biopsia del implante renal: ¿tiene valor pronóstico?**  
Raimundo García del Moral Garrido, Raimundo García del Moral Martín, Juan Bravo Soto, Mercedes Caba Molina, César García López, Rosa Ríos Pelegrina, Mercedes Gómez Morales
- 25 • **Supervivencia del injerto a largo plazo: métodos estadísticos de medida**  
Víctor Abraira
- 37 • **Marcadores de supervivencia pretrasplante del donante y del receptor**  
Enrique Luna
- 68 • **Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo**  
Isabel Beneyto, Ángel Alonso-Melgar, Frederic Cofán, Pedro Errasti, Julia Fijo, Álex Gutiérrez-Dalmau, Luisa Jimeno, María López-Oliva, Anna Manonelles, María José Pérez-Sáez, Natalia Polanco, Elena Román, Rafael Romero, Rosa Sánchez-Hernández, Nuria Serra
- 74 • **Inmunosupresión y función renal a largo plazo. ¿Hay evidencias?**  
Josep F. Crespo, Juan J. Amenábar, Gema Ariceta, Carmen Bernis, Natividad Calvo, Laura Cañas, Patricia Delgado, Roberto Gallego, Francesc Moreso, Manuel A. Rodríguez, M.L. Suárez



# La función renal postrasplante como marcador de supervivencia: análisis de la evidencia

Manuel Arias<sup>1</sup>, Josep María Campistol<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):1-2

La supervivencia del trasplante renal se encuentra actualmente en el rango de 90 a 95% al primer año, 80% a 5 años y 50% a los 10-11 años en el caso de donantes de cadáver. Los resultados son aún mejores para los riñones de donantes vivos, alcanzando alrededor del 100% al año, 90% a los 5 años y el 50% a los 17 a 18 años, por lo menos cuando se utilizan donantes genéticamente relacionados. También se obtienen excelentes tasas de supervivencia en los donantes vivos no relacionados, como cónyuges, lo que indica que la calidad del injerto renal y el tiempo de isquemia fría son factores importantes en la duración del trasplante.

Por el contrario, emerge progresivamente el problema del daño mediado por anticuerpos, que se asocia con una reducción de la supervivencia en pacientes con anticuerpos específicos del donante o en pacientes que reciben un injerto de un donante con el grupo sanguíneo ABO incompatible o inmunosupresión insuficiente.

Los resultados a largo plazo han mejorado con el tiempo, y las vidas medias de injertos y pacientes han aumentado significativamente desde la década de los ochenta, aunque el ritmo de mejora se está desacelerando.

Para seguir progresando, es preciso conocer y anticiparse a las causas de pérdidas del injerto, por lo que se buscan con insistencia predictores clínicos de supervivencia a largo plazo.

Algunos de estos predictores están relacionados con las características del receptor, incluyendo el tiempo en diálisis, la etiología de la nefropatía de base, anticuerpos anti-HLA pretrasplante, edad y otros.

En cuanto al donante, la edad, la causa de muerte, la hipertensión, la diabetes y el índice de masa corporal están significativamente y de forma independiente, asociados con una peor supervivencia del injerto.

Pero el factor predictor clínico más seguro, como resultado final de muchos de los anteriores, es la función renal inicial y en las primeras etapas postrasplante.

En un reciente estudio americano *US Renal Data System* (USRDS) de los receptores de trasplante renal de 1995 a 2004, se diseñó un modelo para predecir la supervivencia del injerto a largo plazo que fue validado en la cohorte del ensayo clínico *BENEFIT*, confirmando en el estudio de regresión la potencia de la función renal precoz como marcador pronóstico de la supervivencia a largo plazo del trasplante renal.

En la edición de *Prometeo* que editamos ahora nos hemos planteado la revisión en profundidad de la función renal como predictor de supervivencia del trasplante renal analizando, como siempre en este grupo, la evidencia científica existente. Para ello, y siguiendo el esquema habitual, se contó con la presencia de expertos que pusieron al día aspectos claves para analizar el tema. Así, el Dr. Emilio Rodrigo actualizó la validez de las fórmulas de estimación del filtrado glomerular en el trasplante renal, el Dr. Raimundo García del Moral el valor pronóstico de la biopsia del implante y el Dr. Víctor Abraira realizó un análisis crítico de los métodos de medida de la supervivencia.

---

**Correspondencia:** M. Campistol

Servicio de Nefrología.  
Hospital Clínic, Barcelona.  
JMCAMPIS@clinic.ub.es

# Introducción

---

Los grupos de trabajo se centraron en los «Marcadores de supervivencia pretrasplante del donante y del receptor», coordinados por el Dr. Enrique Luna, la «Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo» dirigidos por la Dra. Isabel Beneyto y, por último, el Dr. J. Crespo se encargó del grupo que se ocupó de analizar la evidencia existente en el tópico: «Inmunosupresión y función renal a largo plazo. ¿Hay evidencias?»

Esta publicación comprende estos apartados en su totalidad y, como los anteriores, esperamos sea una referencia útil para la mejora de la atención a los pacientes trasplantados renales.

# Medida de la función renal: validez de las fórmulas de estimación del filtrado glomerular en el trasplante renal

Emilio Rodrigo, Mara Serrano, Zoila Albines, Manuel Arias

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):3-10

## INTRODUCCIÓN

De entre las diversas funciones excretoras, metabólicas y endocrinas que realiza el riñón se acepta de forma global que el filtrado glomerular (FG) es el mejor índice de la función renal<sup>1</sup>. Por una parte, el FG se reduce cuando hay un daño estructural grave y, por otra, el resto de las funciones renales disminuye en paralelo con el FG. Además, el grado de disfunción renal medida por FG se relaciona con la morbilidad en la población general<sup>1</sup>. De forma similar, en los pacientes trasplantados renales el FG es el factor más intensamente relacionado con la pérdida del injerto renal y un factor de riesgo independiente de episodios cardiovasculares y de mortalidad, y se utiliza de forma creciente como un *end-point* en diversos ensayos clínicos<sup>2-5</sup>. Desde principios de la década de 2000, distintas guías recomiendan usar las ecuaciones que estiman el FG como el mejor método para conocer la función renal y esta recomendación se amplía a los pacientes con trasplante renal<sup>1,6</sup>. Las guías KDIGO del trasplante renal recomiendan estimar el FG cuando se mida la creatinina usando alguna de las fórmulas validadas para adultos<sup>7</sup>. En estas guías no se recomendaba ninguna ecuación en concreto para ser utilizada en los adultos trasplantados<sup>7</sup>. Tras la publicación de dichas guías, la mejoría en las técnicas de calibración de la creatinina y de la cistatina C y el desarrollo de nuevas ecuaciones derivadas de ambas han incrementado el interés en conocer cuál es la mejor ecuación para estimar el FG en el trasplante renal, habiéndose publicado gran número de artículos.

Indudablemente, el mejor método para conocer el auténtico FG en los trasplantados renales continúa siendo el *gold standard* del aclaramiento renal de inulina o los diversos métodos que utilizan otros agentes exógenos, como iothalamato o iohexol, para calcular el aclaramiento y que han demostrado ser suficientemente precisos para sustituir al aclaramiento de inulina<sup>8</sup>. Aunque estos agentes exógenos puedan ser útiles en la práctica clínica en los centros en los que se puedan llevar a cabo, las propias guías KDIGO del trasplante no recomiendan su uso habitual por su coste, el consumo de tiempo, la incomodidad para el paciente y la falta de disponibilidad en todos los centros<sup>7</sup>. Por otro lado, en el día a día todos seguimos utilizando la creatinina plasmática para el seguimiento de los pacientes trasplantados. La creatinina permite estimar si la función renal se está deteriorando de forma aguda, y es el único parámetro que cambia en las ecuaciones de forma significativa<sup>7</sup>. Las últimas guías KDIGO 2013 recomiendan usar tanto la creatinina plasmática como alguna ecuación que estime el FG en la valoración inicial de los pacientes (recomendación 1.4.3.1) utilizando una ecuación para estimar el FG y no confiando de forma aislada en el valor de la creatinina plasmática (recomendación 1.4.3.3)<sup>1</sup>. En la práctica clínica, el cálculo intuitivo de la función renal a partir de la creatinina plasmática aislada implica tener en cuenta variables complejas (p. ej., la relación inversa de la creatinina con el FG o los factores que influyen en la creatinina y no en la función renal, como la masa muscular y la secreción tubular), que imposibilitan una estimación fiable<sup>1</sup>. En un estudio británico en que los médicos estimaban el FG a partir de la creatinina y las variables antropométricas en 128 pacientes, el valor obtenido sobrestimaba el FG en 22 ml/min, con una precisión al 30% de tan solo el

**Correspondencia:** Emilio Rodrigo

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

[nefrce@humv.es](mailto:nefrce@humv.es)

50%, mientras que con ecuaciones se puede obtener una precisión por encima del 80%<sup>9,10</sup>. Por último, el aclaramiento de creatinina con recogida de orina sobrestima el FG debido a la secreción tubular y, además, es muy poco preciso, por lo que no se recomienda su utilización para conocer el FG<sup>8</sup>.

Dentro de las guías KDIGO 2013 se recomienda tener en cuenta en qué contexto clínico las ecuaciones que estiman el FG a partir de la creatinina son menos precisas (recomendación 1.4.3.3), y el trasplante es una de estas posibles situaciones<sup>1</sup>. Todas las ecuaciones establecen una relación entre un marcador endógeno y el FG. Esta relación está influida por las características de la población en que se desarrolló dicha ecuación. En el trasplante renal hay una reducción en la masa muscular con respecto del peso total debido a los esteroides y a distintos episodios catabólicos como las infecciones, el estado inflamatorio crónico, los episodios de rechazo agudo y el tratamiento sustitutivo renal previo; además, estos efectos varían en el tiempo, por lo que la masa muscular puede variar dependiendo de la fase del trasplante en que estemos. También el uso de fármacos como el cotrimoxazol, que bloquean la secreción de creatinina, llevan a que se infraestime el FG<sup>11,12</sup>. En este sentido, las ecuaciones que estiman el FG no se deben aplicar al trasplante sin conocer sus posibles limitaciones y sin una validación específica en este grupo de pacientes. A continuación se revisará la experiencia publicada con ecuaciones derivadas de la creatinina y de la cistatina C en población trasplantada, no solo comparándolas con el FG calculado con un marcador exógeno sino también con su capacidad para predecir la mortalidad o la pérdida del injerto.

## ECUACIONES DERIVADAS DE LA CREATININA

Aunque se han desarrollado gran número de ecuaciones, las más utilizadas en el trasplante renal han sido la de Cockcroft-Gault, la de Nankivell y las derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Tradicionalmente, la ecuación más frecuentemente usada era la de Cockcroft-Gault, desarrollada para predecir el aclaramiento de creatinina, no el FG, en 236 varones con insuficiencia renal crónica<sup>13</sup>. En 1995, Nankivell et al

publicaron diversas formulas específicamente desarrolladas en 146 trasplantados renales para estimar el FG, que se utilizaron incluso en algunos ensayos clínicos de trasplante renal<sup>12,14</sup>. A partir de 1999 se publicaron diversas ecuaciones desarrolladas en 1.628 pacientes incluidos en el estudio MDRD<sup>15,16</sup>. Aunque estas ecuaciones se validaron en distintos grupos de pacientes, no hay un consenso establecido sobre qué ecuación se debe usar para estimar el FG en los trasplantados renales<sup>11,17</sup>. A pesar de haberse desarrollado específicamente en trasplantados renales, la ecuación de Nankivell tenía peor precisión y más sesgo que las ecuaciones de Cockcroft y MDRD y, en general, las ecuaciones MDRD se comportaban mejor que la de Cockcroft en la mayoría de los estudios<sup>11,18,19</sup>. En 2008, White et al publicaron una revisión sistemática que incluyó 23 estudios en que se analizaba el comportamiento de estas ecuaciones con respecto a una medida ideal del FG. La heterogeneidad de los estudios hizo imposible concluir cuál era la mejor ecuación en los trasplantados renales, aunque la mayor precisión al 30% se obtuvo con la ecuación MDRD con 4 variables (76%), con respecto a la de Cockcroft (73%) y la de Nankivell (68%). De forma llamativa, las ecuaciones del estudio MDRD siempre eran menos precisas en los trasplantados que en otros pacientes con enfermedad renal crónica, quizá en relación con las características ya mencionadas de la población trasplantada<sup>20</sup>.

A pesar de estos inconvenientes, las ecuaciones de Cockcroft y MDRD se han utilizado para la estadificación de los trasplantados renales y se ha demostrado una buena correlación con la morbilidad asociada, por ejemplo, con el grado de anemia, con el metabolismo fosfocálcico, la acidosis metabólica y la presión arterial<sup>21,22</sup>. También se han utilizado para predecir el riesgo de mortalidad y de pérdida de función del injerto renal, y se ha observado una capacidad moderada para predecirlas, sin poder concretar qué ecuación era más adecuada<sup>23</sup>. Por último, a pesar de la dificultad inherente al estudio de la evolución de la función renal en los trasplantados<sup>24</sup>, investigadores de la Clínica Mayo compararon el cambio en el FG con iothalamato con respecto a distintas ecuaciones. Mientras que la función renal declinaba con una velocidad de  $-1,06 \pm 5,29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con iothalamato, el FG estimado con MDRD parecía incluso mejorar ( $+1,43 \pm 4,52$  ml/

min/1,73 m<sup>2</sup>) a lo largo de 3 años. Las distintas ecuaciones estudiadas infraestimaban el deterioro real de la función renal de los trasplantados<sup>25</sup>.

Con los sucesivos estudios se llegó a la conclusión de que las diferencias en la calibración de la determinación de la creatinina entre los diferentes laboratorios contribuían a aumentar la heterogeneidad de los resultados. Esta calibración se refiere a la estandarización sistemática de la prueba con respecto del material de referencia. La falta de calibración llegaba a producir diferencias medias de 0,23 mg/dl con la misma muestra en 2 laboratorios con técnicas de determinación de creatinina distintas y limitaba la posibilidad de comparar estudios realizados con métodos de determinación de creatinina distintos<sup>26</sup>. Estos problemas de calibración se han solucionado al desarrollarse un método de determinación de creatinina con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS)<sup>27</sup>. La ecuación del estudio MDRD se reformuló en 2006 para ser utilizada con un método de medida de la creatinina trazable para IDMS (tabla 1), y se demostró que mejoraba su capacidad de estimar el FG<sup>28,29</sup>. Para llegar a un consenso sobre cuál es la mejor ecuación que hay que usar en los trasplantados renales se deben incluir exclusivamente estudios en que para medir la creatinina se haya usado un método trazable para IDMS y ecuaciones desarrolladas con esta metodología,

lo que excluye las ecuaciones de Cockcroft y Nankivell, entre otras.

Una de las limitaciones observadas de la ecuación MDRD fue que infraestimaba el FG de forma sistemática en los pacientes con FG elevado, por encima de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lo que llevaba a sobrestimar la prevalencia de enfermedad renal crónica < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Esto se debe a que la ecuación se había desarrollado en pacientes con enfermedad renal crónica, en los que la relación entre la creatinina y el FG es distinta que en la población sana<sup>30</sup>. Para corregir este error, el consorcio CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) propuso en 2009 una nueva ecuación, con las mismas 4 variables (tabla 1), utilizando datos de 8.254 personas con y sin enfermedad renal crónica. Esta ecuación mejoraba la estimación del FG, especialmente en los valores altos<sup>31</sup>. Una revisión sistemática posterior que incluía 12 estudios demostró que en la mayoría de estudios la ecuación CKD-EPI estimaba el FG mejor que la MDRD, especialmente en los valores altos de FG<sup>32</sup>. Como curiosidad, la ecuación CKD-EPI tenía menos sesgo (-1,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y mejor precisión (precisión al [P30%] del 91,8%) que la MDRD (sesgo -9,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; P30% del 84,1%) antes de la donación de vivo que tras la misma por la disminución del FG (CKD-EPI P30% del 67,6%; MDRD P30% del 83,3%)<sup>33</sup>. A pesar de ello, en la población general la

**Tabla 1.** Ecuaciones derivadas de la creatinina y de la cistatina C desarrolladas con métodos de referencia estandarizados

- MDRD = 175 × creatinina<sup>-1,154</sup> × edad<sup>-0,203</sup> × (0,742 si mujer) × (1,212 si negro)
- 2009 CKD-EPI creatinina = 141 × (valor mínimo entre creatinina/k o 1)<sup>a</sup> × (valor máximo entre creatinina/k o 1)<sup>-1,209</sup> × 0,993<sup>edad</sup> × (1,018 si mujer) × (1,159 si negro); siendo k 0,7 para mujeres y 0,9 para varones y a -0,329 para mujeres y -0,411 para varones
- 2012 CKD-EPI cistatina = 133 × (valor mínimo entre cistatina/0,8 o 1)<sup>-0,499</sup> × (valor máximo entre cistatina/0,8 o 1)<sup>-1,328</sup> × 0,996<sup>edad</sup> × (0,932 si mujer)
- 2012 CKD-EPI creatinina - cistatina = 135 × (valor mínimo entre creatinina/k o 1)<sup>a</sup> × (valor máximo entre creatinina/k o 1)<sup>-0,601</sup> × (valor mínimo entre cistatina/0,8 o 1)<sup>-0,375</sup> × (valor máximo entre cistatina/0,8 o 1)<sup>-0,711</sup> × 0,995<sup>edad</sup> × (0,969 si mujer) × (1,08 si negro); siendo k 0,7 para mujeres y 0,9 para varones, y a -0,248 para mujeres y -0,207 para varones
- eGFR-Grubb = 130 × cistatina C<sup>-1,069</sup> × edad<sup>-0,117</sup> - 7

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

Filtrado glomerular estimado en ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Creatinina en mg/dl.

Cistatina en mg/l.

ecuación CKD-EPI ofrece la ventaja de que permite reclasificar en torno a un 20% de sujetos en una categoría mejor del FG y que esa mejoría se acompaña de una menor tasa de mortalidad global, mortalidad cardiovascular y riesgo de insuficiencia renal crónica terminal<sup>34,35</sup>. El único grupo de pacientes en que la ecuación CKD-EPI infraestima el FG es en los pacientes mayores de 80 años, en los que aumenta el porcentaje de enfermedad renal crónica, sin mejorar la predicción del riesgo<sup>36</sup>.

### MDRD FRENTE A CKD-EPI EN EL TRASPLANTE RENAL

Varios estudios han comparado el FG estimado con las ecuaciones MDRD y CKD-EPI con un método estandarizado de medida del FG en la población trasplantada renal

(tabla 2)<sup>37-45</sup>. De estos estudios se pueden extraer las siguientes conclusiones: primera, en la mayoría de los artículos publicados las ecuaciones se comportan peor en la población trasplantada que en otros grupos, con una P30% < 80%; segunda, las ecuaciones CKD-EPI y MDRD estiman mejor el FG que el resto de las ecuaciones<sup>41,45</sup>; tercera, aunque hay gran heterogeneidad en los hallazgos de los distintos estudios, en 6 de los estudios la ecuación MDRD es más eficaz que la CKD-EPI para estimar el FG real, y cuarta, la ecuación CKD-EPI se comporta mejor en los pacientes con FG elevados y la MDRD en los que tienen FG bajos<sup>45</sup>. Hasta el momento parece recomendable utilizar cualquiera de estas 2 ecuaciones para estimar el FG en los trasplantados renales, conociendo que son menos precisas que en la población general y sus limitaciones. Hasta el momento, decidirse por una de ellas es más tema de consenso que de evidencia científica.

**Tabla 2.** Características de los estudios y comparación entre las ecuaciones MDRD y CKD-EPI de creatinina en trasplantados renales

Autor, año	Número	FG medio (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Método	Sesgo (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	
				MDRD	P30% (%) MDRD CKD-EPI
Stevens et al, 2010 <sup>37</sup>	1.134	68 ± 36	lothalamato	4,8 1,5	– –
Kukla et al, 2010 <sup>38</sup>	107	56 ± 17	lothalamato	8,2 13,3	72 59
White et al, 2010 <sup>39</sup>	207	58 ± 22	<sup>99m</sup> Tc-DTPA	–8,0 –4,5	79 84
Murata et al, 2011 <sup>40</sup>	1.375	52 ± 20	lothalamato	–1,9 1,6	80 78
Buron et al, 2011 <sup>41</sup>	1.249	54 ± 18	Inulin	–0,5 3,9	85 81
Pöge et al, 2011 <sup>42</sup>	170	40	<sup>99m</sup> Tc-DTPA	4,5 8,1	72 64
Masson et al, 2013 <sup>43</sup>	825	50 ± 17	<sup>51</sup> Cr-EDTA o inulin	2 6	80 74
El-Minshawy y El-Bassuoni, 2013 <sup>44</sup>	158	44 ± 21	<sup>99m</sup> Tc-DTPA	–3 –2	65 62
Shaffi et al, 2014 <sup>45</sup>	1.905	55 ± 23	lothalamato o iohexol	4 0,4	79 79

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; P30%: precisión al 30%.

## ECUACIONES DERIVADAS DE CISTATINA C FRENTE A ECUACIONES DERIVADAS DE LA CREATININA EN EL TRASPLANTE RENAL

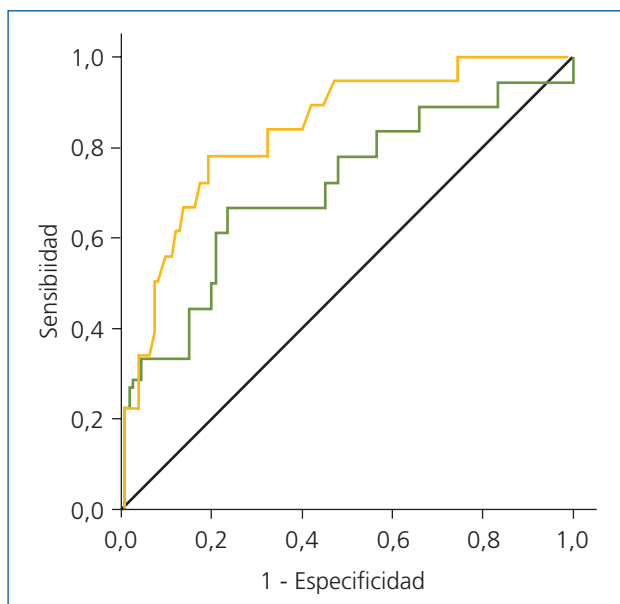
La cistatina C se produce de forma estable por la mayoría de las células nucleadas, se filtra de forma libre por el glomérulo y se reabsorbe y degrada de forma completa por las células del túbulo proximal. Así, la cistatina sérica refleja casi exclusivamente la función renal, a diferencia de la creatinina, y no depende de la edad ni de la masa muscular o la raza. La investigación clínica, sin embargo, ha revelado que los valores séricos de cistatina C se pueden alterar en algunas situaciones como el embarazo, la disfunción tiroidea, el consumo de tabaco, la diabetes, la proteinuria y el uso de corticoides a dosis altas<sup>11,46</sup>. Específicamente, en el trasplante renal se ha reconocido que por cada 10% de elevación del índice de masa corporal, la cistatina se eleva ligeramente un 2,3% y que los valores de cistatina C en mujeres eran un 9% menores, mientras que la edad, la raza, la proteinuria o el tratamiento inmunosupresor no alteraban los valores de cistatina C<sup>46</sup>. Por todo ello, la cistatina C se asocia mejor con el FG que la creatinina<sup>47</sup> y es un mejor marcador de riesgo de muerte, de episodios cardiovasculares y de enfermedad renal crónica terminal<sup>48,49</sup>, pero su coste y falta de disponibilidad en muchos laboratorios hace que no se recomiende su uso de forma generalizada. Recientemente, las guías KDIGO 2013 sugieren que se puede determinar la cistatina C en adultos con un FG estimado por creatinina entre 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin otros marcadores de daño renal, para confirmar la enfermedad renal crónica (recomendación 1.4.3.5)<sup>1</sup>. Ya que el trasplante renal ya define una situación de enfermedad renal crónica «per se», sin depender de otros marcadores, esta recomendación no se ha ampliado a la población trasplantada hasta que no se aporten más evidencias<sup>7</sup>.

De forma similar a la creatinina, se han desarrollado diversas ecuaciones para estimar el FG utilizando la cistatina C, una de ellas elaborada en trasplantados renales<sup>11,50</sup>. Una ventaja de la mayoría de estas ecuaciones es que la única variable que incluían era la cistatina, sin precisar datos antropométricos<sup>11</sup>. Diez estudios publicados hasta 2011 que analizaban el comportamiento de estas ecuaciones comparadas con FG medido en trasplantados renales se agruparon en una revisión sistemática en la que se observó

que, en general, tenían un menor sesgo y una precisión mejor que las ecuaciones derivadas de la creatinina. La más precisa fue la ecuación de Le Bricon (P30% del 85%), diseñada en trasplantados renales<sup>51</sup>.

La heterogeneidad en los resultados de los estudios revisados en esta revisión sistemática se atribuyó parcialmente, como con la creatinina, a las diferencias en la calibración de la determinación de la cistatina C, que producían diferencias de FG entre 6 y 9 ml/min<sup>51</sup>. Se dispone ya de un material de referencia (ERM-DA47/IFCC), que permite la calibración entre los distintos ensayos de medida y los distintos laboratorios y que ha disminuido el coeficiente de variación intraensayo del 9,7 al 2,8%<sup>52,53</sup>. Hasta ahora, solo se han desarrollado 3 ecuaciones derivadas de la cistatina C para utilizarse con una determinación de cistatina C adecuadamente estandarizada (tabla 1)<sup>53,54</sup>. Las ecuaciones del estudio CKD-EPI que incluyen cistatina C se han analizado en 670 trasplantados renales, y presentan menos sesgo y mayor precisión respecto del FG medido por aclaramiento de inulina (CKD-EPIcreatinina: sesgo +4,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, P30% del 75%; CKD-EPIcistatina: sesgo -2,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, P30% del 81%; CKD-EPIcreatinina-cistatina: sesgo -0,54 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, P30% del 86%). La ecuación que combina creatinina y cistatina C era más precisa porque compensa la sobrestimación del FG de la ecuación de la creatinina con la infraestimación por la de cistatina C, lo que reduce el sesgo<sup>55</sup>. La nueva ecuación de la cistatina recientemente publicada no se ha validado en trasplantados renales<sup>53</sup>.

En la población general, el FG estimado con las ecuaciones CKD-EPI que incluyen cistatina predice mejor el curso clínico que con las derivadas de la creatinina<sup>56</sup>. La posible mejoría en la predicción del riesgo que ofrece la cistatina C sería del máximo interés en el trasplante renal. En un estudio de 127 trasplantados renales realizado en nuestro centro se observó que una de las ecuaciones que estiman el FG a partir de la cistatina C al primer año predicía mejor la pérdida del injerto (figura 1), excluyendo la muerte, que la ecuación MDRD (AUC-ROC: 0,838 frente a 0,711;  $p < 0,05$ )<sup>57</sup>. Son necesarios más estudios para confirmar las ventajas de las ecuaciones que incluyen la cistatina para mejorar el conocimiento del pronóstico de los trasplantados renales.



**Figura 1.** Curva ROC de predicción de pérdida del injerto renal excluyendo muerte entre la ecuación de Hoek derivada de la cistatina C (línea amarilla; AUC-ROC: 0,838) y la ecuación MDRD (línea verde; AUC-ROC: 0,711).

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

## CONCLUSIONES

Según las recomendaciones KDIGO 2013, no se debe utilizar de forma aislada la creatinina para estimar el FG. Aunque no hay duda de que la mejor manera de medir el FG es recurrir a uno de los métodos que usan agentes exógenos, en muchos centros no se dispone de estos y son técnicas engorrosas que consumen tiempo y recursos, lo que impide su uso en el seguimiento cercano de los pacientes. En el trasplante renal se recomienda usar una ecuación derivada de la creatinina, ya sea CKD-EPI o MDRD, para estimar el FG. La ecuación CKD-EPI es más precisa en los filtrados altos y la MDRD en los bajos. Elegir entre una u otra debe ser un tema decidido por consenso de las sociedades científicas. El nefrólogo debe conocer las limitaciones inherentes a las ecuaciones, para aplicarlas correctamente. Aunque hay datos que sugieren que las ecuaciones derivadas de la cistatina C mejoran la capacidad de predecir la morbilidad en la población general, esto no se ha demostrado en los trasplantados renales.

## Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2013;3:1-150.
2. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA; Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:466-75.
3. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant.* 2012;12:2437-45.
4. Lorenz EC, El-Zoghby ZM, Amer H, Dean PG, Hathcock MA, Kremers WK, et al. Kidney allograft function and histology in recipients dying with a functioning graft. *Am J Transplant.* 2014;14:1612-8.
5. Ibrahim A, Garg AX, Knoll GA, Akbari A, White CA. Kidney function endpoints in kidney transplant trials: a struggle for power. *Am J Transplant.* 2013;13:707-13.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 Suppl 1:S1-66.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-157.
8. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al; SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:411-24.
9. Smith SA. Estimation of glomerular filtration rate from the serum creatinine concentration. *Postgrad Med J.* 1988;64:204-8.
10. Hallan SI, Gansevoort RT. Moderator's view: estimating glomerular filtration rate – the past, present and future. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1404-6.
11. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Castañeda O, Arias M. Estimation of renal function in adult kidney transplant recipients by equations. *Transplant Rev.* 2007;21:1-16.
12. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RDM, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. 1995;59:1683-9.

13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
14. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001;72:777-86.
15. 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. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
16. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:155.
17. Bedros F, Kasiske BL. Estimating GFR from serum creatinine in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:666.
18. Bosma RJ, Doorenbos CRC, Stegeman CA, Van der Heide JJ, Navis G. Predictive performance of renal function equations in renal transplant recipients: an analysis of patient factors in bias. *Am J Transplant*. 2005;5:2193-203.
19. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Piñera C, Heras M, De Francisco AL, et al. Assessment of glomerular filtration rate in transplant recipients with severe renal insufficiency by Nankivell, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. *Transplant Proc*. 2003;35:1671-2.
20. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:1005-15.
21. Marcén R, Del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009;87:1340-6.
22. Costa de Oliveira C, Mota MU, Mota RS, Nóbrega JO, Melo DS, Vieira AS, et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23:628-36.
23. He X, Moore J, Shabir S, Little MA, Cockwell P, Ball S, et al. Comparison of the predictive performance of eGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:384-92.
24. Ferro CJ, Hodson J, Moore J, McClure M, Tomson CR, Nightingale P, et al. Bayesian analysis of glomerular filtration rate trajectories in kidney transplant recipients: a pilot study. *Transplantation*. 2015;99:533-9.
25. Gera M, Slezak JM, Rule AD, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG. Assessment of changes in kidney allograft function using creatinine-based estimates of glomerular filtration rate. *Am J Transplant*. 2007;7:880-7.
26. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:920-9.
27. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52:5-18.
28. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.
29. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:21-35.
30. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004;141:929-37.
31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
32. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. *Ann Intern Med*. 2012;156:785-95.
33. Chung BH, Yu JH, Cho HJ, Kim JI, Moon IS, Park CW, et al. Comparison of estimating equations for the prediction of glomerular filtration rate in kidney donors before and after kidney donation. *PLoS One*. 2013;8:e60720.
34. Stevens LA, Li S, Kurella-Tamura MK, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connell AT, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the kidney early evaluation program KEEP. *Am J Kidney Dis*. 2011;57 Suppl 2:S9-16.
35. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and

- the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941-51.
36. Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE, Poggio ED, Arrigain S, Saupe W, et al. Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:497-504.
  37. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the Modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-95.
  38. Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E, Kasiske B, Mauer M, Matas A, et al. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1653-61.
  39. White CA, Akbari A, Doucette, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Is the new Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem*. 2010;56:474-7.
  40. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1963-72.
  41. Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation*. 2011;92:1005-11.
  42. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4104-8.
  43. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsnik F, Peraldi MN, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:1211-7.
  44. El-Minshawy O, El-Bassuoni E. Validity of current equations to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013;45:2165-70.
  45. Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC, et al. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:1007-18.
  46. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Ramsay T, Hussain N, et al. Effect of clinical variables and immunosuppression on serum cystatin C and beta-trace protein in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:922-30.
  47. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221-6.
  48. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-60.
  49. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011;305:1545-52.
  50. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem*. 2000;46:1206-7.
  51. Harman G, Akbari A, Hiremath S. Accuracy of cystatin C-based estimates of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:741-57.
  52. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I; IFCC Working Group on Standardisation of Cystatin C (WG-SCC). First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:1619-21.
  53. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the International Calibrator. *Clin Chem*. 2014;60:974-86.
  54. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9.
  55. Masson I, Maillard N, Tack I, Thibaudin L, Dubourg L, Delanaye P, et al. GFR estimation using standardized cystatin C in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:279-84.
  56. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöf J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al; Gansevoort RT; CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369:932-43.
  57. Rodrigo E, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Fernández MD, Piñera C, Palomar R, et al. Cystatin C and albuminuria as predictors of long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2013;27:E177-83.

# Biopsia del implante renal: ¿tiene valor pronóstico?

Raimundo García del Moral Garrido<sup>1</sup>, Juan Bravo Soto<sup>2</sup>,  
Raimundo García del Moral Martín<sup>3</sup>, Mercedes Caba Molina<sup>1</sup>,  
César García López<sup>1</sup>, Rosa Ríos Pelegrina<sup>1</sup>, Mercedes Gómez Morales<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad Provincial Intercentros de Anatomía Patológica de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada

<sup>2</sup> Unidad Provincial Intercentros de Nefrología de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada

<sup>3</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital del Área Sanitaria Sur de Granada, Granada

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):11-24

## INTRODUCCIÓN

La biopsia incisional renal continúa siendo el método diagnóstico por excelencia de la patología del injerto renal<sup>1</sup>. Con independencia de que sus indicaciones y posibles diagnósticos tentativos sean diferentes en función del momento postrasplante en que aparece la disfunción del injerto (inmediata, temprana, dentro del primer año, tardía), los principales valores de la biopsia renal en el trasplante<sup>2</sup> residen en su capacidad para: *a*) analizar la patología previa existente en los riñones de donantes renales con criterios expandidos (ECD), para valorar si pueden ser implantados; *b*) distinguir la situación de rechazo agudo y crónico sobre la base de los criterios establecidos en las sucesivas conferencias de Banff; *c*) permitir la detección de los depósitos de C4d, muy sugerentes de rechazo humoral; *d*) identificar las lesiones propias de la nefrotoxicidad inducida por los anticalcineurínicos y demás fármacos empleados en trasplante renal, y *e*) diagnosticar las glomerulopatías de novo, la recidiva de la enfermedad glomerular recurrente y las nefropatías asociadas a infecciones por poliomavirus tipo BK, citomegalovirus, etc.

En el año 2009, un grupo de clínicos y nefropatólogos españoles expertos en trasplante renal publicaron en la revisi-

ta NEFROLOGÍA un documento de consenso sobre las indicaciones, el procesamiento y la evaluación de las biopsias renales en los pacientes trasplantados que, a día de hoy, continúa siendo totalmente válido<sup>3</sup>. Sin embargo, en la bibliografía reciente no se ha realizado una revisión basada en la evidencia sobre el valor pronóstico de la biopsia renal durante la evaluación del paciente trasplantado, quizás porque siempre se ha considerado que el valor predictivo de la biopsia está subrogado a su capacidad para establecer el diagnóstico en cada caso<sup>4</sup>.

## VALOR PRONÓSTICO DE LA BIOPSIA DEL RIÑÓN DEL DONANTE

La biopsia pretrasplante del injerto se realiza con una doble intención:

- Analizar si está o no indicada la implantación del órgano, fundamentalmente en el caso de las muestras obtenidas a partir de injertos renales procedentes de donantes con criterios expandidos, donde la biopsia renal continúa siendo la herramienta de elección<sup>5</sup>.
- Utilizar las lesiones observadas en el preimplante como referencia para la interpretación de las biopsias que eventualmente puedan realizarse después del injerto, así como obtener datos morfológicos pareados de valor pronóstico para ensayos clínicos y de investigación (biopsias de protocolo)<sup>6</sup>.

**Correspondencia:** Raimundo García del Moral Garrido  
Unidad Provincial Intercentros de Anatomía Patológica de Granada,  
Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada.  
rgarcia@ugr.es

El creciente uso de órganos procedentes de donantes con criterios expandidos por presentar diversas comorbilidades que complican el proceso<sup>7-9</sup> se ha impuesto, porque es conocido que los pacientes trasplantados, sobre todo de más edad, tienen mayor supervivencia cuando se trasplantan con ECD que si permanecen en lista de espera<sup>10</sup>.

Recientemente se ha publicado un relevante documento de consenso entre diversos representantes de sociedades científicas españolas, que propone criterios basados en la evidencia para regular la aceptación o rechazo de riñones para trasplante procedentes de donantes con criterios expandidos<sup>11</sup>. Pese a esta loable iniciativa, en nuestro país hay algunas dificultades principales para que este tipo de acciones sean compartidas por todos los centros con actividad trasplantadora: *a*) la total transferencia de competencias en salud a las 17 comunidades autónomas existentes en España, que hace muy compleja la homogeneización de este tipo de propuestas, y *b*) no existe evidencia suficiente de que la biopsia pretrasplante, principal herramienta diagnóstica hasta ahora disponible para evaluar la utilidad del órgano, sea realmente imprescindible para seleccionar o descartar un riñón para su posible implante<sup>11</sup>, más aún desde que la introducción del índice KDPI (Kidney Donor Profile Index)<sup>12</sup> haya abierto nuevas expectativas de evaluación clínica en Estados Unidos, sobre todo en los casos con lesiones en el límite de viabilidad del órgano.

### Tipos de biopsia renal en el donante

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 (2 cilindros) o biopsia cortical en cuña, dominante en la mayoría de los centros por su menor tasa de complicaciones, aunque frente a ella se arguye que si la biopsia no es profunda, la tasa de glomerulos esclerosados 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<sup>13</sup>.

De igual modo, tampoco existe concordancia respecto al procesamiento del tejido renal previo a la observación por

el patólogo (inclusión rápida en parafina realizada en horno microondas, que requiere una notable dotación de personal extra de laboratorio para ser llevada a cabo), frente a secciones criostáticas congeladas, que alternativamente requieren patólogos con mayor grado de experiencia para la interpretación de las lesiones<sup>13</sup>. Es de notar que para ambas cuestiones no se obtienen niveles de evidencia superiores a C (series de casos o cohortes de baja calidad) a partir de la bibliografía<sup>11</sup>, de modo que tras casi 20 años de experiencia, en muchos grupos aún se discute si el análisis debe estar basado en secciones de tejido congelado o incluido en parafina mediante procedimiento rápido. Todo ello habla de la inconsistencia de los datos sobre los que se apoya la realización sistemática de la biopsia renal pretrasplante, aunque sea una práctica habitual en el ámbito clínico.

### Valor del índice KDPI como alternativa a la biopsia renal pretrasplante

El cálculo del índice KDPI, que está basado en el análisis de 14 factores clínicos dependientes del donante o del proceso de trasplante (edad, altura, peso y etnicidad del donante, creatinina sérica, historia de hipertensión o diabetes, causa de muerte por accidente cerebrovascular, número de incompatibilidades B y DR, tiempo de isquemia fría, trasplante doble o en bloque, infección por virus de hepatitis C y donación después de muerte cardíaca), se ha convertido en un complemento, o incluso una alternativa, 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<sup>14</sup>. Precisamente empleando el sistema KDPI recientemente acaba de comunicarse un estudio retrospectivo que equipara los resultados KDPI a los que proporciona la aplicación de criterios morfológicos sobre la biopsia renal del donante<sup>15</sup>.

En este sentido, nuestro grupo también ha realizado una relevante aportación sobre la aplicación del índice KDPI (KDRI en la referencia citada) en la población de potenciales donantes de riñón<sup>16</sup>, donde se enfatiza que este

índice resulta muy útil para el propósito anteriormente expuesto, si bien el índice KDPI se diseñó para optimizar el proceso de donación y trasplante en función de datos del donante y del receptor y así calcular el riesgo relativo de fallo del injerto. De este modo, el área bajo la curva para nuestra cohorte de pacientes en muerte encefálica, raza no afroamericana y trasplante simple fue de 0,62<sup>16</sup>, con un poder de discriminación moderado capaz de ayudar a decidir sobre la implantación de un injerto en el límite de la viabilidad. No obstante, el índice KPDI no responde al interrogante fundamental, ¿en qué donante es necesario realizar una biopsia renal preimplante?

Si se considera que la edad es un factor determinante para la supervivencia a largo plazo del injerto procedente de donantes ECD y que más del 80% de los donantes españoles en el año 2013 tuvieron una edad superior a 45 años<sup>17</sup> (por lo que se podrían considerar como donantes ECD según los criterios UNOS<sup>18</sup>), la optimización de la supervivencia de los injertos renales ECD es prioridad absoluta en España, dado el continuo incremento de la edad media de los donantes.

En relación con la utilidad de la biopsia renal pretrasplante, su valoración ha permitido equiparar la supervivencia de injertos procedente de donantes con edades superiores e inferiores a 65 y 70 años<sup>19,20</sup>. En nuestro grupo, la selección mediante biopsia de injertos renales en un grupo de 120 donantes ECD frente a 320 donantes sin criterios expandidos no ha evidenciado diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante entre los distintos rangos de edad de los donantes ECD<sup>16</sup>.

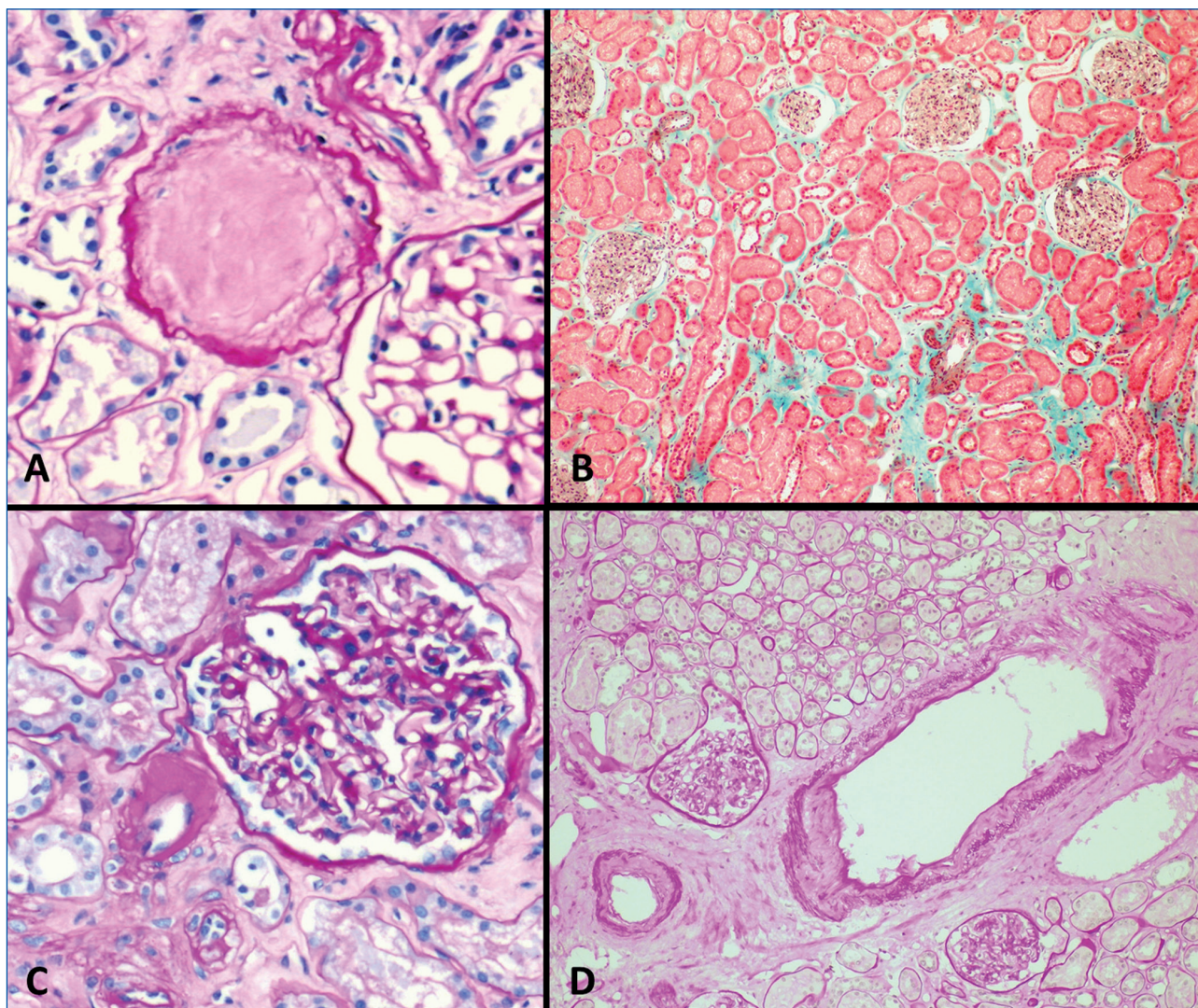
En función de los datos expuestos parece razonable que el término donante con criterios expandidos se sustituya progresivamente por la valoración individualizada de cada caso, tal y como ya se ha propuesto<sup>12,16,21</sup>, determinando qué criterio o criterios son los idóneos para desestimar, biopsiar o aceptar un injerto renal. Todo ello, sin obviar que la evaluación mediante biopsia continúa siendo el procedimiento de elección para la valoración de los donantes de edades extremas y con alta carga de factores de riesgo cardiovascular.

### Valor pronóstico de la lesiones identificadas en el riñón del donante

Aunque en las primeras publicaciones sobre la biopsia de donante las lesiones glomerulares fueron las que mejor se correlacionaron con la supervivencia del injerto<sup>22</sup>, en numerosos estudios ulteriores se ha establecido que las lesiones vasculares y tubulointersticiales crónicas también tienen un significado pronóstico importante y se deben evaluar sistemáticamente<sup>23</sup>. Por este motivo, para la valoración histológica de la biopsia preimplantacional del donante se han propuesto distintos métodos<sup>3,24-31</sup>, todos ellos basados en la evaluación de la glomeruloesclerosis, la esclerosis intersticial y la atrofia tubular, la arteriopatía hialina y la hiperplasia fibrointimal vascular (figura 1) aplicando criterios semicuantitativos similares a los utilizados en el sistema de Banff para valorar las lesiones de rechazo en las biopsias renales postrasplante.

Aunque en la bibliografía hay algunas series retrospectivas recientes en las que se ha logrado establecer el valor predictivo de las variables histológicas sobre la función renal del injerto en biopsias preimplantacionales de protocolo, incluidas en parafina<sup>32,33</sup> o sobre secciones congeladas preimplante<sup>34</sup>, que apoyan la idea de que los riñones de donantes con criterios expandidos proporcionan peor supervivencia que los normales, con independencia de otras variables clínicas del donante, es de notar el bajo nivel de evidencia (C) alcanzado por todos los sistemas de valoración publicados sobre la biopsia renal del donante<sup>11</sup>. Incluso el propio índice de consenso recientemente elaborado para España<sup>11</sup> resulta discutible en este sentido, puesto que sin mayor evidencia se propone unificar atrofia tubular y fibrosis intersticial bajo un parámetro común cuando en la bibliografía al menos existen 2 aportaciones diferentes de grupos españoles donde ambas lesiones han sido analizadas separadamente, con buenos resultados predictivos sobre la evolución del injerto<sup>35,36</sup>.

En este sentido, los resultados desde el año 1997 del grupo de trasplante de Granada sobre biopsias prospectivas realizadas para decidir el implante del órgano, no corroboran el valor predictivo de estas variables histológicas (datos no publicados), puesto que a partir de una serie de 320 biopsias corticales en cuña de riñones de donante a



**Figura 1.** Lesiones más comunes encontradas en la biopsia renal de donante. A) Esclerosis glomerular (PAS, 200x). B) Fibrosis intersticial (en verde) y atrofia tubular (tricrómico de Masson-Goldner, 40x), arteriopatía hialina (PAS, 200x) e hiperplasia miointimal fibrosa arterial (PAS, 40x).

corazón latiendo, con edad media de  $61,09 \pm 10,38$  años (un 72% de ellos fallecidos por accidente cerebrovascular agudo), evaluadas por patólogos expertos en nefropatología sobre secciones rápidas en parafina según el sistema de puntuación establecido en Andalucía<sup>2,3</sup>, no ha sido posible establecer diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes trasplantados con puntuación  $\leq 3$  sobre los que obtuvieron puntuación entre 4 y 7, ambas inclusive. No obstante, sí que los pacientes que recibieron riñones con puntuación  $< 3$  mantienen de forma significativa un mejor filtrado glomerular tras el primer año de seguimien-

to (aclaramiento de creatinina de  $59,07 \pm 18,99$  frente a  $51,78 \pm 18,56$  ml/min;  $p < 0,05$ ).

De igual manera, para cada una de las lesiones evaluada de forma independiente (glomerulosclerosis, arteriopatía hialina, esclerosis intimal, fibrosis intersticial y atrofia tubular) tampoco se obtuvieron diferencias significativas (datos no publicados) cuando las variables se clasificaron como presente (en cualquier grado) o ausente. Tampoco el análisis de necrosis tubular aguda proporcionó significación alguna de supervivencia cuando estuvo presente (50 frente a 247 casos).

Estos datos propios contrastan fuertemente con los obtenidos sobre secciones congeladas por otro grupo español, que con un esquema de puntuación igual al nuestro encuentra mayor supervivencia del injerto en los pacientes con puntuaciones < 5 puntos que entre los situados entre 5-7<sup>35</sup>. La explicación más plausible es que la evaluación de la biopsia sobre secciones congeladas, de menor seguridad que en parafina, desliza como riñones trasplantables a algunos con lesiones que analizadas por el segundo método descartarían el órgano. Esta hipótesis encuentra apoyo en que entre los años 1997 y 2012 el porcentaje de riñones considerados no válidos para trasplante en Granada ha sido con diferencia el más alto de Andalucía.

La posibilidad de que el hecho descrito se deba a la inexperiencia de los especialistas de guardia que realizan la evaluación en Granada (de modo análogo a lo descrito por Azancot et al<sup>36</sup>) es improbable, puesto que los patólogos de Granada implicados en el análisis son todos ellos expertos en nefro y uropatología. En este sentido, Azancot et al enfatizan que uno de los principales problemas de la biopsia renal del donante es la baja reproducibilidad entre observadores<sup>36</sup>, puesto que no siempre es posible disponer de patólogos con suficiente experiencia en nefropatología, algo que sería muy deseable mejorar en los distintos centros mediante la formación previa de los patólogos especialistas implicados en el proceso<sup>37</sup>.

Sobre la base de la experiencia recogida en la bibliografía y la obtenida en Granada es posible concluir que:

- La biopsia preimplantacional del injerto aplicando cualquiera de los protocolos de evaluación existentes en la bibliografía es capaz de descartar la gran mayoría de los riñones inadecuados para trasplante.
- No obstante es posible que la biopsia renal rechace un número indeterminado de riñones viables, sobre todo para receptores añosos.
- Aunque hay estudios retrospectivos sobre biopsias de protocolo de que las lesiones glomerulares y vasculares presentes en el riñón de donante tienen influencia en el pronóstico del injerto renal, este hecho debe ser tomado con reservas cuando la biopsia del donante previamente se ha empleado para seleccionar la idoneidad del órgano.
- Mientras que no se realice un ensayo clínico del máximo nivel de evidencia que contraponga los criterios clínicos KDPI con los datos de la biopsia pretrasplante, realizada en parafina, que establezca de forma fidedigna el valor de estos, la biopsia preimplantacional en parafina continúa siendo el mejor estándar posible a la hora de definir la validez del órgano a trasplantar.

### BIOPSIA RENAL POR DISFUNCIÓN DEL INJERTO EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

En la disfunción del injerto ya trasplantado, el tipo de patología va a variar dependiendo del tiempo transcurrido desde la implantación del órgano<sup>1</sup>. En cualquier caso, el diagnóstico anatomopatológico tradicional basado en la microscopía óptica, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica continúa siendo el estándar general<sup>38</sup>. Incluso recientemente, en la XII Conferencia de Banff celebrada en 2013 se ha reivindicado la utilidad de la microscopía electrónica (hasta ahora en fase regresiva dentro de este tipo de estudios morfológicos) para el diagnóstico precoz de la glomerulopatía del trasplante<sup>39</sup>. Igualmente, el diagnóstico molecular se ha convertido en una herramienta cada día más versátil, útil y potente<sup>40</sup>.

De forma complementaria a lo expuesto, las biopsias posttrasplante de protocolo han ido ganando relevancia, ya sea para monitorizar el estado del injerto en pacientes de alto riesgo, para investigar la existencia de lesiones subclínicas y su fisiopatología o para la integración del paciente en ensayos clínicos con nuevos fármacos<sup>41</sup>. De hecho, en algunos centros este tipo de muestras ya suponen un volumen importante entre las biopsias renales estudiadas.

Aunque el valor pronóstico de la biopsia renal postrasplante está, en gran parte, subrogado a su capacidad para establecer un diagnóstico preciso<sup>4</sup>, conforme se consensúan criterios diagnósticos cada vez en menos ocasiones, la biopsia postrasplante deriva en el diagnóstico de una entidad clinicopatológica concreta, sino que se sustituye por un diagnóstico descriptivo que incluye una larga lista

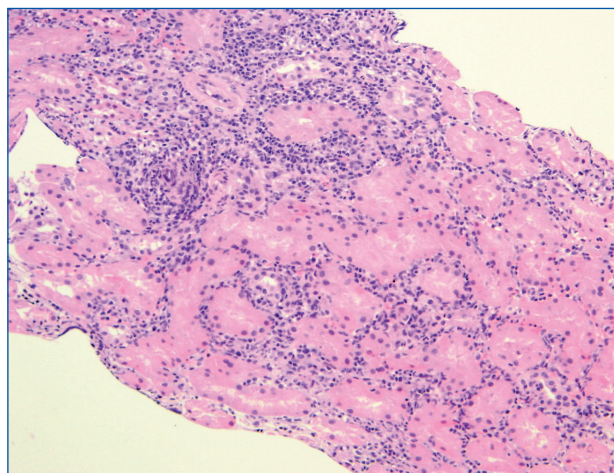
de las lesiones más relevantes (fibrosis intersticial y atrofia tubular [IF/TA], glomerulitis, vasculitis aislada, capilaritis, arteriopatía hialina, elastosis miointimal, etc.)<sup>42</sup>.

Además, el reconocimiento de rechazos humorales negativos para C4d, un marcador considerado hasta hace muy poco necesario para establecer el diagnóstico histológico de rechazo humoral, ha hecho que el establecimiento del pronóstico e incluso la elección de una terapia adecuada se base en la adecuada interpretación de lesiones elementales que puedan ser indicativas de esta situación (glomerulitis, capilaritis, lesión vascular). De igual modo, el reconocimiento del rechazo subclínico en biopsias de protocolo<sup>43</sup> ha sido esencial para establecer el valor pronóstico de la biopsia renal en el trasplantado, el manejo más adecuado de la glomerulopatía del trasplante y el efecto de los distintos tratamientos inmunosupresores sobre las lesiones observadas. Adicionalmente, el estudio de biopsias de protocolo en un mismo paciente ha permitido describir la historia natural de las enfermedades que afectan al injerto renal<sup>44</sup> y su impacto en el pronóstico<sup>45</sup>. Asimismo, otros autores<sup>46</sup> igualmente identifican que las biopsias de protocolo en riñones con función estable, además de detectar rechazo agudo subclínico (cuyo tratamiento precoz mejora claramente la supervivencia del injerto) o daño crónico temprano con rápido deterioro de la función renal, en ensayos clínicos permiten asegurar la efectividad de los nuevos tratamientos inmunosupresores.

## VALOR PRONÓSTICO DE LAS LESIONES ELEMENTALES EN LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO RENAL

### Infiltrado inflamatorio intersticial

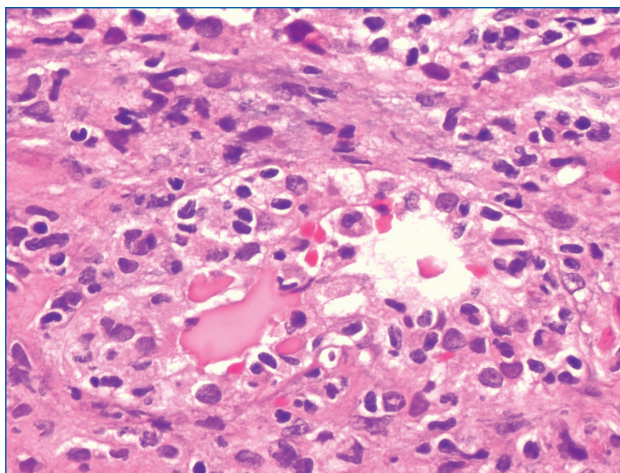
La infiltración inflamatoria intersticial, habitualmente acompañada de tubulitis de mayor o menor intensidad, es la lesión fundamental que se observa en el rechazo agudo o crónico mediado por células T<sup>47</sup> (figura 2) y junto a la isquemia mantenida es el principal desencadenante de la fibrosis intersticial y la atrofia tubular que, en mayor o menor grado, afectan a la gran mayoría de los injertos renales durante su evolución. De hecho, Nankivell et al<sup>48</sup> han constatado que la infiltración por células mononu-



**Figura 2.** Rechazo agudo intersticial mediado por células T. Obsérvese el patente infiltrado intersticial de distribución predominantemente peritubular y perivascular (H-E, 40x).

cleadas dentro de las áreas con lesión tubulointersticial se correlaciona con la fibrosis intersticial crónica, las puntuaciones de Banff y, de forma aún más importante, anuncia la progresión histológica de las lesiones. No obstante, recientemente no se ha conseguido encontrar relación estadística firme entre la intensidad del infiltrado inflamatorio intersticial y el pronóstico a largo plazo del injerto en la reacción de rechazo agudo con componente vascular<sup>49</sup>.

La caracterización de los infiltrados inflamatorios intersticiales y glomerulares es también importante, de manera que el predominio de granulocitos neutrófilos sobre las células mononucleadas dentro de un contexto clínico e inmunológico adecuado es muy sugerente de rechazo agudo humoral<sup>50</sup>, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que este diagnóstico conlleva. De igual modo, en biopsias de protocolo se ha demostrado que la presencia de rechazo subclínico, y más concretamente una alta proporción de células CD20 positivas, está asociada a mayor lesión histológica y a menor supervivencia global del injerto, sin bien no ha sido posible establecer si los infiltrados inflamatorios fueron causa o consecuencia de la lesión tubulointersticial crónica<sup>51</sup>. Igualmente, la existencia de un número significativo de células plasmáticas CD138+ tiene un ominoso pronóstico para la supervivencia del injerto, tanto si ocurre en un rechazo agudo rico en estos elementos como en el



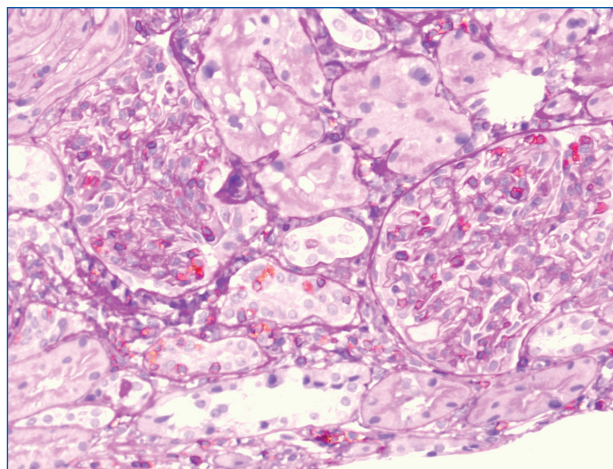
**Figura 3.** Rechazo agudo intersticial mediado por células T. Presencia de tubulitis grave con destrucción casi total de epitelio de revestimiento por linfocitos y presencia de restos de un cilindro hialino junto a hemáties extravasados (H-E, 400x).

curso de las lesiones inflamatorias tubulointersticiales observadas en la evolución de los pacientes<sup>52,53</sup>.

Finalmente, los granulocitos eosinófilos, un componente no habitual en los infiltrados inflamatorios presentes en el injerto renal, se han asociado a una mayor incidencia de rechazo agudo vascular<sup>54</sup>, aunque en biopsias renales sospechosas de rechazo agudo se han considerado más en relación con una reacción a tratamiento antibiótico concomitante que con una situación de rechazo<sup>55</sup>.

### Tubulitis

La tubulitis (figura 3) es una lesión casi siempre subordinada al diagnóstico de rechazo agudo o crónico y, por tanto, apenas hay estudios donde se haya evaluado de forma independiente en relación con el pronóstico a largo plazo del injerto. Sin embargo, sí está establecido que: *a*) la intensidad de la tubulitis en pacientes con rechazo agudo celular temprano está relacionada con la pérdida a largo plazo del injerto, si bien la lesión elemental determinante es la existencia de vasculitis y no la intensidad de las lesiones tubulointersticiales<sup>56</sup>; *b*) la presencia de rechazo agudo celular subclínico se re-

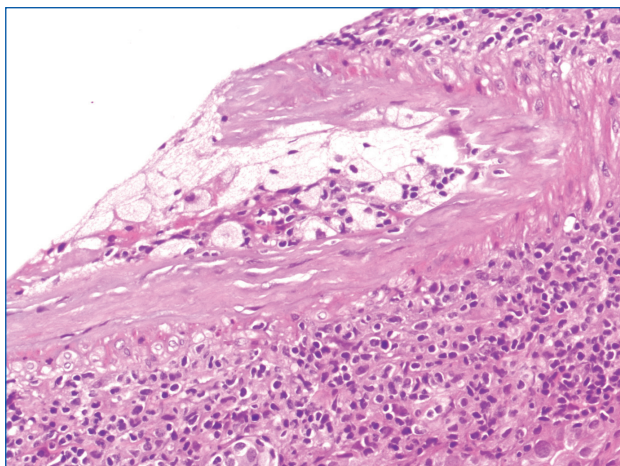


**Figura 4.** En las formas menos graves, la presencia de tubulitis y glomerulitis es mucho más patente mediante la técnica combinada de PAS-CD3 inmunoperoxidasa, donde los linfocitos T se tiñen de color pardo (PAS-IPX, 200x).

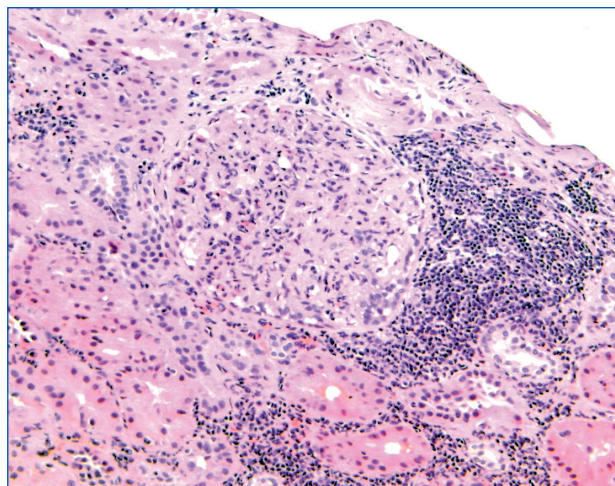
laciona con el desarrollo de rechazo humoral crónico tardío<sup>43</sup>, y *c*) en las reacciones de rechazo agudo tardío mediado por células T, la presencia de tubulitis influye muy notablemente en la supervivencia a largo plazo del injerto, ya que la intensidad de la inflamación es el más importante predictor de la progresión de la enfermedad<sup>4</sup>. Precisamente por esta razón, la presencia de tubulitis y/o glomerulitis de baja intensidad puede reconocerse mejor mediante la técnica combinada de PAS (ácido peryódico de Schiff)-CD3 inmunoperoxidasa, tal y como se muestra en la figura 4.

### Arteritis intimal

La gravedad de la endarteritis intimal en la gradación de Banff para el rechazo agudo mediado por células T es quizás el factor independiente de mayor riesgo para la supervivencia del injerto<sup>56</sup>. La presencia de endarteritis intimal (figura 5), incluso cuando está presente en grado menor (V1), en ausencia de infiltrados tubulointersticiales es muy sugerente de rechazo agudo<sup>57</sup>, como se ha demostrado en injertos renales pediátricos<sup>58</sup>. Además, su asociación muy frecuente con anticuerpos positivos frente al riñón del donante sugiere fuertemente que la endarteritis, sobre todo con predominio de macrófagos CD68+ en el infiltrado, es,



**Figura 5.** Intensa endarteritis en un caso de rechazo agudo vascular. Nótese la importante colonización subendotelial que prácticamente ocluye la luz vascular por linfocitos y macrófagos de amplio citoplasma espumoso claro.



**Figura 6.** Patente inflamación peri e intraglomerular en un rechazo agudo glomerulointerstitial mediado por células T.

al menos en parte, un componente esencial de las formas humorales de rechazo agudo y crónico<sup>58,59</sup>.

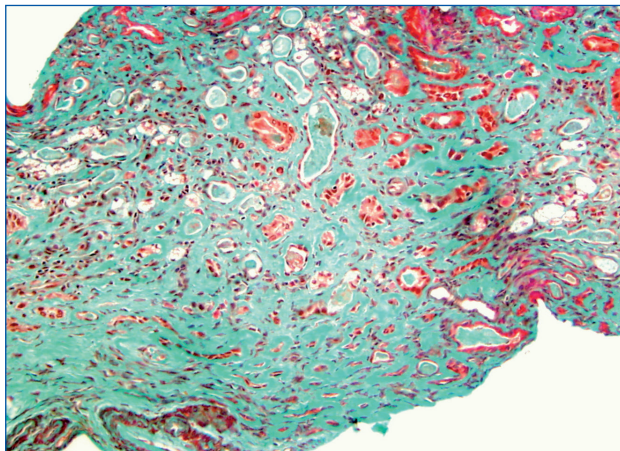
### Lesión inflamatoria microcapilar (glomerulitis y/o capilaritis peritubular)

Clásicamente, el diagnóstico de rechazo agudo humoral ha requerido la existencia de lesión e inflamación microvascular glomerular y capilar (figura 6) por granulocitos neutrófilos y elementos mononucleados de la serie monocito/macrofágica (asociada o no a microtrombosis capilar y necrosis fibrinoide de la pared arterial). Este tipo de lesiones, que se ponen más claramente de manifiesto con la técnica combinada de PAS-CD3 peroxidasa (figura 4), es mucho más común en presencia de anticuerpos específicos frente al sistema HLA del donante, cuya existencia se relaciona con el acúmulo en las paredes capilares del catabolito C4d, lo que puede demostrarse por inmunofluorescencia indirecta o inmunohistoquímica<sup>47</sup>. No obstante, los infiltrados inflamatorios capilares y glomerulares no son completamente específicos de rechazo agudo humoral y pueden verse en otras causas de lesión endotelial del injerto renal<sup>60,61</sup> como rechazo agudo mediado por células T, recurrencia de glomerulonefritis y necrosis tubular aguda.

Asimismo, la nefrotoxicidad aguda por inhibidores de la calcineurina y la microangiopatía trombótica recurrente<sup>59</sup> también son subsidiarias de presentar lesiones inflamatorias capilares.

Pese a todo lo expuesto, los infiltrados inflamatorios microvasculares históricamente han estado vinculados a una mala evolución del injerto y al desarrollo de rechazo agudo humoral y glomerulopatía del trasplante<sup>62</sup>, más aún cuando en la conferencia de Banff celebrada en 2013 se ha aceptado la existencia de rechazo humoral mediado por anticuerpos negativo para depósitos de C4d<sup>39</sup>, y diversos estudios han demostrado que las lesiones microcapilares con glomerulitis y tubulitis tienen valor pronóstico superior al depósito de C4d a la hora de evaluar la rápida evolución del injerto hacia la insuficiencia renal crónica<sup>59</sup>.

Concretamente, la presencia de glomerulitis, sobre todo por células del sistema monocítico-macrofágico, ha sido un factor condicionante de primer orden para establecer el diagnóstico y pronóstico de la reacción de rechazo agudo del órgano trasplantado<sup>63</sup>. Este hecho ya fue propuesto por nuestro grupo en el año 1998<sup>64</sup> utilizando la inmunohistoquímica para cuantificar y clasificar las diferentes subpoblaciones linfocitarias infiltrantes en el injerto.

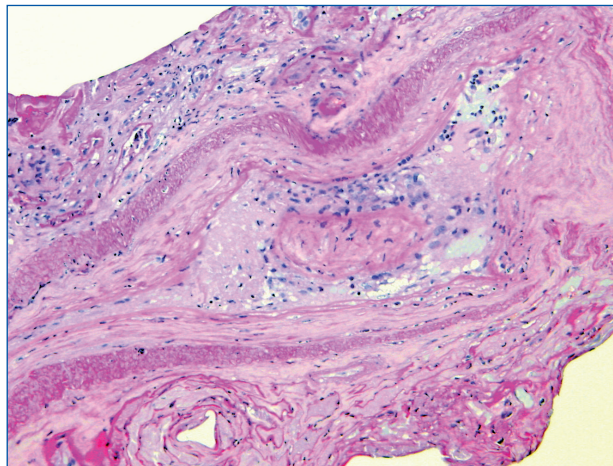


**Figura 7.** Muy patente esclerosis conjuntiva intersticial (en verde) con atrofia relevante del epitelio tubular (en rojo) en un caso de rechazo crónico humoral en fase avanzada (tricrómico de Masson-Goldner, 40×).

Finalmente, hoy se conoce que la inflamación microvascular capilar o glomerular es el principal factor lesivo perceptible a nivel renal por el patólogo (incluso superior al depósito de C4d), de manera que se ha propuesto un interesante algoritmo diagnóstico<sup>60</sup> predictivo de la reacción de rechazo humoral basado en la presencia de glomerulitis y/o capilaritis peritubular en estos pacientes.

### Fibrosis intersticial/atrofia tubular

La asociación IF/TA es la lesión más común en el trasplante renal e histológicamente muestra una apariencia característica (figura 7). Hasta el año 2011 parecía demostrado que: *a)* en biopsias renales postrasplante de protocolo al primer año, la prevalencia de la IF/TA era alta y en gran medida predecía el fracaso funcional del injerto<sup>65</sup>; *b)* la introducción de variables objetivamente cuantificables como atrofia tubular y fibrosis intersticial era muy buen indicador de la futura supervivencia del injerto<sup>66</sup>, y *c)* a las lesiones tubulointersticiales precoces por isquemia y episodios de rechazo agudo subclínico progresivamente se sumarían lesiones de citotoxicidad por anticalcineurínicos, para condicionar las típicas lesiones tubulointersticiales tardías descritas en el injerto renal<sup>44</sup>.

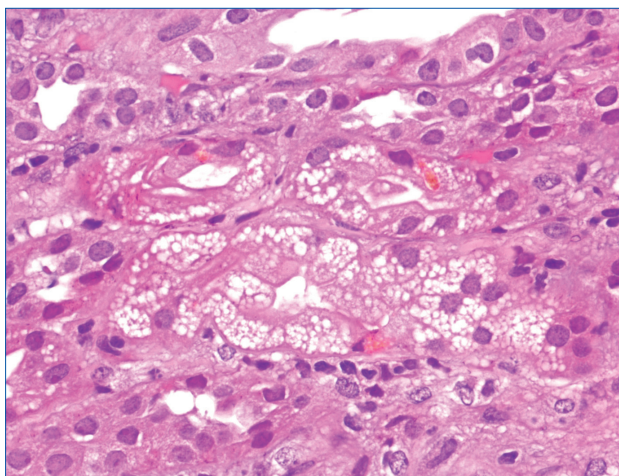


**Figura 8.** Intensa esclerosis de la íntima arterial con prácticamente oclusión de la luz del vaso en un paciente con rechazo crónico humoral. Por este motivo, aún se observan algunos linfocitos colonizando el tejido conjuntivo intimal neoformado (PAS, 200×).

No obstante, este clásico concepto sobre la IF/TA que progresivamente se instaura en el injerto renal ha sido sometido a profunda revisión en el año 2011 tras la publicación de 2 series importantes de pacientes con biopsias de protocolo a las 6 semanas<sup>67</sup> y 1 y 5 años postrasplante<sup>68</sup>, donde el supuesto valor de la IF/TA como factor primario predictivo del futuro del injerto ha sido sustituido por la idea de que las lesiones tardías observadas en él están principalmente mediadas por la reacción de rechazo crónico inducida por anticuerpos<sup>42</sup>, aunque en muchos casos su existencia no pueda ser establecida serológicamente.

### Fibrosis miointimal

Clásicamente, la necrosis transmural vascular se ha vinculado al rechazo humoral agudo<sup>69</sup> y la endarteritis intimal con fibrosis acompañante al rechazo humoral crónico<sup>70</sup>, con el deletéreo significado pronóstico que ambos hechos tienen. Sin embargo, la fibrosis miointimal pura (figura 8) siempre se ha vinculado a la hipertensión arterial que frecuentemente presentan estos pacientes, pese a que su incidencia era mucho más alta en los que muestran anticuerpos específicos frente al donante<sup>70</sup>. Sin embargo, hoy día la fibrosis miointimal se pone más en relación con



**Figura 9.** Típica degeneración vacuolar isométrica del citoplasma de las células tubulares proximales en un caso de intoxicación aguda por anticalcineurínicos (H-E, 400x).

el rechazo humoral crónico<sup>59</sup>, sobre todo considerando que en trasplante cardíaco es bien conocido el papel que juegan los anticuerpos específicos frente al donante en la génesis de la vasculopatía crónica acelerada que ocurre en este<sup>71</sup>.

### Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos

Tradicionalmente, la nefrotoxicidad crónica por los inhibidores de la calcineurina (figura 9) se ha considerado como uno de los principales mecanismos no inmunitarios causantes de disfunción crónica del injerto renal. Conforme se ha conocido el creciente papel que en la pérdida del injerto juega el rechazo subclínico principalmente humoral<sup>43,72</sup>, esta afirmación ha ido perdiendo progresivamente crédito hasta el punto de que, hoy día, la nefrotoxicidad farmacológica juega un mínimo papel frente a la disfunción inmune en el fracaso tardío del injerto renal<sup>73</sup>. Además, en un estudio reciente no ha sido posible demostrar que la sustitución de tacrolimus por sirolimus en pacientes libres de tratamiento esteroideo suponga una tasa mayor de rechazo agudo o de disfunción crónica del injerto que en los pacientes que continúan con tacrolimus<sup>74</sup>.

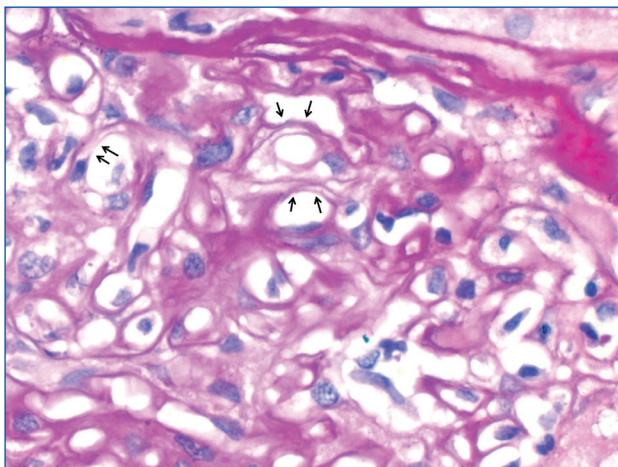
### Necrosis tubular aguda

Recientemente se ha publicado un interesante estudio multicéntrico demostrativo de que la necrosis tubular aguda presente en la biopsia preimplantación del riñón del donante no tiene ninguna influencia sobre su supervivencia a largo plazo<sup>75</sup>. Asimismo se ha comunicado que la función renal y la supervivencia del injerto después de 3 meses de realizado el injerto en receptores de riñones de donantes en parada cardíaca no son significativamente diferentes en los primeros 10 años a las de los donantes habituales, pese a la alta tasa de necrosis tubular aguda que aquellos muestran<sup>76,77</sup>. No obstante, en el caso de los signos de necrosis tubular que aparecen tardíamente en el injerto, la interpretación es bien distinta, puesto que estas lesiones frecuentemente se asocian a rechazo agudo humoral<sup>50</sup> o infección crónica por virus del poliovirus. En estos casos debe investigarse con minuciosidad la presencia concomitante de lesiones microvasculares (capilaritis peritubular y/o glomerulitis) o de cuerpos de inclusión nucleares sugerentes de infección por virus BK<sup>78</sup>.

No obstante lo dicho, hay series (no bien controladas) de pacientes donde la necrosis tubular aguda tiene cierto valor predictivo a la hora de valorar el pronóstico del injerto, sobre todo en pacientes pediátricos<sup>79</sup>.

### Glomerulopatía del trasplante

Es bien conocido que la presencia de glomerulitis se relaciona con el desarrollo de glomerulopatía del trasplante<sup>60,62,80</sup>, por lo que parece establecido que el desdoblamiento progresivo de membranas basales que identifica a esta última lesión (figura 10) es la consecuencia tardía de la primera. No obstante, Sis et al<sup>60</sup> destacan que tanto la glomerulitis como la capilaritis pueden verse ocasionalmente en rechazos mediados por células T o glomerulonefritis la primera y en rechazos mediados por células T o necrosis tubular aguda la segunda. En cualquier caso, la presencia de glomerulopatía del trasplante es un signo ominoso para el pronóstico a corto/medio plazo del injerto<sup>81</sup>. Tanto es así, que en la conferencia de Banff 2013 se ha analizado en detalle el diagnóstico ultraestructural de la glomerulopatía del trasplante enfatizando que el estudio



**Figura 10.** Glomerulopatía del trasplante en fase inicial. Obsérvense las imágenes de desdoblamiento de las membranas basales (flechas) mediante la técnica del PAS (PAS, 600×).

mediante microscopía electrónica de este tipo de biopsias renales se debe recomendar para su uso rutinario cuando sea posible<sup>39</sup>.

### Otras lesiones histológicas con valor pronóstico en la biopsia renal postrasplante

Este es el caso de las nefropatías asociadas a infección por virus BK del poliovirus o el citomegalovirus, en la que el descenso de la inmunosupresión es un factor de primer orden para mejorar la supervivencia del injerto a medio plazo, aunque la pérdida del injerto es muy elevada pese a las medidas terapéuticas adoptadas<sup>82</sup>. De igual modo, la determinación en la biopsia renal de marcadores moleculares de lesión con posibles implicaciones diagnósticas<sup>83</sup> y terapéuticas, como se ha demostrado para la IL-10<sup>84</sup>, aparece ya en el horizonte de la práctica clínica ordinaria. Finalmente, el futuro de la biopsia renal postrasplante puede encontrarse en el empleo de los niveles de micro-ARN para establecer el diagnóstico de la muestra y actuar como potenciales marcadores pronósticos y/o dianas terapéuticas en diversos procesos de curso clínico indolente en el trasplante renal, como las lesiones de isquemia-reperusión, el rechazo humoral crónico y las infecciones virales<sup>85</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams WW, Taheri D, Tolckoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:110-21.
2. García del Moral R. Procesamiento histológico, interpretación e informe de la biopsia renal. En: Arias M, editor. *Hernando. Nefrología Clínica.* 4.ª ed. Panamericana; 2013. p. 231-42.
3. Serón D, Anaya F, Marcén R, Del Moral RG, Martul EV, Alarcón A, et al. recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal. *Nefrología.* 2008;28:385-96.
4. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Sis B, Hidalgo LG, Matas AJ, et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am J Transplant.* 2011;11:489-99.
5. Maggiore U, Cravedi P. The marginal kidney donor. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19:372-80.
6. Zadrazil J, Krejčí K, Bachleda P, Al-Jabry S. Protocol biopsy of donor kidney in renal transplantation. *Ann Transplant.* 2004; 9:8-11.
7. Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:34-41.
8. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74:1281-6.
9. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114-25.
10. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. 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.
11. Lledó-García E, Riera L, Passas J, Paredes D, Morales J, Sánchez-Escuredo A, et al. Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant.* 2014;28:1155-66.
12. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for

- deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88:231-6.
13. Haas, Muruve NA, Steinbecker KM, Luger AM. Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? *Transplantation*. 2000;69:2384-8.
  14. OPTN. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) [consultado 7-12-2014]. Disponible en: [http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide\\_to\\_Calculating\\_Interpreting\\_KDPI.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide_to_Calculating_Interpreting_KDPI.pdf)
  15. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, Palmisano A, Cremaschi E, Vaglio A, et al. 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.
  16. García del Moral Martín R. Análisis clínico y anatomopatológico de las variables que condicionan la supervivencia del riñón del donante en el trasplante renal: papel de la poli [ADP-ribosa] polimerasa 1. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada; 2013 [consultado 7-12-2014]. Disponible en: <http://0-hera.ugr.es.adrastea.ugr.es/tesisugr/23574094.pdf>
  17. Organización Nacional de Trasplante (2013). Memoria ONT 2013. Madrid [consultado 7-12-2014]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20donacion%202013.pdf>
  18. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant*. 2002;2:701-11.
  19. Olaverri JG, Mora Christian J, Elorrieta P, Esnaola K, Rodríguez P, Marrón I, et al. Utilization of advanced-age donors in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:3340-3.
  20. Machado S, Figueiredo N, Neves M, Macário F, Alves R, Mota A, et al. Kidney transplantation using donors over 70 years old: are the criteria for organ allocation too expanded? *Transplant Proc*. 2012;44:2289-92.
  21. Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R, Radünz S, Treckmann JW, Minor T, et al. Single-center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years. *Transplantation*. 2011;92:76-81.
  22. 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.
  23. Pokorná E, Vitko 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.
  24. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, et al. Biopsy of marginal donor kidneys: Correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation*. 2000;69:1352-7.
  25. Escofet X, Osman H, Griffiths DFR, Woydag S, Adam Jurewicz W. The presence of glomerulosclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75:344-6.
  26. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2591-8.
  27. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006;354:343-52.
  28. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*. 2008;8:2325-34.
  29. Lopes JA, Moreso F, Riera L, Carrera M, Ibernón M, Fulladosa X, et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*. 2005;67:1595-600.
  30. 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.
  31. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*. 2008;8:2316-24.
  32. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D, et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1913-23.
  33. Hofer J, Regele H, Böhmig GA, Gutjahr G, Kikić Z, Mühlbacher F, et al. Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation*. 2014;97:426-32.
  34. Philosophe B, Malat GE, Soundararajan S, Barth RN, Manitpisikul W, Wilson NS, et al. Validation of the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI), a pre-implantation scoring system that predicts graft outcome. *Clin Transplant*. 2014;28:897-905.
  35. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot A, Ortega-Salas R, Morales ML, López-Rubio F, et al. Significance of preimplanta-

- tion analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. *Transplantation*. 2011;91:432-9.
36. Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int*. 2014;85:1161-8.
  37. Haas M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist. *Kidney Int*. 2014;85:1016-9.
  38. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM; Ad Hoc Committee on Renal Biopsy Guidelines of the Renal Pathology Society. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol*. 2004;17:1555-63.
  39. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14:272-83.
  40. Haas M. Molecular diagnostics in renal allograft biopsy interpretation: potential and pitfalls. *Kidney Int*. 2014;86:461-4.
  41. Tanabe T. The value of long-term protocol biopsies after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19 Suppl 3:2-5.
  42. Brouard S, Renaudin K, Soullillou JP. Revisiting the natural history of IF/TA in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:647-9.
  43. Moreso F, Carrera M, Goma M, Hueso M, Sellares J, Martorell J, et al. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation*. 2012;93:41-6.
  44. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003;349:2326-33.
  45. Toki K, Takahara S, Moriyama T, Kyo M, Morozumi K, Yazawa K, et al. Analysis of allograft biopsy specimens from long-term surviving patients with stable renal function: predictive value of long-term graft prognosis. *Clin Transplant*. 2002;16 Suppl 8:24-30.
  46. Böhmig GA, Regele H, Hörl WH. Protocol biopsies after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2005;18:131-9.
  47. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008;8:753-60.
  48. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation*. 2004;78:434-41.
  49. Wu KY, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Rudolph B. Acute cellular rejection with isolated v-lesions is not associated with more favorable outcomes than vascular rejection with more tubulointerstitial inflammations. *Clin Transplant*. 2014;28:410-8.
  50. Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:779-87.
  51. Moreso F, Seron D, O'Valle F, Ibernón M, Gomà M, Hueso M, et al. Immunophenotype of glomerular and interstitial infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies and histological diagnosis. *Am J Transplant*. 2007;7:2739-47.
  52. Meehan SM, Domer P, Josephson M, Donoghue M, Sadhu A, Ho LT, et al. The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. *Hum Pathol*. 2001;32:205-15.
  53. Rogers NM, Lawton PD, Jose MD. Plasma cell infiltrates and renal allograft outcomes in indigenous and non-indigenous people of the Northern Territory of Australia. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16:777-83.
  54. Meleg-Smith S, Gauthier PM. Abundance of interstitial eosinophils in renal allografts is associated with vascular rejection. *Transplantation*. 2005;79:444-50.
  55. Emovon OE, King JA, Smith SR, Op't Holt C, McDonald F, Howell DN, et al. Clinical significance of eosinophils in suspicious or borderline renal allograft biopsies. *Clin Nephrol*. 2003;59:367-72.
  56. Wu K, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Rudolph B. Pathologic characteristics of early or late acute cellular rejection and outcome after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014;12:314-22.
  57. Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, et al. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch*. 2014;464:203-11.
  58. Brown CC, Sebire NJ, Wittenhagen P, Shaw O, Marks SD. Clinical significance of isolated v lesions in paediatric renal transplant biopsies: muscular arteries required to refute the diagnosis of acute rejection. *Transpl Int*. 2014;27:170-5.
  59. Haas M. Pathologic features of antibody-mediated rejection in renal allografts: an expanding spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:264-71.
  60. Sis B, Jhangri GS, Riopel J, Chang J, De Freitas DG, Hidalgo L, et al. A new diagnostic algorithm for antibody-mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant*. 2012;12:1168-79.
  61. Filippone EJ, Farber JL. The specificity of acute and chronic microvascular alterations in renal allografts. *Clin Transplant*. 2013;27:790-8.
  62. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R, Ramos E, Nogueira J, Sailey C, et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after the first year: cell types and relationship

- with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation*. 2010;90:1478-85.
63. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003;36:708-14.
  64. Vergara E, Gómez-Morales M, Osuna A, O'Valle F, Aguilar D, Masseroli M, et al. Immunohistochemical quantification of leukocyte subsets in the long-term prognosis of kidney transplants. *Transplant Proc*. 1998;30:2380-3.
  65. Park WD, Griffin MD, Cornell LD, Cosio FG, Stegall MD. Fibrosis with inflammation at one year predicts transplant functional decline. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1987-97.
  66. Serón D. Interstitial fibrosis and tubular atrophy in renal allograft protocol biopsies as a surrogate of graft survival. *Transplant Proc*. 2009;41:769-70.
  67. Mengel M, Chang J, Kayser D, Gwinner W, Schwarz A, Einecke G, et al. The molecular phenotype of 6-week protocol biopsies from human renal allografts: reflections of prior injury but not future course. *Am J Transplant*. 2011;11:708-18.
  68. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:698-707.
  69. Regele H, Böhmig GA, Habicht A, Gollwitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2371-80.
  70. Hill GS, Nochy D, Bruneval P, Duong van Huyen JP, Glotz D, Suberbielle C, et al. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:975-83.
  71. Topilsky Y, Gandhi MJ, Hasin T, Voit LL, Raichlin E, Boilson BA, et al. Donor-specific antibodies to class II antigens are associated with accelerated cardiac allograft vasculopathy: a three-dimensional volumetric intravascular ultrasound study. *Transplantation*. 2013;95:389-96.
  72. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2009;9:2561-70.
  73. Gaston RS. Our evolving understanding of late kidney allograft failure. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:594-9.
  74. Chhabra D, Alvarado A, Dalal P, Leventhal J, Wang C, Sustento-Reodica N, et al. Impact of calcineurin-inhibitor conversion to mTOR inhibitor on renal allograft function in a prednisone-free regimen. *Am J Transplant*. 2013;13:2902-11.
  75. Hall IE, Reese PP, Weng FL, Schröppel B, Doshi MD, Hasz RD, et al. Preimplant histologic acute tubular necrosis and allograft outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:573-82.
  76. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK, Balupuri S, El-Sheikh MA, Robertson H, et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: A single-center experience. *Transplantation*. 2002;74:664-9.
  77. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *Br J Surg*. 2009;96:685-91.
  78. Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:631-6.
  79. Rocha A, Rocha L, Malheiro J, Azevedo P, Tavares T, Faria MS, et al. Predictive factors of graft-censored failure in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46:1723-6.
  80. Shimizu T, Ishida H, Toki D, Nozaki T, Omoto K, Tanabe K, et al. Clinical and pathological analyses of transplant glomerulopathy cases. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19 Suppl 3:21-6.
  81. Schinstock CA, Stegall M, Cosio F. New insights regarding chronic antibody-mediated rejection and its progression to transplant glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:611-8.
  82. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64:665-73.
  83. Reeve J, Sellarés J, Mengel M, Sis B, Skene A, Hidalgo L, et al. Molecular diagnosis of T cell-mediated rejection in human kidney transplant biopsies. *Am J Transplant*. 2013;13:645-55.
  84. Hueso M, Navarro E, Moreso F, O'Valle F, Pérez-Riba M, Del Moral RG, et al. Intra-graft expression of the IL-10 gene is up-regulated in renal protocol biopsies with early interstitial fibrosis, tubular atrophy, and subclinical rejection. *Am J Pathol*. 2010;176:1696-704.
  85. Wilflingseder J, Reindl-Schwaighofer R, Sunzenauer J, Kainz A, Heinzl A, Mayer B, et al. MicroRNAs in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:910-7.

# Supervivencia del injerto a largo plazo: métodos estadísticos de medida

Víctor Abraira

Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid  
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):25-36

## INTRODUCCIÓN

El diseño de los estudios para estudiar la supervivencia a largo plazo consiste en seguir en el tiempo a un grupo de pacientes, desde un momento inicial, tal como el diagnóstico, el inicio del tratamiento (el trasplante en este caso) o la aleatorización en un ensayo clínico, hasta que ocurre el evento de interés (muerte del paciente o pérdida del injerto) o hasta que acaba la recogida de datos.

El análisis de este tipo de variable, «tiempo hasta la ocurrencia de un evento», suele presentar 2 dificultades que impiden realizarlo con las técnicas estadísticas generales como la prueba t de Student, el análisis de la varianza o los modelos de regresión lineal. En primer lugar, en la mayor parte de los estudios, la variable tiempo no tiene la distribución normal que esas técnicas exigen, más bien suele tener una distribución asimétrica, en la que típicamente los eventos ocurren con mayor frecuencia al principio que al final del período de seguimiento y, aunque podrían intentarse transformaciones que la normalizaran, existe una segunda y más importante dificultad, y es que, en general, al final del período de seguimiento siempre hay sujetos en los que no ha ocurrido el evento y, por lo tanto, en los que el tiempo hasta su ocurrencia es desconocido, si bien se tiene una información parcial sobre él: es mayor o igual que el tiempo observado. A este fenómeno se le denomina censura y es el que exige un análisis específico para esta

variable, que permita aprovechar la información contenida en los tiempos censurados.

Existen 3 motivos por los que pueden aparecer las censuras. En primer lugar, por fin del estudio. Para estudiar la supervivencia del injerto, por ejemplo, se sigue durante 10 años a una cohorte de pacientes trasplantados y se registra el tiempo en el que ocurre el fallo. Al final del estudio puede haber pacientes con el injerto funcionando. La segunda causa es la pérdida del seguimiento, en el ejemplo anterior, algunos de los sujetos pueden desaparecer del estudio en algún momento de este por diversos motivos: cambio de domicilio, falta de interés, etc. Una última causa de censura es la ocurrencia de otro evento que impida la observación del evento de interés, por ejemplo muerte por una causa ajena al estudio.

Todos estos tiempos censurados infraestiman el tiempo hasta el evento, que siempre ocurrirá, asumiendo que ocurra, en un tiempo posterior. Es importante fijarse en la última causa de censura que suele plantear un problema en el diseño de estos estudios. Por ejemplo, en un estudio de supervivencia al trasplante, un paciente muere por accidente de tráfico, hay autores que prefieren definir el evento de interés como muerte por una causa relacionada con la enfermedad en estudio, por ejemplo Opelz y Döhler<sup>1</sup>, y por tanto censuran las muertes por causas no relacionadas, argumentando, con cierto sentido, que una muerte por accidente de tráfico no se debería tener en cuenta si se está evaluando la supervivencia al trasplante, mientras que otros prefieren definirlo como muerte por todas las causas, por ejemplo Costa et al<sup>2</sup>. A favor de esta última opción está la dificultad que suele tener la clasificación de una muerte

---

**Correspondencia:** Víctor Abraira

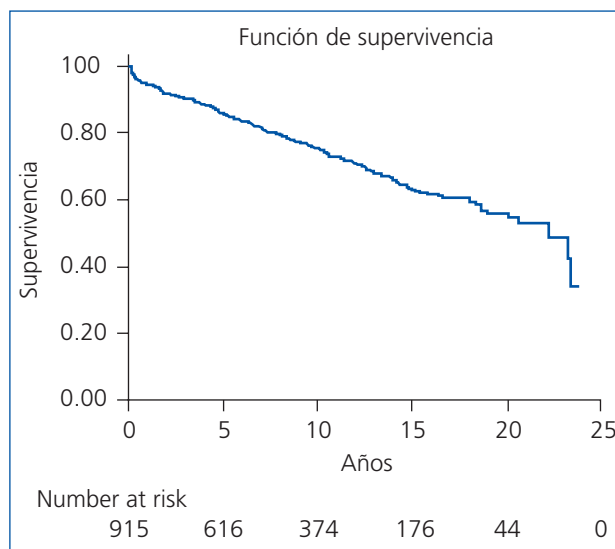
Unidad de Bioestadística Clínica,  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.  
victor.abraira@gmail.com

como relacionada o no con la enfermedad en estudio y su tratamiento y, por lo tanto, la potencial inclusión de sesgos por mala clasificación. En general, la muerte por todas las causas se considera un evento más robusto que la muerte por causas específicas<sup>3</sup> y sería por ello el preferido. En el caso del trasplante, y estudiando la supervivencia del injerto, se plantea el problema de cómo considerar la muerte con injerto funcionando, si como evento o como censura, y a veces se realizan los análisis para las 2 definiciones del evento, como Curran et al<sup>4</sup>. A la hora de comparar estudios, es muy importante fijarse en las definiciones de evento y censura usadas, aunque, desgraciadamente con excesiva frecuencia, en las publicaciones no quedan claras<sup>5,6</sup>.

Al conjunto de técnicas estadísticas que permiten estudiar la variable «tiempo hasta que ocurre un evento» y su dependencia de otras posibles variables explicativas, teniendo en cuenta la información parcial contenida en las censuras, se le denomina análisis de supervivencia y aunque el nombre sugiere que el evento es muerte, también puede y debe usarse para analizar el tiempo hasta cualquier otro evento, como por ejemplo curación, aparición de la enfermedad o rechazo del injerto. En trasplante se suelen estudiar sobre todo la muerte, por todas las causas o por causas específicas, rechazo del injerto, probado por autopsia o clínico y fallo de injerto. Si bien los primeros análisis de este tipo aplicados a la supervivencia humana aparecen en el siglo XVII<sup>7</sup>, los procedimientos clave se incorporaron en la segunda mitad del siglo pasado y desde entonces se han usado intensamente en la investigación clínica para responder a una gran variedad de preguntas, desde evaluación de tratamientos a identificación y cuantificación de factores pronósticos. En otros ámbitos, como procesos de control de calidad, se estudia con las mismas técnicas, aunque con otro nombre (análisis del tiempo de fallo), el tiempo hasta que un cierto producto falla o el tiempo de espera hasta recibir un servicio (análisis de tiempo de espera), etc.

## FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA Y RIESGO

Para describir y modelizar la variable tiempo hasta que ocurre el evento suelen usarse 2 funciones de probabilidad relacionadas entre sí: las de supervivencia y la de



**Figura 1.** Curva de supervivencia de los enfermos trasplantados en el hospital Ramón y Cajal desde 1979 hasta 2002. Debajo del eje del tiempo figura el número de pacientes que siguen en observación en cada tiempo.

riesgo<sup>8</sup>, que resultan especialmente útiles para datos con observaciones censuradas.

La probabilidad de supervivencia, representada por la denominada función de supervivencia  $S(t)$  es la probabilidad de que, en un sujeto de la cohorte, el evento ocurra en un tiempo igual o mayor que  $t$  (si el evento es muerte, sobreviva al menos  $t$ ). Para ilustrar los métodos descritos se usará como ejemplo los datos de supervivencia al trasplante renal de los enfermos trasplantados en el hospital Ramón y Cajal desde el 10 marzo de 1979 hasta el 31 de diciembre de 2002, con seguimiento hasta el 1 de junio de 2003<sup>9</sup>, considerando como evento la muerte por todas las causas. En la figura 1 se muestra la función de supervivencia en la que se observa su característica forma monótona no creciente. En ella, por ejemplo,  $S(10) = 0,75$  es la probabilidad de que un enfermo sobreviva 10 años o más,  $S(20) = 0,55$  la probabilidad de que sobreviva al menos 20 años, etc. Es, por lo tanto, una manera de resumir la información de forma muy relevante en estos problemas y que, para facilitar su lectura, suele presentarse gráficamente. En ocasiones, por ejemplo Curran et al<sup>4</sup>, se presenta, en lugar de la función de supervivencia, la de incidencia acumulada calculada como

$1 - S(t)$  y que es, para cada tiempo, la probabilidad de que el evento haya ocurrido antes.

El riesgo (*hazard* en inglés), representado por la función de riesgo  $h(t)$ , es la probabilidad por unidad de tiempo de que un sujeto que está en observación en el tiempo  $t$  (ha sobrevivido hasta ese tiempo) tenga el evento justo en ese tiempo, es decir, representa la tasa instantánea de eventos en cada tiempo o, dicho con otras palabras, el potencial instantáneo de ocurrencia de eventos por unidad de tiempo, condicionado a que el evento no ocurrió antes<sup>10</sup>. En nuestro ejemplo, la función de riesgo a los 20 años es la densidad de probabilidad de que el paciente fallezca a los 20 años del trasplante, condicionada a que ha sobrevivido hasta entonces.

Obsérvese que la función de supervivencia  $S(t)$  se enfoca en la no ocurrencia del evento, mientras que la de riesgo  $h(t)$  lo hace en la ocurrencia; además  $S(t)$  es una probabilidad, mientras que  $h(t)$  es una «densidad de probabilidad» por unidad de tiempo; ello hace más intuitivo el manejo de  $S(t)$ , por ejemplo, los valores de  $S(t)$  están comprendidos entre 0 y 1, mientras que  $h(t)$  no tiene cota superior. Sin embargo, ambas funciones están relacionadas y dada una de ellas se puede obtener la otra<sup>8</sup>.

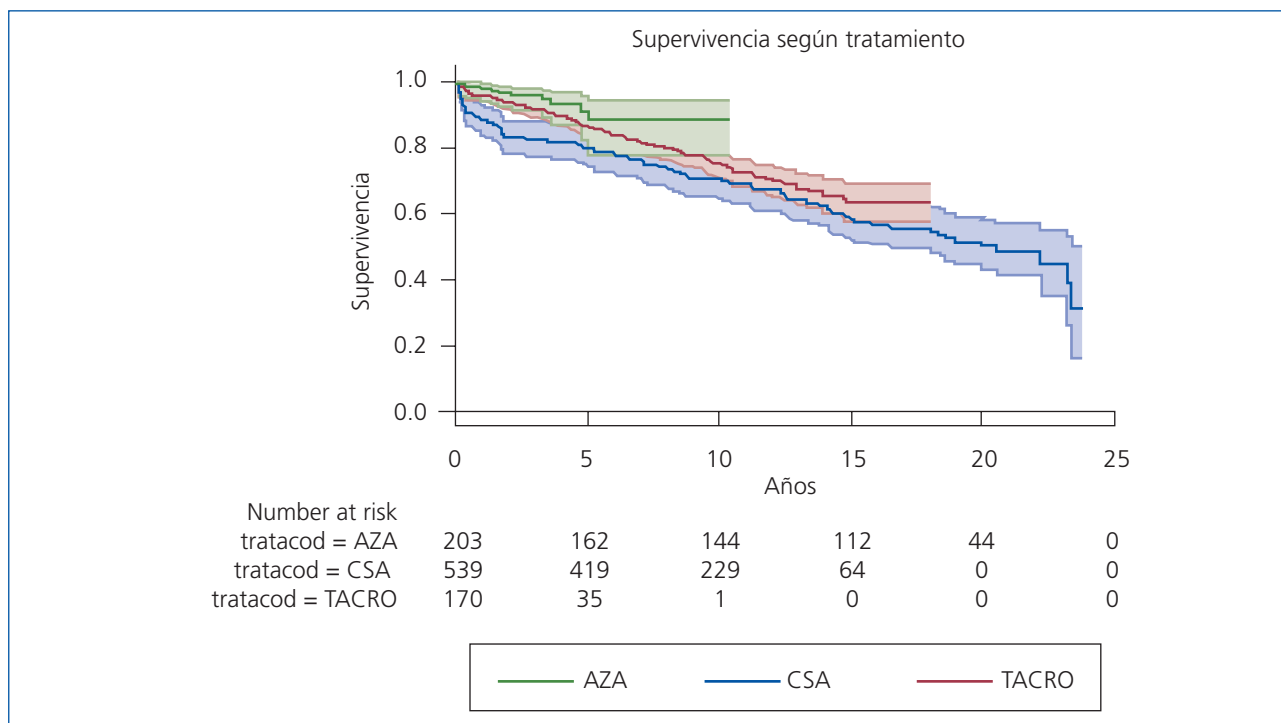
Como ya se ha mencionado, los tiempos hasta el evento suelen tener distribuciones asimétricas, en las que los tiempos mayores que los típicos son menos frecuentes y están más dispersos que los tiempos menores. En esta situación, la media no es una buena medida de centralización de la variable porque la pueden agrandar unos pocos valores atípicamente grandes y, en consecuencia, la medida de centralización aconsejada es la mediana. La mediana de supervivencia, también denominada tiempo de semivida o vida-media (*half-life* en inglés), es el tiempo en que la probabilidad de supervivencia es igual a 0,5 o, dicho en términos de frecuencia, el tiempo al que sobrevivirá la mitad de la población y que, por lo tanto, se obtiene fácilmente a partir de la función de supervivencia. Gráficamente se obtiene trazando una línea horizontal desde el valor 0,5 del eje vertical hasta que corte a la curva de supervivencia y desde este punto de corte, una línea vertical hasta el eje horizontal; este eje será cortado en la mediana. Haciendo esto en la

figura 1 se observa que la mediana de supervivencia en nuestro ejemplo es aproximadamente de 22 años.

## ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA (MÉTODO DE KAPLAN-MEIER)

La función de supervivencia se suele estimar por el método de Kaplan-Meier, que tiene en cuenta la información contenida en las censuras, asumiendo, y es importante resaltarlo porque es un punto crítico para la validez de la estimación, que las censuras son no informativas o, dicho de otro modo, que los sujetos censurados tienen el mismo riesgo de ocurrencia del evento que los que siguen en observación más allá de ese tiempo. La importancia de esta asunción es tanto mayor cuanto mayor sea el número de censuras. Nótese que esta asunción no es trivial y se violaría, por ejemplo, si los pacientes que abandonan el estudio están más graves, o menos, que los que continúan o, en otro ejemplo, si el evento fuera progresión de la enfermedad, la muerte sin progresión seguramente no cumple con esa asunción. En el estudio del fallo del injerto, la muerte con el injerto funcionando ¿la cumple? Aunque excede los objetivos de este artículo profundizar en ello, hay que distinguir entre censura (circunstancia que impide la observación del evento, pero se supone que este ocurrirá en el futuro), que es la situación que contempla el método descrito aquí, y evento competitivo (circunstancia que impide que el evento ocurra), que requiere un tratamiento estadístico distinto<sup>11</sup> y que, aunque apenas usado en la literatura clínica, sería el adecuado en estas situaciones.

En la figura 1 se pone claramente de manifiesto como el efecto de la información contenida en las censuras aumenta la supervivencia estimada en los tiempos posteriores a ellas. Por ejemplo, a los 10 años del trasplante solo permanecen en el estudio 374 pacientes (el 40,9% de los 915 iniciales) y, sin embargo, la probabilidad de supervivencia estimada es de 0,75. Otra manera de entender la asunción fundamental del método es que se considera que las observaciones censuradas tienen la misma mediana de supervivencia que las observaciones que siguen en el estudio; es decir, a la estimación de la supervivencia en cualquier tiempo están contribuyendo no solo los pacientes que se observa que sobreviven hasta ese tiempo, sino también los censurados pre-



**Figura 2.** Curvas de supervivencia con sus intervalos de confianza del 95%, para los 3 grupos de tratamiento. Obsérvese como la anchura de los intervalos aumenta según avanza el tiempo y como la figura llega a ser engorrosa al representar más de una curva. Se presenta también, como alternativa, el número de individuos que permanece en el estudio en cada rama en distintos tiempos.

AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; TACRO: tacrolimus.

viamente, en la asunción de que si no se hubieran censurado se comportarían como los que sí siguen. Nótese el impacto que puede tener esta asunción y, por lo tanto, el cuidado con el que debe considerarse en el diseño del estudio.

### PRECISIÓN DE LAS ESTIMACIONES

Es importante destacar también que estas estimaciones se hacen a partir de muestras, es decir, un subconjunto de los pacientes de interés en lugar de todos ellos, por tanto presentan una imprecisión que se debe cuantificar por el intervalo de confianza —IC— (intervalo dentro del cual se puede asegurar, con una probabilidad determinada, habitualmente el 95%, que se encontraría el verdadero valor si se hubieran estudiado todos los pacientes, asumiendo que la muestra sea aleatoria). En el caso de estas curvas, la anchura del IC aumenta según avanza el tiempo como

consecuencia de la disminución del número de pacientes. En algunos estudios, la anchura al final del tiempo de seguimiento es tan grande, aunque con demasiada frecuencia no mostrada<sup>6</sup>, que se hace difícil la interpretación de la curva. Una de las razones por las que no siempre se muestran los IC es que cuando se presentan varias curvas en la misma gráfica, esta puede llegar a ser engorrosa. Un modo alternativo de presentar la precisión en estos casos, como hicieron Curran et al<sup>4</sup>, es incluir debajo del eje del tiempo el número de pacientes que permanece en el estudio en cada tiempo. Como ayuda a la interpretación de cómo afecta este número a la precisión se puede usar la recomendación de Pocock et al<sup>12</sup> de no presentar las curvas, en cada rama, a partir del momento en que queden menos del 20-10% de los pacientes que empezaron el estudio. En la figura 2 se muestran las curvas con sus IC del 95% para los pacientes del ejemplo según el tratamiento recibido y se observa el aumento de la anchura de los intervalos se-

gún avanza el tiempo y el emborronamiento de la gráfica, al mostrar varias curvas con sus IC. También se presentan el número de pacientes que permanece en el estudio.

## OBJETIVOS DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En un análisis de supervivencia se pueden establecer 3 objetivos y un estudio puede tener los 3, o solo alguno de ellos:

1. *Estimar e interpretar* las curvas de supervivencia y/o riesgo, más frecuentemente la de supervivencia, aunque la de riesgo tiene mayor utilidad para buscar modelos teóricos, por ejemplo, un riesgo constante a lo largo del tiempo indica un modelo exponencial, un riesgo creciente, o decreciente, puede modelizarse mediante la función de Weibull, etc.<sup>3,8,13</sup>. Este es el objetivo de lo que Hemingway et al<sup>14</sup> denominan investigación fundamental en pronóstico, en la que se trata de estudiar el curso natural, o con el cuidado habitual, de la enfermedad y sus variaciones.
2. *Comparar* curvas de supervivencia, por ejemplo, entre 2 tratamientos en los ensayos clínicos, o entre 2 grupos de pacientes establecidos con respecto a cualquier otro criterio en la denominada investigación en factores pronósticos<sup>14</sup>, en la que se trata de identificar factores específicos (como biomarcadores, fármacos, otras enfermedades, signos, etc.) asociados con el pronóstico.
3. *Evaluar la relación* de la supervivencia con otras, más de una, variables pronósticas en la investigación sobre modelos pronósticos, que trata de desarrollar, validar y evaluar el impacto de modelos estadísticos para predecir el riesgo individual de un futuro evento<sup>14</sup>.

En los próximos apartados se muestran los métodos para cumplir con estos objetivos.

## COMPARACIÓN DE CURVAS DE SUPERVIVENCIA

La prueba más usada para comparar curvas de supervivencia es la conocida como prueba del *log-rank* y consiste

en calcular, en cada tiempo y para cada grupo, el número de eventos que se esperarían encontrar si no hubiera diferencia entre los grupos, para construir un estadístico con la suma de las diferencias entre eventos observados y esperados al cuadrado, divididas por los esperados, que se distribuye como una  $\chi^2$  con  $g - 1$  grados de libertad (siendo  $g$  el número de grupos). A partir de este estadístico se calcula el valor  $p$  correspondiente a la comparación de las supervivencias de los grupos. Este método se puede usar para comparar 2 o más de 2 grupos.

La comparación mediante la prueba del *log-rank* para las curvas de la figura 2 produce un valor  $p = 0,0149$ , es decir, con la convención habitual, la diferencia es estadísticamente significativa.

## ANÁLISIS MULTIVARIABLE: SU NECESIDAD

Comparar las curvas con este test es muy útil en la investigación clínica, sobre todo en los ensayos clínicos en los que la asignación aleatoria de los pacientes a los tratamientos hace que inicialmente todos los grupos tengan igual pronóstico, pero en los estudios observacionales es insuficiente, porque hay que realizar las comparaciones teniendo en cuenta el efecto de otras variables distintas a la que se utiliza para definir los grupos. En el ejemplo de los pacientes del hospital Ramón y Cajal se encontró que la supervivencia es distinta según el tratamiento recibido, pero como los tratamientos no se asignaron al azar sino con el mejor criterio clínico en cada paciente, teniendo en cuenta los tratamientos disponibles en cada momento, podría ocurrir que los pacientes asignados a cada tratamiento tuvieran distintos valores en otras variables que influyan en el pronóstico, como la edad, el sexo, etc., lo que dificultaría la interpretación de ese resultado. En la comparación con el método del *log-rank* se ignora este efecto de otras variables. Por otro lado, el *log-rank* ofrece un valor  $p$  para la diferencia entre los grupos, pero no estima el *tamaño del efecto* (y recuérdese que el valor  $p$  no depende solo del tamaño del efecto, sino, y sobre todo, del tamaño muestral)<sup>15</sup>; es decir hace una evaluación estadística, pero no clínica, de la diferencia entre los grupos.

El análisis multivariable, en particular los modelos de regresión, permite soslayar ambas limitaciones, es decir,

**Tabla 1.** Coeficientes ( $\beta$ ), riesgos relativos (RR) y sus intervalos de confianza (IC) estimados mediante modelos de Cox univariable y multivariable para los pacientes trasplantados en el Hospital Ramón y Cajal

Variable	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	$\beta$	RR (IC del 95%)	p	$\beta$	RR (IC del 95%)	p
Sexo	-0,29	0,74 (0,57-0,98)	0,031	-0,24	0,79 (0,60-1,03)	0,083
Edad (años)	0,04	1,04 (1,03-1,05)	0,000	0,04	1,04 (1,02-1,05)	0,000
Tratamiento			0,010			0,083
AZA	0,92	2,50 (1,27-4,91)	0,008	0,76	2,13 (1,08-4,19)	0,028
CsA	0,68	1,97 (1,02-3,78)	0,043	0,62	1,85 (0,96-3,56)	0,065

AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confianza.

evaluar el efecto de una variable, teniendo en cuenta (*controlando por*, en la terminología clinicoepidemiológica) otras variables y estimar el tamaño del efecto. También permite desarrollar modelos para predecir el riesgo individual de un futuro evento (objetivo 3). Además, y a diferencia de los métodos de Kaplan-Meier y *log-rank* que requieren que la variable sea categórica, los modelos de regresión permiten estudiar variables continuas (p. ej., edad, o tiempo de isquemia fría), binarias (p. ej., sexo), categóricas (p. ej., histología o tratamiento) u ordinales (p. ej., estadio de un tumor o estatus funcional).

### MODELO DE RIESGO PROPORCIONAL O DE COX

Aunque hay varios modelos de regresión propuestos, el que se usa casi en exclusiva en la investigación clínica<sup>6</sup>, por su sencillez y facilidad para interpretar los coeficientes, es el denominado modelo de riesgo proporcional o modelo de Cox, que es un modelo que plantea el logaritmo del riesgo relativo (RR) como una función lineal de las variables independientes. Se supone, por lo tanto, que el RR, a diferencia del riesgo propiamente dicho, no depende del tiempo o, dicho de otra manera, que es constante a lo largo del tiempo (de ahí el nombre de modelo de riesgo proporcional). Esta es la única asunción del modelo y conviene destacar que no siempre es razonable y se debe evaluar en cada caso.

Con este modelo, el coeficiente de cada variable independiente es el logaritmo del RR cuando la variable aumenta

una unidad manteniéndose constantes las demás variables y, por tanto, su exponencial es el RR. Los paquetes estadísticos ofrecen tanto los coeficientes como sus exponenciales.

La tabla 1 muestra los coeficientes estimados por el modelo, los RR, sus IC del 95% y la significación estadística para las variables edad en el momento del trasplante (años), sexo y tratamiento, para los pacientes trasplantados del Hospital Ramón y Cajal. Se muestran las estimaciones realizadas con los modelos univariados (solo una variable en cada modelo) y con el modelo multivariable (un solo modelo con todas las variables), a efectos de comentar las diferencias. Para las variables continuas (edad en nuestro caso), el RR que estima el modelo es por aumento de unidad (1 año), es decir, por cada año adicional a la edad del trasplante, el riesgo de muerte en todo tiempo se multiplica por 1,04 o, lo que es lo mismo, es un 4% mayor, y este RR es significativamente distinto de 1 (ya que  $p = 0,000$ , o equivalentemente el IC del 95% [1,02-1,05] no incluye el valor 1). En el caso del sexo, codificado como 0 para varones y 1 para mujeres, el RR (en el modelo multivariable) de 0,79 quiere decir que el riesgo de las mujeres es el 79% (se multiplica por 0,79) del de los varones, aunque este RR no es significativamente distinto de 1 ( $p = 0,083$ , o el IC del 95% [0,60-1,03] sí incluye el valor 1). Se llama la atención sobre que si se hubiera codificado al revés, es decir 1 para varones y 0 para mujeres, se estaría considerando el riesgo de las mujeres como referencia, y en consecuencia, el RR obtenido sería el inverso,  $RR = 1/0,79 = 1,27$  (RR de los varones con respecto a las mujeres).

Es importante detenerse sobre algunos aspectos relevantes de los modelos de regresión, en particular de los de Cox. En la tabla 1 se observa que en el análisis realizado con los modelos univariantes se encontró un efecto significativo del sexo (RR = 0,74;  $p = 0,031$ ) y del tratamiento ( $p = 0,010$ ), que en el análisis multivariable, es decir cuando se ha tenido en cuenta otras variables, deja de ser significativo (RR = 0,79;  $p = 0,083$  para el sexo y  $p = 0,083$  para el tratamiento). La interpretación de esta diferencia es que la distinta supervivencia para los sexos es un resultado que está confundido por el hecho de que los pacientes de ambos sexos también difieren en alguna de las otras variables del modelo y que cuando se controla por ellas, el efecto desaparece. Y la misma interpretación para el tratamiento.

Hay que señalar que el modelo de Cox univariante, para variables categóricas, es equivalente a la prueba del *log-rank* y se obtiene un valor  $p$  tanto más parecido cuanto mayor sea el tamaño muestral, aunque el modelo de Cox produce también una estimación del tamaño del efecto, el RR, que no se obtiene con el *log-rank*.

En cuanto al tratamiento, al ser una variable categórica con 3 categorías, el modelo ofrece el valor  $p$  que corresponde al contraste de hipótesis en el que se comparan globalmente los 3 grupos ( $p = 0,010$  en el modelo univariante) y además los valores  $p$  y los RR, con sus IC, de las comparaciones de cada grupo con el que se haya tomado como referencia. En el ejemplo se tomó como referencia el grupo con tacrolimus y se compararon con él los grupos con azatioprina (RR = 2,50;  $p = 0,008$ , en el análisis univariante) y ciclosporina A (RR = 1,97;  $p = 0,043$ ). Es decir, la supervivencia es diferente según el tratamiento ( $p = 0,010$ ), aunque esta diferencia disminuye y deja de ser significativa al controlar por las otras variables.

## UTILIZACIÓN DE LOS MODELOS DE COX

Los modelos de Cox se pueden usar tanto para identificar factores específicos asociados con el pronóstico (objetivo estimativo), como para la predicción del riesgo individual de un futuro evento (objetivo predictivo). Con el objetivo estimativo, el interés del investigador se centra en estimar la relación de una variable con la supervivencia. Este es

el objetivo más frecuente en la literatura clínica<sup>6</sup> y ejemplos en el campo del trasplante son el de Costa et al<sup>2</sup> y Opelz y Döhler<sup>1</sup>. En estos estudios, el resultado es la estimación del efecto de la variable de interés, es decir el RR de esa variable y las demás variables están en el modelo para evitar su posible efecto perturbador<sup>8,16</sup>. En cambio, en un modelo predictivo, el resultado es el modelo completo en forma de fórmula, o gráfica (nomograma), que permite calcular la probabilidad futura del evento para un sujeto en función de los valores observados de los variables, o bien como una puntuación obtenida de la fórmula, con sus puntos de corte para generar grupos de riesgo. El uso de los modelos pronósticos para hacer predicciones individuales es más preciso y en general preferible a la creación de grupos de riesgo, aunque los grupos de riesgo pueden informar para opciones de tratamiento y permitir la estratificación por riesgo de gravedad en los ensayos clínicos<sup>17</sup>. Un ejemplo de estudio con objetivo predictivo en el campo del trasplante renal es el de Akl et al<sup>18</sup>.

En un estudio estimativo existe confusión cuando la relación entre la variable en estudio y la supervivencia difiere según que se considere o no otra variable; a esta última variable se le denomina variable de confusión para la asociación. Por ejemplo, si el análisis mostrado en la tabla 1 tuviera como objetivo estimar el efecto del tratamiento se encontraría que las variables edad y sexo son variables de confusión, porque los RR estimados en el modelo univariante (2,50 para el grupo con azatioprina y 1,97 para el de la ciclosporina) son distintos que los del modelo multivariable (2,13 y 1,85, respectivamente). Lo habitual es considerar que existe confusión cuando el RR cambia en más del 10%.

Otra dificultad que se puede presentar en un estudio estimativo es la existencia de interacción o modificación del efecto. Existe interacción cuando la asociación entre 2 variables, en este caso factor y evento, varía según los diferentes niveles de otra u otras variables. El análisis más sencillo de la interacción se hace mediante el análisis de subgrupos creados según los niveles de la variable modificadora de efecto<sup>19</sup>, para ello hay que evaluar el efecto del factor en las distintas categorías de la variable modificadora del efecto; por ejemplo, el efecto de la muerte por causa cardíaca del donante (MCC) sobre los resultados de

un trasplante de riñón puede ser distinto según los valores del índice de riesgo del donante (KDRI), si fuera así, el efecto de la MCC se debería mostrar, no como un RR sino como varios: uno para cada valor del KDRI. Se diría que hay interacción entre la MCC y el KDRI o que el KDRI modifica el efecto de la MCC. Esta manera de analizarlo, muy utilizada en ensayos clínicos, presenta 2 dificultades: está restringida a variables modificadoras categóricas u obliga a categorizarlas y no compara estadísticamente si los efectos son distintos. Para evaluar estadísticamente la interacción entre un factor y una variable modificadora del efecto se suelen usar modelos de regresión en los que se incluyen como variables independientes el factor, la variable modificadora y el producto de las 2 anteriores; la significación obtenida para este producto contrasta estadísticamente la interacción entre el factor y la variable. Si hay interacción, el efecto del factor no es único sino que será distinto según los valores de la variable considerada, análogo a la consideración realizada anteriormente en el caso de análisis de subgrupos. Si la interacción se realiza con una variable continua, el efecto será distinto según cada valor de la variable; una alternativa de presentación podría ser categorizar la variable<sup>20</sup>, o mostrar el efecto del factor mediante un gráfico en el que se represente en el eje X el RR y en el eje de ordenadas la variable modificadora.

## EVALUACIÓN DEL MODELO

Los modelos de regresión son una herramienta muy poderosa para analizar factores pronósticos y construir modelos para predecir el riesgo individual de un futuro evento, pero se deben evaluar. Aunque sigue siendo una asignatura pendiente en la investigación clínica<sup>6</sup> hay 3 aspectos que hay que evaluar de los modelos, y son: evaluación de las asunciones, bondad del ajuste y evaluación de la validez del modelo.

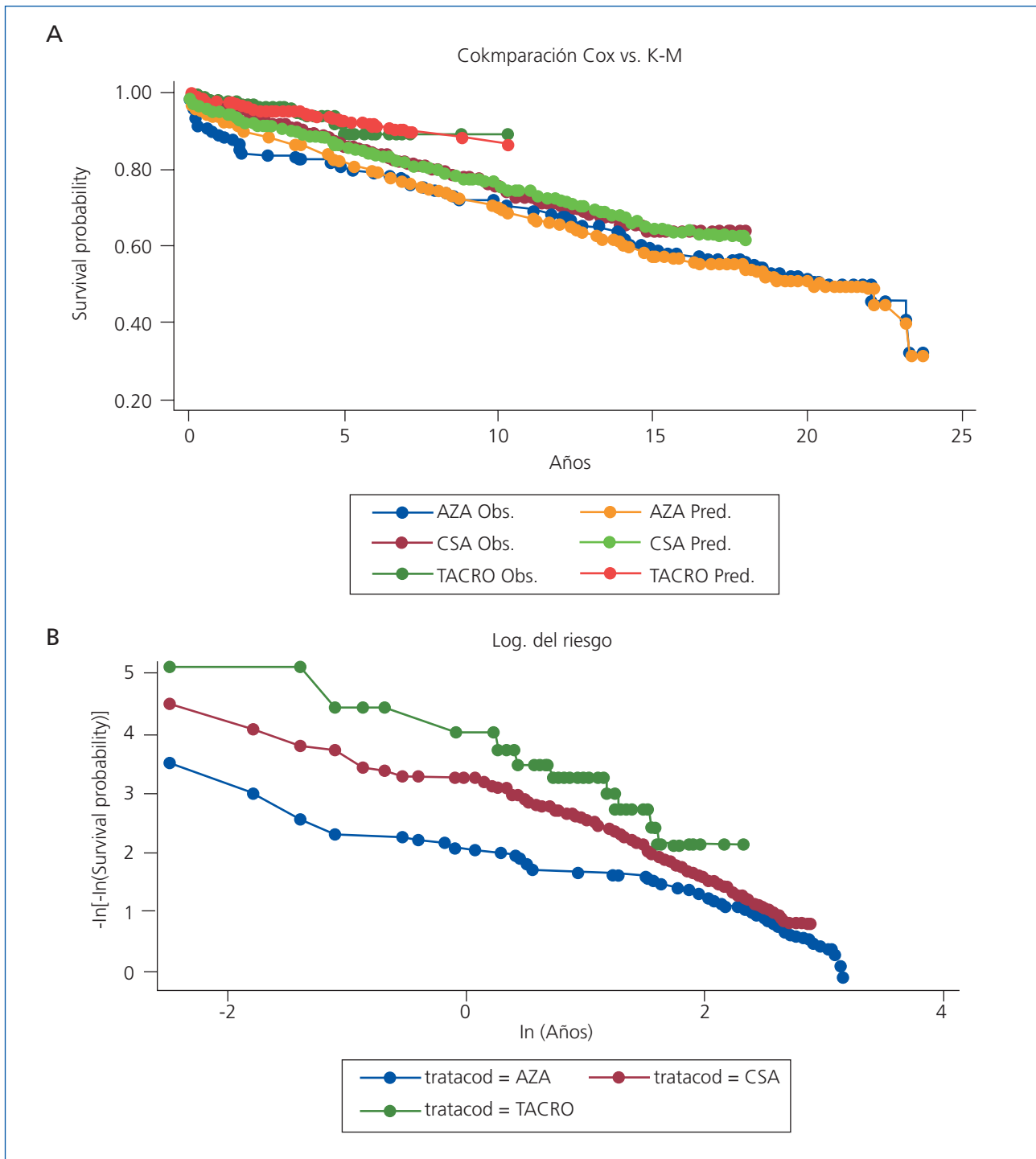
### Evaluación de las asunciones

La única asunción del modelo de Cox es la del riesgo proporcional, que se puede evaluar gráfica o estadísticamente. Una primera manera de evaluarla gráficamente, válida solo para variables categóricas, consiste en comparar visualmen-

te las funciones de supervivencia predichas por el modelo con las observadas (estimadas por el método de Kaplan-Meier). Si se cumpliera la asunción serían muy parecidas. En la figura 3A se muestran ambas gráficas para los grupos de tratamiento en los pacientes trasplantados en el Ramón y Cajal, en la que se observa una notable coincidencia. Nunca coincidirán del todo, porque la estimación realizada por Kaplan-Meier solo se hace en los tiempos en los que ocurren eventos, mientras que la estimación con el modelo se puede hacer en todo tiempo. El Stata, paquete estadístico con el que se ha realizado la figura 3A, presenta, para cada grupo, las estimaciones en los tiempos en que ocurren eventos o censuras. Por ejemplo, a los 10 años en el grupo de tacrolimus hay una censura, en ese tiempo no se observa cambio en la estimación de Kaplan-Meier y sí en la del modelo.

Otra forma usada más frecuentemente es la representación, en función del tiempo, de los logaritmos de las funciones de riesgo. Si los riesgos son proporcionales, estas gráficas son paralelas. Con frecuencia, las gráficas del logaritmo del riesgo suelen ser de tipo exponencial y no es fácil comprobar visualmente el paralelismo, por lo que se suele presentar el logaritmo del riesgo en función del logaritmo del tiempo, gráficas que también deben ser paralelas, si se cumple la asunción de riesgo proporcional y en las que el paralelismo es más fácil de observar. En la figura 3B se muestran estas gráficas para los grupos de tratamiento. Un problema con estas evaluaciones gráficas es decidir cuándo las líneas dejan de ser paralelas, decisión que siempre tiene un componente subjetivo. Hay una recomendación general<sup>10</sup>, debido a la robustez del método, de usar una estrategia conservadora y asumir la proporcionalidad, a menos que haya una fuerte impresión de falta de paralelismo. Usando esta recomendación se aceptaría el paralelismo en esta gráfica.

Otras pruebas gráficas son las incluidas en el denominado análisis de residuos. Los residuos son diferencias entre «cantidades» observadas y predichas por el modelo. Hay varios residuos propuestos, entre ellos los más habituales son los de *Schoenfeld*, los de *Cox-Snell* y los *martingala*, aunque algunos de ellos son difíciles de interpretar debido a las censuras<sup>16</sup>. En general, si se cumple la asunción, las gráficas de los residuos presentan una distribución dentro de una banda horizontal.



**Figura 3.** Métodos gráficos de comprobación de la asunción de riesgo proporcional del modelo Cox. A) Superposición de las curvas estimadas por Kaplan-Meier (observados —obs—) y por el modelo (predichas —pred—). Si se cumple la asunción son muy parecidas. B) Logaritmo de la función de riesgo en función del logaritmo del tiempo. Aunque el eje Y está etiquetado como  $-\ln[-\ln(S(t))]$  hay que tener en cuenta que  $-\ln(S(t))$  es la función de riesgo<sup>8</sup>. Si se cumple la asunción, las gráficas de los grupos deben de ser paralelas. AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; TACRO: tacrolimus.

Una evaluación estadística, que puede usarse tanto para variables categóricas como continuas, consiste en incluir en el modelo una variable de interacción con el tiempo, si esta variable fuera significativa indicaría que el riesgo varía con el tiempo y, por lo tanto, no se cumple la asunción. Si así fuera podría dejarse esta variable en el modelo, aunque se complica su interpretación: los RR son distintos para cada tiempo.

### Bondad del ajuste

Hay varios métodos que evalúan globalmente lo bien que ajustan los datos al modelo. Uno muy general de todos los modelos de regresión que, como el de Cox, estiman los coeficientes por el método de máxima verosimilitud<sup>8</sup> consiste en calcular un estadístico, el logaritmo del cociente de las verosimilitudes del modelo estimado y de los datos sin modelo, y que en la hipótesis nula de que los datos no ajusten al modelo se distribuye como una  $\chi^2$  con  $k$  grados de libertad (siendo  $k$  el número de variables en el modelo).

### Validez del modelo

El último aspecto que hay que evaluar en un modelo es su validez o fiabilidad, es decir, ¿se comporta igual en otras muestras extraídas de la misma población (*reproducibilidad*) y/o de otras similares (*transportabilidad*)?<sup>21</sup>.

El modo más completo de evaluarlo será repetir el estudio con otra muestra y comparar los resultados (validación externa). Otra aproximación similar es partir la muestra inicial en 2 grupos, preferiblemente de forma no aleatoria<sup>22</sup>, por ejemplo por centro, un grupo de trabajo con el que se desarrolla el modelo y un grupo de validación, con el que se hace la validación. Una última aproximación consiste en usar técnicas de remuestreo como «*jackknife*» y «*bootstrap*»<sup>23</sup>.

La evaluación se hace de modo distinto en los modelos estimativos que en los predictivos. En modelos estimativos, simplemente se ajusta el modelo en el grupo de trabajo, luego se hace la estimación del efecto en el de validación y se comparan.

En los modelos predictivos, la validación es un poco más compleja<sup>21,24</sup>. Tiene 2 componentes: *calibración*, que es el grado en que la supervivencia predicha coincide con la observada, y puede evaluarse comparando la supervivencia predicha por el modelo en el grupo de validación con la estimada en el mismo grupo por Kaplan-Meier, y *discriminación*, grado en que el modelo distingue entre sujetos de alto y bajo riesgo.

### EXTENSIONES DE LOS MODELOS DE COX

El modelo de Cox comentado hasta aquí exige que las variables independientes sean constantes a lo largo del tiempo (p. ej., sexo) o medidas en el momento inicial del seguimiento (p. ej., edad en el trasplante), pero a veces interesa evaluar el efecto de variables cambiantes en el tiempo, sobre todo en seguimientos largos, como ocurre en el trasplante. Hay una extensión del modelo de Cox que permite incluir estas variables (variables dependientes del tiempo) y contempla 2 esquemas: una variable que puede aparecer, o no, en algún momento del seguimiento, por ejemplo la aparición de diabetes mellitus después del trasplante y su efecto en la supervivencia<sup>25</sup>; la otra situación es la de una variable que se mide en distintos momentos del seguimiento, por ejemplo la creatinina<sup>26</sup>. Con esta extensión se puede estimar el efecto de la variable, pero no se pueden hacer predicciones para un paciente concreto.

Aunque raramente se usa, también conviene mencionar la extensión del modelo para contemplar riesgos competitivos<sup>27</sup>. Se empieza a usar para el estudio de muerte por episodios agudos<sup>28</sup>, con el alta hospitalaria como episodio competitivo, o la duración de la estancia hospitalaria, con la muerte como evento competitivo<sup>29</sup>. En el caso del estudio del fallo del injerto, como ya se ha mencionado, la muerte con el injerto funcionando podría ser más un evento competitivo que una censura.

### ELEMENTOS CLAVE PARA HACER UNA LECTURA CRÍTICA DE UN ARTÍCULO QUE UTILICE ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Como ya se ha comentado varias veces, el análisis de supervivencia y sus resultados no se describen en la litera-

tura médica con la calidad que sería de desear<sup>5,6</sup>. Por ello es necesario que los lectores de estos artículos hagan una lectura crítica de los elementos clave de esta metodología, que se pueden resumir como<sup>6</sup>:

- Definición clara y precisa del evento, o eventos, de interés (p. ej., si fuera muerte, especificar si es por todas las causas o por alguna causa específica, o si fuera fallo del órgano, cómo se determina, si clínica o histológicamente) y descripción de las causas de censura. El lector crítico debe considerar la pertinencia y relevancia de estas definiciones, así como tener presente la necesidad de que las censuras sean no informativas. La importancia de esta asunción es tanto mayor cuanto mayor sea el número de censuras.
- Los números de pacientes y de eventos deben presentarse y evaluar si cumplen los requisitos del tamaño necesario para hacer los contrastes de hipótesis y/o uso de los modelos. Estos requisitos deben describirse en el apartado de tamaño muestral. Si se presentan análisis para varios eventos debe presentarse para todos ellos.
- Deben quedar claros los tiempos inicial y final del estudio, así como información sobre el tiempo promedio de seguimiento. Para ello, y aunque cuando se presenta suele ser la media o la mediana, el estadístico recomendado es la mediana de los tiempos censurados.
- Debe cuantificarse la incertidumbre de las estimaciones, idealmente mediante la presentación de IC o, al menos, presentar, junto a las curvas de supervivencia o riesgo, los sujetos en riesgo en diferentes tiempos.
- Cuando se usan modelos de regresión debe informarse si se han comprobado, y cómo, la asunciones del modelo (p. ej., en modelos de Cox, el riesgo proporcional).
- En modelos de regresión debe informarse sobre el número de variables incluidas en el modelo máximo, el criterio para su selección y la estrategia de construcción del modelo.
- En los modelos de regresión, especialmente los que tienen objetivo predictivo, se debe evaluar y presentar

el resultado, la bondad del ajuste e idealmente validar el modelo.

### Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation*. 2014;97:310-5.
2. Costa NA, Kshirsagar AV, Wang L, Detwiler RK, Brookhart MA. Pretransplantation erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness is associated with increased kidney allograft failure and mortality. *Transplantation*. 2013;96:807-13.
3. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89:232-8.
4. Curran SP, Famure O, Li Y, Kim SJ. Increased recipient body mass index is associated with acute rejection and other adverse outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97:64-70.
5. Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniowska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer*. 1995;72:511-518.
6. Abraira V, Muriel A, Emparanza JI, Pijoán JI, Royuela A, Plana MN, et al. Reporting quality of survival analyses in medical journals still needs improvement. A minimal requirements proposal. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:1340-6.
7. Ciecka JE. Edmond Halley's Life Table and its uses. *Journal of Legal Economics*. 2008;15:65-74.
8. Abraira Santos V, Pérez de Vargas A. Métodos multivariantes en Bioestadística. Madrid: Centro de Estudios Ramón Areces; 1996.
9. Abraira V, Quereda C. Curvas de vida y supervivencia en el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal: diálisis y trasplante renal. En: Arias M, editor. Métodos estadísticos en el trasplante renal. Madrid: Drug Farma; 2004. p. 67-133.
10. Kleinbaum DG. *Survival Analysis: a self-learning text*. New York: Springer-Verlag; 1996.
11. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999;18:695-706.

12. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet*. 2002;359:1686-9.
13. Casariego E, Abraira V, Corredoira JC, Alonso García MP, Rodríguez Feijoo A, López Álvarez MJ, et al. A predictive model for mortality of bloodstream infections. Bedside analysis with the Weibull function. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:563-72.
14. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. *BMJ*. 2013;346:e5595.
15. Abraira V. Contrastes de hipótesis: el valor p. *SEMERGEN*. 2002;28:374-5.
16. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part III: multivariate data analysis -- choosing a model and assessing its adequacy and fit. *Br J Cancer*. 2003;89:605-11.
17. Steyerberg EW, Moons KG, Van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10:e1001381.
18. Akl A, Mostafa A, Ghoneim MA. Nomogram that predicts graft survival probability following living-donor kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2008;6:30-6.
19. Wagner M, Balk EM, Kent DM, Kasiske BL, Ekberg H. Subgroup analyses in randomized controlled trials: the need for risk stratification in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:2217-22.
20. Singh SK, Kim SJ. Does expanded criteria donor status modify the outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death? *Am J Transplant*. 2013;13:329-336.
21. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130:515-24.
22. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605.
23. Harrell FE Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistics regression, and survival analysis. New-York: Springer; 2001.
24. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*. 2000;19:453-73.
25. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3:178-85.
26. De Bruijne MH, Sijpkens YW, Paul LC, Westendorp RG, Van Houwelingen HC, Zwinderman AH. Predicting kidney graft failure using time-dependent renal function covariates. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:448-55.
27. Fine JP, Gray RJ. A Proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496-509.
28. Payen D, Lukaszewicz AC, Legrand M, Gayat E, Faivre V, Megarbane B, et al. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One*. 2012;7:e35838.
29. Brock GN, Barnes C, Ramirez JA, Myers J. How to handle mortality when investigating length of hospital stay and time to clinical stability. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:144.

# Marcadores de supervivencia pretrasplante del donante y del receptor

Enrique Luna<sup>1</sup>, Ángel Alonso Hernández<sup>2</sup>, Ana Ramos Verde<sup>3</sup>, Francisco Manuel González Roncero<sup>4</sup>, Marisa Agüera<sup>5</sup>, Antonio Franco Esteve<sup>6</sup>, Teresa García Álvarez<sup>7</sup>, Gonzalo Gómez Marqués<sup>8</sup>, Francisco Llamas Fuentes<sup>9</sup>, Ana Fernández<sup>10</sup>, Alicia Mendiluce Herrero<sup>11</sup>, Miguel Ángel Muñoz Cepeda<sup>12</sup>, Carmen de Gracia Guindo<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

<sup>2</sup>Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña

<sup>3</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid

<sup>4</sup>Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>5</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba

<sup>6</sup>Hospital General de Alicante. Alicante

<sup>7</sup>Hospital Puerta del Mar. Cádiz

<sup>8</sup>Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

<sup>9</sup>Hospital General de Albacete. Albacete

<sup>10</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid

<sup>11</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

<sup>12</sup>Hospital Virgen de la Salud. Toledo

<sup>13</sup>Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):37-67

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el método de tratamiento de la insuficiencia renal terminal que confiere mayor supervivencia y mejor calidad de vida respecto a la diálisis. Después de la pérdida del injerto renal aumenta de forma importante el riesgo de mortalidad comparado con aquellos pacientes que mantienen el injerto funcionando.

La supervivencia a corto plazo del injerto renal (en el primer año) ha mejorado en las últimas décadas gracias a la menor incidencia de rechazo agudo y las nuevas terapias inmunosupresoras. El registro de trasplante renal muestra una mejoría de la supervivencia precoz de un 10% a los 6 y 12 meses entre 1980 y 2010.

**Correspondencia:** Enrique Luna

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

trasplante\_hic@yahoo.es

Sin embargo, la supervivencia a largo plazo no ha mejorado de forma tan importante. La supervivencia media del injerto de donantes de cadáver ha mejorado ligeramente de 7,9 a 9,2 años, y la supervivencia media en el caso de los injertos procedentes de donación de vivo queda inalterada.

Se han implicado numerosos factores, desde mayor uso de donantes con criterios expandidos así como aumento de lista de espera con potenciales receptores con mayor edad y mayor comorbilidad. Sin embargo, cuando se ha analizado la supervivencia del injerto de población de bajo riesgo (receptor < 45 años y donante < 45 años) se ha encontrado también una mejoría moderada en los últimos tiempos (2 años) en la supervivencia media respecto a cohortes históricas en el caso de injertos de donantes cadáver. Probablemente, fenómenos inmunológicos subclínicos pueden favorecer que la mejoría de la incidencia de rechazo agudo, no se traslade a una mejoría de la supervivencia a largo plazo.

Numerosos factores pretrasplante inciden en la supervivencia del injerto tras el trasplante. Las causas principales de pérdida del injerto a largo plazo son la muerte con injerto funcionante (40%) y la nefropatía crónica del injerto (25%). En el registro UNOS se observa que un 25 % de los pacientes analizados han fallecido tras el trasplante y de estos un 75% lo hizo con injerto funcionante.

La muerte de causa cardiovascular es la principal causa de fallecimiento en la población trasplantada siendo un 32% de los pacientes que murieron con injerto funcionante<sup>1</sup>.

Es importante evaluar la implicación de estos factores en la supervivencia del injerto mediante estudios censurados por muerte del receptor, dado el alto impacto que tiene la supervivencia del propio paciente en el análisis del injerto. Hay importantes diferencias cuando la supervivencia del injerto para una determinada variable se analiza de forma cruda a cuando se hace mediante estudios censurados<sup>1</sup>. Dado que la mayoría de las variables que queremos analizar pueden estar sesgadas por las propias comorbilidades del receptor que inciden en la muerte del paciente con injerto funcionante, nuestro criterio ha sido seleccionar fundamentalmente los estudios donde se hace un análisis de la supervivencia censurada por la muerte del paciente.

La supervivencia de forma global, según el registro de la UNOS, muestra una diferencia en la media de supervivencia de 3 años entre la supervivencia censurada por muerte del receptor con injerto funcionante y la supervivencia global<sup>1</sup>.

Asimismo es constatable una mejoría de la supervivencia de injerto censurada por muerte respecto a cohortes históricas. Esta mejoría, según la era del trasplante, se ha puesto de manifiesto en el registro americano, tanto para la supervivencia a corto como a largo plazo. La supervivencia censurada del injerto al año del trasplante es casi un 12 % mayor en los pacientes trasplantados entre 2006-2011 frente a los trasplantados entre 1988-1993. En esta mejoría de la supervivencia precoz se han implicado mejoría en las tasas de rechazo agudo<sup>1</sup>. Estas diferencias son prácticamente insignificantes en los análisis no censurados, lo que indica que la muerte del paciente sigue

siendo un punto importante que hay que resolver, aunque no hay que olvidar que en la lista de espera actual existe un porcentaje cada vez más importante de pacientes > 60 años y con mayores comorbilidades cardiovasculares, por tanto, receptores de mayor riesgo. En las últimas 2 décadas ha aumentado el porcentaje de pacientes obesos, diabéticos e hipertensos, lo que ha convertido el trasplante en un proceso con mayor riesgo<sup>1</sup>.

Avances farmacológicos, no solo en inmunosupresión sino de antibioterapias y medicaciones que actúan sobre el riesgo cardiovascular han permitido un mejor cuidado de aspectos inmunológicos y no inmunológicos asociados al trasplante.

Es importante considerar las diferencias de resultados propias de cada área geográfica que vienen dadas por diferencias raciales, socioeconómicas, tipo de sanidad y comorbilidades de los pacientes, que hacen que trasladar las conclusiones de forma estricta sobre la supervivencia no es lo más adecuado, como demuestran estudios comparativos entre países<sup>2</sup>.

## METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda mediante palabras clave en PubMed, se desestimaron las publicaciones con escaso número de pacientes, escaso seguimiento en los estudios de supervivencia y, en algunos casos, ausencia de censura por muerte del receptor.

Al no tratarse de variables de intervención, la inmensa mayoría de los estudios se basan en estudios retrospectivos, por lo que hemos intentado aumentar la fuerza de la recomendación utilizando publicaciones de grandes registros, así como aquellos con mayor fortaleza por estudios de regresión Cox con adecuados ajustes por variables de confusión e intervalos de confianza estrechos.

En la reunión del grupo Prometeo consensuamos que se daría un nivel de evidencia *alta* a los aspectos analizados basados en grandes registros y *moderada* en estudios de cohortes con un número importante de pacientes y adecuados ajustes de riesgo por covariables de confusión, com-

paración de grupos emparejados por variables y estudios de casos-control.

## CLASIFICACIÓN DE VARIABLES

Inicialmente realizamos una división entre variables dependientes del receptor y del donante, con un apartado para el trasplante en receptor pediátrico.

### 1. Variables dependientes del receptor.

- Variables demográficas.
  - Edad.
  - Sexo.
  - Raza.
- Factores físicos.
  - Peso, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal (SC).
- Comorbilidades cardiovasculares.
  - Diabetes mellitus.
  - Control glucémico.
  - Enfermedad cardiovascular pretrasplante.
  - Marcadores biológicos de daño cardiovascular.
- Comorbilidades infecciosas.
  - Infección por virus de la hepatitis B (VHB).
  - Infección por virus de la hepatitis C (VHC).
  - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Otras comorbilidades.
  - Valores de fósforo pretrasplante.
  - Valores de hormona paratiroidea (PTH), calcio y fosfatasa alcalina pretrasplante.
  - Resistencia a factores eritropoyéticos (EPO) pretrasplante.
- Factores relacionados con la diálisis.
  - Trasplante anticipado.
  - Modalidad de diálisis.
  - Tiempo en diálisis.
- Factores inmunológicos.
  - Incompatibilidades HLA.
  - Sensibilización pretrasplante/panel de anticuerpos reactivos (PRA).
  - Desensibilización.
  - Trasplante ABO incompatible.
- Enfermedad renal del receptor.

- Segundo y sucesivos trasplantes.
- Trasplante en el receptor pediátrico.

### 2. Variables dependientes de donante.

- Edad del donante.
- Trasplante de donante vivo frente al de cadáver.
- Causa de muerte.
- Trasplante en asistolia.
- Raza del donante.
- Hipertensión arterial (HTA) en donante.
- Donante con criterios expandidos frente a donante con criterios estándar.
- Biopsia de injerto pretrasplante.
- Trasplante doble de riñones de donantes con criterios expandidos.
- Trasplante en bloque pediátrico.

## Variables dependientes del receptor

### Variables demográficas

**Edad del receptor.** En los últimos años se ha observado un aumento de trasplantes en receptores > 60 años sobre grupos de edad más jóvenes, debido a la mejor evaluación de estos receptores para su inclusión en lista de espera, el uso cada vez más habitual de donantes con criterios expandidos y la política de trasplantes de «old for old». La edad > de 60 años del receptor tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto en los estudios no censurados debido a las comorbilidades asociadas respecto a los otros grupos de edad.

Estas diferencias entre grupos de edad en la supervivencia media no censurada son incluso más ostensibles en el caso de injertos procedentes de donantes vivos<sup>3</sup>.

Esto es evidente cuando se estudian las curvas de supervivencia del propio receptor, donde la edad tiene una manifiesta diferencia por estratos. Pero, sin embargo, cuando el análisis de la supervivencia del injerto se realiza mediante estudios de supervivencia censurando por muerte, la supervivencia del injerto es incluso mayor en los receptores de > 60 años que en los de la cohorte de < 35 años<sup>1</sup>. Se especula que estas diferencias pueden estar relacionadas con mayor

inmunorreactividad y más necesidades metabólicas en esta población joven respecto a la de los receptores > 60 años.

En cualquier caso, también hay diferencias relacionadas con el emparejamiento de edad donante-receptor, donde se implican fenómenos de mayor inmunorreactividad en receptores más jóvenes y mayor inmunosenescencia en receptores mayores, con mejor o peor reserva funcional de injertos según la edad del donante. De este modo, algunos autores han analizado las diferencias de supervivencia de injerto según combinaciones por edad y han establecido un gradiente entre la edad del receptor y del donante. De forma general, el emparejamiento por edad de peor supervivencia de injerto es el donante mayor/receptor joven, con una supervivencia de injerto censurada a 10 años del 69% frente al 85% en el grupo donde el donante es más joven que el receptor. La mejor supervivencia censurada a 10 años se observa cuando el receptor es 20 años más joven respecto al donante, aunque las diferencias no son significativas entre una diferencia > 20 años y 20-1 año de diferencia (el 86 frente al 83%)<sup>4</sup>. Algunos autores incluso lo han relacionado con una mayor incidencia de nefropatía crónica del injerto<sup>5</sup>. Similares resultados se han observado en otros estudios con análisis de supervivencia a 5 años en trasplantados de donantes vivos<sup>6</sup>.

**Sexo del receptor.** Un estudio en más de 600 trasplantados analizó la supervivencia a largo plazo según las distintas combinaciones de sexo entre donante y receptor.

El sexo del receptor influye según el emparejamiento, siendo la peor combinación donante mujer/receptor varón, con supervivencia no censurada de injerto a 5 años del 75% frente al 85% en otras combinaciones de emparejamiento. Estas diferencias son más ostensibles en esta combinación donante/receptor cuando la donante es de edad elevada<sup>6</sup>. Se ha especulado en una teoría de hiperfiltración para explicar estos resultados, con una menor masa nefronal en los riñones de donantes mujeres respecto a la de los varones. De hecho, se ha observado de media una diferencia de peso del injerto de un 10-20% menor que en los varones.

**Raza del receptor.** Diferencias raciales se han objetivado en el registro americano UNOS en la supervivencia global del injerto, siendo mejor en la raza asiática y menor en la afroamericana.

Así, en la supervivencia media no censurada del injerto de donante cadáver en los receptores afroamericanos frente al resto de razas es de 6,7 frente a 9,7 años y en injertos de donante vivo es de 9,8 frente a 15,2 años<sup>3</sup>.

Se han implicado diferencias socioculturales, mayor IMC y obesidad pretrasplante en la raza negra, lo que implicaría más comorbilidad cardiovascular y por tanto más muerte con injerto funcionante. Asimismo, hay variables del registro americano que pueden sesgar estos hallazgos, como que los receptores afroamericanos reciben más donantes de muerte encefálicas (respecto a injertos procedentes de donantes vivos) que otros grupos étnicos. En la población de raza asiática se ha visto una menor incidencia de diabetes pretrasplante, menor IMC y un nivel de estudios mayor<sup>7</sup>. Un nivel educacional más elevado se ha relacionado con mejores autocuidados, estilos de vida saludables y cumplimientos terapéuticos.

En cualquier caso, el análisis censurado por muerte del paciente ha demostrado que se mantienen las diferencias raciales<sup>1</sup>.

## Factores físicos

La teoría de la hiperfiltración predice un paulatino y progresivo declive de la función renal. La hiperfiltración es un fenómeno de adaptación a la falta de las nefronas necesarias para suplir de forma normal las demandas metabólicas del organismo, que generan a largo plazo retención de sodio, hipertensión, proteinuria y progresiva insuficiencia renal crónica. El trasplante renal se convierte en un escenario de esta situación dado que supone un solo riñón para un organismo, el daño de la isquemia-reperfusión, así como un deterioro estructural previo provocado por la edad cada vez más elevada de los donantes. Por tanto, tenemos injertos con menos reserva funcional para una población en lista de espera que cada vez tiene IMC más elevados. Esta situación va a generar hiperfiltración y posteriormente HTA, proteinuria, lo que genera un daño paulatino y progresivo que compromete la supervivencia del injerto.

Así, en un estudio en 776 receptores de trasplante vivo se analizó la desproporción entre el peso del donante y el del

receptor, y en el grupo en que el receptor tenía un peso  $\geq 9\%$  respecto al del donante fue donde se relacionaba con más hipertensión, proteinuria, nefropatía crónica del injerto y peor supervivencia a 5 y 10 años. El problema de este estudio es que en este grupo había una mayor proporción de pacientes que fallecían con injerto funcionante, y no hay constancia en la metodología que el análisis de supervivencia del injerto fuera censurado por dicho aspecto<sup>8</sup>. A corto plazo, estudio como el de Kasiske et al<sup>9</sup> no ha podido demostrar que la desproporción de peso entre donante/receptor tenga un efecto sobre los resultados a corto plazo (4 meses)<sup>9</sup>.

De forma general, un IMC elevado se asocia a menor riesgo de mortalidad en la población en diálisis. Sin embargo, esta situación cambia cuando el paciente es trasplantado. Tanto la obesidad (IMC  $> 30$ ) como el bajo peso (IMC  $< 18-20$ ) se asocian a peor supervivencia del paciente comparada con IMC normal o sobrepeso<sup>10</sup>. Asimismo, la ganancia de peso durante el trasplante tiene un efecto negativo sobre la supervivencia a largo plazo<sup>11,12</sup>. El grupo de Meier-Kriesche estudió si los cambios de IMC durante la lista de espera previo al trasplante tenían influencia en el pronóstico tras el trasplante. Usando los datos del registro USRDS se objetivó que la supervivencia global del injerto no estuvo influenciada por la pérdida o ganancia de peso durante la estancia en lista de espera para cada uno de los grupos (obesos, sobrepesos, normal o bajo peso). En los modelos ajustados de Cox, sí se objetivó que tanto la ganancia como la pérdida de peso en pacientes no obesos en lista de espera se asoció con mayor riesgo de pérdida de injerto, aunque esto pueda estar más relacionado con una pérdida involuntaria secundaria a procesos inflamatorios intercurrentes. Sin embargo, en la población obesa, una pérdida de peso no se asocia a mejoría del riesgo de pérdida del injerto, lo que estaría de acuerdo en que las comorbilidades que presenta esta población no son modificables con el cambio de peso durante su corto tiempo en lista de espera. Asimismo, se encontró una relación inversa entre la pérdida de peso durante la lista y una ganancia de este durante el primer año del trasplante. Por tanto, no hay una clara evidencia de que la pérdida agresiva de peso durante la lista de espera mejore el pronóstico a largo plazo tras el trasplante, e incluso en pacientes no obesos una rápida pérdida de peso se asociaba a peor pronóstico postrasplan-

te. La cuestión de este estudio basado en un registro es qué parte de la pérdida de peso es voluntaria y qué parte debida a una enfermedad intercurrente.

El porcentaje de pacientes obesos que se trasplantan ha aumentado de forma importante en la última década en el registro americano de trasplante, y casi un 40% de los pacientes trasplantados tienen un IMC  $> 35\%$ . Estos pacientes sufren de importante comorbilidad cardiovascular, por lo que la influencia en la supervivencia no censurada es manifiesta, dada la supervivencia del receptor. En los estudios de supervivencia censurados se objetiva, en el registro de la UNOS, una peor supervivencia del injerto, tanto en los pacientes muy obesos (IMC  $> 35$ ) como los de bajo peso (IMC  $< 18$ )<sup>1,13,14</sup>, probablemente en estos últimos traduciendo fenómenos inflamatorios asociados antes del trasplante.

La desproporción de tamaño entre donante y receptor es especialmente interesante en el caso de trasplante de donantes cadáver con criterios expandidos, donde aún más se presupone una menor reserva funcional y, por tanto, los fenómenos de hiperfiltración pueden ser más acusados. Estudios histopatológicos han demostrado que los riñones de donantes  $> 50$  años tenían más glomérulos esclerosados e hipertrofia de los glomérulos restantes<sup>15</sup>. Aunque no existe una técnica validada que nos diga qué número de nefronas tiene un órgano, hay evidencias en estudios de autopsias que han correlacionado la masa nefronal con el número de glomérulos. Incluso algunos estudios han relacionado la superficie corporal (SC) con la masa renal y, a su vez, con la "dosis" nefronal<sup>16,17</sup>.

Un estudio del registro de SRTR americano en más de 69.000 pacientes, con amplio seguimiento (14 años) y que fundamentalmente incluyó pacientes de la época moderna de la inmunosupresión, analizó la influencia de la disparidad de la SC donante/receptor sobre la supervivencia del injerto, que tuvo poco valor en el caso de la población trasplantada estándar, pero sí una clara influencia en el caso de donante con criterios expandidos comparando 5 grupos atendiendo a la ratio de SC receptor/donante (R/D), y se observó que la supervivencia censurada del injerto era significativamente peor a los 10 años en el grupo de elevada discrepancia de SC (ratio SC R/D  $> 1,38$ ). En estudios

ajustados de regresión de Cox, el riesgo de pérdida del injerto era un 18% mayor de la disparidad severa R/D (en la población sin criterios expandidos con un 15% más de riesgo)<sup>18</sup>.

Hallazgos similares se han encontrado en un estudio pediátrico sobre la diferencia de SC entre donante y receptor, donde una ratio < 0,68 estaba relacionada con peor supervivencia a 5 años<sup>19</sup>.

Un reciente estudio ha objetivado que un IMC > 30 se asocia a mayor riesgo de retraso de función de injerto (*odds ratio* [OR]: 1,92), mientras que un IMC > 35 se asocia a mayor riesgo de rechazo agudo confirmado por biopsia (OR: 2,43)<sup>20</sup>. En este caso se ha asociado a una probable peor biodisponibilidad y farmacocinética de los anticalciuréticos por su carácter lipofílico y, por tanto, con una mayor distribución en el tejido graso. También se especula con un mayor síndrome de isquemia-reperusión debido a una mayor isquemia templada ocasionada por la complejidad técnica y valores bajos de adiponectina.

En resumen, la obesidad (IMC > 30) y el bajo peso (IMC < 18) se han asociado a peor supervivencia censurada del injerto (evidencia alta), con un riesgo relativo (RR) mediante estudios ajustado de regresión de Cox (RRa) de 1,34 y 1,32 respectivo a una categoría de referencia IMC normal.

La desproporción severa de SC donante/receptor, teniendo el receptor una SC un 35% mayor que el donante, se relaciona con peor supervivencia del injerto a 10 años, con un riesgo un 15% mayor de pérdida de injerto. Esta asociación es especialmente importante en el caso de injertos procedentes de donantes con criterios expandidos (evidencia moderada).

### Comorbilidades cardiovasculares

**Diabetes mellitus.** En estudios no censurados del registro americano, la supervivencia media del injerto en los receptores diabéticos de donante cadáver fue de 6,8 frente a 9,5 años en receptores no diabéticos. Estas diferencias son más intensas en el caso de injerto de donantes vivos (10,1 frente a 16,3 años)<sup>3</sup>. Asimismo, la combinación diabetes

en receptor + rechazo agudo empeora de forma dramática la supervivencia no censurada del injerto<sup>3</sup>. Sin embargo, en estudios de supervivencia de injerto censurados por la muerte del paciente estas diferencias son mínimas, lo que implica el importante papel que ejerce la comorbilidad del receptor sobre la supervivencia del paciente trasplantado<sup>1</sup>.

Otro estudio realizado sobre el registro UPTN/UNOS puso de manifiesto, en una cohorte de más de 37.000 pacientes, aunque con un seguimiento en torno a 3 años, que la diabetes pretrasplante respecto a pacientes no diabéticos tenía un riesgo mayor de pérdida de injerto global (RR: 1,29). En el caso del riesgo de pérdida de injerto censurado por muerte del paciente no existían diferencias significativas en el riesgo respecto a la población sin diabetes pretrasplante<sup>21</sup>.

El riesgo de mortalidad de cualquier causa o de mortalidad cardiovascular en los receptores diabéticos pretrasplante era mayor respecto a la población no diabética pretrasplante (RR: 1,7 y 2,08, respectivamente)<sup>21</sup>. Estos hallazgos se dieron tanto en la población trasplantada de donante cadáver como de vivo. El mayor riesgo de mortalidad cardiovascular se observó en la población trasplantada con diabetes pretrasplante y que tuvo un rechazo agudo postrasplante<sup>21</sup>.

De forma resumida, la diabetes mellitus (DM) pretrasplante se asocia a más mortalidad global y cardiovascular a corto y largo plazo (evidencia alta).

La supervivencia del injerto censurada por muerte en receptores diabéticos es similar a la de los no diabéticos (evidencia alta).

**Control glucémico.** Molnar analizó el papel del control glucémico en la población diabética en diálisis y la supervivencia del paciente y del injerto postrasplante. Para ello tomó los datos del registro americano SRTR, y estudió a los pacientes diabéticos y con al menos un control de hemoglobina glucosilada (HbA1c) 90 días antes del trasplante (n = 2.872). Un deficiente control glucémico pretrasplante (HbA1c ≥ 8%) se asoció a mayor riesgo de mortalidad global (RR: 2,06) y cardiovascular (RR: 1,78) respecto a la categoría de referencia (HbA1c 6-7%). No se encontró relación estadística entre el control glucémico y la supervi-

vencia del injerto censurada, aunque el seguimiento quizás fue corto para estudiar este evento<sup>22</sup>. Asimismo, los pacientes diabéticos excluidos por no disponer de mediciones de HbA1c tenían el doble de pérdida de injerto que en el grupo incluido, por lo que podría existir un sesgo de selección. Es posible que la medición de HbA1c como marcador de control glucémico puede no ser adecuada debido a la menor supervivencia de los hematíes en la población con enfermedad crónica terminal, así como por el efecto del uso interindividual de factores eritropoyéticos sobre los valores de HbA1c<sup>23</sup>.

De forma resumida, un deficiente control glucémico pretrasplante (HbA1c > 8%) se han asociado a mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular (evidencia moderada).

No hay diferencias en la supervivencia del injerto censurada por muerte según controles de HbA1c pretrasplante del receptor (evidencia moderada).

**Enfermedad cardiovascular pretrasplante.** Un trabajo exhaustivo del registro USRDS con más de 35.000 pacientes analizó tanto los factores de riesgo de infarto de miocardio (IAM) postrasplante como el riesgo de mortalidad y de pérdida de injerto tras este. Los pacientes con enfermedad cardiovascular pretrasplante, concretamente IAM pretrasplante, tienen más riesgo de IAM postrasplante (RR: 3,77) y muerte postrasplante. El trasplante disminuye, respecto a la diálisis, el riesgo de IAM<sup>24</sup>. El riesgo en los pacientes con IAM pretrasplante para nuevo IAM postrasplante se diluye con el tiempo a ritmo de un 30% por cada año de trasplante. Sin embargo, la mortalidad a 2 y 5 años post-IAM en el trasplante son muy elevadas<sup>25,26</sup>.

Factores de riesgo pretrasplante dependientes del receptor para IAM postrasplante son la edad del receptor, el sexo masculino, la historia previa de cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica y la diabetes pretrasplante. Esta última aumenta el riesgo de IAM postrasplante un 19% por cada año del trasplante y el riesgo es todavía mayor si existe una coexistencia entre DM pretrasplante y que esta sea la causa de la insuficiencia renal crónica terminal, lo que incrementa el riesgo en un 50%<sup>24</sup>.

El riesgo de muerte con injerto funcionante tras un IAM es muy elevado en las primeras semanas (RR: 18,9), pero va descendiendo tras el primer mes (RR: 2,72)<sup>24</sup>.

El riesgo ajustado de pérdida de injerto censurado por muerte tras IAM postrasplante durante las primeras semanas es muy elevado (RR: 4,24), pero disminuye a partir del primer mes (RR: 1,61).

El tabaquismo también aumenta el riesgo por año de hábito, tanto de muerte del paciente como de pérdida de injerto censurada y no censurada<sup>24</sup>.

De forma resumida, los pacientes con enfermedad cardiovascular pretrasplante tienen más riesgo de episodio cardiovascular grave y muerte postrasplante.

La supervivencia del injerto censurada es menor tras un evento postrasplante (evidencia moderada).

**Marcadores biológicos de daño cardiovascular.** La troponina T pretrasplante elevada aumenta el riesgo de episodios cardíacos mayores y de mortalidad postrasplante (evidencia moderada).

## Comorbilidades infecciosas

**Infección por virus de hepatitis B.** Antiguamente, la infección por VHB se consideraba una contraindicación relativa para trasplante renal, pues se suponía que la inmunosupresión podría suponer un aumento de la replicación del virus favoreciendo el fallo hepático. Asimismo, la glomerulonefritis (GMN) secundaria que suelen padecer algunos de estos pacientes tiene un alto riesgo de recidiva en el injerto o de desarrollarse de novo<sup>27,28</sup>.

Algunos estudios han comunicado una mayor mortalidad y peor supervivencia de injerto en los pacientes VHB+<sup>29</sup>, aunque en la última década, la introducción de nuevos antivirales, primero lamivudina<sup>29</sup> y posteriormente adefovir, entecavir y tenofovir<sup>30</sup>, así como el uso juicioso de la inmunosupresión, ha permitido establecer una mayor seguridad para paciente e injerto.

Un estudio observacional del registro americano de trasplante (UNOS) comparó 2 cohortes de los trasplantes desde 2000 a 2007 según la presencia o no pretrasplante de serología positiva al antígeno de superficie del VHB. Se compararon 75.681 negativos frente a 1.346 positivos. No se encontraron diferencias en la función retrasada del injerto (FRI), rechazo en el primer año ni recurrencia de enfermedad glomerular. El riesgo ajustado de fallo hepático durante el período de seguimiento fue 5 veces mayor en la población VHB+, aunque la incidencia a los 5 años fue solo del 1,29%. La supervivencia censurada del injerto a los 5 años fue similar en ambas cohortes, e incluso en el modelo ajustado de regresión para otras covariables se confirmó que no era un factor de riesgo para la pérdida del injerto la positividad al VHB, tanto para el trasplante vivo como el cadáver. Hallazgos similares se encontraron al analizar la supervivencia del receptor<sup>31</sup>.

Un análisis posterior de épocas anteriores al año 2000, sí mostró diferencias significativas en la supervivencia del injerto y receptor, sobre todo en la cohorte entre 1987 y 1994. Se ha especulado con la introducción de antivirales, una mayor frecuencia de raza asiática en la cohorte de VHB+ (que ha demostrado tener menor riesgo cardiovascular y mejor supervivencia del injerto), así como un mejor acceso al trasplante hepático en la era a partir del 2000, lo que podría influir en la mejor supervivencia en esta época actual<sup>31</sup>.

De forma resumida, la infección por VHB en el receptor pretrasplante no se relaciona con peor supervivencia del injerto en los últimos años. Las terapias inmunosupresoras individualizadas y los nuevos antivirales han mejorado la supervivencia de estos pacientes (evidencia moderada).

**Infección por virus de hepatitis C.** La infección crónica por VHC+ incrementa la morbilidad y mortalidad de la población en diálisis. Los pacientes trasplantados VHC+ tienen un peor pronóstico que los VHC-, aunque mucho mejor que si se compara con la población en diálisis VHC+<sup>32-36</sup>. El riesgo de muerte comparado con la población que permanece en diálisis VHC+ es menor<sup>37</sup>, aunque disminuye sobre todo a partir a partir del sexto mes<sup>38</sup>. El trasplante puede realizarse en estos pacientes, pero con

una adecuada valoración pretrasplante y, si es posible, es recomendable biopsia hepática y tratamiento con interferón (IFN) gamma para intentar controlar la replicación viral pretrasplante. Los pacientes VHC+ que reciben tratamiento previo al trasplante con negativización de replicación viral por reacción en cadena de la polimerasa parecen tener un bajo riesgo de reactivación postrasplante<sup>39</sup>. Aún no hay evidencias claras del uso de los nuevos inhibidores de la proteasa en pacientes en diálisis y/o trasplante, cuyos resultados en población sin insuficiencia renal han conseguido respuesta viral sostenida de casi un 95%<sup>40</sup>. El problema reside en que son potentes inhibidores del citocromo P450 3A4, por lo que su uso en pacientes trasplantados se debería evaluar con cautela<sup>41</sup>.

La valoración hepática pretrasplante es importante para evaluar la posibilidad de un trasplante renal simple o un trasplante hepatorenal si las lesiones de fibrosis hepática son importantes y se confirma cirrosis<sup>42,43</sup>. Existe un riesgo de progresión de la lesión hepática provocado por la inmunosupresión, aunque algún trabajo con biopsias de seguimiento no encontró aumento del estadio de las lesiones hepáticas tras 5 años de seguimiento<sup>38</sup>.

La supervivencia del paciente es peor en los pacientes VHC+ frente a los de serología negativa, y las principales causas de muerte son la cardiovascular, las neoplasias y el fallo hepático. Estudios basados en el registro americano de trasplante y usando métodos de regresión con ajustes para otras covariables han determinado que el RRA de mortalidad del paciente VHC+ es de 1,24, al igual que el riesgo de pérdida de injerto censurado por muerte del paciente (RRA: 1,2).

Un metaanálisis de 2011 sobre 16 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos, objetivó que el RR ajustado de muerte del paciente fue de 1,69 y para la pérdida de injerto de 1,56<sup>44</sup>.

No se ha encontrado que la seropositividad a VHC sea un factor de riesgo independiente de rechazo agudo<sup>45</sup>. Hay complicaciones postrasplante que incrementan la morbilidad de estos receptores VHC+, como una mayor tasa de diabetes de novo postrasplante (15-20% en el primer año), sepsis y GMN de novo postrasplante. Dentro de este daño

cabe destacar GMN membranoproliferativas, glomerulopatía del trasplante y nefropatía crónica del injerto<sup>46-50</sup>. El tratamiento con IFN pretrasplante puede disminuir la incidencia de estas complicaciones, sobre todo en los casos de respuesta viral sostenida<sup>41,51,52</sup>. El uso de IFN postrasplante esta desaconsejado dada la alta incidencia de rechazo agudo.

La supervivencia de receptores VHC+ trasplantados de donantes VHC + han mostrado similar supervivencia y un riesgo ajustado de muerte similar a los que reciben el injerto de donante VHC-<sup>52</sup>. Algunos autores hablan de la posibilidad de una superinfección si el genotipo es distinto, sobre todo en el caso del genotipo I, más agresivo y resistente a terapia.

De forma resumida, los pacientes VHC+ tienen peor supervivencia del injerto censurada por muerte (evidencia moderada).

#### **Infección por virus de inmunodeficiencia humana.**

Con las nuevas terapias antirretrovirales altamente activas han conseguido mejorar de forma importante la supervivencia de los pacientes VIH+. Es por ello que dichos pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) pueden acceder al trasplante renal siempre que presenten determinados condicionantes, como estabilidad de su recuento linfocitario con cifras > 200 células/ $\mu$ l, valores indetectables de ARN viral y ausencia de otras comorbilidades. Los primeros indicios se encontraron en 2010 en un estudio americano prospectivo, multicéntrico, en unos 150 pacientes, donde se analizó una supervivencia a 1 y 3 años de receptor e injerto, y se comparó con la supervivencia de los pacientes del registro SRTR americano, tanto para la cohorte completa como para la de los receptores > 65 años, y se encontró una supervivencia del receptor similar a la de la cohorte global y mejor que la de los > 65 años<sup>53</sup>.

En el caso de la supervivencia del injerto, esta fue similar a la de los injertos trasplantados en > 65 años y, por tanto, menor que en la cohorte global del registro. En gran parte se debía a la existencia de una incidencia acumulada de rechazo al primer año de un 31% en los pacientes VIH+, situación que se ha comprobado por numerosos

autores<sup>50,54,55</sup>. Otros análisis, sin embargo, han encontrado que la serología VIH+ no se ha relacionado como factor de riesgo independiente para pérdida de injerto censurada (RRa: 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48-1,51)<sup>45</sup>. Probablemente, el uso de dosis más bajas de anticalcineurínicos debido a la interacción con los antirretrovirales condicionó esta elevada incidencia de rechazo agudo causada por una menor exposición a estos fármacos. Otros autores han analizado la importante interacción de ambos medicamentos, reconociendo que los valores basales de estos pacientes se correlacionan mal con el área bajo la curva de los anticalcineurínicos, lo que hace que la exposición al tacrolimus estuviera seriamente comprometida<sup>56,57</sup>. Otros autores han encontrado una incidencia elevada de rechazo agudo mixto (celular y humoral), aunque esta evidencia se encontraba en pacientes VIH+ con una base de tratamiento inmunosupresor basado en CsA + sirolimus<sup>54</sup>.

Asimismo, el trasplante en receptores VIH se ha asociado a una mayor incidencia de FRI, como se demuestra en el estudio multicéntrico español, con supervivencia del paciente similar a la población VIH- con similares características demográficas, pero con supervivencia del injerto censurada menor<sup>55</sup>. La serología VIH+ se presenta como una variable independiente de desarrollo de FRI. Esto se podría explicar por el mayor tiempo en diálisis de estos pacientes VIH+, mayores problemas vasculares que condicionan tiempos de revascularización más alargados, así como un mayor sufrimiento por isquemia-reperusión con relación a un elevado estrés oxidativo de estos pacientes VIH+. También se ha especulado en la toxicidad tubular generada por los anticalcineurínicos junto a los retrovirales como tenofovir u otros. En este estudio se encontraron diferencias en la tasa de rechazo agudo a 1 y 3 años. En otros estudios con pacientes VIH con uso de sirolimus como inmunosupresión basal, la tasa de FRI es aun mayor y significativamente más importante que en la cohorte VIH-<sup>58</sup>.

La coinfección VIH+ y VHC+ empeora la supervivencia de injerto censurada por muerte del paciente, sobre todo a partir del segundo año. La coinfección VHC+ implica una mayor riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte con un RRa de 2,33.

Estos pacientes tienen una mayor incidencia de DM pretrasplante y de postrasplante de novo. No se encontró que la coinfección fuera un factor de riesgo independiente para rechazo agudo. Asimismo, el riesgo ajustado sobre la supervivencia del paciente también es más elevado (RRa: 2,88) respecto a la población VIH+ VHC<sup>-45</sup>. La coinfección en algún estudio observacional se ha relacionado con mayor fibrosis hepática, lo que implica una nueva comorbilidad sobreañadida, debido a la más rápida progresión a cirrosis hepática<sup>59</sup>.

De forma resumida, los pacientes VIH+ que se trasplantan tienen unas supervivencias de injerto y paciente similares a las de los pacientes VIH-. La tasa de rechazo agudo y la FRI son, en general, más elevadas, aunque las nuevas combinaciones de antivirales ha mejorado la incidencia de rechazo agudo (evidencia moderada).

La coinfección VHC empeora el pronóstico de supervivencia del paciente y el injerto (evidencia moderada).

## Otras comorbilidades

**Valores de fósforo pretrasplante.** Las cifras plasmáticas de fósforo sérico en la población con o sin ERC se han relacionado con morbimortalidad global y cardiovascular<sup>60,61</sup>. También se ha observado una mayor progresión de la insuficiencia renal crónica<sup>62,63</sup>. Algunos autores han intentado dilucidar el papel de los valores pretrasplante sobre el pronóstico del paciente y del injerto. Tomando datos del registro americano de trasplante SRTR y combinándolos con datos pretrasplante del registro de diálisis en más de 9.800 pacientes, se analizó el papel de los valores de fósforo respecto a una categoría de referencia (3,5 a < 5,5 mg/dl). Mediante estudios de regresión multivariante se determinó que el riesgo ajustado de muerte del receptor de cualquier causa fue de 2,44 y de muerte cardiovascular de 3,63 para valores de fósforo pretrasplante  $\geq 9,5$  mg/dl.

El riesgo ajustado por múltiples covariables para la supervivencia del injerto censurada por muerte de paciente fue de 1,42 para valores entre 7,5-9,5 mg/dl y de 2,36 para fósforo pretrasplante  $\geq 9,5$  mg/dl<sup>64</sup>. La curva que presenta la relación entre los valores cuantitativos de fósforo y la supervi-

vencia global o la cardiovascular tiene una morfología en «U», de modo que los valores de fósforo < 3,5 mg/dl tenían un mayor riesgo de mortalidad, aunque los intervalos de confianza del riesgo ajustados no eran significativos. Probablemente, el seguimiento medio que no supera 3 años puede condicionar estos resultados, incluso para valores más moderados de fósforo, entre 5,5 y 7,5 mg/dl.

La fosfatúria en pacientes con ERC se ha asociado a lesión tubular y progresión de ERC. No se ha encontrado una relación de la hiperfosforemia con FRI fruto de la fosfatúria.

**Valores de hormona paratiroidea, calcio y fosfatasa alcalina pretrasplante.** Se sabe que el hiperparatiroidismo en diálisis es factor de riesgo independiente para patología cardiovascular y mortalidad, y que está relacionado con la aterogénesis y las calcificaciones vasculares. Algunos autores, también han relacionado los valores de PTH pretrasplante con el riesgo ajustado de pérdida de injerto censurado por muerte, no encontrándose relación con el rechazo agudo ni con la supervivencia del receptor, aunque el número bajo de pacientes estudiados puede hacer que se necesiten estudios con más casos para validar dichas conclusiones<sup>65</sup>.

Sin embargo, un estudio más reciente basado en una importante cohorte de más 11.000 pacientes de registro SRTR americano, donde se valoraron distintos marcadores de metabolismo óseo pretrasplante, determinaron que la fosfatasa alcalina estaba relacionada de forma lineal con mayor riesgo de muerte del paciente censurada por pérdida de injerto; sin embargo, no se encontró una asociación significativa con pérdida de injerto, FRI o rechazo agudo. El efecto ajustado sobre la supervivencia respecto a una categoría de referencia de 80 a 120 U/l de fosfatasa alcalina determinó que hay un riesgo aumentado y significativo para valores de 120-160 y > 160 U/l (RRa: 1,49 y 1,64, respectivamente). En el caso de muerte cardiovascular censurada por pérdida de injerto, el riesgo también fue más elevado respecto a la referencia (RRa: 2,11 y 2, respectivamente). Hallazgos similares se encontraron cuando se excluyeron del análisis a pacientes con enfermedad hepática.

Como variable continua, no se encontró una relación entre PTH y mortalidad, ni con pérdida de injerto. Solo cate-

gorizando la PTH y tomando como referencia valores de iPTH entre 150 y 300 pg/ml pretrasplante hubo un aumento del riesgo ajustado por otras covariables para mortalidad cardiovascular con cifras > 800 (RRa: 2,21).

En el caso del calcio pretrasplante y tomando como categoría de referencia 8,4-9,5 mg/dl se encontró un menor riesgo de pérdida de injerto censurada para concentraciones de 9,5-10,2 y > 10,2 mg/dl (RRa: 0,74 y 0,60, respectivamente). En este caso no se dispone de valores de vitamina D ni uso de quelante, aunque los autores especulan sobre el probable papel inmunomodulador de la vitamina D en pacientes que recibieran suplementos<sup>66</sup>.

**Resistencia a factores eritropoyéticos.** Numerosos estudios han relacionado la resistencia a la EPO y derivados con la mortalidad global y cardiovascular en la población con ERC<sup>67,68</sup>. Se ha especulado que pueden subyacer fenómenos inflamatorios en la resistencia a la acción de la EPO y se desconoce si estos permanecen posteriormente tras el trasplante, así como las consecuencias de esta. Esta inflamación crónica tiene efectos adversos sobre el pronóstico vital y del injerto tras el trasplante<sup>69</sup>.

Varios estudios de grandes cohortes han relacionado la hiporrespuesta a EPO con mayor riesgo de mortalidad y fallo de injerto a 5 años en receptores de trasplante renal<sup>70,71</sup>. No se puede excluir el probable efecto directo del uso de dosis altas de EPO sobre la activación de la cascada de la coagulación, trombocitosis, disfunción endotelial con alteración de la producción de óxido nítrico e hipertensión, que genera un clima favorable para episodios cardiovasculares.

La resistencia a factores eritropoyéticos, calculada como la dosis de EPO/(peso medio × hemoglobina media), en un análisis del registro SRTR americano con un seguimiento medio de 2 años, dividido en 4 cuartiles, se comprobó que respecto al cuartil más bajo de resistencia, el resto tenía un RR de mortalidad ajustado por múltiples variables de 1,68, 1,76 y 2,35, respectivamente. En la muerte cardiovascular se obtuvieron resultados similares, aunque en los modelos más ajustados no se obtuvo significación estadística. En el caso del riesgo de pérdida de injerto ajustado, también hubo un aumento de riesgo (RRa: 1,57, 1,98 y 1,58, res-

pectivamente) respecto a la categoría de referencia. No se encontró relación con la FRI ni con el rechazo agudo<sup>72</sup>.

Un estudio más reciente y con una cohorte más contemporánea y mucho mayor número de pacientes pertenecientes al registro USRDS americano (n > 36.000 pacientes), se estudió el efecto de la resistencia a factores eritropoyéticos sobre el pronóstico de receptor y de injerto. Sin embargo, la definición que se tomó fue la dosis > 75.000 unidades mensuales y un hematocrito < 30% durante al menos 3 meses pretrasplante. Asimismo se estudió si la hiporrespuesta se mantenía durante 3 o 6 meses tras el trasplante. En los modelos ajustados de Cox se concluyó que el riesgo de pérdida era al menos un 39% mayor respecto a los pacientes que no presentaban hiporrespuesta (RRa: 1,39), pero que se incrementaba a un RR de 1,59 si persistía la hiporrespuesta 6 meses tras el trasplante. El RRa de mortalidad de cualquier causa fue 1,61, pero que se incrementaba a un RR de 1,85 si persistía la hiporrespuesta 6 meses postrasplante<sup>73</sup>.

De forma resumida, valores de fósforo ≥ 9,5 mg/dl pretrasplante se han asociado a un riesgo de mortalidad 2,4 veces mayor respecto a valores entre 3,5-5 mg/dl. El riesgo de mortalidad cardiovascular es 3,6 veces mayor (evidencia moderada).

Valores de fósforo ≥ 7,5 mg/dl se han asociado a mayor riesgo de pérdida del injerto censurada por muerte, con un riesgo 1,4 veces mayor (evidencia moderada).

La resistencia a factores eritropoyéticos pretrasplante se asocia a peor supervivencia del injerto y receptor (evidencia moderada).

## Factores relacionados con la diálisis

**Trasplante anticipado.** Está claramente demostrado que el trasplante anticipado en el donante vivo mejora la supervivencia del injerto ajustada por otras covariables incluyendo el rechazo agudo con RRa de 0,18 a partir del segundo año de trasplante, respecto a los trasplantes donde el receptor se trasplanta desde diálisis<sup>74</sup>. Kasiske encontró, en un análisis en más de 38.000 pacientes del

registro UNOS, con un 13% de trasplantes anticipados y con seguimiento medio de 4 años, mejor supervivencia del injerto y receptor tanto en trasplante anticipado de donante vivo (RRa: 0,73 y 0,69, respectivamente) como en trasplante anticipado de donante cadáver (RRa: 0,75 y 0,84, respectivamente)<sup>75,76</sup>.

Otros autores, sin embargo, no han encontrado diferencias entre los trasplantes anticipados de cadáver con la cohorte de trasplante no anticipado de cadáver respecto a la supervivencia de injerto y receptor a los 2 años. Tampoco en la incidencia de FRI ni de rechazo agudo<sup>77</sup>.

Tampoco se han encontrado diferencias de supervivencia a 5 años del injerto y el receptor en un estudio multicéntrico francés, con una cohorte moderna (años de inclusión 2000-2004) de más de 1.500 pacientes trasplantados de cadáver entre anticipado y no anticipado, aunque sí se han observado 3 veces más FRI en los pacientes con diálisis pretrasplante<sup>78</sup>.

De forma resumida, el trasplante anticipado se asocia a una menor FRI y una mejor supervivencia a largo plazo del injerto (evidencia moderada).

**Modalidad de diálisis.** En numerosos estudios de supervivencia del injerto, no se han observado diferencias entre la estancia en diálisis peritoneal (DP) y la estancia en hemodiálisis (HD) previa al trasplante<sup>77</sup>. Un estudio, cuyo objetivo primario fue el analizar diferencias entre los 2 tipos de diálisis en cuanto a la supervivencia de injerto y del receptor, se encontraron similares supervivencias a 1 y 5 años, aunque el estudio estaba sometido a algunos sesgos que no fueron ajustados como mayor frecuencia en el grupo de HD de pacientes VHB+ o una pérdida de seguimiento de pacientes de casi el 20%<sup>79</sup>. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de rechazo agudo y FRI, aunque este último aspecto es más controvertido. Snyder et al no encontraron diferencias en la supervivencia del paciente ni del injerto de forma global (no censurada), pero sí en el riesgo de pérdida de injerto censurado por muerte (RRa: 1,15 mayor en DP). La mayoría de este riesgo fue atribuible a los 3 primeros meses y fundamentalmente relacionado con una mayor incidencia de trombosis de injerto respecto a los pacientes

que procedían de HD<sup>80</sup>. La FRI fue menor en la cohorte de los pacientes en DP.

Un estudio basado en el registro CTS con una cohorte de 60.000 pacientes trasplantados de donante cadáver encontró, al contrario que en los resultados de los registros americanos, un riesgo mayor de muerte en los pacientes procedentes de HD, sobre todo debido a un mayor riesgo de muerte cardiovascular (RRa: 1,27) a 5 años<sup>76</sup>. Esta diferencia de supervivencia del paciente fue más manifiesta en el subgrupo pacientes con donante con criterios expandidos y receptores de edad avanzada, diabéticos o con elevada comorbilidad pretrasplante. Esta situación en este subgrupo de pacientes de riesgo con beneficio de los provenientes de DP, ocurre a pesar de un riesgo cardiovascular similar y de tener incluso más pacientes diabéticos, por lo que los autores especulan que la supervivencia a largo plazo podría estar relacionada con una función renal residual (FRR) mayor antes del trasplante, que podría influir en la morbilidad cardiovascular antes y después del trasplante. Esta variable no se estudió ni entró a formar parte de las covariables en los estudios de regresión<sup>81</sup>. El riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte fue similar entre ambas técnicas.

Hallazgos similares al CTS se han encontrado por Molnar et al en el estudio del registro SRTR americano con 14.000 pacientes seleccionados, donde tras ajustes por numerosas covariables el RRa sobre mortalidad global en pacientes DP (frente a HD) fue 0,57 y sobre mortalidad cardiovascular 0,34. No hubo diferencias en la supervivencia del injerto censurada por muerte y ajustada<sup>82</sup>.

Un estudio más reciente, del Hospital Clínico de Madrid, exploró la supervivencia de injerto y receptor a 10 años entre ambas modalidades<sup>83</sup>. Mediante ajustes por regresión de Cox se objetivó un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes en HD (frente a DP), con RRa de 2,62. Estos hallazgos de mejor supervivencia de los receptores que provienen de DP son concordantes con los datos de estudios basados en el registro USRDS americano. Se especula con una probable relación con mejores autocuidados de estos pacientes, pero probablemente también con el mantenimiento de la FRR de los pacientes en DP.

Hay varios estudios que apoyan estas diferencias, aunque hay otros que no. Existe la posibilidad de que las características distintas en ambos grupos puedan suponer un sesgo en los análisis que haga difícil la comparación de ambas modalidades en cuanto a la mortalidad del receptor.

Otros estudios sí han demostrado diferencias en cuanto a menor supervivencia a corto plazo del injerto en los pacientes procedentes de DP, fruto de una mayor incidencia de trombosis vasculares<sup>84</sup>.

Otro interesante análisis, basado en más de 90.000 pacientes del registro USRDS americano<sup>85</sup>, analizó también las diferencias entre la terapia usada justo antes del trasplante, y la DP (frente a HD) tuvo un RRA de 0,97 para la supervivencia del injerto y un RRA de 0,96 para la supervivencia del paciente.

Cuando las técnicas habían sido varias se estudió la modalidad predominante considerando > 50% del tiempo de estancia en terapia sustitutiva (comparando con HD en terapia única como referencia), el riesgo en la supervivencia de injerto y receptor para DP fue RRA de 0,97 y 0,96, respectivamente; para el trasplante previo como modalidad predominante fue de 0,86 y 0,82, respectivamente.

Asimismo se objetivó que numerosos cambios en terapias sustitutivas estaban relacionados con peor supervivencia de injerto y receptor (RRA: 1,04 y 1,11, respectivamente, por cada modalidad extra usada).

**Duración de la diálisis.** Varios análisis basados en grandes cohortes han analizado el papel de la duración en diálisis como un factor pronóstico negativo, tanto para la supervivencia de paciente como la del receptor<sup>85</sup>.

Un estudio basado en una importante cohorte del registro USRDS americano con más de 80.000 pacientes estudió la supervivencia, tanto del receptor como del injerto, con relación al tiempo de estancia en diálisis, pero de una forma más exhaustiva, desde el supuesto que, dado que empeora la comorbilidad conforme aumenta la estancia en diálisis de estos pacientes, esto tiene que tener una implicación cuando el paciente se trasplante<sup>77</sup>. Se ha especulado sobre la importancia de la pérdida de la FRR conforme avanza el

tiempo de estancia en diálisis como un factor extra de comorbilidad. Así, como variable continua ajustada a otras covariables, se asoció a un riesgo de un 2% de pérdida del injerto por cada año que aumenta la estancia en diálisis (RRA: 1,02).

Este efecto fue válido tanto para trasplante de cadáver como de vivo. Pero cuando se categoriza la variable, el RR ajustado de pérdida de injerto censurado por muerte comenzó a ser estadísticamente significativo solo cuando la duración de la diálisis fue > 6 meses (RRA: 1,25), incrementándose linealmente desde el primer al tercer año a partir del cual no se incrementaba más el riesgo.

La supervivencia del receptor disminuyó cuando la variable se analizó de forma continua, con un RRA de 1,04 por año en diálisis. Como variable categórica, el riesgo estadísticamente significativo comenzó al primer año (RRA: 1,35), con un incremento lineal y progresivo conforme aumentaba el número de años en diálisis.

De forma resumida, la duración de la diálisis previo al trasplante tiene una influencia negativa en la supervivencia del injerto a partir del sexto mes de duración, con un RR de 1,25 aumentando el riesgo por año hasta los 3 años (RR: 1,4).

El riesgo de mortalidad del receptor es significativo desde el primer año de diálisis (RR: 1,3) aumentando progresivamente por cada año de diálisis (evidencia moderada).

## Factores inmunológicos

**Incompatibilidades HLA.** Tradicionalmente, y desde los inicios del trasplante, la inmunocompetencia es el principal lastre para el éxito del trasplante renal, no solo a corto plazo sino también a largo plazo. Los grandes esfuerzos realizados en controlar la respuesta inmune frente al injerto es lo que ha ayudado a mejorar la supervivencia del injerto. La compatibilidad HLA es uno de los principales aspectos inmunológicos que influyen en el pronóstico del injerto.

Un análisis exhaustivo del registro UNOS con más de 170.000 pacientes ofrece datos importantes sobre el papel

del número de incompatibilidades sobre la supervivencia del injerto. Cero incompatibilidades tuvo mejor supervivencia a corto plazo (1 año) incluso que 1 incompatibilidad, aunque estas diferencias eran más manifiestas a largo plazo y conforme se avanzaba en el tiempo de seguimiento.

Sin embargo, la mejoría paulatina de la inmunosupresión se ha traducido en una mejora de la supervivencia del injerto censurada a los 5 años, no existiendo diferencias tan ostensibles en la última década, aunque siendo significativas en los 5 grupos de incompatibilidades<sup>1</sup>. A largo plazo, la compatibilidad HLA-DR se ha observado como un factor de protección para la supervivencia del injerto.

**Sensibilización pretrasplante/panel de anticuerpos reactivos.** El PRA pretrasplante del receptor también juega un papel importante en la supervivencia del injerto.

En el registro UNOS desde 2004 distinguen entre PRA de clase I y clase II. Hasta 2004 hubo diferencias de supervivencia de injerto censurada, con peores resultados a mayor PRA (el 0% frente al 1-19% frente al 20-79% frente a > 80%). Estas diferencias de supervivencia son menores a partir de 2004, sobre todo en el caso del PRA clase I, donde las diferencias fueron aún más discretas pero significativas<sup>1</sup>.

Otros análisis previos del registro UNOS han analizado el papel del PRA sobre la supervivencia del injerto no censurada a 10 años, pero dividiéndolo en 3 categorías (< 10, 10-50 y > 50%), y han encontrado mejor supervivencia en el grupo de 10-50%. Los propios autores comentan que este grupo tuvo terapias inmunosupresoras más potentes al percibir un mayor riesgo inmunológico<sup>7</sup>.

Otro análisis observacional, realizado por Terasaki, del registro UNOS con los pacientes trasplantados entre 2000-2009 estudió más en profundidad el papel del PRA y su relación con la terapia de inducción e inmunosupresión recibida. Así se objetiva que, pese a un descenso de transfusiones, embarazos y retrasplantes respecto a la década de los noventa, a partir del año 2000 la sensibilización medida con PRA aumenta debido a la aparición de métodos diagnósticos más sensibles como la citometría de flujo y Luminex<sup>®</sup>.

El PRA se asocia positivamente a mayor incidencia de rechazo agudo entre las distintas categorías (0, 1-49 y > 50%), sobre todo entre el 0% y el resto de categorías. Hay diferencias de supervivencia a 5 años en esta cohorte «moderna» de trasplantados entre todas las categorías, que es mejor en PRA 0%, aunque estas diferencias de supervivencia son menores en el primer año, probablemente gracias a las terapias de inducción que son más potentes y se usan con mayor frecuencia. Asimismo, los pacientes más sensibilizados usaron terapias de mantenimiento triples y basadas en tacrolimus + micofenolato de mofetilo<sup>86</sup>.

Los nuevos métodos de determinación de anticuerpos, como el Luminex<sup>®</sup>, han permitido analizar que los pacientes que se trasplantaban con prueba de citotoxicidad negativa mediada por complemento (CDC), tras analizar dichos sueros pretrasplante con esta técnica y detectar títulos bajos de anticuerpos donante específicos (DSA), aquellos pacientes con DSA+ en clase I con valor medio de intensidad de la fluorescencia (MFI) > 100 o clase II con MFI > 200 se asociaban a mayor incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RMA); aunque la mayoría de estos estudios no han tenido un seguimiento muy prolongado (2 años) para objetivar diferencias de supervivencia, sí existen evidencias de aquellos con DSA para DR con MFI > 1.000<sup>87</sup>. Otros estudios similares encontraron que los pacientes con CDC negativa pero con Luminex<sup>®</sup> DSA+ con MFI > 1.000 presentaban un mayor riesgo de pérdida de injerto (OR: 2,4) a 5 años. Si los DSA eran frente a antígenos en clase II, el OR fue de 2,6<sup>88</sup>.

**Desensibilización.** En pacientes con anticuerpos preformados frente a antígenos del donante, el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos (RMA) es muy elevado. En algunos casos se recurre a la terapia de desensibilización pretrasplante y algunos autores han comunicado una mayor incidencia de RMA postrasplante y una peor supervivencia a medio plazo (2 años) —respecto a pacientes no sensibilizados—, sobre todo en aquellos con títulos elevados de DSA pretrasplante (RR: 7,2).

Asimismo, valores bajos de DSA pretrasplante se asociaron a más riesgo de glomerulopatía de trasplante o RMA que aquellos con citometría de flujo negativa<sup>89</sup>.

**Trasplante ABO incompatible.** El trasplante ABO incompatible es una modalidad que permite el trasplante de donantes vivos incompatibles en grupo sanguíneo. Un análisis del registro SRTR con pacientes desde 1995 a 2010 comparó la supervivencia de los trasplantes ABO incompatibles ( $n = 738$ ) frente a los ABO compatibles ( $> 70.000$ ) de similares características. En ABO incompatible, la supervivencia del injerto fue significativamente inferior en las 2 primeras semanas del trasplante (RR: 2,34), aunque no posteriormente, a pesar de ser pacientes con un perfil de mayor riesgo inmunológico. No se encontraron diferencias en la supervivencia del paciente<sup>90</sup>.

## Enfermedad renal

El registro americano UNOS ha mostrado que la DM tipo 2 ha aumentado en los últimos años como una de las principales causas de ERCT y secundariamente de trasplante. Similares hallazgos se han encontrado con la nefropatía hipertensiva.

En los estudios de supervivencia del injerto global (no censurada por muerte), los pacientes con nefropatía diabética como enfermedad renal primaria tienen una supervivencia a 10 años mucho menor que los pacientes, por ejemplo, con glomerulopatías (GMN).

Sin embargo, y dada la importante comorbilidad de estos receptores, y por tanto, la mayor posibilidad de fallecimiento con injerto funcional, los estudios censurados por muerte del paciente han demostrado que la supervivencia a 10 años de los pacientes con diabetes tipos 1 y 2 (el 47 y el 52%, respectivamente) fue muy similar a la supervivencia de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (49%) o GMN (54%).

De hecho existen importantes diferencias de supervivencia del receptor según la causa de ERCT en las curvas de Kaplan-Meier a 10 años, y los de peor supervivencia son los receptores con diabetes como causa de ERCT<sup>1</sup> (evidencia alta).

Los pacientes con LES tienen supervivencia del injerto y receptor a 1 y 5 años, similares a otras causas de enfermedad renal, con un riesgo muy bajo de recidiva en el injerto renal<sup>91</sup>.

En el caso de la amiloidosis existen resultados dispares, con numerosos estudios pero con escasos participantes. En uno de los que el diseño fue mejor se analizó la viabilidad del trasplante renal con buenos resultados en un estudio de casos y controles de donantes de vivo, aunque el grupo de la amiloidosis era heterogéneo, ya que dos tercios de los casos fueron fiebre mediterránea familiar y un tercio fue primaria (aunque en la actualidad este diagnóstico es controvertido), con similares supervivencias tanto del injerto como del receptor a 5 y 10 años. Es importante un manejo juicioso de la inmunosupresión dada la mayor incidencia de infecciones graves en estos pacientes, así como descartar patología amiloidea en el corazón.

En estudios de grandes cohortes de trasplantados se ha demostrado que la recurrencia de cualquier tipo de glomerulopatía sobre el injerto renal empeora el pronóstico de supervivencia del injerto renal<sup>92-94</sup>.

Un análisis más reciente realizó un estudio de casos-control para comparar la supervivencia a 15 años de pacientes con GMN IgA frente a controles con nefropatía no diabética. La supervivencia del paciente fue del 88 frente al 82%, sin diferencias significativas; sin embargo, la supervivencia de injerto censurada por muerte fue del 62 frente al 72% ( $p < 0,05$ )<sup>95</sup>.

El RR de pérdida de injerto fue de 1,47 en el caso de tener GMN IgA. Los pacientes con GMN IgA pero sin recidiva tuvieron la misma supervivencia del injerto que los controles. En la última década se ha observado una disminución de la tasa de recurrencias, probablemente relacionada con el uso de nuevos inmunosupresores.

No todas las publicaciones han conseguido demostrar, en el caso de la IgA, una peor supervivencia del injerto respecto a otro grupo control<sup>96,97</sup>. De hecho parece que estas diferencias de supervivencia se objetivan a partir de los 10 años, por lo que es importante un seguimiento a largo plazo para encontrar diferencias de supervivencia<sup>97</sup>. Parece que estar con una triple terapia y el uso de micofenolato de mofetilo son factores protectores para el desarrollo de recidiva.

En cuanto a la púrpura de Schonlein-Henoch, un estudio basado en el registro americano UNOS, y dada la baja in-

cidencia de esta enfermedad, realizó un análisis de casos controles con «*matching*» en relación 1:3. Así se objetivó que la supervivencia del injerto censurada por muerte fue del 80 y el 58% a los 5 y 10 años respectivamente y sin diferencias respecto al grupo control.

En un subanálisis que comparó esta cohorte con un grupo de pacientes con nefropatía IgA (*matching* 1:1), no hubo diferencias significativas en la supervivencia del injerto censurada a los 5 y 10 años, al igual que en la frecuencia de recidiva<sup>98</sup>.

De forma resumida, el registro UNOS ha demostrado una mejor supervivencia del injerto no censurada en receptores con nefropatía lúpica y poliquistosis; intermedia con nefropatía IgA/Schonlein-Henoch y glomerulosclerosis, y las de peor supervivencia son la nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva (evidencia alta).

En receptores con nefropatía diabética, la supervivencia del injerto censurada por muerte es similar a aquellos con GMN (evidencia alta).

## Segundo y sucesivos trasplantes

En Estados Unidos, la quinta causa de acceso a un trasplante es la pérdida de un trasplante previo.

Un estudio observacional del registro americano de la UNOS ha demostrado, sobre una importante cohorte de más de 250.000 pacientes, una mejor supervivencia a 10 años del injerto no censurada en el caso del primer trasplante cuando se compara con los retrasplantados. Asimismo se objetivó de forma general, que los pacientes con retrasplante tenían significativamente valores pretrasplante de PRA más elevados y la incidencia de rechazo agudo también fue mayor<sup>7</sup>.

En estudios no censurados del registro americano, la supervivencia media en el caso de los receptores de donante cadáver fue de 8,9 años en receptores de primer injerto renal, frente a 8,4 años en receptores de segundo o sucesivos trasplantes. Estas diferencias son más ostensibles en el caso de injerto de donantes vivos (14,4 frente a 12,6 años)<sup>3</sup>.

El retrasplante mejora la supervivencia de los pacientes respecto a permanecer en diálisis<sup>99,100</sup>. Asimismo, los pacientes que pierden un injerto y pasan a diálisis tiene peor supervivencia que los pacientes incidentes en diálisis.

La supervivencia del injerto a largo plazo ha mejorado en las últimas décadas.

Se ha debatido mucho la supervivencia de los segundos trasplantes comparada con la del primer trasplante, y estas dudas vienen dadas por las diferencias importantes entre ambos grupos, que hace que el análisis este influenciado por numerosas variables de confusión.

El principal hándicap de estos pacientes son los anticuerpos preformados con PRA elevados, que implican una mayor posibilidad de inmunorreactividad. Sin embargo, las mejoras de las terapias de inmunosupresión en los últimos años han permitido que los resultados de los segundos trasplantes sean mejores, aunque los resultados son contradictorios<sup>101,102</sup>, con seguimiento cortos y ajustes por pocos factores de confusión.

Con este fin, y basado en el registro francés de trasplantes, se compararon ambas cohortes (n = 3.103) basadas en terapias modernas de inmunosupresión. Para evitar problemas derivados de factores de confusión inmunológicos y no inmunológicos se realizaron ajustes muy completos por métodos de regresión. La supervivencia cruda del injerto a 5 y 10 años fue menor en el segundo trasplante. Se encontraron resultados similares en la supervivencia censurada por muerte. No hubo diferencias en la supervivencia del receptor. En los estudios de regresión ajustados, el RRA de pérdida de injerto censurada fue de 2,18 (respecto al primer trasplante), pero esta situación se daba a partir del cuarto año, y no existieron diferencias de riesgo durante los 4 primeros años. No se encontraron diferencias de riesgo para rechazo agudo entre ambas cohortes<sup>103</sup>.

Recientes publicaciones han analizado el pronóstico de un segundo trasplante cuando este se hace de forma anticipada sin pasar por diálisis tras el fallo del primer injerto. Para ello se analizaron más de 18.000 pacientes del USRDS entre 1995 y 2007; se compararon los segundos trasplantes anticipados frente a los no anticipados, y se encontró un

menor riesgo de pérdida de injerto global (RRa: 0,88) y de muerte con injerto funcionante (RRa: 0,76).

Asimismo, no se encontraron diferencias en el riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte (RRa: 0,98). Sin embargo, si la duración del primer trasplante era < 1 año, el riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte aumentaba de forma muy importante.

En los segundos trasplantes anticipados se encontró una menor incidencia de rechazo agudo y de FRI<sup>104</sup>.

Estudios previos han ido en contra de estas conclusiones con menor supervivencia censurada por muerte en los pacientes con segundo trasplante anticipado, estuvieron basados en una población muy heterogénea (pediátricos, dobles trasplantes, etc.) y con una cohorte excesivamente histórica (1990-2000)<sup>105</sup>.

Hay evidencia de que terceros y sucesivos trasplantes se han relacionado con peor supervivencia.

Un grupo francés analizó la supervivencia de un tercer trasplante y la comparó con la de los primeros y segundos trasplantes, y no encontró diferencias de supervivencia del injerto entre los 3 grupos a los 5 y 10 años, aunque estos resultados son especialmente buenos cuando los terceros trasplantes se hicieron próximos a la última década, probablemente traduciendo una mejor selección de estos pacientes y mejoras en la inmunosupresión<sup>106</sup>.

De forma resumida, la supervivencia del injerto censurada por muerte en receptores con segundo trasplante es peor que en receptores de un primer trasplante (evidencia alta).

Esta disminución de supervivencia también se ha observado en terceros y sucesivos trasplantes (evidencia moderada).

### Trasplante en el receptor pediátrico

En las últimas décadas ha mejorado la supervivencia a corto plazo de los injertos trasplantados a receptores pediátricos y algo menos a medio plazo.

El trasplante renal es la modalidad de tratamiento sustitutivo con mejor supervivencia del paciente pediátrico (> 95% a los 10 años para todas las edades) y del injerto (supervivencia global del injerto del 70% a los 10 años para todas las edades [registros americano, europeo y español])<sup>107</sup> (evidencia alta).

El trasplante renal de donante vivo ofrece una mejor supervivencia del injerto a medio y largo plazo que el de cadáver (el 92 frente al 79% a los 5 años y el 79 frente al 66% a los 10 años)<sup>108-110</sup>.

Las causas de pérdida del injerto dependen de la edad del receptor; las causas vasculares son las más frecuentes en receptores menores de 5 años y las inmunológicas en adolescentes, relacionadas con no adherencia al tratamiento.

Las principales causas de pérdida del injerto en el período de menos de 3 meses son: rechazo agudo, no función primaria y trombosis<sup>111</sup>.

El riesgo de complicaciones vasculares y supervivencia del injerto aumenta con donantes menores de 6 años<sup>108</sup>.

Los factores que influyen en un mal pronóstico a largo plazo del injerto son:

- Edad del receptor inferior a 2 años.
- Receptores adolescentes.
- Receptores con glomerulosclerosis segmentaria y focal de causa no genética. El riesgo de recidiva de la enfermedad primaria es del 50 al 80%.

No hay diferencias en la supervivencia del paciente si el trasplante se hace prediálisis, ni con el tipo de diálisis, ni con la duración de esta.

La supervivencia del injerto de donantes vivos a los 5 años es mejor en el grupo prediálisis, algo menos en DP y menor en HD. Estas diferencias no se observan en donante cadáver<sup>112</sup>. A más tiempo de diálisis peor supervivencia del injerto.

En los trasplantes vivos pediátricos, si la donación está relacionada genéticamente se asocia (frente a no relacio-

nados) con menos tasa de rechazo agudo y mejor supervivencia a largo plazo<sup>113</sup> (evidencia moderada).

## Variables dependientes del donante

### Edad del donante

La edad del donante es uno de los principales y más importantes factores pretrasplante que influyen en la supervivencia del injerto. Es objetivo 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 (HTA, DM, etc.) que afectan de forma sustancial al parénquima, generando fenómenos de fibrosis, esclerosis glomerular y alteraciones vasculares que van a hacer a estos órganos más sensibles a los daños de isquemia-reperfusión, nefrotoxicidad e inmunológicos.

El estudio más reciente y con mayor evidencia es el del registro de la UNOS publicado en 2012<sup>1</sup> sobre más de 170.000 trasplantes renales de donante cadáver, que además realiza estudios censurados por muerte del receptor y encuentra diferencias de supervivencia a 20 años entre las cohortes conforme se incrementa 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 de donantes mayores que permanecer en diálisis<sup>114</sup>. Meier-Kriesche et al demostraron una estrecha relación entre la edad del donante y el desarrollo de nefropatía crónica del trasplante<sup>115</sup>.

Gjertson realizó un exhaustivo análisis de múltiples variables que influyen en la supervivencia de injerto comparando trasplantados de donante vivo, donantes estándar y con criterios expandidos del registro UNOS entre 1998 y 2003 en más de 94.000 trasplantados, y encontró peor supervivencia tanto a corto (1 año) como largo plazo (5 años) en los procedentes de criterios expandidos con una vida media (50% de supervivencia) de 16, 10,3 y 6,7 años para trasplantes vivos, estándar y criterios expandidos, respectivamente. El principal factor imputable a la supervivencia a largo plazo fue la edad del donante para cualquiera de los grupos<sup>116</sup>.

Otro estudio observacional basado en registro UNOS sobre una cohorte moderna (2000-2005) de más de 10.000 pacientes trasplantados de > 50 años, que comparó los resultados de aquellos injertos > 70 años frente a injertos 50-69 años con criterios expandidos. De forma global hubo una alta incidencia de FRI (60%) pero sin diferencias entre grupos. Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de rechazo. Hubo diferencias en la supervivencia del injerto no censurada y en la de los receptores; sin embargo, en la supervivencia del injerto censurada por muerte a los 3 y 5 años no hubo diferencias. El estudio de regresión de Cox ajustado por múltiples variables determinó que existía un mayor riesgo para la mortalidad del receptor (RRa: 1,37) y para pérdida de injerto censurada (RRa: 1,32) en el grupo de trasplantados de donantes > 70 años. Sin embargo, no hubo diferencias de riesgo para la supervivencia del injerto censurada cuando se comparo con los trasplantes de donantes entre 60-69 años.

Un subanálisis analizó el riesgo ajustado para los receptores más jóvenes, con edades entre 41-60 años, sobre la supervivencia del injerto y receptor a los que se trasplantaban estos injertos > 70 años (respecto a injertos entre 50-69 años) (RRa: 1,48 para supervivencia de injerto censurada por muerte y RRa: 1,48 para supervivencia del receptor)<sup>117</sup>. Estas diferencias no se observaron cuando se analizó en receptores > 60 años, lo que implica, como se ha comunicado en otros artículos, que no deben trasplantarse injertos de edad elevada en receptores más jóvenes<sup>118</sup>.

Probablemente, los fenómenos de inmunosenescencia que ocurren en receptores > 60 años los hacen menos inmunorreactivos a estos injertos de edad elevada<sup>119</sup>. Ya demostró Meier-Kriesche, que en estos receptores > 60 años un riesgo de rechazo agudo mucho más bajo que en los receptores de 18-29 años (RRa: 0,6)<sup>120</sup> para estos injertos subóptimos. Asimismo, el impacto del rechazo agudo es más importante en injertos de mayor edad que en el injerto de donante joven<sup>121</sup>.

Dos estudios han analizado en exclusiva la edad del donante para los trasplantes de vivo. Un estudio japonés con 1.100 trasplantados de donante vivo objetivó que la edad del donante > 60 años era el factor más importante sobre la supervivencia a largo plazo (> 5 años RR: 2,57) de los

injertos renales. Especialmente deletéreo sobre la supervivencia era la conjunción de edad > 60 años y rechazo agudo<sup>122</sup>.

En un estudio de la Clínica Mayo se analizó una cohorte de 1.060 trasplantados de vivo realizados entre 1980 y 2007. Dado que los trasplantes e injertos de donantes de mayor edad se realizan en receptores también más mayores puede que los estudios de supervivencia censurada por muerte del paciente sobrestimen la supervivencia de estos injertos, ya que su seguimiento es más corto que las de los injertos de menos edad. Se objetivó que el filtrado pretrasplante fue menor en los donantes vivos mayores de 60 años y que la recuperación tras el trasplante fue más lenta. Asimismo comunicaron una pendiente negativa del filtrado glomerular entre el primer y el quinto año respecto a los trasplantados de donantes más jóvenes. También se asoció con cifras de presión arterial sistólica elevadas y proteinuria al año. La supervivencia del injerto se vio muy influenciada por la supervivencia de receptor, como es comprensible dada la importante correlación entre edad de donante y receptor, de manera que en el estudio de la supervivencia del injerto censurada se observó un incremento del riesgo a partir de los 40 años del donante (40-60 años RR: 1,7, y > 60 años RR: 2,6).

Para estudiar el efecto de la relación de edad entre donante y receptor se conformaron 3 grupos según si la edad del donante respecto al receptor era > 5 años o < 5 años o entorno a 5 años (grupo de referencia). Se encontró que el riesgo era mayor en los jóvenes que recibían un injerto de un donante 5 años mayor que el receptor (RR: 2,2) y los que recibían un injerto al menos 5 años más joven tenían menos riesgo (RR: 0,6). Estas diferencias entre edad de donante y de receptor fueron especialmente importantes en los receptores < 50 años (RR: 1,017 por cada año de diferencia), pero no tuvieron ningún efecto estadístico en el caso de receptores > 50 años.

Por tanto, la selección de un donante por criterios de edad tiene menos trascendencia para receptores de edad elevada.

Estas diferencias de edad se estudiaron mediante ajustes en varios modelos de regresión para covariables pretrasplante y postrasplante, y permaneció como factor de

riesgo esta diferencia de edad donante/receptor sobre la supervivencia del injerto.

Asimismo se constató que las diferencias de supervivencia por mayor edad del donante se constatan a partir del cuarto año en curvas de Kaplan-Meier, por tanto se precisa de un tiempo prolongado de seguimiento para encontrar diferencias de supervivencia<sup>123,124</sup>. Es importante este dato, ya que un estudio del registro UNOS puso de manifiesto que a los 4 años no existían diferencias de supervivencia de injertos de donantes vivos jóvenes o mayores de 55 años, aunque sí respecto a los trasplantes de cadáver estándar (SCD) o con criterios expandidos (ECD)<sup>125</sup>.

Similares hallazgos se han publicado en un estudio del registro neozelandés (ANZDATA), pero en este caso se analizó el papel de la edad de donante para trasplante de vivo *no* anticipados —sino de la lista de espera en diálisis— respecto a SCD y ECD con distintos tiempos de isquemia fría (CIT) > o < de 12 h. La FRI fue menor en los trasplantes de donantes vivos. La supervivencia censurada de los injertos —respecto a los trasplantes de injertos de SCD con isquemia fría < 12 h— de donantes vivos > 60 años y de injertos de cadáver ECD con CIT < 12 h fue menor (RRa: 2,01 y 2, respectivamente)<sup>126</sup>.

De forma resumida, la edad del donante influye de forma muy importante en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo, lo que es especialmente evidente en el caso de la edad avanzada en donantes cadáver (evidencia alta).

La edad > 60 años, tanto en donantes de cadáver como de donante vivo, se ha relacionado con: *a*) más incidencia de FRI; *b*) peor función a corto y largo plazo, y *c*) más desarrollo de proteinuria (evidencia moderada).

### Trasplante de vivo

El trasplante de vivo tradicionalmente se ha asociado a mejor supervivencia del injerto, implicándose tanto factores quirúrgicos, al ser un cirugía programada con un buen estudio tanto del donante como del receptor, así como períodos de isquemia fría mínimos que influyen en la isquemia-reperusión.

En el anterior apartado ya se han comentado varios aspectos con relación a la edad del donante vivo en comparación con donantes SCD y ECD.

Un estudio observacional del registro UNOS, que incluyó más de 90.000 pacientes y que estudió la supervivencia no censurada del injerto al primer y quinto años, puso de manifiesto que la supervivencia era mejor al año respecto a los trasplantes de donante cadáver estándar (el 94,8 frente al 90,6%) e igual que la supervivencia media (16 frente a 10 años)<sup>116</sup>.

En general, el parentesco tiene cada vez menos influencia debido a la terapias de inducción y a la inmunosupresión actual más potente. Algunos estudios sí han objetivado a largo plazo una menor supervivencia en los trasplantes de padres a hijos que de hijos a padres, y hay un mayor riesgo de hijo a madre, especulándose con una posible inmunización HLA durante el embarazo<sup>127</sup>. Un análisis del registro americano UNOS demostró que los trasplantes no relacionados, ya sea de esposos u otros han demostrado similar supervivencia a 5 años, con respecto a los trasplantes de donante vivo relacionados de padres a hijos. De forma conjunta, tenían entre un 10-15% de mayor supervivencia a 5 años respecto a los trasplantes de cadáver<sup>128</sup>.

Se ha estudiado la influencia de la técnica de extracción sobre la supervivencia del injerto, comparando la nefrectomía laparoscópica frente a la nefrectomía abierta. Inicialmente, la técnica laparoscópica se asoció a trombosis y complicaciones ureterales. Estudios iniciales demostraron resultados controvertidos, con una mayor incidencia de FRI con la técnica laparoscópica, especulándose que podría estar relacionada con una disminución de flujo cortical renal secundario a la presión por el aire utilizado con esta técnica, así como el posible espasmo vascular arterial secundario a la disección perivascular con la laparoscopia.

En un estudio observacional del registro UNOS, que incluye todas las nefrectomías realizadas para trasplante vivo entre noviembre de 1999 y diciembre del 2000 con más 5.000 trasplantes de vivo, se encontró una ligera peor función renal al alta en la nefrectomía laparoscópica, que no se mantiene en el seguimiento a 6 meses y 1 año. La incidencia de FRI es similar, al igual que la supervivencia a 1 año

(el 94,4 frente al 94,1%), aunque no existen estudios ajustados ni se estudia la supervivencia a más largo plazo<sup>129</sup>.

### Causa de muerte

Los injertos procedentes de donantes con muerte encefálica tienen peores resultados que los procedentes de donante vivo.

Es conocido que tras la muerte encefálica, y en concreto con la hipertensión intracraneal, se producen una serie de alteraciones en el medio interno con liberación del gran cantidad de citocinas y catecolaminas, que generan un estrés oxidativo, una vasoconstricción grave y una disfunción endotelial, así como mayor expresión de moléculas de adhesión, lo que se traduce en un peor comportamiento de estos injertos tras la reperfusión<sup>130</sup>. Para analizar cómo las distintas causas de muerte encefálica podían influir en el pronóstico de estos injertos se tomaron los datos del registro OPTN/UNOS americano con más de 80.000 pacientes trasplantados con muerte encefálica. En general, los donantes con traumatismo craneoencefálico (TCE) fueron más jóvenes y los de accidente cerebrovascular (ACV) fueron más mayores y con más factores de riesgo vascular. Respecto a la categoría de referencia (TCE), el AVC y la anoxia cerebral estuvieron relacionadas con un RR mayor de pérdida de injerto (1,4 y 1,1, respectivamente)<sup>131</sup>.

De forma resumida, se ha evidenciado una peor supervivencia de los injertos procedentes de donantes fallecidos por ACV frente a TCE (evidencia moderada).

### Trasplantes en asistolia

Numerosos artículos que han comparado los trasplantes en asistolia con aquellos en muerte encefálica han demostrado similar supervivencia del injerto a corto y medio plazo, ya sea en estudios con «*matching*» de variables respecto al grupo control o tras ajustes por regresión para otras covariables.

Se ha comprobado un mayor riesgo de FRI, pero esta no influye en la supervivencia a largo plazo ni en la función

renal. La supervivencia de los receptores también ha sido parecida<sup>132</sup>.

Hallazgos similares se encontraron con datos del registro americano (UNOS) que comparó más de 40.000 pacientes trasplantados desde 1998 con casi 1.200 pacientes con trasplante en asistolia controlada. En este caso, la supervivencia a 5 años de injerto (que no fue censurada, aunque los receptores tenían similares edad y comorbilidad) fue similar entre trasplante en asistolia y muerte cerebral (el 67 frente al 66%) y también en la supervivencia del paciente (el 81,3 frente al 80,8%)<sup>133</sup>. En el estudio de regresión de Cox con ajustes por covariables para las que había diferencias iniciales en los grupos se encontró un RRa de 1,13, pero sin significación estadística. No se encontraron diferencias de riesgo de pérdida de injerto por mayor o menor isquemia fría, aunque no estaba ajustado por otras covariables. Hubo una mayor incidencia de FRI en el grupo de asistolia, pero no de rechazo agudo.

Un reciente metaanálisis de 4 ensayos clínicos controlados y aleatorizados analizó las diferencias entre preservación en frío estática o con bomba pulsátil para la donación en asistolia, y encontró una importante reducción del riesgo de FRI en la máquina pulsátil frente a la conservación en frío (OR: 0,56), pero no se encontraron diferencias en la supervivencia al año de injerto y receptor<sup>134</sup>.

De forma resumida, los injertos procedentes de donantes en asistolia tienen más FRI, aunque posteriormente la función renal se iguala a la de los injertos de donantes estándar. Estos resultados pueden ser diferentes entre donantes controlados y no controlados (evidencia moderada).

A pesar de una mayor función renal retrasada, la supervivencia a medio y largo plazo del injerto es similar a la de los donantes estándar (evidencia moderada).

## Raza del donante

La raza negra se ha asociado a más incidencia de ERC avanzada. Se ha especulado, por tanto, que los injertos de donantes de raza negra —concretamente afroamericanos

en la mayoría de los estudios americanos— podrían conferir un mayor riesgo sobre la supervivencia del injerto.

Se han identificado factores genéticos que pudieran aumentar el riesgo para ERC, como polimorfismos en el gen de la cadena pesada 9 de miosina no muscular (*MYH9*) con una fuerte asociación con ERC avanzada de causa no diabética en afroamericanos. Hallazgos similares se han comunicado con alteraciones en el gen *APOL 1*<sup>135</sup>. Estas alteraciones genéticas son fruto de una selección natural que protegería a estos individuos de infecciones endémicas de África.

Un estudio observacional en más de 70.000 pacientes del registro UNOS ha comprobado peor supervivencia del injerto en los trasplantes de donantes afroamericanos sobre receptores blancos o negros<sup>136</sup>.

Otros estudios, sin embargo, han comprobado que el trasplante de injertos de donantes en asistolia de raza negra supone un menor riesgo de pérdida de injerto<sup>137</sup>.

Un estudio observacional basado en registro SRTR, con más de 13.000 pacientes de una cohorte moderna (> 2000) y con análisis de riesgo ajustados por varios modelos de regresión, encontró que el RRa de pérdida de injerto censurado por muerte fue de 1,3 a los 6 años de seguimiento. También se asocia a un mayor riesgo de mortalidad del receptor. Sin embargo, en la subcohorte de donante de raza negra/receptor blanco se constataba un RRa de 2,24. La raza no afroamericana del donante se asoció a un menor riesgo ajustado (RRa: 0,83)<sup>138</sup>.

Una interesante publicación ha analizado la supervivencia de injertos de donantes afroamericanos portadores de 2 variantes de riesgo del gen *APOL 1* y ha demostrado que tenían una supervivencia mucho menor que aquellos que solo tenían 1 o ninguna<sup>139</sup>. Esta raza, también se ha asociado con unos valores circulantes de TGFβ 1 mayores, citocina implicada en mecanismos de fibrogenesis en la ERC<sup>140</sup>.

## Hipertensión arterial en el donante

La HTA se ha descrito como una causa importante de ERC, aunque también es una consecuencia de esta. En los donan-

tes con muerte encefálica, la HTA supone uno de los criterios mayores para definir, junto a otros, a los ECD, en virtud de un análisis de aumento de riesgo de pérdida de injerto ( $RR > 1,7$ ) respecto a una población estándar de referencia basado en el registro UNOS<sup>141,142</sup>.

La HTA en cohortes anteriores al año 2000 del registro americano fue comunicada por Ojo et al, donde se observó en estos pacientes una menor supervivencia cruda del injerto a 3 años, sobre todo en los donantes con historia de HTA  $> 10$  años<sup>143</sup>.

No se ha analizado el papel de la HTA en los donantes estándar de cadáver de forma exhaustiva. Un estudio observacional analizó el papel de la HTA en donantes estándar fallecidos de muerte encefálica sobre el pronóstico en el trasplante, y en unos 300 trasplantes estándar se encontró que la supervivencia global de injerto y censurada por muerte fue a los 5 años menor en los trasplantes procedentes de donantes con HTA ( $RRa: 2,2$ )<sup>144</sup>. También se ha encontrado, como en otras publicaciones, una mayor incidencia de rechazo agudo y FRI<sup>145</sup> hipotetizando con un probable daño endotelial que facilitaría la respuesta inmune, así como más lesiones histológicas en parénquima, que harían más difícil la restitución tras el daño de isquemia-reperusión.

De forma resumida, la HTA de al menos 5 años previa a la donación es un factor de riesgo de pérdida de injerto a 5 años, FRI y peor función del injerto (evidencia moderada).

### Donante con criterios expandidos

Mediante el análisis de los datos del registro americano y con el fin disminuir la tasa de rechazos de órganos para trasplante, se usaron métodos de regresión de Cox para evaluar los factores que de forma independiente tenían más riesgo de pérdida de injerto respecto a una población de trasplantados con donantes de bajo riesgo. Así se definió el término de donantes con criterios expandidos, que comprendía la edad del donante, la muerte con ACV, HTA, insuficiencia renal expresada como creatinina ( $Cr > 1,5$  mg/dl). Estos criterios superaban un  $RR > 1,7$  de forma independiente (respecto a una categoría de refe-

rencia entre 10-40 años y sin ninguno de estos factores) y así se definió como ECD a los donantes  $> 60$  años y donantes entre 50-60 años con al menos 2 de estos factores de riesgo (HTA,  $Cr > 1,5$  mg/dl, fallecimiento por ACV). Estos injertos tienen peor supervivencia, tanto en receptores jóvenes como mayores. La supervivencia del injerto al comparar los injertos SCD frente a ECD en este estudio a los 3 años fue del 79 frente al 68%. Asimismo, los resultados de supervivencia son mejores cuando se acorta el tiempo de isquemia fría<sup>146,147</sup>.

Un estudio realizado en Reino Unido analizó la supervivencia de los injertos de ECD frente a SCD y objetivó que, a pesar de mayor riesgo de FRI y peor función renal, la supervivencia censurada por muerte a los 5 años fue similar (el 79 frente al 80,1%, respectivamente). Cuando estos injertos se trasplantaban a donantes  $< 60$  años la supervivencia fue similar, pero cuando el receptor era de edad avanzada ( $> 60$  años) la supervivencia fue peor (72%) en ECD, pero sin significación estadística respecto a SCD<sup>148</sup>.

Se ha demostrado que, a pesar de peores resultados de los injertos de ECD, la supervivencia es mejor que en diálisis; asimismo, al disminuir la estancia en diálisis y reducir el tiempo de isquemia mejora la supervivencia de estos receptores e injertos tras el trasplante<sup>149</sup>.

### Biopsia de injerto renal

El incremento de edad de los donantes, así como sus comorbilidades, hace que cada vez más se disponga de injertos procedentes de donantes calificados como subóptimos o marginales, en los que hay que encuadrar, según los criterios de la UNOS como criterios expandidos (ECD), tanto a los  $> 60$  años como a aquellos entre 50 y 60 años con unas determinadas características.

Remuzzi et al apoyaron la necesidad de una biopsia de estos injertos de donantes mayores para evaluar la viabilidad de estos injertos y el pronóstico tras el trasplante. El *score* está basado en la observación de 4 compartimentos (glomérulo, arteriolas, intersticio y túbulos) en un *score* de 0-3. Según la cuantificación de *score* se trasplanta un solo injerto (*score*

≤ 4) o doble (*score* 5-7), y se desechan aquellos con *scores* muy elevados. Consideró válidos para el estudio a los trasplantados con biopsia a donantes > 60 años que recibieron un injerto simple o doble, y se les comparó prospectivamente con los injertos > 60 años sin biopsia y otra subcohorte no biopsiada y con edad < 60 años.

Se constata que a un seguimiento de 2 años el riesgo de pérdida de injerto era mayor en los no biopsiados >60 años que en los biopsiados (RR: 3,68)<sup>113</sup>.

Otros sistemas de puntuación de biopsia han sido el MAPI –que es complejo para una práctica en hospitales sin alto nivel, ya que precisa de análisis morfométricos de pared y luz vasculares<sup>150</sup>–, el *score* de lesión crónica del donante<sup>151</sup> y el de lesiones crónicas de Banff<sup>152</sup>, que fundamentalmente se ha usado en donantes en asistolia.

Posteriormente, el comité de trasplante renal de la UNOS aprobó un *score* clínico del donante basado en el índice KDPI, numerado desde el 1 al 100 y a su vez basado en un índice de riesgo (KDRI) que representa el RR de pérdida de injerto de un determinado tipo de donante cadáver respecto a la media de los donantes, y que se creó con la finalidad de evitar la pérdidas de injerto por excesivo descarte de los estos injertos en Estados Unidos<sup>153</sup>. El KDRI se basa en variables de donante cadáver como edad, peso, altura, creatinina, raza, HTA, DM, causa de muerte, positividad al VHC y donante en asistolia<sup>154</sup>.

Un grupo italiano estudió recientemente si el sistema de biopsia basado en el *score* de Remuzzi, para descartar o aceptar injertos, podía detectar los injertos con KDPI en el rango alto y que podrían ser útiles para trasplante. De hecho, del porcentaje de injertos descartados en Estados Unidos, solo un pequeño porcentaje se hizo por criterios basados en biopsia. Así, cuando aplicaron este *score* KDPI a injertos biopsiados con *score* para trasplante simple o doble y que presentaban puntuaciones muy elevadas de KDPI, el riesgo de pérdida de injerto a un mediana de seguimiento de 3 años fue similar a los injertos procedentes de donantes estándar. Por tanto concluyen que el criterio basado en biopsia permitiría evitar el descarte de injertos procedentes de donantes subóptimos calificados de alto riesgo por KDPI<sup>155</sup>.

En este mismo sentido, recientemente se han comunicado estudios que evalúan cómo la supervivencia de injerto de donante subóptimo se puede evaluar adecuadamente con la biopsia y de forma independiente a las características clínicas del donante. Este grupo realizó biopsia preimplantación, tanto a los injertos procedentes de SCD como de ECD. Tomando un *score* sobre lesiones crónicas en los 4 compartimientos, los injertos fueron clasificados como con lesiones leves, moderadas o graves. Los injertos de SCD tenían con más frecuencia lesiones leves o moderadas, mientras los ECD tenían más frecuentemente moderadas a graves. Tanto en los trasplantados con ECD como con SCD, las lesiones crónicas graves son las que más afectaban a la supervivencia del injerto a 5 años, con un riesgo de pérdida RRA de 3,13 y 2,42, respectivamente, sin diferencias de supervivencia en las lesiones moderadas o leves. Asimismo, este riesgo tras ajuste por covariables del donante apenas se modificaba, por lo que era independiente de las características del donante<sup>156</sup>.

Un grupo belga ha realizado un *score* basado en lesiones histológicas más la edad del donante aumentando en valor predictivo sobre la supervivencia del injerto largo plazo<sup>157</sup>.

Sin embargo, algunos autores han comentado la posibilidad de la variabilidad interobservador, la cual podría condicionar los resultados.

De forma resumida, la biopsia de injertos de donantes con criterios expandidos ayuda a definir, junto a otros criterios clínicos, la viabilidad de dicho injerto en el momento del trasplante e incluso si deben ser trasplantados de forma individual o doble (evidencia moderada).

La biopsia valora un índice según valores no uniformes de fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular, hialinosis arteriolar y diámetro de luz vascular. Existe variabilidad interobservador (evidencia moderada).

La edad del donante se correlaciona con lesiones histológicas más graves (evidencia moderada).

La gravedad histológica se correlaciona con la FRI y la peor supervivencia del injerto en biopsia de protocolo pretrasplante (evidencia moderada).

### Trasplante doble frente a trasplante simple

Remuzzi et al ya comunicaron los excelentes resultados del trasplante doble o simple de donante > 60 años basados en un *score* histológico pretrasplante<sup>158</sup>.

Se han analizado comparativamente 3 grupos de trasplante (estándar, simple de ECD y doble de ECD cuando el filtrado glomerular era de entre 65 y 40 ml/min), que mediante emparejamiento por caso se estudiaron las diferencias en supervivencia. No hubo diferencias significativas durante un seguimiento de 2 años, que parece corto para encontrar diferencias de supervivencia. La función renal al año en el doble fue muy parecida al simple con criterios expandidos<sup>159</sup>.

Un análisis más reciente del registro UNOS tomó una importante cohorte de pacientes entre 2000-2005 con más de 14.000 pacientes trasplantados de donantes > 50 años. Comparó los trasplantados de donante estándar con los que tenían criterios expandidos y los dobles trasplantes. No hubo diferencias en la supervivencia global y censurada del injerto a los 4 años entre doble y simple ECD. La FRI y los rechazos agudos fueron menores en el doble respecto a los de los trasplantes simple ECD.

El hecho de una menor FRI, a pesar de mayores tiempos de isquemia fría, puede ser compensado por una mayor masa nefronal. El RRA de pérdida de injerto censurada respecto a los trasplantados estándar fue de 1,25 y 1,29 para doble y simple ECD, respectivamente<sup>160</sup>.

De forma resumida, la definición de donantes con criterios expandidos es, según criterios de UNOS, donante 60 años o entre 50 y 60 años con al menos 2 de estas características: HTA, Cr > 1,5 mg/dl o fallecimiento por ACV.

Comparados con los injertos de donantes estándar tienen más FRI y peor función a corto y largo plazo (evidencia moderada).

Se ha demostrado una peor supervivencia del injerto a largo plazo (evidencia moderada).

El trasplante doble es una opción para los injertos con criterios expandidos y lesiones en biopsia pretrasplante importantes.

La supervivencia a largo plazo es similar a la de los simples de criterios expandidos, pero menor que la de los donante estándar (evidencia moderada).

### Trasplante doble de riñones pediátricos

En el trasplante de riñones pediátricos hay 2 hándicaps: por un lado, la discrepancia de IMC donante y receptor que puede conllevar fenómenos de hiperfiltración e hipertensión intratable y, por otro, la proteinuria por los fenómenos de hiperfiltración y los problemas técnicos, con mayor frecuencia de trombosis vasculares.

Un grupo alemán publicó los resultados de 56 trasplantes dobles pediátricos emparejados para determinadas características con receptores de trasplante estándar. Para evitar problemas vasculares recurrieron a una sutura vascular aórtica baja. Se tomaron donantes de entre 6 meses y 4 años, el ratio de peso donante/receptor tenía que ser al menos 1:10. Se objetivó una peor supervivencia a 5 años en los trasplantes dobles pediátricos (el 70 frente al 75%), aunque fue fundamentalmente a costa de los que procedían de donantes < 12 meses, en los primeros 3 meses y por complicaciones trombóticas. No hubo diferencias de rechazo agudo ni de FRI. La función renal a los 5 años fue mejor en trasplantes dobles pediátricos<sup>161</sup>.

En 2009 se publicó un estudio que hizo un análisis retrospectivo de hasta 20 años de seguimiento con una media de casi 10 años entre 78 trasplantes dobles en bloque pediátrico y 78 pacientes trasplantados estándar, mediante emparejamiento para determinadas covariables para dar uniformidad a ambos grupos. Los trasplantes se colocaron en posición paraaórtica. Hubo una pérdida mayor de injertos en el grupo de trasplante pediátrico, sobre todo en los primeros 6 meses y en el subgrupo de donantes < 12 meses, fundamentalmente por trombosis o no función primaria.

La supervivencia de injerto tras 1-5 y 10 años fue del 83, 76 y 74% en los trasplantes en bloque y de 89, 78 y 57%, respectivamente, en los trasplantes estándar. La supervivencia de los receptores a los 10 años fue similar. Las cifras de Cr a 1, 5 y 10 años fueron mejores en el grupo

de trasplante en bloque. El control tensional fue incluso mejor y se necesitaron menos fármacos antihipertensivos en el grupo de trasplante doble pediátrico. La proteinuria fue mayor durante el primer año, pero a los 5 y 10 años no hubo diferencias, lo que se podría explicar por un fenómeno de hiperfiltración inicial con acomodación posterior<sup>162</sup>.

De forma resumida, los trasplantes en bloque de donante pediátrico (especialmente < 1 año) tienen peor supervivencia a corto plazo respecto a injertos de donantes adultos (evidencia moderada).

A partir del sexto mes postrasplante, la función renal suele ser mejor que la de donantes estándar (evidencia moderada).

A largo plazo, la supervivencia del injerto supera a la de donantes de cadáver estándar (evidencia moderada).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Schwenger V, Döhler B, Morath C, Zeier M, Opelz G. The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26:3761-6.
- Amico P. Evolution of graft survival in kidney transplantation: an analysis of the OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl*. 2010:1-15.
- Shin M, Moon HH, Kim JM, Park JB, Kwon CH, Joh JW, et al. Implication of donor-recipient age gradient in the prognosis of graft outcome after deceased-donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:2907-13.
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation*. 2000;70:306.
- Kwon OJ, Kwak JY. The impact of sex and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:2040-2.
- Goh A. Graft survival trends in kidney transplants: an analysis of the UNOS database. *Clin Transpl*. 2009:41-54.
- El-Agroudy AE, Hassan NA, Bakr MA, Foda MA, Shokeir AA, Shehab el-Dein AB. Effect of donor/recipient body weight mismatch on patient and graft outcome in living-donor kidney transplantation. *Am J Nephrol*. 2003;23:294-9.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2152-9.
- Scholda JD, Srinivasa TR, Guerraa G. A 'Weight-listing' paradox for candidates of renal transplantation? *Am J Transplant*. 2007;7:550-9.
- Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant*. 2005;5:2922-8.
- El Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation*. 2004;77:1381-5.
- Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:357-63.
- Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999;68:1294-7.
- 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.
- Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110:55.
- Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*. 1992;232:194.
- 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;90:867-74.
- Giuliani S, Gamba PG, Chokshi NK, Gasparella P, Murer L, Zanon GF. The effect of donor/recipient body surface area ratio on outcomes in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009;13:290-9.

20. Curran SP, Famure O, Li Y. Increased recipient body mass index is associated with acute rejection and other adverse outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97:64-70.
21. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:1127-39.
22. Molnar MZ, Huang E, Hoshino J, Krishnan M, Nissenson AR, Kovesdy CP, et al. Association of pretransplant glycemic control with posttransplant outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Diabetes Care*. 2011;34:2536-41.
23. Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K, Adler S. Assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes: glycosylated hemoglobin or glycated albumin? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1520-2.
24. Lentine. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:496-506.
25. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on longterm dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339:799-805.
26. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of renal transplant recipients in the United States after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:145-52.
27. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*. 1999;29:257-3.
28. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee WD, Hollomby DJ, et al. The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1984;37:461-6.
29. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: Metaanalysis of observational studies. *Am J Transplant*. 2005;5:2913-21.
30. Carey I, Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:1655-6.
31. Reddy PN, Sampaio MS, Kuo HT, Martin P, Bunnapradist S. Impact of pre-existing hepatitis B infection on the outcomes of kidney transplant recipients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1481-7.
32. Sezer S, Ozdemir FN, Akcay A, Arat Z, Boyacioglu S, Haberal M. Renal transplantation offers a better survival in HCV-infected ESRD patients. *Clin Transplant*. 2004;18:619-23.
33. Kliem V, Van den Hoff U, Brunkhorst R, Tillmann HL, Flik J, Manns MP, et al. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation*. 1996;62:1417-21.
34. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1998;53:1374-81.
35. Bloom RD, Sayer G, Fa K, Constantinescu S, Abt P, Reddy KR. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant*. 2005;5:139-44.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008;(109):S1-99.
37. Bloom RD, Sayer G, Fa K, Constantinescu S, Abt P, Reddy KR. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant*. 2005;5:139-44.
38. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1152-60.
39. Nicot F, Kamar N, Mariamé B, Rostaing L, Pasquier C, Izopet J. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA negative kidney-transplant patients. *Transplant Int*. 2010;23:594-601.
40. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: The best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014;34:69-78.
41. Carbone M, Mutimer D, Neuberger J. Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation. *Transplantation*. 2013;95:779-86.
42. Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation*. 2000;69:1479-84.
43. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132:1261-9.
44. Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM, Bieraghdar F, Jahani Y, Einollahi B. The impact of hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcome: a systematic review of 18 observational studies. *Hepat Mon*. 2011;11:247-54.
45. Xia Y, Friedmann P, Yaffe H, Phair J, Gupta A, Kayler LK. Effect of HCV, HIV and coinfection in kidney transplant recipients: meta kidney analyses. *Am J Transplant*. 2014;14:2037-47.

46. Roth D, Ciocco R, Zucker K, Ruiz P, Viciano A, Burke G, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus infected renal allograft recipients. *Transplantation*. 1995;59:1676-82.
47. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S, Colak T, Haberal M. De novo glomerulonephritis in renal allografts with hepatitis C virus infection. *Transplant Proc*. 2006;38:492-5.
48. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Muñoz MA, Andres A, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation*. 1997;63:1634-9.
49. Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, Sally ST, El-Baz M, El-Sawy E, et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. *Nephron Clin Prac*. 2005;100:c133-9.
50. Baid-Agrawal S, Farris AB 3rd, Pascual M, Mauyyedi S, Farrell ML, Tolkoff-Rubin N, et al. Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2011;80:879-85.
51. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol*. 2008;49:613.
52. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B, Andrés A, Esforzado N, Oppenheimer F, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:2453-62.
53. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363:2004-14.
54. Malat GE, Ranganna KM, Sikalas N, Liu L, Jindal RM, Doyle A. High frequency of rejections in HIV-positive recipients of kidney transplantation: a single center prospective trial. *Transplantation*. 2012;94:1020-4.
55. Mazuecos A, Fernández A, Zarraga S, Andrés A, Rodríguez-Benot A, Jiménez C, et al. High incidence of delayed graft function in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2013;26:893-902.
56. Jain AKB, Ventakataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, et al. Interaction between tacrolimus and antiretroviral agents in human immunodeficiency virus-positive liver and kidney transplantation patients. *Transplant Proc*. 2002;34:1540-1.
57. Van Maarseveen EM, Van Zuilen AD, Mudrikova T. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2011;364:683; author reply, 684.
58. Simon JF, Swanson SJ, Agodoa LYC, Cruess DF, Bowen EM, Abbott KC. Induction sirolimus and delayed graft function after deceased donor kidney transplantation in United States. *Am J Nephrol*. 2004;24:393-401.
59. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus—Related liver disease. *Ann Intern Med*. 2013;158:658-66.
60. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607-17.
61. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2712-21.
62. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, Van Manen JG, et al; Group tPs. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2909-16.
63. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:825-31.
64. Sampaio MS, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, et al. Association of pretransplant serum phosphorus with post-transplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2712-21.
65. Roodnat JJ, Van Gurp EA, Mulder PG, Van Gelder T, De Rijke YB, De Herder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:362-7.
66. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Salusky IB, Kalantar-Zadeh K. Association of pre-kidney transplant markers of mineral and bone disorder with post-transplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1859-71.
67. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:866-76.
68. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:1146-55.
69. Abedini S, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, et al; ALERT study group. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1246-54.

70. Campise M, Mikhail A, Quaschnig T, Snyder J, Collins A. Impact of pre-transplant anaemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 8:viii8-12.
71. Gómez-Alamillo C, Fernández-Fresnedo G, Ortega F, Campistol JM, Gentil MA, Arias M; Investigators of ARES Study. Erythropoietin resistance as surrogate marker of graft and patient survival in renal transplantation: 3-year prospective multicenter study. *Transplant Proc.* 2010;42:2935-7.
72. Molnar MZ, Bunnapradist S, Huang E, Krishnan M, Nissenson AR, Kovesdy CP, et al. Association of pre-transplant erythropoiesis-stimulating agent responsiveness with post-transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3345-51.
73. Costa NA, Kshirsagar AV, Wang L, Detwiler RK, Brookhart MA. Pretransplantation erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness is associated with increased kidney allograft failure and mortality. *Transplantation.* 2013;96:807-13.
74. Mange. Effect of the use or non use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001;344:
75. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantage. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1358-64.
76. Schwenger V, Döhler B, Morath C, Zeier M, Opelz G. The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26:3761-6.
77. Pérez-Flores I, Sánchez-Fructuoso A, Calvo N, Marques M, Anaya S, Ridaio N, et al. Preemptive kidney transplant from deceased donors: an advantage in relation to reduced waiting list. *Transplant Proc.* 2007;39:2123-4.
78. Kessler M, Ladrerie M, Giral M, Soullillou JP, Legendre C, Martinez F, et al. Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network. *Transpl Int.* 2011;24:266-75.
79. Yang Q, Zhao S, Chen W, Mao H, Huang F, Zheng Z, et al. Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. *Clin Nephrol.* 2009;72:62-8.
80. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:1423-30.
81. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2186-94.
82. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M, et al. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:332-41.
83. López-Oliva MO, Rivas B, Pérez-Fernández E, Ossorio M, Ros S, Chica C, et al. Pretransplant peritoneal dialysis relative to hemodialysis improves long-term survival of kidney transplant patients: a single-center observational study. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:825-32.
84. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:1423-30.
85. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Stat MS, Alfred K, et al. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:537-49.
86. Cai J, Terasaki PI. The current trend of induction and maintenance treatment in patient of different PRA levels: a report on OPTN/UNOS Kidney Transplant Registry data. *Clin Transpl.* 2010:45-52.
87. Singh N, Djamali A, Lorentzen D, Pirsch JD, Levenson G, Neidlinger N, et al. Pretransplant donor-specific antibodies detected by single-antigen bead flow cytometry are associated with inferior kidney transplant outcomes. *Transplantation.* 2010;90:1079-84.
88. Kanter Berga J, Sancho Calabuig A, Gavela Martinez E, Puig Alcaraz N, Beltran Catalan S, Avila Bernabeu A, et al. Pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single antigen bead flow cytometry: risk factors and outcomes after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44:2529-31.
89. Gloora JM, Wintersb JL, Cornell LD. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:582-9.
90. Montgomery JR, Berger J, Warren D, James N, Montgomery RA, Segev D. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation.* 2012;93:603-9.
91. Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Transplantation.* 1998;66:1000-3.
92. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2002;347:103-9.
93. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, et al; Genome Canada biomarkers in transplantation group. Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:843-51.

94. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation*. 1999;68:635-41.
95. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G, et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1305-14.
96. Kim YS, Moon JI, Jeong HJ, Kim MS, Kim SI, Choi KH, et al. Live donor renal allograft in end-stage renal failure patients from immunoglobulin A nephropathy. *Transplantation*. 2001;71:233-8.
97. Chandrakantan A, Ratanapanichkitch P, Said M, Barker CV, Julian BA. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1214-21.
98. Samuel JP, Bell CS, Molony DA, Braun MC. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch-Schönlein purpura. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2034-40.
99. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*. 2006;82:669-74.
100. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Levey SF, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation*. 1998;66:1651-9.
101. Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, Barry JM, Norman DJ. Long-term kidney re- graft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center. *Transplantation*. 2008;86:1084-9.
102. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007;7:1424-33.
103. Trebern-Launay K, Foucher Y, Giral M. Poor long-term outcome in second kidney transplantation: a delayed event. *PLoS One*. 2012;7:e47915.
104. Johnston O, Rose CL, Gill JS. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;95:705-10.
105. Goldfarb-Rumyantsev AS, Hurdle JF, Baird BC, Stoddard G, Wang Z, Scandling JD, et al. The role of preemptive re- transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1355-64.
106. Loupy A, Anglicheau D, Suberbielle C. Long-term outcome of third kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2693-700.
107. Alonso Melgar A. Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica y Terminal. Estudio REPIR I. Estudio observacional no EPA. Código AENP 2014-00. Promotor Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Disponible en: <https://www.repir.es>
108. Estudio REPIR. Informe anual del Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica y Terminal. Análisis de supervivencia. Primeros Trasplantes 2002-2013.
109. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, et al; ESPN/ERA-EDTA registry. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:2403-10.
110. Harambat J, Van Stralen KJ, Verrina E; ESPN/ERA-EDTA Registry. Likelihood of children with end-stage kidney disease in Europe to live with a functioning kidney transplant is mainly explained by nonmedical factors. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:453-9.
111. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy BE. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation*. 2005;80:466-70.
112. Butani L, Perez RV. Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants. *Transplantation*. 2011;91:447-51.
113. Gheith O, Sabry A, El-Baset SA, Hassan N, Sheashaa H, Bahgat S, et al. Study of the effect of donor source on graft and patient survival in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2075-9.
114. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:945-51.
115. Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, et al. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:14-7.
116. Gjertson DM. Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors. *Clin Transpl*. 2004:303-14.
117. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, et al. 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.
118. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294:2726-33.

119. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:167-81.
120. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69:885-9.
121. Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation.* 2007;84:285-91.
122. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Shimizu T, Shimmura H. Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts: donor age is a crucial risk factor for long-term graft survival more than 5 years after transplantation. *Transplantation.* 2001;72:940-7.
123. Noppakuna K, Cosio FG, Deanc PG, Taler SJ, Wauters R, Grande JP. Living donor age and kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11:1279-86.
124. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:565-73.
125. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch G, Gjertson D, Gill JS, Cecka M. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:541-52.
126. Lim WH, Clayton P, Wong G, Campbell SB, Cohn S, Russ GR, et al. Outcomes of kidney transplantation from older living donors. *Transplantation.* 2013;95:106-13.
127. Choi JY, Kwon OJ, Kang CM. The effect of donor-recipient relationship on long-term outcomes of living related donor renal transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44:257-60.
128. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int.* 2000;58:491-9.
129. Troppmann C, Ormond DB, Perez R.V. Laparoscopic (vs open) live donor nephrectomy: a UNOS database analysis of early graft function and survival. *Am J Transplant.* 2003;3:1295-301.
130. Bos EM, Leuvenink HG, Van Goor H, Ploeg RJ. Kidney grafts from brain dead donors: inferior quality or opportunity for improvement? *Kidney Int.* 2007;72:797-805.
131. Singhal AK, Sheng X, Drakos SG, Stenlik J. Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis. *Transplant Proc.* 2009;41:3539-44.
132. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK, Balupuri S, El-Sheikh MA, Robertson H, et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: a single-center experience. *Transplantation.* 2002;74:664-9.
133. Doshia MD, Hunsicker LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant.* 2007;7:122-9.
134. Deng R, Gu G, Wang D, Tai Q, Wu L, Ju W, et al. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. *PloS One.* 2013;8:e56368.
135. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, Appel GB, Katz A, Bernhardt AJ, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int.* 2010;78:698-704.
136. Callender CO, Cheriakh WS, Traverso P, Hernandez A, Oyedunji T, Chang D. Effect of donor ethnicity on kidney survival in different recipient pairs: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplant Proc.* 2009;41:4125-30.
137. Locke JE, Warren DS, Dominici F, Cameron AM, Leffell MS, McRann DA, et al. Donor ethnicity influences outcomes following deceased-donor kidney transplantation in black recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2011-9.
138. Molnar M, Kovesdy CP, Bunnapradist S. Donor race and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2013;27:37-51.
139. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11:1025-30.
140. Suthanthiran M, Gerber LM, Schwartz JE, Sharma VK, Medeiros M, Marion R, et al. Circulating transforming growth factor-beta1 levels and the risk for kidney disease in African Americans. *Kidney Int.* 2009;76:72-80.
141. Cho YW. Expanded criteria donors. *Clin Transpl.* 1998:421-36.
142. 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.
143. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, et al. Impact of preexisting donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:153-9.
144. Singh RP, Farney AC, Rogers J. Hypertension in standard criteria deceased donors is associated with inferior outcomes following kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25:E437-46.
145. Di Paolo S, Stallone G, Schena A, Infante B, Gesualdo L, Paolo Schena F. Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. *Transplantation.* 2002;73:623-7.
146. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with re-

- duced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74:1281-6.
147. Metzgera RA, Delmonico FL, Feng S. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4: 114-25.
148. Fraser S, Rajasundaram R, Aldouri A. Acceptable outcome after kidney transplantation using «expanded criteria donor» grafts. *Transplantation*. 2010;89:88-96.
149. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. 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.
150. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, et al. The Maryland aggregate pathology index: A deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*. 2008;8:2316-24.
151. Lopes JA, Moreso F, Riera L, Carrera M, Ibernón M, Fulladosa X, et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*. 2005;67:1595-600.
152. Snoeijs MG, Buurman WA, Christiaans MH, Van Hooff JP, Goldschmeding R, Van Suylen RJ, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. *Am J Transplant*. 2008;8:1844-51.
153. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88:231-6.
154. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocationcalculators.asp?index=81>
155. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P. 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.
156. Hofer J, Regele H, Böhmig GA. Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation*. 2014;97:426-32.
157. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1913-23.
158. Remuzzi GR, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al; Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006;354:343-52.
159. Moore PS, Farney AC, Sundberg AK, Rohr MS, Hartmann EL, Iskandar SS, et al. Dual kidney transplantation: a case-control comparison with single kidney transplantation from standard and expanded criteria donors. *Transplantation*. 2007;83: 1551-6.
160. Gill J, Cho YW, Danovitch GM, Wilkinson A, Lipshutz G, Pham PT, et al. Outcomes of dual adult kidney transplants in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*. 2008;85:62-8.
161. Strey C, Grotz W, Mutz C, Pisarski P, Furtwaengler A, Bluemke M, et al. Graft survival and graft function of pediatric en bloc kidneys in paraaortal position. *Transplantation*. 2002;73: 1095-9.
162. Thomusch O, Tittelbach-Helmrich D, Meyer S, Drognitz O, Pisarski P. Twenty-year graft survival and graft function analysis by a matched pair study between pediatric en bloc kidney and deceased adult donors grafts. *Transplantation*. 2009;88:920-5.

# Función renal inicial como marcador de supervivencia a largo plazo

Isabel Beneyto<sup>1</sup>, Ángel Alonso-Melgar<sup>2</sup>, Frederic Cofán<sup>3</sup>, Pedro Errasti<sup>4</sup>, Julia Fijo<sup>5</sup>, Álex Gutiérrez-Dalmau<sup>6</sup>, Luisa Jimeno<sup>7</sup>, María López-Oliva<sup>8</sup>, Anna Manonelles<sup>9</sup>, María José Pérez-Sáez<sup>10</sup>, Natalia Polanco<sup>11</sup>, Elena Román<sup>12</sup>, Rafael Romero<sup>13</sup>, Rosa Sánchez-Hernández<sup>14</sup>, Nuria Serra<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Pamplona. Navarra

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

<sup>13</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

<sup>14</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General. Segovia

<sup>15</sup> Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):68-73

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Durante las últimas décadas se han beneficiado de este tratamiento un número cada vez mayor de pacientes. Los registros de trasplante renal de diferentes países han confirmado en los últimos años una mejoría en la supervivencia en el primer año de los injertos y en la vida media de estos. Este hecho se ha producido aun considerando los cambios en las características demográficas y en la comorbilidad de donantes y receptores. En los diferentes estudios publicados, una serie de factores como la edad del donante y del receptor, la diabetes mellitus, la función retrasada del

injerto, la compatibilidad HLA y el rechazo agudo se han relacionado con la supervivencia del injerto.

Por otra parte, no solo el debut funcional sino también la función renal alcanzada en el primer año postrasplante se han considerado como factores importantes relacionados con la supervivencia del injerto<sup>1</sup>.

## FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, DEFINICIÓN Y FACTORES DE RIESGO

El término función retrasada del injerto (FRI) describe la disfunción aguda del injerto renal en el período postrasplante inmediato. La definición más comúnmente utilizada es la necesidad de diálisis en la primera semana tras el trasplante. Sin embargo, el concepto incluye un espectro clínico más amplio en cuanto al grado de lesión y recupe-

**Correspondencia:** Isabel Beneyto Castelló

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

isabel\_beneyto@ono.com

**Tabla 1.** Función retrasada del injerto (FRI): factores de riesgo

Donante	Edad avanzada, tipo de donante, causa de muerte, IMC, función renal en el momento de la extracción
Receptor	Edad, retrasplante, aterosclerosis, sensibilización HLA, tiempo en diálisis
Procedimiento	Isquemia fría, tiempo quirúrgico, tipo de preservación

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2.** Función retrasada del injerto (FRI): incidencia

Receptores de donante vivo < 10%
Receptores de donante cadáver, 20-25%
– Donantes de criterios expandidos: 32%
– Donantes estándar: 22%
Donantes en asistolia
– Donantes tipo II de Maastrich: > 80%
– Donantes tipo III de Maastrich: 35-50%
Receptores pediátricos (NAPRTCS)
– Donante vivo: 5%
– Donante cadáver: 15%

NAPRTCS: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies.

ración de la función renal. En este sentido se ha definido también el término «función lenta del injerto» en los casos en los que se produce una lenta mejoría de la función renal sin necesidad de terapia sustitutiva. Rodrigo et al<sup>2</sup> han publicado una evolución similar de estos injertos con respecto a los que presentan FRI.

La incidencia global de FRI es de un 10-40%, y hay una amplia variabilidad en las distintas series en función de factores dependientes tanto del tipo de donante como del receptor, como queda reflejado en la tabla 1.

La incidencia más baja se produce en receptores de donante vivo, así como en el receptor pediátrico, tanto de donante vivo como cadáver<sup>3</sup>, mientras que la incidencia más elevada se presenta en receptores de injertos procedentes de donantes en asistolia<sup>4</sup>.

De esta manera, numerosas variables dependientes del donante, del receptor o del proceso de donación e implante del injerto, se han implicado como factores de riesgo de FRI en mayor o menor grado. En la tabla 2 se describen

las que más frecuentemente se asocian en los trabajos publicados.

Irish et al<sup>5</sup> han publicado un normograma que permite estimar el riesgo de FRI tomando en consideración una serie de factores pretrasplante de donante y receptor. Además, dado que la FRI se relaciona con la supervivencia del injerto, este modelo permite estimar la probabilidad de presentarla con el riesgo de fracaso del injerto, de manera que los pacientes con una probabilidad de FRI > 50% presentan un riesgo 2 veces mayor de fallo del injerto.

En última instancia, la gravedad de la lesión histológica que condiciona el retraso de función del injerto tiene como consecuencia final la reducción en mayor o menor medida de la masa nefronal tras la recuperación del daño, con la consiguiente influencia en la función renal final y la supervivencia del injerto<sup>4</sup>.

### **FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, TIPO DE PRESERVACIÓN Y RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

Actualmente, la preservación de los injertos procedentes de donante cadáver se realiza en la mayor parte de centros mediante la preservación en frío, si bien la preservación mediante máquina de perfusión hipotérmica, aunque está menos extendida, se ha relacionado con beneficios adicionales sobre el injerto. La necesidad de expandir el *pool* de donantes implica la utilización de donantes de criterios expandidos (DCE) y de donantes en asistolia, cuyos órganos presentan tasas más elevadas de FRI, con las consecuencias derivadas de ello. Diferentes estudios han sugerido que la utilización de la máquina de perfusión puede disminuir el riesgo de FRI en estos donantes.

Moers et al<sup>6</sup> publican un ensayo clínico en el que se incluyen 671 pacientes y en el que al comparar ambos tipos de preservación encuentran que la perfusión pulsátil reduce el riesgo de FRI (*odds ratio* [OR]: 0,57) y consigue mejorar la supervivencia del injerto en donantes cadáver en el primer año.

Dos metaanálisis recientemente publicados ponen de manifiesto que el riesgo de FRI se reduce si se realiza la preservación mediante maquina de perfusión frente a la preservación en frío, tanto en donantes en asistolia (OR: 0,64)<sup>7</sup> como en DCE (OR: 0,59)<sup>8</sup>. Sin embargo, los resultados en cuanto a la influencia en la supervivencia del injerto al primer año son dispares, se observa una mejoría de los resultados en el caso de los DCE y no se alcanza significación estadística para los donantes en asistolia.

### **FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, TIPO DE DONANTE Y RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

Los riñones procedentes de donante vivo presentan una mayor supervivencia y menor riesgo de presentar FRI que los procedentes de donante cadáver. En la mayoría de las series, la incidencia es < 10%, si bien los injertos de donante vivo que debutan con función retrasada presentan peor supervivencia a los 5 años que los que presentan función inicial<sup>9</sup>.

En el caso de los órganos de donante cadáver, la incidencia de FRI es más elevada y difiere en función de que se trate de un donante estándar (DE) o un DCE, siendo superior en estos. La mayor parte de los estudios adoptan la definición DCE de la United Network for Organ Sharing, que incluye los donantes mayores de 60 años o los de 50 a 59 años con al menos 2 de las 3 siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, accidente cerebrovascular como causa de muerte y creatinina > 1,5 mg/dl. Se ha comunicado que entre los factores incluidos en la definición de DCE, la edad del donante mayor de 60 años presenta un elevado impacto en la asociación entre FRI y supervivencia del injerto (*hazard ratio* [HR]: 6,8) para pérdida de injerto a los 10 años<sup>10</sup>.

Smail et al<sup>11</sup> encuentran mejor supervivencia del injerto a los 10 años en los receptores de DE (77,3%) frente a los

de DCE (67,3%),  $p = 0,001$ ; sin embargo, en los pacientes de ambos grupos que presentaron FRI no encuentran diferencias en la supervivencia del injerto.

Otros estudios en injertos procedentes de DCE coinciden en señalar que la FRI es un factor de riesgo independiente para pérdida de injerto a los 10 años, con un HR de 2,3 respecto al grupo con función inicial<sup>12</sup>. La FRI se presenta más frecuentemente en los DCE mostrando un impacto negativo en la supervivencia del injerto a 5 años, tanto en este tipo de donantes como para los DE<sup>13</sup>.

En la serie publicada por Messa et al<sup>14</sup>, la FRI también se mostró como un factor de riesgo independiente para la pérdida de injerto a los 5 años postrasplante, con un riesgo 3 veces mayor en los injertos de DCE respecto a los de DE.

Sin embargo, Pieringer y Biesenbach<sup>15</sup>, en un estudio con DE, no encuentran diferencias significativas en la supervivencia entre los injertos con función inicial y los que presentan FRI, aunque estos últimos muestran peor función a los 3 años.

La donación en asistolia se asocia con tasas elevadas de FRI, sobre todo los donantes tipo II de Maastricht, ya que en los tipo III la incidencia es algo menor y se aproxima más a la observada en donantes de muerte cerebral con criterios expandidos.

Algunos estudios describen que, a pesar de que la FRI se ha asociado con una menor supervivencia del injerto, tendría un impacto atenuado en los injertos procedentes de donantes en asistolia. Se ha postulado que este hecho podría relacionarse con que el efecto de la isquemia caliente, que sería la responsable de la FRI en estos órganos, sea más reversible que el daño isquémico que sufren los donantes en muerte cerebral, y que en ellos se den otras condiciones que hagan más permanente la lesión. En este sentido, Singh et al<sup>16</sup>, en un estudio que compara la evolución de los injertos de donantes en asistolia tipo III de Maastricht con los de donantes en muerte cerebral, encuentran que los primeros presentan incidencias significativamente superiores de FRI y rechazo agudo diagnosticado por biopsia, la función renal y la supervivencia de paciente e injerto al año son similares. Sin embargo, al comparar la

evolución de la función renal de los pacientes que presentaron FRI, esta fue superior en los donantes en asistolia que en los donantes en muerte cerebral y superponible a la de los donantes en asistolia que no presentaron FRI. Resultados similares han sido comunicados por Le Dinh et al<sup>17</sup>, que en una serie de 80 pacientes en asistolia controlada, no aprecian diferencias en la supervivencia entre en el seguimiento a los 3 y 5 años.

En un estudio que compara la evolución de los receptores que presentaron FRI en una larga serie de donantes en asistolia no controlada frente a donantes en muerte cerebral, Brook et al<sup>18</sup> encuentran mejor supervivencia del injerto a 1 y 6 años de evolución en los receptores de donantes en asistolia.

### **FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, RECHAZO AGUDO Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

Una de las consecuencias a corto plazo de la FRI es la mayor frecuencia de rechazo agudo asociado a esta condición, en distintas series se ha descrito un incremento del riesgo entre el 29 y el 47% en el primer año<sup>4,19,20</sup>.

Los mecanismos que se ponen en marcha durante la isquemia fría y la lesión de isquemia reperfusión producen una respuesta inflamatoria con infiltración y activación de linfocitos, especialmente células CD4, liberación de citocinas, interleucinas, interferón y expresión de antígenos HLA de clases I y II, lo que favorece el desencadenamiento de la respuesta inmunológica.

Moreira et al<sup>12</sup> han publicado que la FRI es un factor de riesgo independiente para presentar rechazo agudo, con un riesgo relativo de 3,28, así como de nefropatía crónica del injerto, con el consiguiente impacto negativo en la supervivencia del injerto. Incluso cuando el injerto debutó con «función renal intermedia» (creatinina > 3 mg/dl en el quinto día de evolución sin necesidad de diálisis) describen un incremento del riesgo de rechazo agudo. En el análisis multivariante, este debut funcional es un factor de riesgo independiente de pérdida de injerto incluso tras ajustar por otras variables<sup>21</sup>.

Entre los injertos procedentes de donante vivo que debutan con FRI, también se ha descrito un incremento significativo en la incidencia de rechazo agudo, tanto precoz como tardío, con respecto a los pacientes con función inicial<sup>9</sup>.

En un estudio retrospectivo de un solo centro en receptores de órganos procedentes de donantes cadáver, Nel et al<sup>22</sup> encuentran tasas similares de rechazo agudo entre los pacientes con buena función inicial y los pacientes con FRI, sin embargo, solo observan efecto negativo de este sobre la función del injerto en los pacientes con FRI.

### **FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO, RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE**

En general, la mayor parte de los estudios que han evaluado el impacto de la FRI en el trasplante renal han focalizado su atención en la supervivencia del injerto, mientras que la supervivencia del paciente se ha analizado en un menor número de publicaciones.

Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Yarlagadda et al<sup>20</sup> evalúa los resultados de 8 estudios que analizan la supervivencia de los pacientes que han presentado FRI, sin encontrar diferencias significativas a los 5 años de seguimiento con respecto a los que presentaron buena función inicial.

En el mismo sentido, otras series publicadas tampoco han logrado demostrar relación de FRI con la supervivencia del paciente a los 10 años. En ellas, tan solo la edad del receptor es el único factor de riesgo asociado a la mortalidad<sup>11,12</sup>. Tampoco Singh et al<sup>16</sup>, en un estudio que compara la evolución de una serie de pacientes con injertos procedentes de donantes en asistolia Maastricht III y de los procedentes de donantes en muerte cerebral que presentan FRI, encuentran diferencias en la supervivencia del paciente entre ambos grupos.

Por el contrario, en un análisis retrospectivo de un solo centro en el que se incluyen 871 receptores de injertos de donante cadáver se describe que la FRI impacta negativamente en la supervivencia del paciente (HR: 1,4)<sup>19</sup>. Ghadani et al<sup>9</sup>, en un estudio en receptores de donante vivo comunican que los que debutan con FRI presentan peor

supervivencia, tanto en el primer como en el quinto año de seguimiento. En el mismo sentido, en un estudio realizado sobre datos del registro de la US Renal Data System que incluye un total de 50.246 receptores de un primer trasplante, los que presentan FRI tienen un riesgo aumentado de muerte con injerto funcionante (HR: 1,83), fundamentalmente de causa cardiovascular e infecciosa<sup>23</sup>.

### FUNCIÓN RENAL EN EL PRIMER AÑO DE EVOLUCIÓN: INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

La función lenta del injerto, al igual que la FRI, se ha asociado en algunos estudios con una reducción significativa del filtrado glomerular al primer año de evolución, con el consiguiente impacto negativo en la evolución posterior del injerto<sup>23</sup>.

Los valores de creatinina al primer año y la diferencia entre los valores a los 6 y 12 meses de evolución han demostrado ser predictores de la vida media de los injertos<sup>1</sup>. En un análisis retrospectivo de una serie de 1.273 pacientes, tanto los valores de creatinina en los meses 1, 6 y 12 como los incrementos creatinina entre el primer y sexto mes y entre el sexto mes y el primer año, se muestran como predictores independientes de la supervivencia del injerto, de manera que una elevación de 1 mg/dl en ellos puede aumentar hasta 2 veces el riesgo de pérdida del injerto<sup>24</sup>.

Kasike et al<sup>25</sup>, utilizando los datos del estudio multicéntrico PORT (Patient Outcomes in Renal Transplantation) en el que se incluyen 13.671 pacientes con un tiempo de seguimiento de 10 años, analizan la asociación entre la función renal a los 12 meses, medida por filtrado glomerular estimado (FGe), y la supervivencia del injerto y encuentran que se asocian de manera independiente con la supervivencia del injerto a los 10 años. Por otra parte, los cambios en el FGe entre los 3 y los 12 meses postrasplante (ratio FGe 12 meses/FGGe 3 meses) presentan un impacto negativo en la supervivencia del injerto.

En el mismo sentido, otros autores han comunicado que la presencia de FGe < 30 ml/min a los 12 meses es un factor de riesgo independiente de supervivencia del injerto<sup>26</sup>.

Pascual et al<sup>27</sup>, en un estudio retrospectivo de un solo centro, evalúan la creatinina a 1, 3, 6 y 12 meses postrasplante estratificada en valores  $\leq 1,5$ , 1,6-2 y  $> 2$  mg/dl, y encuentran correlación de esta con la supervivencia a los 10 años. Pequeñas diferencias, 1,5 frente a 1,6-2 mg/dl, se asocian con impactos significativos en la supervivencia del injerto.

En este mismo sentido, en un estudio observacional en el que se incluyen más de 10.000 pacientes, la función renal al año medida como creatinina sérica es el principal predictor de supervivencia del injerto a los 5 años. La edad del donante, la FRI y el rechazo agudo son los principales factores que aumentan el riesgo de presentar creatinina  $> 130$  mmol/l al año del trasplante<sup>28</sup>.

### CONSIDERACIONES FINALES

En la mayor parte de los estudios publicados se concluye que la FRI tiene un origen multifactorial y presenta un efecto negativo en la supervivencia del injerto. También muchos de ellos encuentran que la función renal que alcanza el injerto en los 12 primeros meses postrasplante es un importante factor predictivo de supervivencia de este.

Ambos aspectos ponen de manifiesto la importancia de preservar la función del injerto en sus primeras fases, en un intento de minimizar el impacto sobre la evolución a largo plazo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hariharan S, McBride M, Cherk W, Tolleris C, Bresnahan B, Johnson C. Posttransplant renal function in the first year predicts long term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62:311-8.
2. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, González-Cotoruelo J, et al. Similar impact of slow and delayed graft function of renal allograft outcome and function. *Transplant Proc.* 2005;37:1431-2.

3. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report. Disponible en PDF en internet.
4. Peeters P, Terryn W, Vanholder R, Lameire N. Delayed graft function in renal transplantation. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:489-98.
5. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:2276-86.
6. Moers C, Smits JM, Maathuis M, Treckmann J, Van Helder F, Napieralski B, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:7-19.
7. Bathini V, McGregor T, McAlister VC, Luke PP, Sener A. Renal perfusion pump vs cold storage for donation alter cardiac death kidneys: a systematic review. *J Urol*. 2013;198:2214-20.
8. Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Chen Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e81826.
9. Ghadiani MH, Peyrovi S, Mousavinasab SN, Jalalzadeh M. Delayed graft function, allograft and patient survival in kidney transplantation. *Arab J Nephrol Transplant*. 2012;5:19-24.
10. Lapointe I, Lachance JG, Noël R, Côté I, Caumartin Y, Agharazii M, et al. Impact of donor age on long term outcomes after delayed graft function: 10-year follow-up. *Transpl Int*. 2013;26:162-9.
11. Smail N, Tchervenkov J, Paraskevas S, Barand, Mucsi I, Hassanain M, et al. Impact of early renal function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard or expanded criteria donors. *Transplantation*. 2013;96:176-81.
12. Moreira P, Sá H, Figueiredo A, Mota A. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:100-5.
13. Hassanain M, Tchervenkov J, Cantarovich M, Metrakos P, Paraskevas S, Keith D, et al. Delayed graft function has an equally bad impact on deceased donor renal graft survival in both standard criteria donors and expanded criteria donors. *Transplant Proc*. 2009;41:133-4.
14. Messa P, Brezzi B, Cresseri D, Berardinelli L, Poli F, Scalamogna M, et al. Immediate graft function positively affects long-term outcome of renal allografts from older but not from younger donors. *Transplant Proc*. 2006;38:3377-81.
15. Pieringer H, Biesenbach G. Risk factors for delayed graft function and impact of delayed function on patient and graft survival in adult graft recipients. *Clin Transplant*. 2005;19:391-8.
16. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Zuckerman J, Reeves-Daniel A, Hartmann E, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes. *Clin Transplant*. 2011;25:255-64.
17. Le Dinh H, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM, Monard J, De Roover A, et al. Delayed graft function does not harm the future of donation-after-cardiac death in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:2795-802.
18. Brook NR, White S, Waller J, Veitch P, Nicholson M. Non-heart Bering donors with delayed graft function have superior graft survival comparing with conventional heart-beating donors that develop delayed graft function. *Am J Transplant*. 2003;3:614-8.
19. Jayaram D, Kommareddi M, Sung RS, Luan FL. Delayed graft function requiring more than one-time dialysis treatment is associated with inferior clinical outcomes. *Clin Transplant*. 2012;26:E536-43.
20. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1039-47.
21. Raimundo M, Guerra J, Teixeira C, Santana A, Silva S, Homens CM, et al. Intermediate early graft function is associated with increased incidence of graft loss and worse long-term graft function in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:1070-2.
22. Nel D, Vogel J, Muller E, Barday Z, Kahn D. Slow early graft function: a neglected entity after renal transplantation. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:200-4.
23. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:153-61.
24. Fonseca I, Almeida M, Martins LS, Santos J, Dias L, Lobato L, et al. First-year renal function predicts long-term renal allograft loss. *Transplant Proc*. 2011;43:106-12.
25. Kasiske BD, Israni A, Snyder J, Skeans M; Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:466-75.
26. Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, Da Costa AG. First year renal function as a predictor of kidney allograft outcome. *Transplant Proc*. 2009;41:846-8.
27. Pascual J, Marcén R, Zamora J, Fernández AM, Burgos FJ, Villafruela JJ, et al. Very early serum creatinine as a surrogate marker for graft survival beyond 10 years. *J Nephrol*. 2009;22:90-8.
28. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation*. 2006;81:202-6.

# Inmunosupresión y función renal a largo plazo. ¿Hay evidencias?

Josep F. Crespo<sup>1</sup>, Juan J. Amenábar<sup>2</sup>, Gema Ariceta<sup>3</sup>, Carmen Bernis<sup>4</sup>, Natividad Calvo<sup>5</sup>, Laura Cañas<sup>6</sup>, Patricia Delgado<sup>7</sup>, Roberto Gallego<sup>8</sup>, Francesc Moreso<sup>9</sup>, Manuel A. Rodríguez<sup>10</sup>, M.L. Suárez<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología Infantil. Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón. Barcelona

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón. Barcelona

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Torrecárdenas. Almería

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):74-83

## INTRODUCCIÓN

El principal objetivo en trasplante renal, una vez consolidada la supervivencia del paciente, es conseguir la mejor función renal posible.

Es una gran paradoja que algunos de los mejores inmunosupresores de que se dispone en trasplante renal, como los inhibidores de la calcineurina (ICN), la ciclosporina (CsA) o el tacrolimus (TAC), sean a su vez nefrotóxicos. Y que otros, como los inhibidores de m-TOR (ImTOR), el sirolimus (SRL) o el everolimus (EVL), sin ser directamente nefrotóxicos, en ocasiones originen problemas renales, como proteinurias importantes, incluso de rango nefrótico, que pueden alterar la función renal del injerto y, a la postre, acortar su supervivencia.

En paralelo a la evolución del trasplante renal como modalidad de terapia renal sustitutiva, a lo largo de los años se

han ido desarrollando distintas familias de inmunosupresores, tanto en inducción como en mantenimiento. Y, además, diversas estrategias de uso y combinación de estos, simultánea o secuencial.

Estamos, además, en un momento de cambio de paradigma, en que se ha pasado de pensar que el problema fundamental que limitaba la función renal y la supervivencia del injerto era la nefrotoxicidad de los ICN y, por tanto, lo más adecuado era minimizarlos al máximo, al momento actual, en que la idea dominante es que la gran amenaza para el injerto es el rechazo humoral y se tiende a pensar que lo conveniente es mantener un nivel de inmunosupresión alto, aunque conlleve nefrotoxicidad<sup>1,2</sup>.

Acerca de todos estos diferentes aspectos se han ido acumulando evidencias en los últimos 15-20 años.

Todo ello justifica que el grupo PROMETEO considerara adecuado revisar las evidencias existentes con relación al efecto sobre la función renal de las diferentes estrategias utilizadas con los inmunosupresores.

**Correspondencia:** Josep F. Crespo Albiach

Servicio de Nefrología  
Hospital Doctor Peset. Valencia.  
jfcrespoa@gmail.com

## METODOLOGÍA

La metodología ha sido la habitual del grupo PROMETEO: *a)* revisión bibliográfica en PubMed, Medline, Cochrane Database Syst Rev, etc.; *b)* selección bibliográfica, según criterios de calidad metodológica, antigüedad de la publicación, cobertura de los diferentes aspectos del tema revisado (en este caso, familias de inmunosupresores); *c)* revisión bibliográfica por los miembros del grupo; *d)* debate final en el grupo, y *e)* recogida final de evidencias en un consenso valorado según la escala GRADE.

## RESULTADOS

### Protocolo inmunosupresor

La elección del protocolo inmunosupresor condiciona los resultados a corto plazo del trasplante (tasa de rechazo agudo, supervivencia del injerto a lo largo del primer año y función renal inicial del injerto). Sin embargo, este protocolo influye menos en los resultados a largo plazo (supervivencia de injerto y del paciente después del primer año y función renal tardía después del primer año), donde intervienen otros factores como: la presencia inicial o desarrollo posterior de anticuerpos específicos frente al donante —o su ausencia—, adherencia al tratamiento, nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores, características del donante, riesgo vascular, desarrollo o no de diabetes mellitus (DM) postrasplante, infección y cáncer del receptor<sup>1</sup>.

### Tratamiento de inducción

En un metaanálisis de 71 estudios<sup>3</sup>, los antagonistas del receptor de la interleucina 2 (IL2Ra), basiliximab y daclizumab, demostraron reducción de pérdida de injerto incluyendo muerte de un 25% a 6 meses postrasplante, sin disponer de datos de función renal. Cuando se comparaba a estas mismas sustancias con globulinas antilinfocitarias de diferentes especies animales (ATG), un subestudio del mismo metaanálisis con 18 estudios mostró que no había diferencias en pérdida de injerto o tasa de rechazo agudo diagnosticado clínicamente a 6 ni a 12 meses. Pero los pacientes tratados con IL2Ra presentaban mejor función renal a 6 meses. En

varios de esos estudios, esa diferencia no se mantenía en momentos temporales posteriores. No aparecían diferencias significativas en los resultados según se utilizara asociado CsA o TAC, azatioprina o micofenolato. Tampoco aparecían diferencias según el riesgo de rechazo agudo basal de la población en estudio, ni tampoco según la ATG utilizada, fuera de origen equino o de conejo. De igual manera, tampoco se demostraron diferencias entre basiliximab y daclizumab<sup>3</sup>.

Sin embargo, múltiples publicaciones apoyan la preferencia por la inducción con ATG en los pacientes de alto riesgo inmunológico recogida en guías clínicas precedentes, como las KDIGO de 2009<sup>4</sup>, tanto por su mayor potencia como por sus mayores efectos secundarios.

### Inmunosupresor principal

En el año 2007 se publicó el estudio Symphony<sup>5</sup>. En él, con metodología de ensayo clínico, estudio aleatorizado y ciego, se distribuyó a 1.645 pacientes en 4 regímenes inmunosupresores. Todos ellos recibieron inducción con daclizumab, además de micofenolato de mofetilo (2 g/día) (MMF) y esteroides (EST). En cada uno de los 4 grupos variaba el inmunosupresor base o sus concentraciones sanguíneas (CS) objetivo. Así, los 4 grupos eran: un grupo control con CsA en dosis estándar (CS: 150-300 ng/ml 3 meses y luego 100-200 ng/ml) y 3 grupos de estudio: dosis bajas de CsA (CS: 50-100 ng/ml), dosis bajas de TAC (CS objetivo: 3-7 ng/ml) y bajas dosis de SRL (CS: 4-8 ng/ml). El objetivo primario era la función renal al año. También se analizó la tasa de rechazo agudo y la supervivencia del injerto en el mismo período.

El grupo que incluía dosis bajas de TAC obtuvo mejor función renal al año (65,4 ml/min, en tanto que los otros grupos se situaban entre 45 y 60 ml/min), menor tasa de rechazo agudo y mejor supervivencia del injerto.

En este grupo se constató que las CS realmente alcanzadas estuvieron en una banda de 6-8 ng/ml y no en el objetivo marcado inicialmente de 3-7 ng/ml.

Sin embargo, no se incluyó en este ambicioso comparativo un grupo con dosis más elevadas de TAC o SRL, o cam-

bios en inducción o en el fármaco inmunosupresor asociado al principal, todo lo cual, en alguna medida, limita el valor de su conclusión.

### Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus

Un metaanálisis de 30 estudios aleatorizados publicado en el año 2009<sup>6</sup> concluyó que TAC era superior a CsA en tasa de rechazo agudo, tanto diagnosticado clínicamente como mediante biopsia. Además reducía hasta en un 55% la tasa de rechazo agudo corticorresistente a 6 meses con relación a CsA. La tasa de pérdida de injerto, censurada muerte, a 6 meses y 3 años se reducía en un 44 y 29%, respectivamente. La única medida existente de función renal era la creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>). Siete de estos estudios habían comparado la función renal, y resultó favorecido también TAC con una Cr<sub>s</sub> a 6 meses inferior en 15,88 μmol/l, estadísticamente significativa, con relación a CsA. Después de los 6 meses se mantenía la diferencia favorable a TAC, pero era menor y no llegaba a ser estadísticamente significativa. Por el contrario, el riesgo relativo (RR) de desarrollar DM de novo en los pacientes tratados con TAC era de 2,56 a 6 meses, 1,86 a 1 año y 3,86 a 3 años. También aumentaba de manera parecida la proporción de pacientes que requerían insulina. Otros efectos secundarios que se incrementaban con TAC eran la proporción de pacientes que acusaban neurotoxicidad, manifestada como temblor o cefalea, o toxicidad digestiva, manifestada como diarrea o vómitos. No había diferencias en infecciones o tumores.

Para mayor claridad del estudio se deducía el número de pacientes que era necesario tratar para obtener un determinado efecto positivo o negativo. Así, en pacientes de bajo riesgo inmunológico se requería tratar a 16 de ellos con TAC, en lugar de con CsA, para prevenir un único episodio de rechazo agudo. Para prevenir una pérdida de injerto serían necesarios 100 tratamientos. Si estos pacientes eran de alto riesgo inmunológico bastarían 6 tratamientos para prevenir un rechazo agudo y 33 para prevenir una pérdida de injerto.

Debía considerarse, no obstante, que por cada 20 pacientes tratados en estas condiciones aparecía un caso extra de DM.

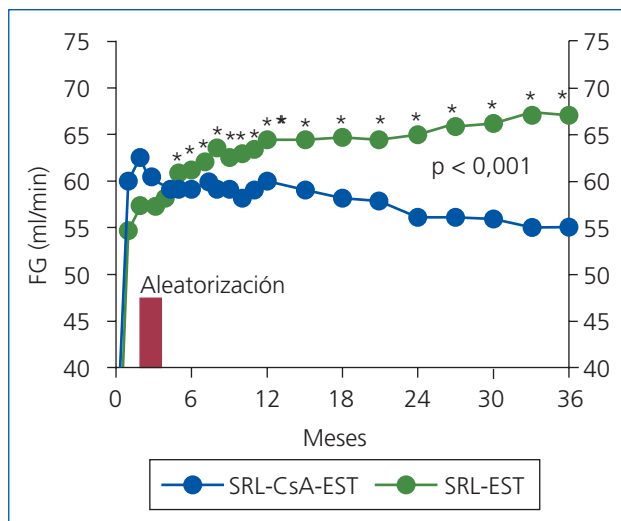
El análisis de las CS de TAC de los diferentes estudios sugería que el riesgo de diabetes era dependiente de la dosis-concentración y, por tanto, la manera de optimizar la utilización de TAC era apuntar a CS moderadamente, pero no excesivamente, elevadas.

Los autores del metaanálisis, finalmente concluían que con los elementos apuntados anteriormente debía individualizarse la elección del ICN en cada caso concreto.

### Inhibidores de m-TOR

En un primer estudio con 430 pacientes publicado en el año 2004<sup>7</sup> (estudio RMR), después de 3 meses de terapia triple inicial en ambas ramas de tratamiento con CsA, SRL y EST, se aleatorizaba a los pacientes a seguir con este régimen o a suspender la CsA y seguir con SRL y EST exclusivamente (sin micofenolato). Lo que resultó en una mejor función renal en el grupo que no llevaba CsA (47,3 frente a 59,4 ml/min;  $p < 0,001$ , a 36 meses) y una mejor supervivencia del injerto (el 81,4 frente al 91,2%;  $p = 0,015$ , a 54 meses). Y ello a pesar de un mayor número de episodios de rechazo agudo comprobado por biopsia después de la aleatorización a los 3 meses en el grupo sin CsA, que no llegaba a ser significativo (el 5,6 frente al 10,2%;  $p = 0,107$ ). La pendiente de descenso en el tiempo del filtrado glomerular (FG) era también muy inferior en el grupo sin CsA, y la pendiente llegó a hacerse positiva (-3,6 frente a +0,8 ml/min). La figura 1 recoge la evolución del FG en las 2 ramas a lo largo del tiempo.

Otra estrategia que se intentó con este grupo de fármacos fue la conversión tardía de pacientes tratados con un régimen que no incluía un ImTOR, intentando conseguir mejorías de función renal. Así, el estudio CONVERT<sup>8</sup> incluyó a 830 pacientes de 6 a 120 meses postrasplante, aleatorizados a seguir con su régimen o sustituir el ICN por SRL. La conclusión fundamental de este estudio fue el efecto negativo de la conversión cuando la función renal era reducida, por debajo de 40 ml/min, ya que no solo no mejoraba en estos casos la función renal sino que, en muchos casos, empeoraba. Todo ello desaconsejaba la conversión en esa circunstancia. En el subgrupo de FG > 40 ml/min, el máximo beneficio se obtenía si la ratio pro-



**Figura 1.** Estudio RMR. Evolución del filtrado glomerular (FG) en el tiempo en las 2 ramas.

CsA: ciclosporina A; EST: esteroides; SRL: sirolimus.

Adaptada de Kreis H et al<sup>7</sup>.

teinuria/creatininuria era  $< 0,11$ , o sea, si la proteinuria era mínima.

Se observaba un incremento de la proteinuria después de la conversión.

Este último dato también se ha observado en otros estudios<sup>9</sup>, en los que la proteinuria previa a la conversión resultaba ser un predictor del éxito de esa misma conversión. El valor de proteinuria que desaconsejaría la conversión, según diferentes estudios, oscilaría entre 500 y 800 mg/día.

Vistas las limitaciones de la conversión tardía, otros estudios han explorado conversiones más precoces, con alguna semejanza con el primer estudio RMR.

Uno de ellos, el CONCEPT<sup>10</sup>, con 192 pacientes, a los 3 meses postrasplante mantuvo una rama en triple terapia CsA-MMF-EST, a la otra rama la convirtió a SRL, y mantuvo MMF y EST (SRL-MMF-EST), con la previsión de suspender EST a los 8 meses. Al año, la función renal fue significativamente mejor en el grupo SRL (68,9 frente a 64,4 ml/min;  $p = 0,017$ ), con una tendencia a una mayor tasa de rechazos agudos (el 17 frente al 8%;  $p = 0,071$ ) en el grupo SRL y sin diferencias en supervivencia de injer-

to o paciente. En la discusión, los autores atribuyen esa elevada tasa de rechazo en el grupo SRL a la ausencia de inducción con ATG y a no haber llevado el SRL desde el inicio, lo cual habría permitido que estos pacientes se seleccionaran haciendo un rechazo precoz que habría proscrito la suspensión tardía de EST, que en muchos casos actuaba de desencadenante del rechazo.

Otros autores, en el estudio ZEUS<sup>11</sup>, obtuvieron resultados similares con conversión precoz a EVL.

Se podría concluir esta parte indicando que la conversión precoz (segundo trimestre postrasplante) de un ICN a un ImTOR condiciona una mejoría de función renal. La tasa de rechazos agudos fue mayor en la rama sin ICN, aunque sin diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente. Por el contrario, la conversión tardía (después de los 6 meses postrasplante) solo es beneficiosa en función renal en el subgrupo de pacientes con buena función renal (FG  $> 40$  ml/min) y con mínima proteinuria ( $< 500$  mg/día).

En cuanto a EVL, los estudios de desarrollo<sup>12</sup> de este en trasplante renal fueron diferentes a los de SRL. En ellos se testaron regímenes triples combinando 1 de los 2 ICN, a dosis plenas o bajas, con EVL, inicialmente a dosis fijas de 1,5 o 3 mg/día, fraccionado en 2 dosis, posteriormente con la banda de CS que se definió entre 3 y 8 ng/ml, y con EST frente a una pauta triple estándar de ICN, MMF y EST, en algunos estudios con inducción con algún IL-2Ra. Estos estudios iniciales confirmaron la equipotencia de EVL con micofenolato, apuntaron la conveniencia de monitorizar EVL y definieron un rango de CS de 3 a 8 ng/ml. Dejaron abierta la posibilidad de reducir la dosis del ICN para reducir nefrotoxicidad. Por otro lado, monitorizando EVL, sin dosis de carga inicial y con un objetivo de CS de este prudente en las primeras etapas postrasplante, se aseguraba la eficacia sin que los efectos secundarios en la herida quirúrgica (eventración, linfocela, etc.) fueran un problema relevante.

Hay datos preliminares (estudio ASSET<sup>13</sup>) y con algún ensayo clínico en marcha (TRANSFORM), que pretenden demostrar la superioridad de un régimen con TAC minimizado, EVL y EST<sup>14</sup> frente a una triple terapia convencional (TAC, MMF y EST).

## Belatacept

Un ensayo clínico en fase II y 2 en fase III han estudiado la eficacia de belatacept (BEL), el BENEFIT<sup>15</sup> con donantes estándar y el BENEFIT-EXT<sup>16</sup> con donantes con criterios extendidos. Los resultados en todos ellos son muy parecidos. En ambos se enfrentan 2 regímenes con diferentes dosis de BEL, uno más intensivo (MI) y otro menos intensivo (LI) con CsA.

En ambos se demuestra un beneficio en función renal en los grupos con BEL (en BENEFIT, 65 MI, 63 LI y 50 ml/min el grupo CsA, y en BENEFIT-EXT, 52 MI, 49 LI y 45 ml/min CsA), sin diferencias en supervivencia de injerto o paciente y con una tasa de rechazo agudo mayor en los grupos de BEL en el BENEFIT, que no aparecía en el BENEFIT-EXT.

En los grupos con BEL no aparecían efectos secundarios metabólicos. Y se daba un mayor número de casos de linfoma, en especial en los receptores con serología para virus de Epstein-Barr (VEB) negativa pretrasplante, lo cual llevaba a contraindicar el tratamiento con BEL en este subgrupo de pacientes.

En definitiva, un fármaco prometedor para determinados subgrupos de pacientes, pero que no está comercializado actualmente en España.

## Suspensión de esteroides

Dados los importantes efectos secundarios metabólicos de los EST, diversos estudios se han dirigido a comprobar la seguridad de la suspensión de EST, precoz o tardía, o protocolos con muy bajo número de dosis de EST los primeros días postrasplante<sup>17,18</sup>.

Hay varios metaanálisis publicados con conclusiones bastante parecidas<sup>19-21</sup>. Un metaanálisis de 30 ensayos clínicos aleatorizados<sup>21</sup> demostró que, en general, las estrategias de suspensión o ahorro de EST no tenían efecto sobre la mortalidad o la pérdida del injerto incluyendo muerte. Y tienen beneficios claros en: reducción de fármacos antihipertensivos, reducción de colesterolemia, reducción de

fármacos hipolipemiantes, reducción de diabetes de novo postrasplante y cataratas<sup>19-21</sup>.

Sin embargo, sí que se produce un incremento de la tasa de rechazo agudo postsuspensión, con relación a los pacientes que continúan con EST<sup>21</sup> (RR: 1,27; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,14-1,40), más frecuente en los pacientes tratados con CsA que en los tratados con TAC. Y un riesgo ligeramente elevado de pérdida de injerto censurando muerte (RR: 1,23; IC del 95%, 1,00-1,52), que se eleva mucho cuando el paciente no lleva otro inmunosupresor sumado al ICN (MMF, micofenolato de sodio o EVL) (RR: 1,70; IC del 95%, 1,00-2,90).

En general, todos los protocolos de bajo número de dosis de EST o suspensión precoz en los primeros 7-14 días llevan inducción con anticuerpos mono o policlonales, porque, en caso contrario, la tasa de rechazo agudo es inasumible.

Descendiendo al detalle se puede resumir que los protocolos sin EST o con su suspensión muy precoz (antes de los 7-14 días postrasplante) son bastante seguros a nivel de función renal y supervivencia del injerto si se apoyan en inducción con anticuerpos mono o policlonales y una combinación de un ICN y un micofenolato; es más segura con TAC que con CsA<sup>21</sup>. Con relación a los protocolos de suspensión tardía de EST, en general a partir de los 3-6 meses postrasplante, estos se pueden hacer de manera bastante segura si se apoyan en la combinación de un ICN con un micofenolato; a diferencia de los anteriores, no requieren inducción con anticuerpos mono o policlonales; también en este último caso es más segura con TAC que con CsA.

En general, si se intenta la suspensión en pacientes tratados con CsA, sin apoyo de otro inmunosupresor es poco segura<sup>21</sup>.

Hay menos experiencia de suspensión de EST en combinaciones de un ICN con un ImTOR<sup>21</sup>.

Es una obviedad final decir que en todos los casos hay que pagar un pequeño tributo en rechazo agudo para obtener los beneficios de la suspensión. Si la suspensión se plantea

**Tabla 1.** Suspensión de esteroides: beneficios frente a riesgos

HTA: mejor control y menor número de fármacos	Rechazo agudo postsuspensión (riesgo ligero)
Colesterolemia: mejor control y menor número de fármacos	
Menos casos de DM de novo postrasplante	Pérdida injerto (riesgo ligero)
Menos cataratas	
DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.	

en las condiciones adecuadas (p. ej., TAC + micofenolato), este tributo se minimiza.

En la tabla 1 se resumen los beneficios y riesgos de la suspensión de EST.

### No adherencia e individualización

Diversos estudios han demostrado que hay un elevado índice de no adherencia al tratamiento inmunosupresor entre los trasplantados renales<sup>22,23</sup> y que esta puede ser una causa de rechazo, con gran frecuencia mediado por anticuerpos, y pérdida de injerto<sup>22-24</sup>. En uno de estos estudios, el de Sellarés et al<sup>24</sup>, se parte de 315 pacientes sometidos a biopsia por indicación clínica en cualquier momento postrasplante, pero centra el estudio en los 60 que evolucionan a pérdida del injerto en un período de 31,4 meses. El 50% de los cuales pierde el injerto por un rechazo mediado por anticuerpos (RMA) concluyente, a los que hay que sumar un 14% más de rechazo mixto o RMA probable, totalizando un 64% del total. De ese 64% con rechazo, el 47% estaba calificado de no adherente por sus médicos con anterioridad a la biopsia y la pérdida (fig. 2).

Hay diversos modelos de no adherencia: omisión de tomas aisladas, omisión sistemática de alguna toma (p. ej., la de la noche), omisión de tomas durante un largo período, omi-

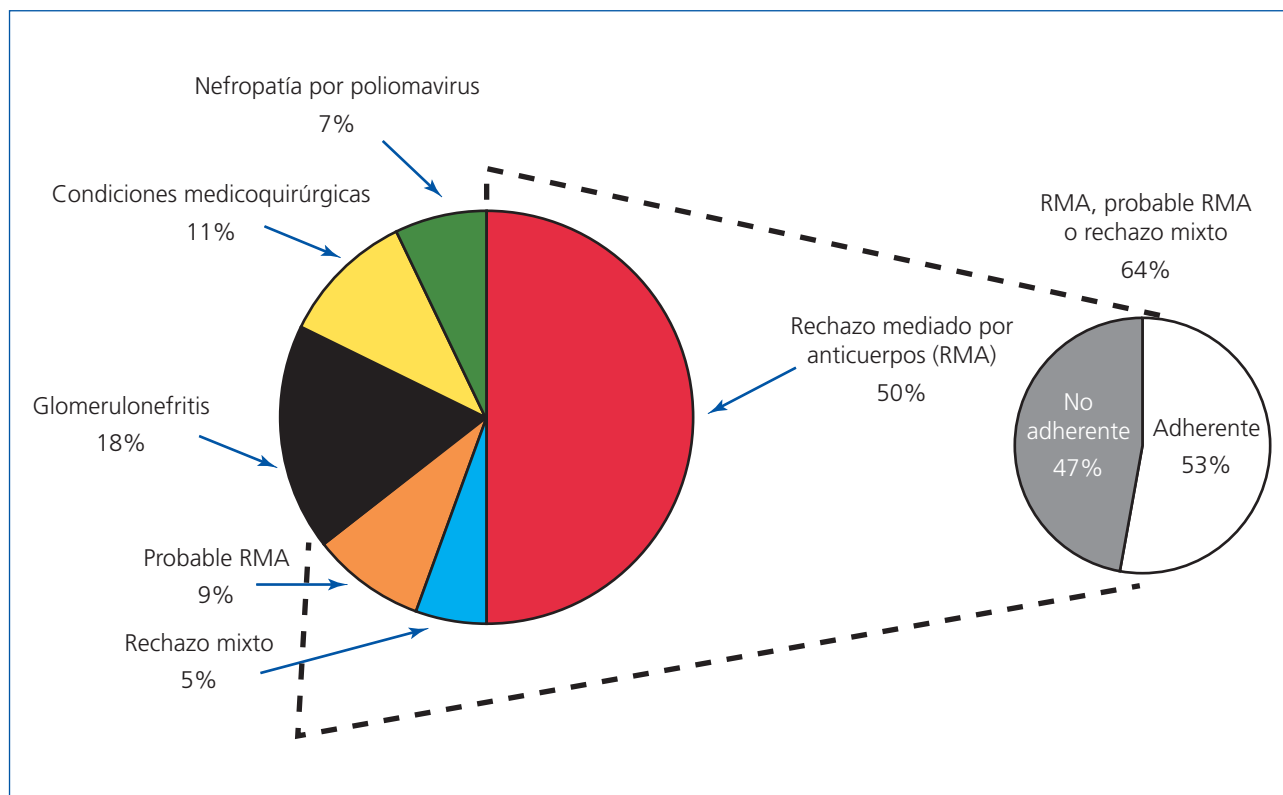
sión de tomas en períodos psicológicamente complicados, omisión un tiempo con toma intensiva unos días antes del control analítico, omisión del fármaco al que se le atribuye un efecto secundario (p. ej., disfunción eréctil), que se deben reconocer y buscar en la práctica clínica, pues todos ellos son deletéreos a más corto o más largo plazo<sup>22,25</sup>.

Esto debe prevenir frente a estrategias de minimización excesiva de los inmunosupresores, que podrían conllevar riesgo de rechazo o pérdida de injerto en cuanto se omitieran algunas dosis. Y hace obligada la individualización del tratamiento inmunosupresor<sup>26,27</sup> según el riesgo inmunológico de cada paciente y, en especial, considerando la presencia de anticuerpos específicos frente al donante. Esta individualización incluirá: la selección del protocolo inmunosupresor inicial y posibles cambios de este, así como el rango de dosis y CS de los inmunosupresores y su frecuencia de monitorización.

Finalmente, se adjunta una tabla de CS o dosis del inmunosupresor fundamental en los protocolos inmunosupresores más corrientes, que ha sido elaborada por los autores (tabla 2).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.



**Figura 2.** Causas histológicas de pérdida del injerto en el estudio de Sellarés (progresión a fracaso después de una biopsia por indicación clínica). Papel preponderante del rechazo mediado por anticuerpos (RMA) y la no adherencia. Adaptada de Sellarés et al<sup>24</sup>.

**Tabla 2.** Concentraciones sanguíneas o dosis del inmunosupresor fundamental

Período postrasplante renal	Primer mes	Segundo y tercer meses	Segundo trimestre	Segundo semestre	> Primer año
Tac + MF ± EST	8-12	8-10	7-10	5-10	5-8
Tac ± EST	NUH	NUH	8-10	7-10	5-10
Tac + ImTOR ± EST	7-10/3-6	7-9/3-6	6-8/4-6	5-7/5-7	4-6/5-8
CsA + MF ± EST	150-250	150-200	150-200	100-150	75-125
CsA ± EST	NUH	NUH	175-225	150-200	100-150
CsA + mTOR ± EST	150-200/3-6	150-200/3-6	100-150/4-6	75-125/5-7	50-100/5-8
SRL + MF ± EST	8-12	8-10	7-10	5-10	5-8
EVL + MF ± EST	8-10	6-8	6-8	5-7	3-6
SRL ± EST	NUH	NUH	8-10	7-10	6-10
EVL ± EST	NUH	NUH	6-10	6-8	5-8
MF ± EST	NUH	NUH	NUH	2.000/1.440	2.000/1.440

CsA: ciclosporina A; EST: esteroides; EVL: everolimus; MF: micofenolato de mofetilo o de sodio; ImTOR: inhibidor m-TOR, sirolimus o everolimus; NUH: no usado habitualmente en esa etapa postrasplante; SRL: sirolimus; Tac: tacrolimus.

Unidades en ng/ml salvo dosis de MF en mg.

## CONCEPTOS CLAVE

1. En un ensayo clínico que comparó como inmunosupresor principal dosis bajas de TAC, dosis bajas de CsA, dosis bajas de SRL y dosis estándar de CsA, los mejores resultados en función renal y otros resultados de eficacia correspondieron a la rama de dosis bajas de TAC (evidencia alta, recomendación fuerte).
2. En los estudios comparativos entre TAC y CsA, TAC obtiene mejor función renal, menor tasa de rechazo agudo y menos pérdida de injerto que CsA (evidencia alta, recomendación fuerte). Si bien con TAC aparece una mayor incidencia de DM, neurotoxicidad y toxicidad digestiva que con CsA (evidencia alta).
3. Un régimen secuencial con SRL-CsA-EST los primeros 3 meses postrasplante y SRL-EST después del tercer mes obtuvo mejor función renal y supervivencia de injerto que la triple terapia SRL-CsA-EST mantenida indefinidamente (evidencia alta, recomendación fuerte).
4. La conversión precoz (segundo trimestre postrasplante) de un ICN a un ImTOR se sigue de una mejoría de función renal en todos los pacientes (evidencia alta, recomendación fuerte). En cambio, la conversión tardía (después de los 6 meses postrasplante) solo es beneficiosa para el subgrupo de pacientes con buena función renal ( $FG > 40$  ml/min) y con proteinuria mínima ( $< 500$  mg/día), y se desaconseja en el resto (evidencia alta, recomendación fuerte). En la conversión precoz se desaconseja la suspensión de EST posconversión por riesgo de rechazo agudo (evidencia moderada, recomendación fuerte).
5. En pacientes de riesgo inmunológico no elevado, los regímenes con BEL comparados con regímenes con ICN obtienen mejor función renal, tanto en donantes estándar como en donantes con criterios extendidos (evidencia alta, recomendación fuerte). Están contraindicados regímenes con BEL en pacientes VEB negativos pretrasplante, por el alto riesgo de linfomas (evidencia moderada, recomendación fuerte).
6. Los regímenes sin EST o suspensión precoz de estos (primeros 7-14 días) para ser seguros requieren: inducción con anticuerpos mono o policlonales y una combinación de un ICN con un micofenolato (evidencia alta, recomendación fuerte). La suspensión tardía de EST (después de los 3-6 meses) requiere igualmente la combinación ICN-micofenolato, sin requerir inducción (evidencia alta, recomendación fuerte). Ambas son más seguras con TAC que con CsA (evidencia moderada). La suspensión de EST con CsA y sin micofenolato es poco segura (evidencia moderada).
7. La no adherencia al tratamiento inmunosupresor es un problema creciente con riesgo de RMA y pérdida de injerto (evidencia moderada). Esto hace desaconsejable la minimización excesiva de la inmunosupresión (evidencia moderada). La selección y aplicación práctica del régimen inmunosupresor debe ser individualizada según las características del paciente (evidencia moderada).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Legendre C, Canaud G, Martínez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;27:19-27.
- Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-specific antibodies affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:2061-72.
- Webster AC, Ruster LP, MsGee RG, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003897.
- Kasiske BL, Zeier MG; KDIGO Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. Induction therapy. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S6-9.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
- Webster AC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Databse Syst Rev*. 2009;(1):CD003961.
- Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, et al; Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporin withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:809-17.
- Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, Del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87:233-42.
- Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2004;4:1869-75.
- Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Therivet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: Concept study. *Am J Transplant*. 2009;9:1115-23.
- Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;377:837-47.
- Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009;2:9-21.
- Pascual J, Hené R, Langer R, et al. Preservation of renal function with everolimus and very low tacrolimus exposure in de novo renal transplant recipients (RTxR) at 12 months: The ASSET study. American Transplant Congress, San Diego, USA. May 30-June 3, 2010;10 Suppl 4:502 [Abstract].
- Pascual J. Necesidad de nuevas estrategias preventivas para prevenir la disfunción crónica del injerto renal. *Nefrología Supl Ext*. 2011;2:1-5.
- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010;10:536-46.
- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplant from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010;10:547-57.
- Woodle ES, Roy First M, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroids therapy. *Ann Surg*. 2008;248:564-77.
- Vincenti F, Schena FP, Peraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J; FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal for kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:307-16.
- Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D; Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation*. 2004;78:1548-56.
- Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1910-7.
- Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005632.
- Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1305-11.
- Folkmane I, Adamsone I, Bicans J, et al. Clinical impact of non-compliance after renal transplantation. *Acta Medica Lituanica*. 2008;15:216-21.

24. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and non adherence. *Am J Transplant.* 2012;12:388-99.
25. Tielen M, Van Exel J, Laging M, Beck DK, Khemai R, Van Gelder T, et al. Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study. *J Transplant.* 2014;2014:675301.
26. Scherer MN, Manas B, Mantouvalou K, Schnitzbauer A, Obed A, Krämer BK, et al. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392:511-23.
27. Roy First M. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 1:i3-6.





