

**TESIS DOCTORAL**

VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE PREDICTIVO QUE PERMITA  
ESTIMAR LA SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE RENAL  
INTEGRANDO VARIABLES DEL DONANTE Y RECEPTOR  
EN EL MOMENTO DE LA DONACIÓN

Miguel Ángel Pérez Valdivia







Universidad de Sevilla  
Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

*VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE PREDICTIVO QUE PERMITA ESTIMAR LA  
SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE RENAL INTEGRANDO VARIABLES DEL  
DONANTE Y RECEPTOR EN EL MOMENTO DE LA DONACIÓN*

**Tutorizada por**

Dr. José Antonio Pérez Simón

**Dirigida por**

Dr. Jorge Calvillo Arbizu

Dr. José Luis Rocha Castilla

**Memoria que presenta el licenciado en Medicina**

Don Miguel Ángel Pérez Valdivia

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

Sevilla, 2022



*A mis padres sin cuyo ejemplo esto hubiera sido imposible.  
A Marta, por todo lo demás.*





D. Jorge Calvillo Arbizu y D. José Luis Rocha Castilla,  
doctores por la Universidad de Sevilla, ambos como directores de la tesis

### CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación que presenta Don Miguel Ángel Pérez Valdivia,  
titulado *“VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE PREDICTIVO QUE PERMITA ESTIMAR LA SU-  
PERVIVENCIA DEL TRASPLANTE RENAL INTEGRANDO VARIABLES DEL DONANTE Y  
RECEPTOR EN EL MOMENTO DE LA DONACIÓN “*

ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne el contenido y rigor  
científico necesario para ser leído y defendido como Tesis para optar al grado de  
Doctor por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, y los efectos oportunos, expide y firma la presente  
certificación en Sevilla a 01/03/2022.

Fdo. D. Jorge Calvillo Arbizu

Director

Fdo. D. José Luis Rocha Castilla

Director

Fdo. D. José Antonio Pérez Simón

Tutor



## AGRADECIMIENTOS

Sin la generosidad, el trabajo y la paciencia de los Drs. Jorge Calvillo, José Luis Rocha y Pablo Castro de la Nuez esta tesis no hubiera sido posible.

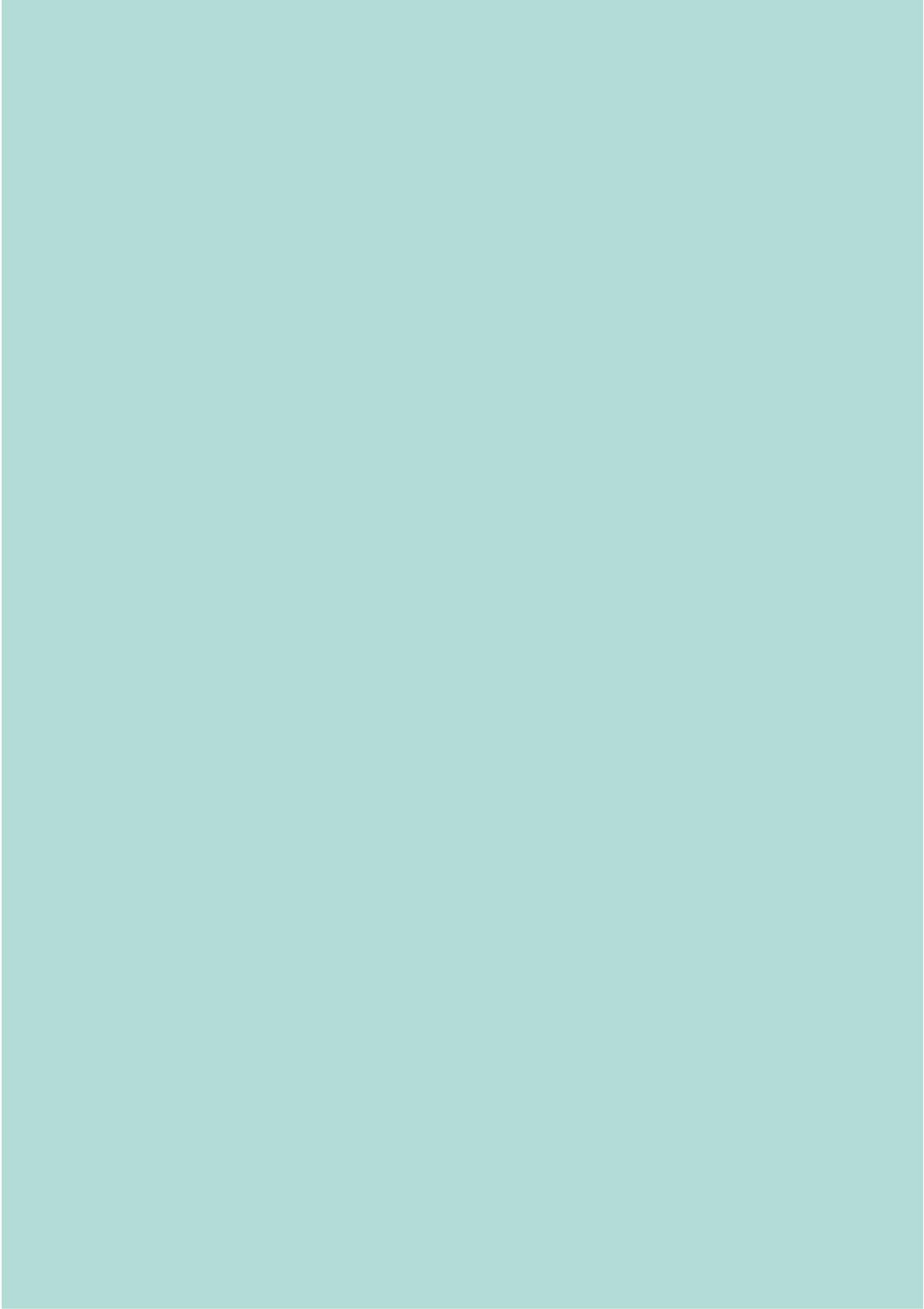
Una tesis puede llegar a ser un trabajo verdaderamente arduo en el que se agradece la disposición, los ánimos y la templanza que ha tenido Jorge Calvillo. Infinidad de conversaciones, reuniones, intercambio de artículos y correcciones del trabajo he tenido con Jorge en los tres últimos años, y siempre he tenido una palabra tranquila y de ánimo para este proyecto. Siendo ingeniero creo que hemos ganado un nefrólogo para el futuro.

Tengo que agradecer a José Luis el haber confiado en mí en todo momento allanando el camino para concluir esta tesis. Siempre destacaré de José Luis su optimismo y ese ver “el lado bueno de las cosas” que, a veces, tanta falta hace.

He tenido la suerte de tener buenos maestros en Nefrología, y no puedo dejar de nombrar a Juan Castilla y a Miguel Ángel Gentil. Juan es un auténtico profesor, alguien que disfrutaba enseñándote y transmitiendo la pasión por la Medicina y en concreto por la Nefrología. Puede afirmarse que el trasplante renal en Sevilla -y en Andalucía- no hubiera sido lo mismo sin Miguel Ángel Gentil. Hasta su último día *hospitalario* destacó por su gran capacidad de trabajo, la capacidad de análisis y el talento indudable que tiene. Como anécdota no puedo dejar de recordar que la mañana de su jubilación estuvimos discutiendo sobre la inclusión en lista de un paciente para un trasplante combinado. Me siento afortunado de haber podido aprender tantas cosas de él.

Por último, pero no menos importante, tengo que mencionar a Pablo Castro, técnico de la Coordinación Autonómica de Trasplante de Andalucía. Su labor entregada, tranquila, casi oculta en el registro de trasplantes (SICATA), es digna de admiración y de reconocimiento no por mí, sino por la sociedad. Muchas gracias, Pablo, esta tesis es tuya también.





RESUMEN





# RESUMEN

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología de una elevada prevalencia y de alta complejidad. Con el envejecimiento de la población se estima que la incidencia aumente y que se convierta en una de las principales causas de muerte en las próximas décadas. Por otro lado, la ERC supone un elevado coste económico para el sistema. El trasplante renal continúa siendo la terapia de elección para la ERC, sin embargo, a pesar de la gran mejoría de resultados en el corto plazo los resultados a largo plazo permanecen estables en las últimas décadas motivado principalmente por un donante de mayor edad y con mayores comorbilidades. Los métodos para estimar la calidad del donante permanecen prácticamente inalterados en las últimas décadas, basándose principalmente en el filtrado glomerular y en las lesiones histológicas obtenidas en la biopsia pre implante. Sólo en los últimos años han aparecido índices como el *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) que tiene una capacidad de predicción moderada. El objetivo de esta tesis es crear una herramienta que permita estimar la supervivencia del injerto y del paciente en función de las características del donante y del receptor en el momento de la donación.

## Material y métodos

Realizamos un estudio observacional de cohortes retrospectivas con datos del registro de trasplantes del sistema de información de la Comunidad Autónoma de Andalucía

(SICATA). Un total de 5078 trasplantes de donante cadáver realizados en mayores de 18 años en el periodo transcurrido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2019 fueron incluidos en el estudio. De esta población se “reservó” un 30% (1519) como cohorte de validación. Los pacientes fueron seguidos hasta su muerte, vuelta a diálisis, retrasplante, pérdida de seguimiento o finalización del periodo del estudio. Se empleó la regresión de Cox para determinar la influencia de distintas variables en la supervivencia del injerto, fallo global del trasplante (supervivencia del injerto no censurada para muerte) y supervivencia del paciente. El índice predictivo para cada escenario (supervivencia del injerto, supervivencia del trasplante y supervivencia del paciente) se obtuvo a partir de la aplicación de una función de estimación de riesgo parametrizada donde la influencia de cada variable está calculada por el logaritmo neperiano de su hazard ratio (HR). El índice de concordancia c-statistic fue utilizado para determinar la capacidad de predicción del modelo. Los paquetes de software estadístico utilizados en este proceso han sido IBM SPSS y R.

## Resultados

El periodo medio de seguimiento fue de 62 meses (1872 días) con un rango máximo de seguimiento de 5111 días. La mediana de edad de los donantes fue de 56 años (IQR 46.5-65.5) en la cohorte de ensayo y de 57 años (IQR 47.5-66.5) en la de validación ( $p=0.25$ ). La mediana de edad de los receptores fue de 55 años (IQR 45.75-64.25) en la cohorte de ensayo y de 54 años (IQR 45-63) en la de validación ( $p=0.78$ ). Un 61% de los donantes y un 63% de los receptores eran hombres. Las variables que se asocian a pérdida del injerto (censurada para muerte) son: la edad del donante (HR 1.021; 95% CI 1.018-1.024;  $p<0.001$ ); la donación en asistolia tipo II (HR 1.576; 95%

CI 1.241-2.047;  $p < 0.001$ ) y en asistolia III (HR 1.567; 95% CI 1.372-1.812;  $p < 0.001$ ) frente a muerte encefálica del donante; así como el porcentaje de anticuerpos preformados (PRA) del receptor (HR 1.009; 95% CI 1.007-1.011;  $p < 0.001$ ) y el número de trasplante renal (HR 1.494; 95% CI 1.367-1.634;  $p < 0.001$ ). En cuanto a la supervivencia del paciente, se ve influenciada lógicamente por la edad del receptor de tal manera que en los pacientes mayores de 60 años el riesgo de muerte es cinco veces mayor al de los menores de 40 (HR 5.507; 95% CI 4.524-6.704;  $p < 0.001$ ).

El tiempo previo en diálisis (HR 1.0000263; 95% CI 1.000225-1.000301;  $p < 0.001$ ), la diabetes como causa de la enfermedad renal -teniendo el doble de riesgo que los no diabéticos (HR 2.089, 95% CI 1.887-2.311;  $p < 0.001$ )- y el sexo masculino (HR 1.229 95% CI 1.135-1.332;  $p < 0.001$ ) son los otros factores que influyen en la mortalidad del receptor. La edad del donante también repercute en la mortalidad del receptor (HR 1.019; 95% CI 1.016-1.023  $p < 0.001$ ).

## Conclusiones

La herramienta desarrollada predice de manera adecuada la supervivencia del injerto y del paciente. Este índice puede ayudar a pacientes y médicos a tomar la mejor decisión en cuanto la aceptación de un órgano con el objetivo de prolongar la vida del trasplante y del receptor.



# 1.ÍNDICE





1. Índice.	17
2. Índice de las tablas y figuras.	23
3. Acrónimos.	29
4. Introducción.	35
4.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica.	37
4.2. Incidencia y prevalencia del tratamiento renal sustitutivo. Coste sanitario.	39
4.3. Impacto de la fragilidad en la enfermedad renal crónica.	40
4.4. Calidad de vida. Impacto laboral en el paciente renal crónico.	42
4.5. Mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica. Factores propios de riesgo de la enfermedad renal.	44
4.5.1. Albuminuria como factor de riesgo cardiovascular.	48
4.6. El trasplante renal como técnica de elección en la enfermedad renal crónica.	49
4.7. Impacto del perfil del donante en los resultados del trasplante.	50
4.7.1. Resultados de la biopsia preimplante renal como método para estimar la calidad del donante.	52
4.8. Medición del riesgo del trasplante. Índices predictivos.	56
5. Justificación del tema. Hipótesis y objetivos.	61
6. Material y métodos.	65
6.1. Fuentes de información.	67
6.2. Diseño, población y periodo del estudio.	67
6.3. Variables del estudio.	68
6.4. Análisis estadístico.	72
7. Resultados.	75
7.1. Datos demográficos.	77
7.2. Supervivencia del injerto censurada para muerte.	82
7.3. Supervivencia del injerto no censurada para muerte (global).	95
7.4. Supervivencia del paciente.	108
7.5. Ponderación de variables. Modelos de riesgo de supervivencia.	120

<b>8. Discusión.</b>	<b>133</b>
<b>8.1. Limitaciones y fortalezas.</b>	<b>135</b>
<b>8.2. Principales hallazgos.</b>	<b>136</b>
<b>8.3. Comparación con la literatura.</b>	<b>139</b>
<b>8.3.1. Aspectos generales de la enfermedad renal crónica.</b>	<b>139</b>
<b>8.3.2. Variables del donante con importancia pronóstica en la supervivencia del injerto.</b>	<b>141</b>
<b>8.3.2.1. Riesgo de rechazo según la edad de donante y receptor.</b>	<b>145</b>
<b>8.3.2.2. ¿Quién puede tolerar un donante marginal?</b>	<b>148</b>
<b>8.3.2.3. Donación en muerte circulatoria: comparación con la muerte encefálica.</b>	<b>154</b>
<b>8.3.3. Características del receptor con implicación pronóstica en los resultados del trasplante.</b>	<b>160</b>
<b>8.3.3.1. Enfermedad renal diabética.</b>	<b>165</b>
<b>8.3.3.2. Influencia del índice de masa corporal del receptor en los resultados del trasplante.</b>	<b>171</b>
<b>8.3.4. Variables del proceso de trasplante con influencia en los resultados del trasplante.</b>	<b>173</b>
<b>8.3.4.1. Influencia del sexo del receptor y de la diferencia de sexo en la pareja de donante-receptor en la supervivencia.</b>	<b>173</b>
<b>8.3.4.2. Riesgo inmunológico y resultados del trasplante.</b>	<b>177</b>
<b>8.3.4.3. Modos de sensibilización del paciente renal crónico.</b>	<b>181</b>
<b>8.3.4.5. El retrasplante (y trasplantes sucesivos) y su impacto en el paciente con tratamiento renal sustitutivo.</b>	<b>185</b>
<b>8.3.4.6. Compatibilidad HLA y pronóstico del trasplante.</b>	<b>188</b>
<b>8.3.5. Índices de predicción de riesgo.</b>	<b>192</b>
<b>9. Conclusiones.</b>	<b>211</b>
<b>10. Bibliografía.</b>	<b>217</b>
<b>11. Anexos.</b>	<b>251</b>





## 2.ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS





# 2

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Características demográficas basales	79
<b>Tabla 2.</b> Análisis univariante y multivariante para el fallo del injerto censurado para muerte	85
<b>Tabla 3.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para el fallo del injerto censurado para muerte	88
<b>Tabla 4.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para el fallo del injerto censurado para muerte excluyendo diabetes	89
<b>Tabla 5.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para el fallo del injerto censurado para muerte	90
<b>Tabla 6.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para el fallo del injerto censurado para muerte	91
<b>Tabla 7.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con las variables significativas en la cohorte de validación para el fallo del injerto censurado para muerte. Modelo de efectos principales	92
<b>Tabla 8.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para el fallo del injerto censurado para muerte (sólo variables significativas en la cohorte de validación)	93

<b>Tabla 9.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para el fallo del injerto censurado para muerte	94
<b>Tabla 10.</b> Análisis univariante y multivariante para la supervivencia global del trasplante	98
<b>Tabla 11.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para la supervivencia global del trasplante	101
<b>Tabla 12.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para la supervivencia global del trasplante eliminado tratamiento renal sustitutivo previo	102
<b>Tabla 13.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para la supervivencia global del trasplante	103
<b>Tabla 14.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia global del trasplante	104
<b>Tabla 15.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con las variables significativas en la cohorte de validación para la supervivencia global del trasplante	105
<b>Tabla 16.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para la supervivencia global del trasplante (sólo variables significativas en la cohorte de validación)	106
<b>Tabla 17.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia global del trasplante	107
<b>Tabla 18.</b> Análisis univariante y multivariante para la supervivencia del paciente	110
<b>Tabla 19.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para la supervivencia del paciente	113

<b>Tabla 20.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para la supervivencia del paciente	115
<b>Tabla 21.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia del paciente	116
<b>Tabla 22.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con las variables significativas en la cohorte de validación para la supervivencia del paciente	117
<b>Tabla 23.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para la supervivencia del paciente (sólo variables significativas en la cohorte de validación)	118
<b>Tabla 24.</b> Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia del paciente	119
<b>Tabla 25.</b> Ponderación de variables para la supervivencia del injerto	122
<b>Tabla 26.</b> Ponderación de variables para la supervivencia del trasplante	126
 <b>FIGURAS</b>	
<b>Figura 1.</b> Ejemplo modelo integrado para la supervivencia del injerto	124
<b>Figura 2.</b> Ejemplo modelo integrado para la supervivencia del injerto	128
<b>Figura 3.</b> Ejemplo modelo integrado para la supervivencia del paciente	130



### 3. ACRÓNIMOS





# 3 ACRÓNIMOS

ACR	Cociente albúmina/creatinina
AGE	Productos de glicosilación avanzada
CCI	Índice de comorbilidad de Charlson
C PRA	PRA calculado
CTS	Estudio colaborativo de trasplante
DBD	Donante en muerte encefálica
DCD	Donante en muerte circulatoria (“asistolia”)
DCGS	<i>Death censored graft survival, supervivencia del injerto censurada para muerte</i>
DGF	Función renal retrasada, <i>delayed graft function</i>
ECD	Donante con criterios expandidos
EPTS	<i>Estimated pos transplant survival</i>
ERA-EDTA	<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association</i>
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
ES	<i>Eurotransplant Senior</i>

HRQOL	Calidad de vida relacionada con la salud
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardiaca
IKD	Donante ideal
IPR	Índice predictivo de riesgo
IRI	Isquemia reperfusión del injerto
IS	Inmunosenescencia
KAS	<i>Kidney allocation system</i>
KDRI	<i>Kidney donor risk index</i>
LYFT	<i>Life years from transplant</i>
MKD	Donante marginal
mm	Incompatibilidades HLA
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
PNF	Injerto sin función primaria
PRA	Anticuerpos frente al panel
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SCD	Donante con criterios estándar
TRS	Tratamiento renal sustitutivo
uDCD	Donante en muerte circulatoria no controlada
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>
WLD	Pacientes en lista de espera





## 4. INTRODUCCIÓN





# 4 INTRODUCCIÓN

## 4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La Nefrología es la especialidad médica más joven, siendo su principal razón de ser el cuidado del paciente con enfermedad renal crónica (ERC). La ERC conlleva un aumento de la morbimortalidad, especialmente de causa cardiovascular, como reflejan multitud de estudios (1). Las alternativas terapéuticas del último estadio de la ERC, la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), siguen inalteradas en las últimas décadas permaneciendo la diálisis peritoneal, hemodiálisis o el trasplante renal como únicos tratamientos; si bien, lo que sí ha cambiado es el acceso a las mismas, aumentando el trasplante renal gracias a la expansión del pool de donantes.

Se estima que la prevalencia de la ERC a nivel mundial es de 500 millones de individuos siendo más prevalente en mujeres que hombres, aunque estos últimos presentan tasas más altas de enfermedad renal terminal (ERCT) que precisa de tratamiento sustitutivo. A nivel global, en los últimos 15 años, la incidencia de ERC ha aumentado en un 89% y la prevalencia en un 87% (2). Es cierto que la prevalencia ajustada por edad varía según países, encontrando tasas del 3.3% en Noruega, 10.8% en China y hasta del 26% en El Salvador (3). Estas diferencias pueden verse explicadas por las diferentes formas de estimar el filtrado glomerular, así como la distinta prevalencia de factores asociados a la ERC como es la diabetes, la hipertensión arterial (HTA), ámbito rural vs urbano o la contaminación ambiental (4). Lo que sí se confirma en distintos estudios es que en países desarrollados la ERC es más frecuente en mayores

de 70 años; por contra, en países en vías de desarrollo la prevalencia aumenta en los que están por debajo de 70. En países occidentales hay un cierto estancamiento de la incidencia, pero con aumento constante de la prevalencia debido a las mejoras de supervivencia (5).

El aumento global de la incidencia se da principalmente en países poco desarrollados económicamente, si bien en países desarrollados como en EE. UU. sigue habiendo un incremento constante en la incidencia y prevalencia de ERC. Distintos estudios han analizado la epidemiología de la ERC en España en la última década afirmando que la ERC puede afectar a uno de cada siete adultos. El estudio EPIRCE (6) fue la primera iniciativa desarrollada en España para establecer la prevalencia de la ERC. Analiza una muestra de 2746 pacientes en la que el 9.6% tiene un estadio avanzado de la enfermedad (3a-5 según la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*). Los factores asociados a la ERC fueron la edad, obesidad e HTA. El estudio ENRICA (7), desarrollado posteriormente al EPIRCE, extrae datos del estudio de nutrición y riesgo cardiovascular en España con una muestra de 11.505 sujetos y describe una mayor prevalencia que el estudio EPIRCE. En concreto, en los estadios más avanzados de la enfermedad (3a-5, según la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), la población afectada es de un 11.8%. En España, al igual que en otros países, la ERC es más frecuente en varones y tiene una mayor carga de factores de riesgo y de enfermedad cardiovascular que la población sin ERC.

## 4.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO. COSTE SANITARIO

Ciñéndonos a los pacientes que precisan de tratamiento renal sustitutivo (TRS), según el registro de la sociedad europea de Nefrología (ERA-EDTA), la incidencia en Europa de pacientes que inician TRS es de 127 pacientes por millón de población (pmp) estando la española en 141 pmp (8). La incidencia en la comunidad autónoma andaluza (CAA) en 2017 está en 132 pmp, ligeramente por encima de la europea e inferior a la media nacional (IRC 2017). En la última década se objetiva un aumento considerable, a nivel nacional y autonómico, de la incidencia de ERCT en un 21%. Este incremento es especialmente llamativo en el grupo de edad por encima de los 75 años donde la incidencia alcanza los 435 pmp y representa el 30% del total de pacientes que inician TRS. Datos muy similares podemos ver en los pacientes prevalentes que en la última década han aumentado un 23% situándose en España en los 1284 pmp (9).

Como es de imaginar este aumento de prevalencia tiene un impacto en los costes sanitarios. El aumento de la incidencia y de la prevalencia se debe fundamentalmente al envejecimiento de la población y al aumento de la diabetes, fenómeno que es común a otros países desarrollados como EEUU (9). Se estima que en España todos los pacientes que precisan TRS “consumen” el 2.5% del presupuesto sanitario (10,11). En el último informe de la situación de ERC en EEUU, el coste del TRS se cifra en 114000 millones de dólares (12). En cuanto a las modalidades de TRS, en nuestro país, el trasplante renal es claramente la modalidad con mayor coste efectividad (13 988 ± 9970 € paciente/año) seguida de la diálisis peritoneal (33 255 €) y por último de la hemodiálisis (46 897 €) (13). El impacto económico en el sistema sanitario español es de 1380 millones de euros/año para la hemodiálisis, 119 millones para la diálisis peritoneal y 393 millones para el trasplante (14). La hemodiálisis supone el 73% del coste

sanitario del TRS. Los costes referidos al trasplante son durante el primer año ya que a partir del segundo año bajan considerablemente hasta los 11 000 € paciente/año.

Entre las medidas a tomar para el control del gasto está iniciar la diálisis no basándose en datos de filtrado, sino en el estado clínico del paciente dado que el inicio precoz de la misma no ha supuesto ninguna ventaja en términos de supervivencia. Por supuesto, hay que seguir fomentando el trasplante ya que es la mejor terapia en términos de supervivencia y de coste efectividad. Otras medidas son la promoción de la donación de vivo -especialmente el trasplante anticipado a la diálisis-, el trasplante ABO-incompatible y la donación cruzada o el uso selectivo de donantes con infecciones por VIH y VHC o donantes con lesión renal aguda (15).

### 4.3. IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES Y DE LA FRAGILIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes en lista de espera para trasplante renal suelen tener una elevada carga de comorbilidades (hasta un 45% de los mismos) así como de fragilidad (16,17). En un trabajo previo publicado con datos del registro andaluz de pacientes renales (SICATA) se comprobó que un índice de Charlson (CCI) superior a 3 (índice de comorbilidades adaptado a la población con ERC), la edad por encima de 50 años, el desempleo y la utilización de un catéter venoso estaban asociados a una mortalidad incrementada en lista de espera (subhazard ratio [SHR] 2.8; 95% CI, 2.1- 3.7 para CCI >3) (18). En este trabajo se reporta una mortalidad del 24% en lista de espera de trasplante fundamentalmente de causa cardiovascular. Según un análisis de la *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) un 50% de los pacientes muere en los dos primeros años de ser incluidos en lista de espera (19).

Es difícil de distinguir el efecto de las comorbilidades y de la fragilidad en la mortalidad en los pacientes en lista de espera ya que puede pensarse que esta última es una consecuencia de la primera. En un trabajo realizado en Johns Hopkins Hospital, y Ann Arbor, MI, (EEUU) con 2086 pacientes trasplantados -y en lista de espera para trasplante- se comprobó que entre los pacientes frágiles una mayor puntuación en los índices de comorbilidad no tenía influencia en la mortalidad (HR 0.75, 95% CI 0.44–1.29) (16). En este estudio también se destaca que en los pacientes mayores (> 65 años) en lista de espera con una alta carga de comorbilidad, ésta no se asoció a un aumento de mortalidad (HR 0.97, 95% CI 0.60 -- 1.56). Una de las explicaciones aportadas por los autores es que la fragilidad por sí misma confiere un mayor riesgo de mortalidad que otras condiciones comórbidas, sugiriendo que el paciente frágil ha ido “un paso más allá” en su enfermedad que lo que se podría suponer para su edad y patologías asociadas.

La fragilidad se caracteriza por una disminución de la resistencia física que predispone a la dependencia y disminuye la capacidad de respuesta a distintos estresores. La enfermedad renal crónica puede llevar a un estado de fragilidad en etapas relativamente precoces de la vida por la conjunción de comorbilidades y fenómenos bioquímicos que se dan en ella. Es reconocido que en la ERC se produce un estado inflamatorio y catabólico en el que intervienen distintas citoquinas (por ejemplo, IL-6) y/o hormonas (iPTH) que producen sarcopenia y caquexia. Por otro lado, las restricciones dietéticas de los pacientes con ERC y la hiporexia asociada a la misma conducen de igual manera a la caquexia (20). El impacto de la fragilidad en la mortalidad y morbilidad es conocido en la población general aumentando exponencialmente en la población en diálisis (21,22). Distintos estudios manifiestan que la fragilidad en diálisis se asocia a mortalidad. En el mayor de ellos realizado por Lee et al (22), los pacientes frágiles tenían una mortalidad (HR: 3.05, 95% CI 1.55 -- 6.00) mayor a los no frágiles después de

ajustar por otros factores de riesgo. Por otro lado, diversas investigaciones apuntan a que entre los paciente en diálisis, se ha encontrado relación entre la fragilidad y el deterioro cognitivo, las fracturas o el fallo primario de acceso vascular (23).

#### 4.4. CALIDAD DE VIDA. IMPACTO LABORAL EN EL PACIENTE RENAL CRÓNICO

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL), en su vertiente física o mental, influye en la mortalidad tanto en la población general como en la población en diálisis. La HRQOL hace referencia al estado de salud percibida y está obviamente influenciado por cómo se manifiesta la enfermedad, los efectos secundarios de las terapias utilizadas y la relación “social” del paciente con su entorno. Hay distintas escalas o encuestas para medir la HRQOL aunque la más utilizada para el paciente con ERC es la *Kidney mortality risk Disease Quality of Life Short Form* (KDQOL-SFTM) (24).

El estudio DOPPS (25), desarrollado en la primera década de este siglo, fue un estudio prospectivo observacional e internacional sobre patrones de práctica médica en hemodiálisis, pero en el que se desarrollaron diversos subestudios, entre ellos uno relacionado con la HRQOL (24). El estudio DOPPS incluyó a 17.236 pacientes de los que 10.030 tenían información completa de HRQOL. Este trabajo mostró que la HRQOL se asoció con mortalidad y con riesgo de hospitalización. Curiosamente, la asociación entre HRQOL y los eventos estudiados fue mayor en pacientes japoneses que en europeos o norteamericanos. Dentro de los pacientes con bajo HRQOL, la edad por encima de 60 años no se asociaba a una mayor mortalidad respecto a los que estaban por debajo de 60.

Al igual que en los pacientes en diálisis, en los pacientes con ERC estadios 2 a 4 también se ha demostrado que una baja HRQOL (medida por KDQOL-36) se asocia con eventos cardiovasculares y todas las causas de muerte, no así con la progresión de la enfermedad renal crónica. Esto fue evaluado dentro de la cohorte del estudio CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) en 3 837 pacientes renales crónicos sin TRS donde factores sociodemográficos como ser joven, mujer, bajo nivel educativo, diabetes mellitus o un bajo filtrado glomerular se asociaron a una baja HRQOL (26).

Las comorbilidades, fragilidad y baja calidad de vida percibida con la salud que se dan en la ERC hacen que su incorporación al trabajo tras el trasplante sea escasa comparándola con la población de su misma edad (27). Es un tema bien estudiado y cuyo patrón se repite en países de nuestro entorno. En una revisión sistemática publicada por el departamento de salud pública de la Universidad de Roma sobre 18 estudios con una población de 23 000 pacientes, la tasa de empleo - en pacientes trasplantados- al año fue de un 39.4%. Los factores que favorecen, según esta revisión, la empleabilidad son: ser joven en el momento del trasplante, estar empleado previamente al trasplante y un alto nivel educativo; mientras que la diabetes, una baja calidad de vida percibida y un periodo de diálisis mayor de un año retrasaban o impedían la vuelta al trabajo. Como era esperable, los trasplantados de donante vivo tenían una mayor tasa de empleo que los de cadáver.

Si se analiza por modalidad de tratamiento renal sustitutivo es el trasplante la técnica con mayor tasa de empleo, por contra la hemodiálisis es la que menos tiene. Esto fue analizado en un trabajo finlandés con 2 637 pacientes en TRS donde la tasa de empleo fue considerablemente alta: alcanzando un 67% en los pacientes entre 15 y 64 años (28). El trasplante fue la técnica con mayor tasa de empleo llegando al 40% por el 19% de los pacientes en hemodiálisis. En cuanto a la causa de enfermedad renal, es la

diabetes la que mayor tasa de desempleo presenta cuando se compara con el grupo de enfermedades glomerulares. Analizando a los pacientes trasplantados, aquellos cuya modalidad previa era la hemodiálisis domiciliaria son los que más probabilidad de trabajo tenían seguido de la diálisis peritoneal automatizada. Al igual que en la población general, estar entre los 25 y 54 años se asociaba con menor desempleo comparándolo con los pacientes mayores de 54 años. Este estudio finés también mostraba como factores que predecían empleo -tras inicio de terapia renal sustitutiva- el estar empleado previamente y un alto nivel educativo y socioeconómico.

#### 4.5. MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. FACTORES PROPIOS DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD RENAL

La principal causa de mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica es la cardiovascular. Aparte de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, que están incrementados en esta población, se dan una serie de factores “propios” asociados a la ERC que hacen que la mortalidad cardiovascular sea, en esta población y a cualquier edad, mucho más elevada que en la población sin ERC de la misma edad.

Dentro de los factores propios o emergentes de la ERC están los siguientes:

- Alteraciones del metabolismo óseo mineral: en la ERC se produce una calcificación vascular acelerada. La alteración del producto calcio-fósforo- produciendo un aumento marcado de este último-, y la transformación de las células del endotelio en osteoblastos y condroblastos son la piedra angular del proceso de calcificación propio

de la ERC. Estudios observacionales, ensayos clínicos y metaanálisis certifican la asociación del fosfato sérico con eventos cardiovasculares y/o muerte (29).

■ **Metabolismo lipídico.** El efecto aterogénico de los lípidos en la ERC tiene un efecto diferente al de la población general ya que no se basa tanto en la cantidad de colesterol total o de LDL como en la composición química de las fracciones de colesterol. Por ejemplo, se produce oxidación, metilación y carboxilación de HDL y LDL que se asocia con la activación de distintas vías patogénicas como la expresión de lectin-like oxidized LDL receptor. Por otra parte, en la ERC, HDL-colesterol pierde sus propiedades beneficiosas que están demostradas en la población general (30,31).

■ **Inflamación:** en la ERC se produce un ambiente proinflamatorio motivado por el aumento de proteína C reactiva e interleucinas. El cambio fenotípico de monocitos y de células endoteliales provocan un aumento de las especies reactivas de oxígeno provocando aterosclerosis. No son los únicos factores, también los cristales de fosfato cálcico y toxinas urémicas -como el p-cresyl sulfato- están involucrados en la inflamación sistémica que se produce (32). De igual manera, en la ERC hay una disminución de moléculas antiinflamatorias como el calcitriol y el Klotho.

- La disfunción endotelial se produce desde estadios iniciales de la ERC provocada por las toxinas urémicas, la oxidación de LDL o el acúmulo de dimetilarginina. Esta disfunción conlleva una disminución del óxido nítrico segregado por las células endoteliales favoreciendo un ambiente pro aterogénico (33,34,35).

En el estudio multicéntrico español NEFRONA se reclutó a 2445 pacientes con ERC estadios G3-5D y se analizó mediante ecografía el grosor de la íntima y media (cIMT) en arterias carótidas y femorales (36). Además, se seleccionó un grupo control de 843 pacientes sin enfermedad renal. Uno de los criterios de exclusión era haber tenido un evento cardiovascular. Los pacientes con enfermedad renal presentaban un mayor cIMT que el grupo control sin encontrar basalmente diferencias entre los distintos estadios de ERC, aunque esto puede deberse a un sesgo de Neyman. La cohorte que finalizó el seguimiento a los 24 meses fue de 1152 pacientes. La tasa de progresión de cIMT fue de 0.0125 mm/año sin encontrar diferencias según el estadio de ERC. Los individuos en los que el cIMT progresaba rápidamente con mayor frecuencia eran diabéticos, de mayor edad y con mayor HTA sistólica (37); también existía relación con el fosfato sérico y de manera inversa con los niveles de 25 OH D3. De igual manera, la iPTH muestra una curva en U en su relación con la progresión rápida de la placa de ateroma. También hay que destacar que la progresión de la ateromatosis era mayor en los que ya presentaban placa de ateroma al inicio del estudio y en los que el filtrado glomerular descendía rápidamente.

Como se puede deducir, el número de eventos cardiovasculares progresa según va avanzando la ERC, con tasas estandarizadas de eventos por edad de 3.65 100/personas/años en estadio 3a, 21.8 por 100/personas y año en estadio 4 y 31.6 por 100/

personas/año en estadio 5 lo que demuestra que la aterosclerosis es un continuo a lo largo de la progresión de la enfermedad renal. No solo hay un aumento de eventos cardiovasculares en los pacientes con ERC, sino que su supervivencia tras el mismo es menor como muestran varios estudios. En el estudio de Iseki et al (38), en pacientes en hemodiálisis, la mortalidad tras un síndrome coronario agudo fue el doble en hombres y cinco veces mayor en mujeres respecto a la población general. En los casos de ictus la mortalidad fue seis veces más alta en hombres y nueve veces más alta en mujeres que en la población general.

De manera más amplia, el impacto de un evento cardiovascular en la expectativa de vida de pacientes con ERC fue estudiado en una cohorte de Canadá con 949 119 pacientes (39). En pacientes de 30 años, y ajustado por sexo, la disminución de la expectativa de vida debido a un evento cardiovascular fue de 1.3, 7, 12.5 y 16.7 años para los estadios de ERC 3a, 3b, 4 y 5 comparado con sujetos libres de ERC de su misma edad. Este estudio afirma que, para un paciente de 30 años con ERC 3b, la expectativa de vida disminuye en 17 años, y en 25 años para un paciente en estadio 4. No solo el bajo FG es causante de mortalidad, sino que la albuminuria, independientemente del FG, también lo es: una albuminuria de entre 29-300 mg/g disminuye la expectativa de vida en 10 años y los individuos en los que la albuminuria estaba por encima de 300 mg/g (estadio 3) su “reducción” de vida se sitúa en 18 años comparado con individuos sin albuminuria.

### 4.5.1. ALBUMINURIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La albuminuria está presente en un número importante de enfermedades renales y es “per se” un factor aterogénico. Se sabe que incluso con niveles bajos de albuminuria se produce una saturación de la célula tubular proximal que provoca una disminución de la producción de Klotho provocando una respuesta inflamatoria (40).

Desde estadios precoces de ERC, o incluso con filtrados normales, pero con presencia de proteinuria, ya se observa un aumento de mortalidad global y, en concreto, de las causas cardiovasculares. Esto fue estudiado por Van der Velde y colaboradores (40) en un metaanálisis colaborativo con 267 275 pacientes donde se mostraba que un bajo filtrado glomerular (FG) - y la albuminuria - estaban asociados a mortalidad global y cardiovascular. Aquellos pacientes que presentaban un cociente albúmina/creatinina elevado tenían un riesgo de muerte incrementado, de manera lineal, en todos los niveles de filtrado glomerular indicando un efecto multiplicativo del bajo FG.

Es importante señalar que incluso con niveles bajos de albuminuria 10 mg/g (vs 5 mg/g) ya se produce un incremento de la muerte cardiovascular incluso con FG elevados. La hazard ratio de mortalidad para FG de 60, 45 y 15 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> fue de 1.03, 1.38 y 3.11 respectivamente cuando se compara con un FG de 95 ml/min ajustando por albuminuria y factores de riesgo cardiovasculares.

## 4.6. EL TRASPLANTE RENAL COMO TÉCNICA DE ELECCIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Hasta ahora hemos descrito la ERC como una patología que disminuye la esperanza y calidad de vida, ¿por qué ocurre esto?: la alta mortalidad asociada a la elevada prevalencia de aterosclerosis; el impacto en la calidad de vida del elevado número de eventos cardiovasculares; la fragilidad, o la discapacidad y la baja tasa de empleo de esta enfermedad influyen en la esfera social del paciente aislándolo y favoreciendo trastornos depresivos (42).

El trasplante renal es la terapia de elección para la enfermedad renal crónica terminal, entre sus beneficios está -no solo la mejora evidente de calidad de vida y el abandono de la diálisis- el aumento de la expectativa de vida y ser la terapia con mayor coste efectividad (43). Por motivos éticos obvios no puede realizarse un ensayo clínico que compare la mortalidad en pacientes en diálisis respecto a los trasplantados negando a los primeros la posibilidad del trasplante. Sin embargo, sí que existen estudios entre pacientes en lista de espera para trasplante y pacientes ya trasplantados comparando su mortalidad. El trabajo con mayor número de pacientes fue publicado por Wolfe et al (44) en el año 2000. Para ello estudiaron a 228 552 pacientes menores de 70 años que iniciaron diálisis entre el año 1991 y 1996 en EE. UU., de estos 46 164 fueron incluidos en lista de espera y de ellos 23 275 fueron trasplantados. Se calculó la supervivencia desde el momento que se incluía al paciente en lista de espera. La tasa estandarizada de mortalidad ajustada por edad, sexo, diabetes y causa de ERC fue de 49% y 69% menor para los pacientes en lista de espera y trasplantados respectivamente respecto los que permanecían en diálisis (no incluidos en lista). En los pacientes que se trasplantaron el riesgo de muerte permanecía superior a los otros dos grupos hasta el día 106 postrasplante y no se igualaba hasta el día 244. La esperanza

de vida era de 10 años para los pacientes en lista de espera incrementándose hasta 20 en los pacientes trasplantados. La mayor ganancia de supervivencia se producía entre los más jóvenes (20-39 años), y en los pacientes de 60 a 74 años el estar trasplantado suponía un descenso de la mortalidad de un 61% respecto a estar en diálisis. Al analizar las causas de ERC, los pacientes diabéticos obtenían una mayor esperanza de vida al trasplantarse al compararse con los diabéticos en diálisis, en concreto la reducción de mortalidad era de un 73 % (RR: 0.27; 95% CI, 0.24 - 0.30; P<0.001). Por el número de pacientes y la metodología, este trabajo de Wolfe fue clave para confirmar y certificar la ventaja de supervivencia que supone el trasplante.

#### 4.7. IMPACTO DEL PERFIL DEL DONANTE EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE

¿Ha cambiado la situación en la actualidad? Como hemos comentado previamente, existen trabajos recientes en los que se comparó el trasplante con un donante “extremo” medido por KDPI (*kidney donor profile index*) con permanecer en lista de espera en espera de un injerto de mayor calidad (45). Los resultados son superponibles al artículo de Wolfe et al, el trasplante -incluso con un donante expandido o de “baja calidad”- proporciona beneficios de supervivencia a los 5 años respecto al que sigue en lista de espera. Como es sabido, el trasplante se asocia con un periodo inicial en el que la mortalidad está incrementada respecto a lista de espera, el punto de inflexión en el que se genera “una ganancia de supervivencia” se ve influenciado por el tipo de donante; por ejemplo, en este estudio los donantes con KDPI muy elevados (“extremadamente marginales”) alcanzaban el punto de inflexión a los 19 meses.

Una investigación de la UNOS estudió el impacto del trasplante con donantes con KDPI mayor de 85% en receptores mayores de 60 años, tanto anticipado a la diálisis como no, comparado con permanecer en lista. Un total de 95 814 trasplantes realizados entre el 2003 y el 2012 fueron incluidos. El trasplante anticipado con un donante marginal (KDPI>85%) ya proporciona una reducción de mortalidad en el primer año (HR, 0.61; 95% CI, 0.41-0.90). El trasplante tras inicio de diálisis confiere un aumento de mortalidad en el primer año (HR, 1.15; 95% CI, 1.03-1.27) pero ya en el segundo año tiene un efecto protector (HR, 0.52; 95% CI, 0.45-0.61) comparado con la lista de espera. Estos beneficios se confirmaron más allá del segundo año. Dada la reducción de mortalidad en pacientes ancianos con este tipo de trasplantes los autores recomiendan no desaprovechar los donantes expandidos (46).

Un estudio español liderado por los Dres. Llovera y Arcos vuelve a poner de manifiesto los beneficios del trasplante de donantes mayores. Compararon 823 trasplantes de donantes por encima de 65 años con un mismo número de pacientes lista de espera (*paired matched control*) con el mismo número de comorbilidades. De nuevo, el riesgo de muerte era mayor en el grupo no trasplantado, en concreto 2.66 veces mayor. Incluso con donantes por encima de 75 años este beneficio se mantiene con un 60% menos de mortalidad que los pacientes en lista (47).

No todos los estudios son favorables al empleo de donantes marginales (KDPI elevados) en la población anciana en lista de espera. Un estudio más reciente de Países Bajos encontró que el trasplante no aportaba beneficio en la supervivencia (en comparación con diálisis) en pacientes de más de 65 años que se trasplantaron de donantes de más de 65 años (48).

Hasta ahora hemos comentado en esta introducción cómo la enfermedad renal crónica se asocia a una alta morbilidad y mortalidad, y que el trasplante puede revertir - al menos en parte - esta situación. La pregunta que se puede formular un nefrólogo a la hora de trasplantar a un paciente es: ¿cómo saber si el donante es el adecuado para mi paciente? Podemos concluir que desde el inicio del trasplante en los años 60 no ha habido grandes cambios en la valoración de un donante renal, basándose a día de hoy en un correcto filtrado glomerular. Es cierto que en la última década se han puesto en marcha distintos métodos para hacer una mejor evaluación del donante renal. Principalmente estos métodos son la biopsia de injerto renal y los índices de riesgo del donante que proponen un cálculo de la supervivencia estimada que se puede obtener con un determinado donante.

### 4.7.1. RESULTADOS DE LA BIOPSIA PREIMPLANTE RENAL COMO MÉTODO PARA ESTIMAR LA CALIDAD DEL DONANTE

La biopsia del injerto renal es un método ampliamente utilizado en la valoración del donante desde la década de 2000. No está exento de polémica su uso dado que su generalización ha provocado seguramente un descarte de injertos que podían haber sido válidos. En Estados Unidos, donde su empleo es más generalizado, la biopsia ha generado un sesgo de selección de los donantes ya que aceptando solo donantes óptimos los costes del trasplante son menores y no son penalizados por las compañías aseguradoras (46). Por otro lado, los resultados de los centros trasplantadores son publicados bianualmente por la agencia estatal de trasplante, por lo que descartando órganos extremos sus resultados obviamente serán mejores.

En Europa, aunque no tenemos este condicionante económico, su uso defensivo -si bien menor que en EE.UU. - también ha sido amplio. La magnitud del problema no es menor ya que según datos del *Scientific Registry of of Transplant Recipients* (SRTR) (50) el porcentaje de riñones descartados entre los que se extrajeron y biopsiaron fue del 30% en el año 2017 (media 25-30% del año 2012-2017); en los no biopsiados el porcentaje de descarte fue del 15%. Chopra et al (51) analizaron las causas de descarte con datos de OPTN (*Organ Procurement Transplant Network*) entre 1987 y 2015. La probabilidad de descarte fue analizada mediante regresión logística y complementada con un análisis *propensity score* en el que se estudiaba la probabilidad de un injerto de no ser usado en el periodo 1999-2000 vs 01/01/2009 - 31/12/2009. La tasa de descarte se incrementó en EEUU del 5.1% en 1998 al 19.2% en 2009 para posteriormente quedar estabilizado en 18%. ¿A qué se puede achacar este incremento?: fundamentalmente al envejecimiento del donante, lo que provoca un mayor número de biopsias, y por tanto un incremento en las posibilidades de descarte. Los autores construyeron distintos modelos estadísticos en los que probaron que si el número de biopsias, el porcentaje de glomeruloesclerosis o los datos de resistencia de la máquina de perfusión no hubieran cambiado en el periodo de estudio la tasa de no utilización hubiera permanecido estable. Con el modelo ajustado para una edad del donante constante a lo largo del periodo la tasa de eliminación permanecía prácticamente inalterada pasando del 16.1% al 16.9%. En definitiva, la biopsia del injerto está detrás de un amplio porcentaje de no aceptación.

Existen estudios favorables al papel de la biopsia preimplante como predictor de supervivencia del órgano (52), sin embargo en los últimos años gana peso en la literatura la opinión contraria. En el trabajo de Wang et al (53), llevaron a cabo una revisión sistemática sobre 47 estudios publicados entre 1994 y 2004. La conclusión que llegaron los autores es que ni el porcentaje de glomeruloesclerosis ni la afectación

vascular o los distintos sistemas de puntuación histológicos predecían el pronóstico del injerto. En una revisión reciente por el grupo de Banff (54) publicada en 2017 se llegaba a conclusiones similares aunque con algún matiz: encuentra que las biopsias por cuña en congelación tienen mayor reproducibilidad que las de aguja.

En la literatura se remarcan distintos motivos que pueden justificar, al menos en parte, el no impacto de la biopsia pre-implante en los resultados del trasplante. Hay gran heterogeneidad en los trabajos sobre la obtención de la muestra- si debe ser con aguja o cuña- hasta que en la publicación del grupo de Banff (54) se ha consensuado que debe ser por cuña. La reproducibilidad parece ser menor en las muestras incluidas en congelación. Otra causa de confusión es quién realiza el estudio: ¿un patólogo especialista en patología renal o un patólogo general de guardia? la mayoría de los estudios son favorables al primero por la mejor reproducibilidad de los hallazgos. También hay que destacar que no hay un único sistema de puntuación de los hallazgos histológicos. Se han utilizado distintos scores: MAPI, CADI aunque el más empleado es el llamado *Remuzzi score* (basado en el consenso de un grupo de autores) que en su última publicación justifica el uso de la biopsia para asignar riñones marginales a trasplante doble o aislado y no tener que descartarlos (55, 56).

A pesar de lo comentado, las áreas de incertidumbre permanecen, hay literatura que justifica su uso con trabajos realizados en España que así lo avalan. En concreto, Navarro et al (52) en el Hospital Reina Sofía de Córdoba analizaron los resultados de la puntuación de la biopsia preimplantatoria en 136 trasplantes de donantes con criterios expandidos, comprobando que aquellos con una puntuación mayor de 5 tenían una disminución de supervivencia del injerto de manera significativa.

En la gran mayoría de la literatura se analiza los resultados de la biopsia pre-implante o *zero-biopsy* pero ¿cambian los resultados si se estudian biopsias post reperfusión? En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Columbia (Nueva York) investigan si la puntuación aplicada a las biopsias post reperfusión, tanto en donantes vivos como en fallecidos, tenía impacto sobre los resultados. En los trasplantes de donante vivo el resultado de la biopsia no tenía capacidad predictiva, pero en los injertos de donante cadáver sí que había una menor supervivencia en aquellos con histología subóptima. En cualquier caso, el 73% de los que tenían histología subóptima seguían funcionando al 5º año por lo que no parece que la puntuación de la biopsia de manera aislada sea un motivo para descartar estos injertos.

Como hemos visto la biopsia pre-implante tiene un poder limitado de predicción por lo que se imponen otros sistemas de valoración de la “calidad” del donante y de la supervivencia estimada del injerto.

El cambio del perfil del donante en las dos últimas décadas ha sido evidente, cada vez los donantes son más mayores y con mayor comorbilidad. Esta aceptación de un perfil del donante con mayor riesgo se corresponde con una necesidad de aumentar la oferta de trasplante a un mayor número de pacientes en lista de espera de trasplante renal (57, 58).

## 4.8. MEDICIÓN DEL RIESGO DEL TRASPLANTE. ÍNDICES PREDICTIVOS

La aceptación de un órgano para trasplante es una decisión difícil que debe ser compartida con el paciente. Las herramientas que tenemos en la actualidad no difieren mucho de las que se disponía hace 20 años y se basan fundamentalmente en dos aspectos: el filtrado glomerular del donante y los resultados de la biopsia pre-implante. La biopsia pre-implante es una causa frecuente de descarte de órganos que, al menos teóricamente, podrían haberse implantado en determinados receptores ofreciendo unos resultados aceptables, al menos comparado con la diálisis. La necesidad de disminuir la tasa de descartes de los donantes- así como hacer un buen emparejamiento de donante y receptor para conseguir una máxima supervivencia- ha motivado la creación de distintos índices con capacidad de predecir el riesgo (IPR).

En líneas generales podemos dividir los IPR en aquellos que se basan en factores pre-trasplante y aquellos que se basan en variables postrasplante. Nos centraremos en los primeros que es el objetivo de esta tesis. Dentro de los IPR basados en características pretrasplante los hay que se basan únicamente en características del donante y los que se apoyan en factores de donantes y receptor. La historia de los IPR no es nueva, es más ya en el año 2002 se dio un primer paso en categorizar a los donantes en aquellos con criterios estándar (SCD) y expandidos (ECD). Esta definición se obtuvo de un estudio en 29 068 receptores de trasplante renal de cadáver en EE. UU., en el que se estudió el impacto de la edad y comorbilidades del donante en la supervivencia del injerto. Los injertos provenientes de ECD eran aquellos con un riesgo relativo de fallo del injerto por encima de 1.70 e incluía a todos los donantes por encima de 60 años y aquellos entre 50-59 años con al menos dos de las siguientes características: ictus como causa de muerte, hipertensión y creatinina superior a 1.5 mg/dl. Esta

subdivisión entre SCD y ECD ha demostrado su utilidad en las políticas de asignación denominadas “*old for old*”. Por ejemplo, como describe Ma et al (59), los riñones de donantes expandidos que se implantan a pacientes jóvenes provocan un incremento de todas las causas de mortalidad (HR, 1.72; 95% CI, 1.28-2.29) en comparación con donantes SCD. En cambio, en los receptores mayores, recibir un injerto de un donante ECD no producía un exceso de mortalidad (HR, 1.11; 95% CI, 0.80 to 1.54).

En Andalucía el protocolo asistencial integrado de diálisis y trasplante publicado en 2005 determinó que los donantes ECD tenían que ser sometidos a una biopsia preimplante y ser evaluados mediante una adaptación local de la escala de Remuzzi. Ante la disparidad en los estudios recientes de la importancia en la función del injerto de la biopsia preimplante (60), así como la evidencia de que riñones de donantes expandidos ofrecían una aceptable supervivencia a pacientes mayores, esta política fue revisada en el siguiente proceso publicado en 2015 (46). En nuestro centro hemos corroborado en un análisis de 318 injertos biopsiados, que la puntuación de la biopsia no tenía impacto en la supervivencia del injerto ni del paciente (pendiente de publicación). El análisis diferenciado de los compartimentos renales (glomeruloesclerosis, hialinosis arteriolar, fibrosis intimal o fibrosis intersticial/atrofia tubular) tampoco mostró una capacidad predictiva sobre la supervivencia del injerto. En el proceso asistencial de 2015 la decisión de la aceptación de un órgano no “descansaba” únicamente en una puntuación de la biopsia sino en una valoración conjunta de los resultados de ésta, la función renal y características del donante.

La división en ECD y SCD de los donantes se sigue empleando por la comunidad nefrológica. Desde la década de 2000 distintos modelos han ido publicándose con el objetivo de mejorar la política de asignación. El primero de ellos fue, por orden cronológico, el “*Life Years From Transplant*” (LYFT) (61) en el que comparan, utilizando

variables del donante y receptor, la vida media estimada con un injerto funcional respecto a permanecer en diálisis. En el año 2014 se implantó en EEUU un nuevo IPR llamado *Kidney Donor Profile Index* (KDPI). Este nuevo índice se crea con la intención de hacer una asignación de los injertos renales más eficiente con vistas a obtener la mayor longevidad del trasplante, y disminuir las tasas de retrasplante que ocasiona una disminución de la supervivencia del paciente. El KDPI combina 10 variables del donante, dando información sobre la probabilidad de fallo del injerto respecto a todos los injertos obtenidos el año anterior. En la asignación de injertos en EEUU se combina KDPI (datos del donante) con EPTS (*estimated posttransplant survival*) que en función de 4 variables del receptor (tiempo en diálisis, diabetes, edad y trasplantes previos) estima la supervivencia del paciente. Dicha política asigna los injertos con KDPI < 20% (alta calidad) a los receptores con menor EPTS (mejor supervivencia estimada). En un análisis realizado (62) al año de la implantación del KDPI se comprobó que los pacientes jóvenes se trasplantan en el nuevo periodo con KDPI más bajos (33% antes de 2014 vs 21% con el nuevo sistema), por tanto se estaba consiguiendo uno de los objetivos; por contra en los pacientes de mayor edad se empleaban riñones con KDPI más elevados. Una de las consecuencias no intencionadas de este cambio es que las tasas de función renal retrasada se incrementaron con el nuevo sistema.

Si bien el KDPI se ha asentado de manera universal como una herramienta para valorar la calidad del órgano en el momento de la extracción, su capacidad de predicción de fallo del injerto es limitada con una c-statistic de 0.6. Dentro los IPR pretrasplante uno de los más recientes es el *iChoose kidney* (63) que es una aplicación desarrollada para ayudar al paciente que inicia tratamiento renal sustitutivo a tomar una decisión compartida entre la diálisis y el trasplante, reflejando de manera sencilla la mortalidad o supervivencia estimada con cada técnica a 1 y 3 años. *iChoose* se validó en una cohorte americana de 720 000 pacientes incidentes, siendo las variables predictivas

la edad, raza/etnia, antigüedad en diálisis y comorbilidades como la diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular e hipoalbuminemia. Al igual que KDPI la capacidad predictiva es moderada con una c-statistic de 0.7.



## 5. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





# 5

## JUSTIFICACIÓN DEL TEMA. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En la literatura se describen índices que reflejan únicamente variables del donante o variables del receptor pretrasplante, variables histológicas o combinaciones de ellas en distintos momentos del trasplante. Según nuestro conocimiento no está descrito en España un índice con capacidad predictiva que integre características clínicas del donante, del receptor, o del propio proceso del trasplante y que ofrezca una supervivencia estimada tanto del injerto como del paciente con buena capacidad de predicción. Por tanto el objetivo de esta tesis es crear un modelo que permita estimar la supervivencia (injerto/receptor) en función de un donante y un receptor determinado en el momento de aceptar el órgano, ayudando al paciente y al nefrólogo en la toma de decisiones y poder maximizar la vida de los injertos y, por tanto, del paciente.

### Hipótesis y objetivos

■ Hipótesis: la combinación de variables de donante y receptor en el momento de realizar el trasplante predice de manera óptima la supervivencia del trasplante.

■ Objetivos:

- Categorizar las variables del donante y receptor en función de su impacto en la supervivencia del injerto y del paciente .
- Estudiar la pérdida del injerto por cualquier causa (con y sin censura para muerte), así como la muerte del paciente con injerto funcionante.
- Crear un índice con la suma de variables del donante y receptor que permite estimar la supervivencia del injerto y del paciente.



## 6. MATERIAL Y MÉTODOS





### 6.1. FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la realización de esta tesis se ha utilizado el registro del sistema de información de la coordinación autonómica del trasplante (SICATA). El 22 de octubre de 1985 se publicó en el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (BOJA) la creación del Registro de Pacientes Renales de Andalucía creando una comisión de control y seguimiento de este. En el año de 2003 esta comisión solicitó una nueva herramienta informática actualizada en la que el registro de pacientes renales se integró con otras aplicaciones informáticas regionales. Finalmente, el 27 de septiembre de 2005 aparece publicada en BOJA la creación de SICATA que supone una actualización del antiguo Registro de Pacientes Renales. Desde 2006 SICATA colabora con la *European Dialysis and Transplant Association (EDTA)* aportando anualmente datos que se unen al de otros registros europeos y que se publican anualmente en un informe. Desde 2006 -y a fecha de 31/12/2019- el número de donantes registrados (de cualquier órgano y/o tejido) es de 10 904; 32 497 pacientes han precisado de alguna terapia renal sustitutiva y 12 133 pacientes trasplantados.

### 6.2. DISEÑO, POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO

Para el cálculo del índice se ha utilizado una cohorte de 5078 trasplantes renales realizados en Andalucía en el periodo 01/01/2006 a 31/12/2019 de los cuales el

30% (1519) se “reservó” como cohorte de validación. La asignación de casos a cada cohorte se ha realizado de manera completamente aleatoria. Se incluyeron todos los trasplantes de donante cadáver realizados en el periodo citado en mayores de 18 años excluyendo los trasplantes de donante vivo y combinados.

### 6.3. VARIABLES DE ESTUDIO

Se consideraron todas las variables del donante, receptor y del proceso de trasplante que tienen impacto en la supervivencia del paciente y del órgano según refleja la literatura y análisis previos propios.

#### VARIABLES DEL DONANTE:

- Edad del donante expresada en años
- Sexo del donante fenotípico
- Causa de la muerte del donante:
  - Traumatismo craneoencefálico
  - Accidente cerebrovascular
  - Anoxia
  - Tumor
  - Otros
- Donación en muerte circulatoria (asistolia).
  - Asistolia II: muerte circulatoria no controlada.
  - Asistolia III: muerte circulatoria controlada.

- Talla del donante: medida en centímetros.
- Peso del donante: medida en kilogramos.
- Índice de masa corporal del donante: relación entre peso y talla del sujeto.
- Donante con criterios expandidos: según la definición de la UNOS aquellos mayores de 60 años o entre 50-59 años con al menos dos de las siguientes características: creatinina > 1.5 mg/dl, muerte de origen cerebrovascular o hipertensión.
- Creatinina sérica: medida en mg/dl según la técnica de laboratorio medida en cada centro de donación.
- Historia de hipertensión arterial: según las guías de la international society of hypertension global practical guidelines -. > 140 mmHg de tensión arterial sistólica y/o tensión arterial diastólica > 90 mmHg.
- Historial de diabetes: definida según los criterios de la American Diabetes Association.
- Historial de hepatitis: serología viral positiva a VHB o VHC.
- Grupo sanguíneo del donante.
- Presencia de VHC: serología positiva al virus de la hepatitis C (IgG anti VHC).
- Presencia de VHB: serología positiva al virus de la hepatitis B (IgG Anti HBC).
- KDRI: *kidney donor risk index*: índice de riesgo del donante ideado por la OPTN. Medida cuantitativa (RR).
- KDPI: *kidney donor profile index*.

### Variables del receptor:

- Edad expresada en años.
- Sexo fenotípico del paciente.
- Historial de diabetes: presencia de diabetes según los criterios de la American Diabetes Association.
- Peso: expresado en kilogramos.
- Talla: expresada en centímetros.
- Índice de masa corporal del receptor: relación entre peso y talla del sujeto.
- Enfermedad renal primaria: causa sindrómica que motivó que el paciente precise de tratamiento sustitutivo. Las categorías son una reagrupación de las establecidas por la ERA-EDTA.
- Inicio de TRS (tratamiento renal sustitutivo). Se considera un inicio urgente cuando se produce por hipercaliemia no tratable médicamente, sobrecarga de volumen, diátesis hemorrágica del paciente renal o acidosis metabólica severa no tratable.
- Tiempo en diálisis: en número de días antes del trasplante.
- Tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante: se compara al trasplante anticipado a la diálisis, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.
- Diálisis previa: se considera a los pacientes que han precisado hemodiálisis, peritoneal o ambas antes del trasplante.
- Presencia de hepatitis B: serología positiva al virus de la hepatitis B (IgG Anti HBC).
- Presencia de VHC: serología positiva al virus de la hepatitis C (IgG anti VHC).

- Presencia de VIH: serología positiva al virus de la inmunodeficiencia humana.
- CMV: serología positiva al citomegalovirus (IgG anti-Cmv)
- Anticuerpos citotóxicos pre-trasplante: último porcentaje registrado de anticuerpos frente al panel.
- Grupo sanguíneo del receptor.
- EPTS: estimated post transplant survival. Probabilidad de supervivencia del receptor.
- Número de trasplantes: número de trasplantes-incluyendo el actual- que ha recibido el paciente.
- Insuficiencia cardíaca: diagnóstico clínico en el receptor de insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad vascular periférica: diagnóstico clínico o radiológico de isquemia arterial periférica.
- Índice de Charlson: índice de comorbilidad que consta -además de la edad- de 19 ítems y estima la esperanza de vida a 10 años.
- Enfermedad coronaria: diagnóstico clínico o radiológico de afectación de los vasos coronarios.

### Características del trasplante:

- Número incompatibilidades HLA-B: incompatibilidades en HLA-B que recibe el receptor de su donante.
- Número incompatibilidades HLA-DR: incompatibilidades en HLA-DR que recibe el receptor de su donante.

- Número de incompatibilidades (cont): suma del total de incompatibilidades que recibe de su donante en HLA-A,B y DR.
- CMV combinado: distintas posibilidades en cuanto a la serología de CMV entre donante y receptor.
- Sexo combinado entre donante y receptor: distintas posibilidades en cuanto a la interacción del sexo entre donante y receptor.
- IMC combinado entre donante y receptor.

La muerte del paciente se contabiliza hasta los 90 días tras la vuelta a diálisis o muerte con injerto funcionante. Los fallecidos una vez pasados 90 días de la vuelta a diálisis no se atribuyen al trasplante. La supervivencia del injerto censurado para muerte se define como la vuelta a diálisis o retrasplante. La supervivencia global del trasplante (o del injerto no censurada para muerte) hace referencia a la vuelta a diálisis/retrasplante o muerte del paciente cualquiera de los eventos que acontezca antes.

## 6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los paquetes de software estadísticos empleados fueron SPSS 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, versión 24.0. IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU) y R versión 4.1.0. La distribución de cada variable incluida en el estudio fue analizada mediante la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables con distribución normal se caracterizaron por su media y desviación estándar mientras que las que siguen una distribución no normal son descritas por su mediana y rango intercuartílico. Las características entre cohortes fueron comparadas con  $\chi^2$  para variables categóricas mientras que se empleó la T-Student o U-Mann Whitney para las variables continuas

según su distribución normal o no, respectivamente. Para estudiar la supervivencia del injerto y del paciente se emplearon las variables de donante y receptor que a priori -según la literatura- son consideradas factores de riesgo. Para cada una de estas variables en solitario se analizó su influencia en el tiempo sobre la supervivencia del trasplante y del paciente (análisis univariante). Los resultados se han expresado con la hazard ratio, el intervalo de confianza del 95% y el valor P correspondiente.

En una segunda etapa se realizó un análisis multivariante mediante la técnica de regresión de Cox incluyendo aquellas variables que en el estudio univariante previo tuvieron un valor de  $P < 0,2$ . Este análisis se compuso de varias aplicaciones de la regresión de Cox mediante los métodos *stepwise* y *backwise* agrupando las variables en diferentes bloques y modificando dicha agrupación. Una vez identificadas aquellas variables que mantenían una influencia significativa en las diferentes aplicaciones del análisis multivariante y para comprobar la validez interna de los resultados se realizó una simulación de 1000 poblaciones creadas automáticamente a partir de la población actual por muestreo aleatorio con sustitución (*bootstrapping*). En aquellos casos en los que la técnica de *bootstrapping* arrojó resultados coherentes con el modelo identificado, el siguiente paso fue evaluar la validez del modelo en una población externa, compuesta por el 30% de la población original que reservamos para validación. Evaluamos la precisión del modelo de predicción sobre la base de su capacidad de discriminación y rendimiento de calibración. Para evaluar la capacidad de discriminación (la capacidad de separar pacientes con diferentes pronósticos) de cada modelo obtenido se aplicó el índice de concordancia C de Harrell (C-statistic).



## 7. RESULTADOS





# 7 RESULTADOS

## 7.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

El estudio se hace sobre una cohorte de 5078 trasplantados renales. El 70% de la cohorte se emplea para la cohorte de ensayo y el 30% para la de validación. La mediana de edad del donante para la cohorte global fue de 56 años (46.5-65.5) siendo la mayoría hombres (61.34%). La principal causa de muerte del donante fue la cerebrovascular (56.59%), manteniéndose la muerte encefálica como la principal vía de donación (82.69%). El 45% de todas las donaciones cumplían criterios de donantes expandidos (ECD). El 6% de los donantes eran diabéticos, un 12% obesos (IMC > 30) y un 29.14% hipertensos. El grupo sanguíneo mayoritario en los donantes fue el A (46%).

En cuanto a los receptores, la mediana de edad fue de 55 (45-55.5). La modalidad de tratamiento previa al trasplante fue la hemodiálisis con 78% de los casos por un 17% de la diálisis peritoneal; sólo en un 3.88% fue un trasplante anticipado. Un 13.26% tenían diabetes como comorbilidad y en el 10% la diabetes era la causa de la enfermedad renal primaria. La mediana de estancia en diálisis previo al trasplante era de 593 días (205-980). La seroprevalencia de VHC es de 2.95% y la de VHB del 1.25%; sólo existen en Andalucía 16 trasplantados seropositivos para el VIH lo que representa el 0.45% de la población total. El 4.41% de los trasplantados tenían enfermedad coronaria en el momento de la intervención. La media de incompatibilidades HLA fue de 4 y el 17.25% tenían dos incompatibilidades en HLA DR.

El tiempo de isquemia fría medio fue de 15 horas. En cuanto a la combinación de sexos entre donante y receptor la pareja donante-hombre/receptor-hombre fue la más frecuente con un 39.2% de los casos.

### Análisis de características

Las variables continuas con distribución normal se describen por su media y desviación estándar, mientras que aquellas que siguen una distribución no normal son descritas mediante la mediana y el rango intercuartílico. Las variables categóricas se describen por su frecuencia y porcentaje de ocurrencia sobre el total.

Tabla 1: características demográficas.

Variables	Cohorte de ensayo (N= 3559)	Cohorte de validación (N= 1519)	P
<b>Características del donante</b>			
<b>Edad</b>	56 (46,5-65,5)	57 (47,5-66,5)	0,25
<b>Género</b>			
Hombre	2183 (61,34%)	932 (61,36%)	0,99
Mujer	1376 (38,66%)	587 (38,64%)	
<b>Causa de muerte (n, %)</b>			
Trauma craneoen	605 (17,0%)	238 (15,67%)	0,26
Accidente cerebrovascular	2014 (56,59%)	869 (57,21%)	
Otros	940 (26,41%)	412 (27,12%)	
<b>Donante en asistolia</b>			
No	2943 (82,69%)	1233 (81,17%)	0,25
Asistolia II	114 (3,20%)	57 (3,75%)	
Asistolia III	502 (14,11%)	229 (15,08%)	
<b>Talla (m. DE)</b>	170 (163,5-176,5)	170 (163,5-176,5)	0,79
<b>Peso</b>	78 (70-86)	78 (70,5-85,5)	0,96
<b>IMC</b>			
Bajo (<=18,5)	39 (1,1%)	13 (0,9%)	0,44
Normal (18,5-25)	929 (26,1%)	380 (25,0%)	
Sobrepeso (25-30)	1437 (40,4%)	634 (41,7%)	
Obesidad (>=30)	697 (19,6%)	283 (18,6%)	
<b>Donante</b>			
SCD	1949 (54,76%)	794 (52,27%)	0,46
ECD	1610 (45,24%)	725 (47,73%)	
<b>Nivel creatinina</b>	0,8 (0,6-1,0)	0,78 (0,58-0,98)	0,98
<b>Historial de hipertensión</b>	1037 (29,14%)	478 (31,47%)	0,10
<b>Historial de diabetes</b>	235 (6,60%)	102 (6,71%)	0,88
<b>Historial de hepatitis</b>	6 (0,17%)	7 (0,46%)	0,06
<b>Grupo sanguíneo</b>			
A	1637 (46,00%)	681 (44,83%)	0,61
O	1435 (40,32%)	649 (42,73%)	
B	348 (9,77%)	147 (9,68%)	
AB	139 (3,91%)	42 (2,76%)	

Variables	Cohorte de ensayo (N= 3559)	Cohorte de validación (N= 1519)	P
<b>Características del donante</b>			
<b>Presencia de VHC</b>			
No	3541 (99,49%)	4 (0,26%)	0,57
Si	13 (0,37%)	1513 (99,61%)	
<b>Presencia de VHB</b>			
No	2521 (70,83%)	142 (9,35%)	0,74
Si	342 (9,61%)	1084 (71,36%)	
<b>Presencia de CMV</b>			
No infección	1931 (54,26%)	835 (54,97%)	0,40
Infección	457 (12,84%)	182 (11,98%)	
<b>KDRI (continua)</b>	1,58 (1,13-2,03)	1,60 (1,135-2,065)	0,12
<b>KDPI (continua)</b>	49,5 (24,5-74,5)	51,2 (26,5-75,9)	0,12
<b>Características del receptor</b>			
<b>Edad (continua)</b>			
< 40 años	583 (16,4%)	237 (15,6%)	0,78
40-59 años	1711 (48,1%)	732 (48,2%)	
+60 años	1265 (35,5%)	550 (36,2%)	
<b>Género</b>			
Hombre	2255 (63,36%)	966 (63,59%)	0,87
Mujer	1304 (36,64%)	553 (36,41%)	
<b>Historial de diabetes</b>	472 (13,26%)	230 (15,14%)	0,08
<b>Peso</b>	71,4 (62,5-80,3)	72 (61,25-81,75)	0,92
<b>Talla</b>	166 (160-172)	166 (161-171)	0,48
<b>IMC</b>			
Bajo (<= 18,5)	47 (1,3%)	20 (1,3%)	0,79
Normal (18,5-25)	935 (26,3%)	405 (26,7%)	
Sobrepeso [25-30)	928 (26,1%)	397 (26,2%)	
Obesidad (>=30)	535 (15,0%)	227 (14,9%)	
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>			
Otra	3203 (90,00%)	165 (10,86%)	0,36
Diabetes	356 (10,00%)	1354 (89,14%)	

Variables	Cohorte de ensayo (N= 3559)	Cohorte de validación (N= 1519)	P
<b>Características del receptor</b>			
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	593 (205,5-980,5)	619 (203,25- 1034,75)	0,44
<b>Tratamiento Renal Sust. Previo</b>	138 (3,88%)	58 (3,82%)	
Tx Anticipado	2800 (78,67%)	1203 (79,20%)	
HD	621 (17,45%)	258 (16,98%)	0,71
DP			
<b>Presencia de Hepatitis B</b>			
No	3477 (97,70%)	1485 (97,76%)	0,27
Si	46 (1,29%)	14 (0,92%)	
<b>Presencia de Hepatitis C</b>			
No	3372 (94,75%)	1434 (94,40%)	0,48
Si	105 (2,95%)	39 (2,57%)	
<b>Presencia de VIH</b>			
No	3504 (98,45%)	1493 (98,29%)	0,95
Si	16 (0,45%)	7 (0,46%)	
<b>CMV</b>			
No infección	1772 (49,79%)	752 (49,51%)	0,69
Infección	682 (19,16%)	299 (19,68%)	
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,25
<b>Grupo sanguíneo</b>			
A	1639 (46,05%)	649 (42,73%)	
O	1405 (39,48%)	627 (41,28%)	
B	344 (9,67%)	147 (9,68%)	
AB	171 (4,80%)	51 (3,36%)	0,31
<b>EPTS</b>	49,8 (25,03-74,58)	50,4 (24,98-75,83)	0,31
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1 (1-1)	1 (1-1)	0,77
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	125 (3,51%)	69 (4,54%)	0,08
<b>Enfermedad vascular</b>	148 (4,16%)	65 (4,28%)	0,84
<b>Índice Charlson</b>			
0-3	2203 (61,9%)	914 (60,2%)	0,65
>4	1356 (38,1%)	605 (39,8%)	
<b>Enfermedad coronaria</b>	157 (4,41%)	73 (4,81%)	0,54

Variables	Cohorte de ensayo (N= 3559)	Cohorte de validación (N= 1519)	P
<b>Características del trasplante</b>			
Número incomp. HLA-B	2 (1-3)	2 (1-3)	0,70
Número incomp. HLA-DR	1 (0-2)	1 (0-2)	0,45
Núm. Incomp.	4 (6)	4 (6)	0,72
<b>CMV combinado</b>			
D-/R- (REF)	990 (27,82%)	419 (27,58%)	0,74
D+/R-	236 (6,63%)	86 (5,66%)	
D-/R+	289 (8,12%)	139 (9,15%)	
D+/R+	72 (2,02%)	27 (1,78%)	
<b>Sexo combinado</b>			
DH/RH	1395 (39,20%)	597 (39,30%)	0,94
DH/RM	788 (22,14%)	335 (22,06%)	
DM/RH	860 (24,16%)	369 (24,29%)	
DM/RM	516 (14,50%)	218 (14,35%)	
Tiempo isquemia fría (horas)	15,42 (0-31,17)	15,57 (5,35)	0,56

## 7.2. REGRESIÓN DE COX PARA EL FALLO DEL INJERTO CENSURADO PARA MUERTE

Para el estudio inicial se seleccionaron aquellas variables habitualmente empleadas en la literatura y aquellas que consideramos que pueden tener asociación con la variable dependiente. En el estudio multivariante las variables empleadas fueron las que tuvieron una  $p < 0,2$  en el estudio univariante. Estas fueron, en el donante: la edad (HR 1.019; CI 95% 1.01-1.02  $p < 0.001$ ); la muerte en asistolia III (HR 1.62; CI 95% 1.17-2.24  $p = 0.004$ ), y el historial de hipertensión (HR 1.144; 95% CI 1.17-1.78

p <0.001). Aunque no significativa en el univariante, incluimos la asistolia II en los siguientes pasos. En cuanto a las variables del receptor -y del proceso de trasplante- aquellas que tuvieron significación - o las consideramos por plausibilidad biológica- en el estudio univariante fueron: diabetes como comorbilidad (HR 1.22; CI 95% 0.89-1.66 p 0.24), los anticuerpos anti HLA pretrasplante (citotóxicos) (HR 1.011; 95% CI 1.00-1.01 p <0.0019), el retrasplante renal (HR 1.6; 95% 1.31-1.96 p<0.001) y el número de incompatibilidades HLA (HR 1.1; 95% 1.01-1.21 p=0.027).

Estas características del donante y del receptor (y su interacción) fueron incluidas en el modelo de efectos principales aplicando como *screening* los métodos *stepwise* y *backwise* en combinación con la agrupación de variables en diferentes bloques. Esta combinación de técnicas nos permitió identificar aquellas variables que mantenían influencia significativa independientemente del método utilizado. Con el modelo resultante empleamos 1000 poblaciones muestreadas a partir de la población actual (*bootstrapping*) para asegurar la validez interna. Las variables que mostraron asociación se emplearon en un modelo multivariante en la cohorte de validación; éstas fueron las siguientes: edad del donante (HR 1.01; CI 1.01-1.02), asistolia II (HR 3.8; CI 2.9-5.02) y III (HR 1.54; CI 1.25-1.9) anticuerpos citotóxicos (HR 1.01; CI 1.01-1.02) y retrasplante (HR 1.31; CI 1.1-1.4). En el caso de que alguna de las variables del modelo no fuera significativa para la población de validación, y siguiendo una postura conservativa, se repitió (“paso 2”) el multivariante en la población de trabajo, la técnica de *bootstrapping* y una vez más la comprobación en la cohorte de validación para alcanzar el modelo final. Reseñar que tanto el historial de HTA del donante, como las incompatibilidades HLA no muestran asociación en la cohorte de validación en este primer paso y no se emplean en los siguientes modelos.

Tras estos pasos, los hallazgos finales del modelo fueron los siguientes: como es lógico, la edad del donante influye de manera significativa sobre la supervivencia del injerto censurado para muerte (HR 1.021; 95% CI 1.017-1.024  $p=0.001$ ). De igual modo, la donación en muerte circulatoria tipo II supone un 50% más -respecto a la muerte encefálica- de riesgo de pérdida del injerto (HR 1.576; 95% CI 1.213-2.047  $p<0.001$ ). También la asistolia controlada (tipo III) se asocia a una menor supervivencia del injerto (HR 1.567; 95% CI (1.355-1.812  $p=0.001$ ). El grado de inmunización (anticuerpos citotóxicos) está relacionado con el pronóstico del injerto aumentando el riesgo de pérdida en 0.09% por cada aumento porcentual del PRA (HR 1.0009; CI 95% 1.012-1.011  $p<0.001$ ). Los pacientes retrasplantados tienen un riesgo un 50% mayor de pérdida del injerto (HR 1.286; 95% CI 1.128-1.465  $p<0.001$ ) que los que se someten a un primer trasplante.

El modelo compuesto por la edad del donante, el tipo de donación (muerte encefálica o circulatoria), número de trasplante y los anticuerpos citotóxicos tiene una c-statistic de 0.666 que es prácticamente idéntica al KDPI.

### Modelo para el fallo del injerto (muerte censurada)

Casos totales: 3559.

Tiempo medio de seguimiento: 1872 días (rango 5111 días).

Todas las variables que presenten una influencia significativa ( $p<0,2$ ) se incluyen en el multivariante. Para este segundo análisis se considera influencia significativa si  $p<0,05$ .

Tabla 2. Análisis univariante para el fallo del injerto censurado para muerte.

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>		
<b>Edad (continua)</b>	1.019 (1.012-1.026)	<0.001
<b>Género</b>		
Hombre	0.80 (0.655-0.977)	0.029
Mujer (REF)	1	-
<b>Causa de muerte (%)</b>		
Trauma craneoenc. (REF)	1	-
Accidente cerebrovascular	1.505 (1.132-2.00)	0.005
Otros	1.468 (1.051-2.052)	0.024
<b>Donante en asistolia</b>		
No (REF)	1	-
Asistolia II	1.152 (0.646-2.052)	0.632
Asistolia III	1.623 (1.172-2.246)	0.004
<b>IMC (categórica)</b>		
Bajo (<=18,5)	0.685 (0.199-2.354)	0.542
Normal (18,5-25) (REF)	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.034 (0.810-1.319)	0.790
Obesidad (>=30)	1.114 (0.814-1.524)	0.498
<b>Donante</b>		
SCD (REF)	1	-
ECD	1.558 (1.275-1.904)	<0.001
<b>Nivel creatinina</b>	0.848 (0.625-1.151)	0.286
<b>Historial de hipertensión</b>	1.449 (1.177-1.782)	<0.001
<b>Historial de diabetes</b>	1.361 (0.974-1.902)	0.071
<b>KDRI (continua)</b>	1.177 (1.088-1.273)	<0.001
<b>KDPI (continua)</b>	1.010 (1.006-1.013)	<0.001

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del receptor		
<b>Edad (continua)</b>	1.000 (0.992-1.008)	0.973
<b>Género</b>		
Hombre	0.961 (0.784-1.179)	0.705
Mujer (REF)	1	-
<b>Historial de diabetes</b>	1.222 (0.897-1.666)	0.204
<b>IMC (categórica)</b>		
Bajo (<=18,5)	1.310 (0.612-2.806)	0.476
Normal (18,5-25) (REF)	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.111 (0.861-1.434)	0.417
Obesidad (>=30)	1.329 (1.003-1.761)	0.048
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>		
Otra (REF)	1	-
Diabetes	1.262 (0.902-1.765)	0.174
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001 (0.999-1.002)	0.142
<b>Tratamiento Renal Sust.Previo</b>		
Tx Anticipado (REF)	1	-
HD	2.274 (0.847-6.107)	0.103
DP	2.025 (0.735-5.576)	0.172
<b>Presencia de Hepatitis C</b>	1.464 (0.915-2.341)	0.112
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.011 (1.007-1.015)	<0.001
<b>EPTS</b>	1.001 (0.998-1.005)	0.426
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.608 (1.314-1.969)	<0.001
<b>Enfermedad coronaria</b>	1.219 (0.739-2.013)	0.438

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del trasplante		
Número incompat. HLA-B (cont.)	1.167 (0.959-1.420)	0.121
Número incompat. HLA-DR (cont.)	1.114 (0.945-1.313)	0.198
Núm. Incompatibilidades HLA (cont.)	1.105 (1.012-1.208)	0.027
<b>Sexo combinado</b>		
DH/RH (REF)	1	-
DH/RM	1.197 (0.916-1.565)	0.188
DM/RH	1.417 (1.100-1.824)	0.007
DM/RM	1.215 (0.892-1.656)	0.217
Tiempo isquemia fría (horas)	1.001 (0.981-1.020)	0.972

(1) Se quita del multivariante porque tiene muchas colinealidades con otras variables

#### PASO 1.

Hacemos análisis multivariantes mediante diversos métodos de entrada de variables y nos quedamos con las siguientes variables que son las que tienen significación con mayor robustez (significativas en al menos la mitad de los modelos realizados).

Tabla 3. Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para el fallo del injerto censurado para muerte.

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del donante				
<b>Edad (continua)</b>	1.019 (1.012-1.026)	<0.001	1.018 (1.014-1.021)	<0.001
<b>Donante en asistolia</b>				
No (REF)	1	-	1	-
Asistolia II	1.152 (0.646-2.052)	0.632	1.559 (1.223-1.988)	<0.001
Asistolia III	1.623 (1.172-2.246)	0.004	1.499 (1.306-1.722)	<0.001
<b>Historial de hipertensión</b>	1.449 (1.177-1.782)	<0.001	1.261 (1.152-1.381)	<0.001

Características del receptor				
<b>Historial de diabetes</b>	1.222 (0.897-1.666)	0.204	1.126 (0.986-1.285)	0.079
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.011 (1.007-1.015)	<0.001	1.010 (1.008-1.011)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.608 (1.314-1.969)	<0.001	1.526 (1.394-1.672)	<0.001
<b>Núm. Incompatibilidades HLA (cont.)</b>	1.105 (1.012-1.208)	0.027	1.118 (1.080-1.158)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.631

La única variable que no tiene significación es la diabetes como comorbilidad del receptor.

Rehacemos el análisis multivariante quitando esa variable.

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.631

Tabla 4. Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para el fallo del injerto censurado para muerte excluyendo diabetes.

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.019 (1.012-1.026)	<0.001	1.018 (1.015-1.021)	0.001
<b>Donante en asistolia</b>				
No (REF)	1	-	1	-
Asistolia II	1.152 (0.646-2.052)	0.632	1.565 (1.227-1.994)	<0.001
Asistolia III	1.623 (1.172-2.246)	0.004	1.506 (1.312-1.730)	<0.001
<b>Historial de hipertensión</b>	1.449 (1.177-1.782)	<0.001	1.265 (1.155-1.385)	<0.001
<b>Características del receptor</b>				
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.011 (1.007-1.015)	<0.001	1.010 (1.008-1.011)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.608 (1.314-1.969)	<0.001	1.512 (1.382-1.656)	<0.001
<b>Núm. Incompatibilidades HLA (cont.)</b>	1.105 (1.012-1.208)	0.027	1.119 (1.081-1.159)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.631

A continuación, para comprobar la validez interna de los resultados, realizamos una simulación de 1000 muestras creadas automáticamente a partir de la población actual. El resultado combinado de la regresión logística binaria sobre cada una de las 1000 muestras se presenta en la siguiente tabla, siendo coherente con los resultados del multivariante con la población original.

Tabla 5. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para el fallo del injerto censurado para muerte.

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
<b>Características del donante</b>					
<b>Edad (continua)</b>	1.018 (1.015-1.022)	<0.001	0.018	0.015	0.022
<b>Donante en asistolia</b>					
No (REF)	1	-	-	-	-
Asistolia II	1.530 (1.177-1.989)	0.001	0.425	0.147	0.668
Asistolia III	1.539 (1.331-1.780)	<0.001	0.431	0.282	0.572
<b>Historial de hipertensión</b>	1.252 (1.135-1.380)	<0.001	0.225	0.132	0.321
<b>Características del receptor</b>					
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.009 (1.007-1.011)	<0.001	0.009	0.007	0.011
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.518 (1.376-1.674)	<0.001	0.417	0.304	0.525
<b>Núm. Incompatibilidades HLA (cont.)</b>	1.115 (1.074-1.158)	<0.001	0.109	0.074	0.149

El siguiente paso es comprobar la validez del modelo en una población externa, la compuesta por el 30% de la población original que reservamos para validación.

Tabla 6. Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para el fallo del injerto censurado para muerte

Variables	Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>		
<b>Edad (continua)</b>	1.016 (1.011-1.021)	<0.001
<b>Donante en asistolia</b>		
No (REF)	1	-
Asistolia II	3.838 (2.929-5.029)	<0.001
Asistolia III	1.548 (1.257-1.905)	<0.001
<b>Historial de hipertensión</b>	0.972 (0.841-1.123)	0.699
<b>Características del receptor</b>		
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.017 (1.015-1.020)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.310 (1.149-1.494)	<0.001
<b>Núm. Incompatibilidades HLA (cont.)</b>	1.036 (0.984-1.091)	0.176

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.669

Para la población de validación no son significativas ni el historial de hipertensión del donante ni el número de incompatibilidades HLA.

## PASO 2

Rehacemos el desarrollo del modelo con solo 5 variables, eliminando hipertensión del donante, diabetes e insuficiencia cardíaca del receptor y número de incompatibilidades.

Tabla 7. Análisis multivariante (regresión de Cox) con las variables significativas en la cohorte de validación para el fallo del injerto censurado para muerte. Modelo de efectos principales.

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.019 (1.012-1.026)	<0.001	1.021 (1.018-1.024)	<0.001
<b>Donante en asistolia</b>				
No (REF)	1	-	1	-
Asistolia II	1.152 (0.646-2.052)	0.632	1.576 (1.241-2.001)	<0.001
Asistolia III	1.623 (1.172-2.246)	0.004	1.567 (1.372-1.789)	<0.001
<b>Características del receptor</b>				
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.011 (1.007-1.015)	<0.001	1.009 (1.007-1.011)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.608 (1.314-1.969)	<0.001	1.494 (1.367-1.634)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.617

Realizamos el muestreo de nuevo y comprobamos que ahora los resultados se mantienen estables a lo largo de las 1000 poblaciones muestreadas.

Tabla 8. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de *bootstrapping* para el fallo del injerto censurado para muerte (sólo variables significativas en la cohorte de validación).

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
Características del donante					
<b>Edad (continua)</b>	1.021 (1.017-1.024)	<0.001	0.021	0.017	0.024
<b>Donante en asistolia</b>					
No (REF)	1	-	-	-	-
Asistolia II	1.576 (1.213-2.047)	0.001	0.455	0.185	0.704
Asistolia III	1.567 (1.355-1.812)	<0.001	0.449	0.301	0.591
Características del receptor					
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.009 (1.007-1.011)	<0.001	0.009	0.007	0.011
<b>Número de trasplante renal</b>	1.494(1.355-1.648)	<0.001	0.402	0.288	0.507

El siguiente paso es comprobar la validez del modelo en una población externa, la compuesta por el 30% de la población original que reservamos para validación.

Tabla 9. Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para el fallo del injerto censurado para muerte.

Variables	Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>		
<b>Edad (continua)</b>	1.017 (1.012-1.021)	<0.001
<b>Donante en asistolia</b>		
No (REF)	1	-
Asistolia II	3.842 (2.959-4.991)	<0.001
Asistolia III	1.533 (1.256-1.871)	<0.001
<b>Características del receptor</b>		
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.017 (1.015-1.019)	<0.001
<b>Número de trasplante renal</b>	1.286 (1.128-1.465)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.666

### 7.3. REGRESIÓN DE COX PARA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL TRASPLANTE

Para la supervivencia global del trasplante (del injerto no censurada para muerte) se emplearon las mismas técnicas estadísticas que se han reseñado en el apartado previo de supervivencia del injerto censurada para muerte. En el estudio univariante las variables seleccionadas fueron: edad del donante (HR 1.033; 95% CI 1.02-1.03  $p < 0.01$ ) y donantes con criterios expandidos (HR 2.21; 95% CI 1.9-2.5  $p < 0.01$ ) dentro de las características del donante. En cuanto a las del receptor, la edad (HR 1.37; 95% CI 1.03-1.04  $p < 0.0019$ ), la diabetes como comorbilidad (HR 1.9; 95% CI 1.66-2.38  $p < 0.001$ ), el IMC  $< 18$  (HR 1.306; 95% CI 0.7-2.3  $p = 0.347$ ), IMC 25-30 (HR 1.26; 95% CI 1.07-1.49  $p = 0.005$ ), IMC  $> 30$  (HR 1.32; 95% CI 1.1-1.5  $p = 0.003$ ), enfermedad renal diabética (HR 2.089; 95% CI 1.72-2.5. Aún no siendo significativos, fueron incluidas la hemodiálisis (HR 1.57; 95% CI 0.8-2.7  $p = 0.118$ ) y diálisis peritoneal (HR 1.081; 95% CI 0.59-1.9  $p = 0.799$ ). el tiempo en diálisis (por cada día HR 1.01; 95% CI 1.001-1.02  $p < 0.001$ ) también resultó significativo. Los anticuerpos preformados (HR 1.006; 95% CI 1.003-1.009  $p < 0.001$ ), el retrasplante (HR 1.22; 95% CI 1.03-1.43  $p = 0.016$ ) son los eventos inmunológicos relacionados con el evento a estudiar. Dentro de las comorbilidades -exceptuando la diabetes ya comentada- la insuficiencia cardíaca (HR 1.83; 95% CI 1.35-2.4  $p < 0.01$ ) y la enfermedad vascular periférica (HR 1.88; 95% CI 1.43-2.47  $p < 0.01$ ) son las únicas relevantes. En cuanto a las características del trasplante únicamente tenía asociación el número de incompatibilidades HLA (HR 1.068; 95% CI 1.004-1.1  $p = 0.037$ ).

Estas características del donante y del receptor (y su interacción) fueron incluidas en el modelo de efectos principales aplicando como los métodos *stepwise* y

*backwise* en combinación con la agrupación de variables en diferentes bloques. Esta combinación de técnicas nos permitió identificar aquellas variables que mantenían influencia significativa independientemente del método utilizado. Con el modelo resultante empleamos 1000 poblaciones muestreadas a partir de la población actual (*bootstrapping*) para asegurar la validez interna. Las variables que mostraron asociación se emplearon en un modelo multivariante en la cohorte de validación.

En este primer paso los parámetros eliminados al no tener significación en la cohorte de validación fueron la insuficiencia cardiaca (HR 1.029; 95% CI 0.8-1.26 p=0.787) y la enfermedad vascular (HR 1.013;95% CI 0.815-1.259 p=0.908). El resto de variables significativas en el univariante reseñado arriba mantuvieron la significación en el modelo multivariante de la cohorte de validación por lo que se volvieron a repetir las mismas secuencias en el “paso 2”: el multivariante en la población de trabajo, la técnica de *bootstrapping* y una vez más la comprobación en la cohorte de validación para alcanzar el modelo final.

Finalmente las características significativas fueron, de nuevo, la edad del donante que es un factor clave en la supervivencia global del trasplante aumentando un 2% el riesgo de fallo por cada año del donante (HR 1.021; 95% CI 1.018-1.024 p<0.001). Lógicamente, también la edad del receptor se asocia a un peor pronóstico global del trasplante (HR 1.022; 95 % CI 1.019-1.026 p<0.001). El tener un índice de masa corporal (IMC) menor de 18.5 suponía un riesgo para la supervivencia del injerto no censurada para muerte (HR 1.555; 95% CI 1.291-1.872); de igual manera, el sobrepeso (IMC 25-30) y la obesidad (HR >30) también comprometían la vida del trasplante (HR 1.094;95% CI 1.017-1.177 p<0001; HR 1.123;95% CI 1.034-1.220 p<0.001 respectivamente). Los pacientes cuya causa de enfermedad renal era la

diabetes tenían un peor pronóstico global con un incremento de riesgo de un 79% respecto a los no diabéticos (HR 1.79; 95% CI 1.643-1.959  $p=0.01$ ). Los pacientes inmunizados tienen una menor vida del trasplante respecto a los no sensibilizados (HR 1.005; 95% CI 1.003-1.006  $p<0.001$ ). El retrasplante (HR 1.302, 95% CI 1.202-1.410  $p<0.0019$ ), el tiempo previo en diálisis (HR 1.001; 95% CI 1.0001-1.002  $p<0.001$ ) y el número de incompatibilidades HLA (HR 1.053; 95% CI 1.026-1.080  $p<0.001$ ) también se asocian a un peor supervivencia del injerto no censurada para muerte. La c-statistic del modelo es de 0.653.

## Modelo para el fallo global

Casos totales: 3559.

Tiempo medio de seguimiento: 1872 días (rango 5111 días).

Todas las variables que presenten una influencia significativa ( $p<0,2$ ) se incluyen en el multivariante. Para este segundo análisis se considera influencia significativa si  $p<0,05$ .

Tabla 10. Análisis univariante para la supervivencia global del trasplante.

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>		
<b>Edad</b>	1.033 (1.028-1.039)	<0.001
<b>Género</b>	0.868 (0.756-0.996)	0.044
Hombre	1	-
Mujer		
<b>Causa de muerte (%)</b>		
Trauma craneoen. (REF)	1	-
Accidente cerebrovasc.	1.470 (1.218-1.773)	<0.001
Otros	1.135 (0.897-1.434)	0.291
<b>Donante en asistolia</b>		
No (REF)	1	-
Asistolia II	0.756 (0.467-1.223)	0.254
Asistolia III	1.375 (1.079-1.751)	0.010
<b>IMC(categoría)</b>		
Bajo (<=18,5)	0.416 (0.10-1.744)	0.214
Normal (18,5-25)	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.145 (0.969-1.352)	0.112
Obesidad (>=30)	1.237 (1.011-1.513)	0.039
<b>Donante</b>		
SCD (REF)	1	-
ECD	2.212 (1.925-2.541)	<0.001
<b>Nivel creatinina</b>	0.829 (0.670-1.025)	0.083
<b>Historial de hipertensión</b>	1.562 (1.357-1.798)	<0.001
<b>Historial de diabetes</b>	1.335 (1.060-1.681)	0.014
<b>KDRI (continua)</b>	1.229 (1.167-1.294)	<0.001
<b>KDPI (continua)</b>	1.014 (1.011-1.016)	<0.001

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del receptor		
<b>Edad (continua)</b>	1.037 (1.031-1.044)	<0.001
<b>Género</b>		
Hombre	1.079(0.936-1.243)	0.293
Mujer (REF)	1	-
<b>Historial de diabetes</b>	1.990 (1.660-2.386)	<0.001
<b>IMC (categórica)</b>		
Bajo (<=18.5)	1.306 (0.735-2.319)	0.347
Normal (18.5-25)	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.265 (1.072-1.492)	0.005
Obesidad (>=30)	1.326 (1.104-1.594)	0.003
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>		
Otra (REF)	1	-
Diabetes	2.089 (1.723-2.532)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.01 (1.001-1.02)	<0.001
<b>Tratamiento Renal Sust. Previo</b>		
Tx Anticipado (REF)	1	-
HD	1.578 (0.890-2.796)	0.118
DP	1.081 (0.594-1.968)	0.799
<b>Presencia de Hepatitis C</b>	1.300 (0.928-1.821)	0.128
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.006 (1.003-1.009)	<0.001
<b>EPTS</b>	1.018 (1.016-1.021)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.221 (1.038-1.436)	0.016
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	1.832 (1.356-2.474)	<0.001
<b>Enfermedad vascular</b>	1.880 (1.430-2.471)	<0.001
<b>Índice Charlson</b>		
0-3 (REF)	1	-
>4	1.951 (1.700-2.239)	<0.001
<b>Enfermedad coronaria</b>	1.791 (1.337-2.399)	<0.001

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del trasplante		
Número incompa. HLA-B (cont.)	1.067 (0.917-1.241)	0.386
Número incompa. HLA-DR (cont.)	1.096 (0.971-1.237)	0.136
Núm. Incompatibilidades (cont.)	1.068 (1.004-1.136)	0.037
<b>Sexo combinado</b>		
DH/RH (REF)	1	-
DH/RM	0.977 (0.813-1.175)	0.808
DM/RH	1.208 (1.018-1.433)	0.030
DM/RM	1.035 (0.837-1.279)	0.753
Tiempo isquemia fría (horas)	1.008 (0.995-1.021)	0.229

(1) Se quita del multivariante porque tiene muchas colinealidades con otras variables.

## PASO 1

Hacemos análisis multivariantes mediante diversos métodos de entrada de variables y nos quedamos con las siguientes variables que son las que tienen significación con mayor robustez (significativas en al menos la mitad de los modelos realizados).

Tabla 11. Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para la supervivencia global del trasplante

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del donante				
<b>Edad (continua)</b>	1.033 (1.028-1.039)	<0.001	1.016 (1.012-1.019)	<0.001
<b>Donante</b>				
SCD (REF)	1	-	1	-
ECD	2.212 (1.925-2.541)	<0.001	1.237 (1.134-1.348)	<0.001
Características del receptor				
<b>Edad (continua)</b>	1.037 (1.031-1.044)	<0.001	1.020 (1.016-1.023)	<0.001
<b>Historial de diabetes</b>	1.990 (1.660-2.386)	<0.001	1.168 (1.045-1.305)	<0.0064
<b>IMC (categórica)</b>				
Bajo (<=18.5)	1.306 (0.735-2.319)	0.347	1.571 (1.316-18.77)	<0.001
Normal (18.5-25)	1	-	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.265 (1.072-1.492)	0.005	1.104 (1.032-1.182)	0.0043
Obesidad (>=30)	1.326 (1.104-1.594)	0.003	1.138 (1.052-1.230)	0.0012
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>				
Otra (REF)	1	-	1	-
Diabetes	2.089 (1.723-2.532)	<0.001	1.478 (1.315-1.661)	<0.001
<b>Tratamiento Renal Sust. Previo</b>				
Tx Anticipado (REF)	1	-	1	-
HD	1.578 (0.890-2.796)	0.118	1.201 (0.940-1.534)	0.143
DP	1.081 (0.594-1.968)	0.799	0.933 (0.723-1.204)	0.593
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.01 (1.001-1.02)	<0.001	1.002 (1.001-1.003)	<0.001
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.006 (1.003-1.009)	<0.001	1.005 (1.004-1.007)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.221 (1.038-1.436)	0.016	1.295 (1.201-1.397)	<0.001
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	1.832 (1.356-2.474)	<0.001	1.319 (1.158-1.502)	<0.001
<b>Enfermedad vascular</b>	1.880 (1.430-2.471)	<0.001	1.351 (1.197-1.525)	<0.001
Características del trasplante				
<b>Núm. Incompatibilidades (cont.)</b>	1.068 (1.004-1.136)	0.037	1.058 (1.033-1.083)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio - 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.663.

La única variable que no presenta significación es el tratamiento renal sustitutivo previo así que rehacemos el modelo multivariante eliminando esa variable.

Tabla 12. Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para la supervivencia global del trasplante eliminado tratamiento renal sustitutivo previo.

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.033 (1.028-1.039)	<0.001	1.016 (1.012-1.019)	<0.001
<b>Donante</b>				
SCD (REF)	1	-	1	-
ECD	2.212 (1.925-2.541)	<0.001	1.242 (1.139-1.353)	<0.001
<b>Características del receptor</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.037 (1.031-1.044)	<0.001	1.020 (1.017-1.024)	<0.001
<b>Historial de diabetes</b>	1.990 (1.660-2.386)	<0.001	1.168 (1.044-1.305)	0.007
<b>IMC (categórica)</b>				
Bajo (<=18.5)	1.306 (0.735-2.319)	0.347	1.575 (1.319-1.881)	<0.001
Normal (18.5-25)	1	-	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.265 (1.072-1.492)	0.005	1.095 (1.023-1.172)	0.009
Obesidad (>=30)	1.326 (1.104-1.594)	0.003	1.118 (1.034-1.209)	0.005
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>				
Otra (REF)	1	-	1	-
Diabetes	2.089 (1.723-2.532)	<0.001	1.494 (1.329-1.679)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.01 (1.001-1.02)	<0.001	1.001 (1.0001-1.0011)	<0.001
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.006 (1.003-1.009)	<0.001	1.005 (1.004-1.006)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.221 (1.038-1.436)	0.016	1.325 (1.230-1.429)	<0.001
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	1.832 (1.356-2.474)	<0.001	1.335 (1.173-1.521)	<0.001
<b>Enfermedad vascular</b>	1.880 (1.430-2.471)	<0.001	1.338 (1.185-1.511)	<0.001
<b>Características del trasplante</b>				
<b>Núm. Incompatibilidades (cont.)</b>	1.068 (1.004-1.136)	0.037	1.056 (1.031-1.082)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.661

A continuación, para comprobar la validez interna de los resultados, realizamos una simulación de 1000 muestras creadas automáticamente a partir de la población actual. El resultado combinado de la regresión logística binaria sobre cada una de las 1000 muestras se presenta en la siguiente tabla, siendo coherente con los resultados del multivariante con la población original.

Tabla 13. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para la supervivencia global del trasplante.

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
<b>Características del donante</b>					
<b>Edad (continua)</b>	1.016 (1.012-1.020)	<0.001	0.016	0.012	0.020
<b>Donante</b>					
SCD (REF)	1	-	-	-	-
ECD	1.216 (1.109-1.334)	<0.001	0.196	0.103	0.291
<b>Características del receptor</b>					
<b>Edad (continua)</b>	1.021 (1.017-1.024)	<0.001	0.020	0.017	0.024
<b>Historial de diabetes</b>	1.178 (1.045-1.326)	0.007	0.163	0.031	0.287
<b>IMC (categórica)</b>					
Bajo (<=18.5)	1.570 (1.303-1.891)	<0.001	0.451	0.253	0.620
Normal (18.5-25)	1	-	-	-	-
Sobrepeso (25-30)	1.094 (1.017-1.177)	0.016	0.090	0.018	0.160
Obesidad (>=30)	1.114 (1.025-1.210)	0.011	0.108	0.025	0.189
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>					
Otra (REF)	1	-	-	-	-
Diabetes	1.481 (1.306-1.679)	<0.001	0.393	0.274	0.513
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001 (1.0001-1.002)	<0.001	0.0002	0.001	0.003
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.005 (1.003-1.006)	<0.001	0.005	0.003	0.007
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.330 (1.227-1.441)	<0.001	0.285	0.190	0.374
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	1.320 (1.148-1.518)	<0.001	0.278	0.127	0.415
<b>Enfermedad vascular</b>	1.326 (1.164-1.511)	<0.001	0.282	0.140	0.408
<b>Características del trasplante</b>					
<b>Núm. Incompatibilidades (cont.)</b>	1.054 (1.028-1.082)	<0.001	0.053	0.029	0.079

El siguiente paso es comprobar la validez del modelo en una población externa, la compuesta por el 30% de la población original que reservamos para validación.

Tabla 14. Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia global del trasplante.

Variables	Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del donante		
<b>Edad (continua)</b>	1.031 (1.025-1.036)	<0.001
<b>Donante</b>		
SCD (REF)	1	-
ECD	0.705 (0.616-0.806)	<0.001
Características del receptor		
<b>Edad (continua)</b>	1.023 (1.018-1.028)	<0.001
<b>Historial de diabetes</b>	0.936 (0.785-1.116)	0.458
<b>IMC (categórica)</b>		
Bajo (<= 18.5)	1.458 (1.152-1.845)	0.002
Normal (18.5-25)	1	-
Sobrepeso (25-30)	0.920 (0.829-1.021)	0.117
Obesidad (>=30)	1.097 (0.976-1.234)	0.122
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>		
Otra (REF)	1	-
Diabetes	1.746 (1.450-2.103)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001 (1.0001-1.002)	<0.001
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.011 (1.009-1.013)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.213 (1.089-1.351)	<0.001
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	1.029 (0.837-1.265)	0.787
<b>Enfermedad vascular</b>	1.013 (0.815-1.259)	0.908
Características del trasplante		
<b>Núm. Incompatibilidades (cont.)</b>	1.088 (1.050-1.127)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.656

## PASO 2

Rehacemos el desarrollo del modelo con 8 variables, eliminando historial de diabetes del receptor, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular y ECD.

Tabla 15. Análisis multivariante (regresión de Cox) con las variables significativas en la cohorte de validación para la supervivencia global del trasplante.

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.033 (1.028-1.039)	<0.001	1.021 (1.018-1.024)	<0.001
<b>Características del receptor</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.037 (1.031-1.044)	<0.001	1.022 (1.019-1.025)	<0.001
<b>IMC (categórica)</b>				
Bajo (<=18.5)	1.306 (0.735-2.319)	0.347	1.556 (1.304-1.858)	<0.001
Normal (18.5-25)	1	-	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.265 (1.072-1.492)	0.005	1.095 (1.023-1.172)	0.009
Obesidad (>=30)	1.326 (1.104-1.594)	0.003	1.128 (1.044-1.219)	0.002
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>				
Otra (REF)	1	-	1	-
Diabetes	2.089 (1.723-2.532)	<0.001	1.802 (1.660-1.956)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.01 (1.001-1.02)	<0.001	1.001 (1.0001-1.0011)	<0.001
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.006 (1.003-1.009)	<0.001	1.005 (1.003-1.006)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.221 (1.038-1.436)	0.016	1.297 (1.204-1.398)	<0.001
<b>Características del trasplante</b>				
<b>Núm. Incompatibilidades (cont.)</b>	1.068 (1.004-1.136)	0.037	1.054 (1.029-1.080)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.659

Realizamos el muestreo de nuevo y comprobamos que ahora los resultados se mantienen estables a lo largo de las 1000 poblaciones muestreadas.

Tabla 16. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de *bootstrapping* para la supervivencia global del trasplante (sólo variables significativas en la cohorte de validación).

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
<b>Características del donante</b>					
<b>Edad (continua)</b>	1.021 (1.018-1.024)	<0.001	0.021	0.018	0.024
<b>Características del receptor</b>					
<b>Edad (continua)</b>	1.022 (1.019-1.026)	<0.001	0.022	0.018	0.025
<b>IMC (categórica)</b>					
Bajo (<=18.5)	1.555 (1.291-1.872)	<0.001	0.441	0.250	0.627
Normal (18.5-25)	1	-	-	-	-
Sobrepeso (25-30)	1.094 (1.017-1.177)	0.015	0.090	0.010	0.159
Obesidad (>=30)	1.123 (1.034-1.220)	0.006	0.116	0.036	0.196
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>					
Otra (REF)	1	-	-	-	-
Diabetes	1.794 (1.643-1.959)	<0.001	0.584	0.499	0.664
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001 (1.0001-1.002)	<0.001	0.0002	0.001	0.003
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.005 (1.003-1.006)	<0.001	0.005	0.003	0.006
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.302 (1.202-1.410)	<0.001	0.264	0.183	0.347
<b>Características del trasplante</b>					
<b>Núm. Incompatibilidades (cont.)</b>	1.053 (1.026-1.080)	<0.001	0.051	0.025	0.076

El siguiente paso es comprobar la validez del modelo en una población externa, la compuesta por el 30% de la población original que reservamos para validación.

Tabla 17. Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia global del trasplante.

Variables	Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del donante		
Edad (continua)	1.021 (1.017-1.025)	<0.001
Características del receptor		
Edad (continua)	1.021 (1.016-1.026)	<0.001
IMC (categórica)		
Bajo (<=18.5)	1.462 (1.155-1.850)	0.002
Normal (18.5-25)	1	-
Sobrepeso (25-30)	0.926 (0.835-1.026)	0.142
Obesidad (>=30)	1.102 (0.981-1.238)	0.101
Enfermedad Renal Primaria		
Otra (REF)	1	-
Diabetes	1.644 (1.446-1.869)	<0.001
Tiempo en diálisis (continua)	1.001 (1.0001-1.002)	<0.001
Anticuerpos citotóxicos pretx	1.010 (1.008-1.012)	<0.001
Núm. trasplante renal (cont.)	1.209 (1.086-1.346)	<0.001
Características del trasplante		
Núm. Incompatibilidades (cont.)	1.088 (1.050-1.128)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.653

## 7.4. REGRESIÓN DE COX PARA LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

Para la supervivencia del paciente empleamos aquellas variables ya significadas en la literatura junto a las que consideramos que tienen coherencia biológica en el modelo. Los pasos fueron idénticos a los dos estudios previos: análisis univariante, valoración de interacciones en el modelo de efectos principales utilizando técnicas *stepwise* y *backwise* con diferentes agrupaciones en bloques de las variables, comprobación de validación interna mediante *bootstrapping* de 1000 poblaciones muestreadas a partir de la población actual y comprobación del modelo en la cohorte de validación. Con estas variables obtenidas se repiten los mismos pasos obteniendo de la cohorte de validación los parámetros definitivos que utilizaremos en la construcción del índice.

En el análisis univariante las características del donante seleccionadas ( $p < 0.2$ ) fueron la edad (HR 1.04; 95% CI 1.039-1.055  $p < 0.001$ ) y aquellos con criterios expandidos (ECD) (HR 2.97; 95% CI 2.45-3.607  $p < 0.001$ ). En cuanto a las del receptor: la edad (40-59 años HR 2.65; 95% CI 1.69-4.15  $p < 0.001$ ; más de 60 años HR 9.8; 95% CI 6.36-15.15  $P < 0.001$ ), el sexo masculino (HR 1.20; 95% CI 0.990-1.45  $p = 0.064$ ), la diabetes como comorbilidad (HR 2.77; 95% CI 2.20-3.44  $p < 0.001$ ), la diabetes como enfermedad renal primaria (HR 2.88; 95% CI 2.28-3.6  $p < 0.001$ ) el tiempo en diálisis (HR 1.001; 95% CI 1.0001-1.002  $p < 0.001$ ) y la enfermedad vascular (HR 2.51; 95% CI 1.81-3.47  $p < 0.001$ ). En la cohorte de validación pierde significación la enfermedad vascular y la diabetes como comorbilidad por lo que se eliminan y se repiten los mismos pasos reseñados.

En el modelo final, la edad del donante es la única una única característica del mismo que se asocia al pronóstico del paciente: por cada año de edad del donante aumenta un 1.9% la mortalidad del receptor (HR 1.019; 95% CI 1.016-1.023  $p < 0.001$ ). La edad del receptor 40-59 (HR 1.84; CI 95% 1.52-2.23  $p < 0.001$ ; más de 60: HR 5.507; CI 95% 4.52-6.70  $p < 0.001$ ), la diabetes causa de enfermedad renal primaria (HR 2.089; 95% CI 1.887-2.311  $p < 0.01$ ) y el tiempo previo en diálisis (HR 1.0002; 95% CI 1.0001-1.0002  $p < 0.001$ ) son los factores con significación estadística en todos los modelos. Destacar que el sexo masculino del receptor (HR 1.22 ;95% CI 1.13-1.33  $p < 0.001$ ) es un factor de riesgo de mortalidad.

La c-statistic es de 0.726.

## Modelo para la muerte del paciente

Casos totales: 3559.

Tiempo medio de seguimiento: 1980 días (rango: 5111 días).

Todas las variables que presenten una influencia significativa ( $p < 0,2$ ) se incluyen en el multivariante. Para este segundo análisis se considera influencia significativa si  $p < 0,05$ .

Tabla 18. Análisis univariante para la supervivencia del paciente.

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>		
<b>Edad (continua)</b>	1.047 (1.039-1.055)	<0.001
<b>Género</b>		
Mujer (REF)	1	-
Hombre	0.966 (0.802-1.164)	0.719
<b>Causa de muerte (%)</b>		
Trauma craneoenc. (REF)	1	-
Accidente cerebrovascular	1.449 (1.133-1.853)	0.003
Otros	0.884 (0.636-1.229)	0.463
<b>Donante en asistolia</b>		
No (REF)	1	-
Asistolia II	0.40 (0.166-0.968)	0.042
Asistolia III	1.108 (0.774-1.586)	0.577
<b>IMC (categórica)</b>		
Bajo (<=18,5)	0.15 (0.02-2.465)	0.933
Normal (18,5-25) (REF)	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.252 (1.004-1.561)	0.046
Obesidad (>=30)	1.380 (1.064-1.789)	0.015
<b>Donante</b>		
SCD (REF)	1	-
ECD	2.975 (2.453-3.607)	<0.001
<b>Nivel creatinina</b>	0.823 (0.638-1.060)	0.132
<b>Historial de hipertensión</b>	1.592 (1.319-1.921)	<0.001
<b>Historial de diabetes</b>	1.362 (1.004-1.847)	0.047
<b>KDRI (continua)</b>	1.262 (1.179-1.350)	<0.001
<b>KDPI (continua)</b>	1.017 (1.014-1.020)	<0.001

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del receptor</b>		
<b>Edad</b>		
<40 (REF)	1	-
40-59	2.650 (1.690-4.154)	<0.001
60+	9.819 (6.360-15.16)	<0.001
<b>Género</b>		
Mujer (REF)	1	-
Hombre	1.201 (0.990-1.457)	0.064
<b>Historial de diabetes</b>	2.755 (2.203-3.445)	<0.001
<b>IMC (categórica)</b>		
Bajo (<=18,5)	1.219 (0.600-2.476)	0.578
Normal (18,5-25) (REF)	1	-
Sobrepeso (25-30)	1.436 (1.154-1.786)	0.001
Obesidad (>=30)	1.357 (1.045-1.762)	0.022
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>		
Otra (REF)	1	-
Diabetes	2.885 (2.281-3.649)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001(1.0001-1.002)	<0.001
<b>Tratamiento Renal Sust. Previo</b>		
Tx Anticipado (REF)	1	-
HD	1.232 (0.610-2.486)	0.561
DP	0.677 (0.319-1.437)	0.310
<b>Presencia de Hepatitis C</b>	1.082 (0.659-1.776)	0.754
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	0.999 (0.994-1.004)	0.683
<b>EPTS</b>	1.036 (1.032-1.040)	<0.001
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	0.858 (0.663-1.111)	0.245
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	2.185 (1.509-3.164)	<0.001
<b>Enfermedad vascular</b>	2.511 (1.816-3.474)	<0.001
<b>Índice Charlson</b>		
0-3 (REF)	1	-
>4	3.356 (2.782-4.049)	<0.001
<b>Enfermedad coronaria</b>	2.252 (1.579-3.213)	<0.001

Variables	Análisis Univariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del trasplante		
Número incompat. HLA-B (cont.)	0.991 (0.831-1.183)	0.922
Número incompat. HLA-DR (cont.)	1.088 (0.932-1.269)	0.285
Núm. Incompatibilidades (cont.)	1.030 (0.952-1.115)	0.458
<b>Sexo combinado</b>		
DH/RH (REF)	1	-
DH/RM	0.815 (0.635-1.047)	0.109
DM/RH	1.019 (0.810-1.281)	0.874
DM/RM	0.875 (0.658-1.164)	0.360
Tiempo isquemia fría (horas)	1.013 (0.996-1.031)	0.132

Se quita del multivariante porque tiene muchas colinealidades con otras variables

## PASO 1

Hacemos análisis multivariantes mediante diversos métodos de entrada de variables y nos quedamos con las siguientes variables que son las que tienen significación con mayor robustez (significativas en al menos la mitad de los modelos realizados).

Tabla 19. Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para la supervivencia del paciente (significativas en al menos la mitad de los modelos realizados).

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.047 (1.039-1.055)	<0.001	1.015 (1.003-1.026)	0.014
<b>Donante</b>				
SCD (REF)	1	-	1	-
ECD	2.975 (2.453-3.607)	<0.001	1.180 (0.880-1.582)	0.269
<b>Edad</b>				
<40 (REF)	1	-	1	-
40-59	2.650 (1.690-4.154)	<0.001	1.845 (1.157-2.941)	0.010
60+	9.819 (6.360-15.157)	<0.001	5.372 (3.311-8.718)	<0.001
<b>Género</b>				
Mujer (REF)	1	-	1	-
Hombre	1.201 (0.990-1.457)	0.064	1.225 (1.006-1.490)	0.043
<b>Historial de diabetes</b>	2.755 (2.203-3.445)	<0.001	1.323 (0.955-1.833)	0.092
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>				
Otra (REF)	1	-	1	-
Diabetes	2.885 (2.281-3.649)	<0.001	1.720 (1.223-2.421)	0.002
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001(1.0001-1.002)	<0.001	1.001 (1.0001-1.002)	<0.001
<b>Enfermedad vascular</b>	2.511 (1.816-3.474)	<0.001	1.425 (1.012-2.006)	0.042

Eliminamos las dos variables que no salen significativas en el multivariante: ECD e historial de diabetes del receptor.

Tabla 19.b. Análisis multivariante (regresión de Cox) con valores significativos en más del 50% de los modelos para la supervivencia del paciente (significativas en al menos la mitad de los modelos realizados) eliminando ECD e historial de diabetes.

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	<i>Hazard Ratio</i> (Intervalo de confianza 95%)	<i>P</i>	<i>Hazard Ratio</i> (Intervalo de confianza 95%)	<i>P</i>
<b>Características del donante</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.047 (1.039-1.055)	<0.001	1.019 (1.011-1.028)	<0.001
<b>Características del receptor</b>				
<b>Edad</b>				
<40 (REF)	1	-	1	-
40-59	2.650 (1.690-4.154)	<0.001	1.848 (1.161-2.942)	0.010
60+	9.819 (6.360-15.157)	<0.001	5.507 (3.402-8.915)	<0.001
<b>Género</b>				
Mujer (REF)	1	-	1	-
Hombre	1.201 (0.990-1.457)	0.064	1.229 (1.010-1.496)	0.039
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>				
Otra (REF)	1	-	1	-
Diabetes	2.885 (2.281-3.649)	<0.001	2.089 (1.630-2.677)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001(1.0001-1.002)	<0.001	1.000263 (1.00017-1.000356)	<0.001
<b>Enfermedad vascular</b>	2.511 (1.816-3.474)	<0.001	1.470 (1.046-2.066)	<0.026

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.742

A continuación, para comprobar la validez interna de los resultados, realizamos una simulación de 1000 muestras creadas automáticamente a partir de la población actual. El resultado combinado de la regresión logística binaria sobre cada una de las 1000 muestras se presenta en la siguiente tabla, siendo coherente con los resultados del multivariante con la población original.

Tabla 20. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para la supervivencia del paciente.

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
Características del donante					
<b>Edad (continua)</b>	1.019 (1.016-1.023)	<0.001	0.019	0.016	0.023
Características del receptor					
<b>Edad</b>					
<40 (REF)	1	-	-	-	-
40-59	1.848 (1.529-2.234)	<0.001	0.614	0.424	1.512
60+	5.507 (4.524-6.704)	<0.001	1.706	1.512	1.904
<b>Género</b>					
Mujer (REF)	1	-	-	-	-
Hombre	1.229 (1.135-1.332)	<0.001	0.206	0.131	0.297
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>					
Otra (REF)	1	-	-	-	-
Diabetes	2.089 (1.887-2.311)	<0.001	0.737	0.642	0.834
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.000263 (1.000225-1.000301)	<0.001	0.000263	0.000223	0.000304
<b>Enfermedad vascular</b>	1.470 (1.279-1.689)	<0.001	0.385	0.227	0.520

El siguiente paso es comprobar la validez del modelo en una población externa, compuesta por el 30% de la población original que reservamos para validación.

Tabla 21. Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia del paciente.

Variables	Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
Características del donante		
<b>Edad (continua)</b>	1.031 (1.025-1.037)	<0.001
Características del receptor		
<b>Edad</b>		
<40 (REF)	1	-
40-59	1.689 (1.257-2.271)	<0.001
60+	3.733 (2.732-5.100)	<0.001
<b>Género</b>		
Mujer (REF)	1	-
Hombre	1.142 (1.0097-1.291)	0.034
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>		
Otra (REF)	1	-
Diabetes	2.387 (2.056-2.771)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.0001 (1.0001-1.0002)	<0.001
<b>Enfermedad vascular</b>	1.225 (0.976-1.536)	0.080

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.726

## PASO 2

Rehacemos el modelo original pero quitando la variable enfermedad vascular del receptor.

Tabla 22. Análisis multivariante (regresión de Cox) con las variables significativas en la cohorte de validación para la supervivencia del paciente.

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>				
<b>Edad (continua)</b>	1.047 (1.039-1.055)	<0.001	1.019 (1.016-1.023)	<0.001
<b>Características del receptor</b>				
<b>Edad</b>				
<40 (REF)	1	-	1	-
40-59	2.650 (1.690-4.154)	<0.001	1.859 (1.537-2.247)	<0.001
60+	9.819 (6.360-15.157)	<0.001	5.566 (4.572-6.775)	<0.001
<b>Género</b>				
Mujer (REF)	1	-	1	-
Hombre	1.201 (0.990-1.457)	0.064	1.254 (1.158-1.358)	<0.001
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>				
Otra (REF)	1	-	1	-
Diabetes	2.885 (2.281-3.649)	<0.001	2.232 (2.024-2.460)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001 (1.0001-1.002)	<0.001	1.000267 (1.000174-1.000360)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.739

A continuación, para comprobar la validez interna de los resultados, realizamos una simulación de 1000 muestras creadas automáticamente a partir de la población actual. El resultado combinado de la regresión logística binaria sobre cada una de las 1000 muestras se presenta en la siguiente tabla, siendo coherente con los resultados del multivariante con la población original.

Tabla 23. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de *bootstrapping* para la supervivencia del paciente (sólo variables significativas en la cohorte de validación).

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
<b>Características del donante</b>					
<b>Edad (continua)</b>	1.019 (1.016-1.023)	<0.001	0.019	0.016	0.023
<b>Características del receptor</b>					
<b>Edad</b>					
<40 (REF)	1	-	-	-	-
40-59	1.848 (1.529-2.234)	<0.001	0.620	0.429	0.820
60+	5.507 (4.524-6.704)	<0.001	1.716	1.521	1.911
<b>Género</b>					
Mujer (REF)	1	-	-	-	-
Hombre	1.229 (1.135-1.332)	<0.001	0.226	0.151	.315
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>					
Otra (REF)	1	-	-	-	-
Diabetes	2.089 (1.887-2.311)	<0.001	0.802	0.711	0.896
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.000263 (1.000225-1.000301)	<0.001	0.000263	0.000223	0.000304

El siguiente paso es comprobar la validez del modelo en una población externa, la compuesta por el 30% de la población original que reservamos para validación.

Tabla 24. Análisis multivariante (regresión de Cox) en la cohorte de validación para la supervivencia del paciente.

Variables	Análisis Multivariante	
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P
<b>Características del donante</b>		
<b>Edad (continua)</b>	1.031 (1.025-1.037)	<0.001
<b>Características del receptor</b>		
<b>Edad</b>		
<40 (REF)	1	-
40-59	1.697 (1.262-2.281)	<0.001
60+	3.748 (2.743-5.122)	<0.001
<b>Género</b>		
Mujer (REF)	1	-
Hombre	1.146 (1.014-1.296)	0.029
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>		
Otra (REF)	1	-
Diabetes	2.475 (2.145-2.855)	<0.001
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.000230 (1.000066-1.000394)	<0.001

Prueba de discriminación (0.5: aleatorio – 1: predicción perfecta): C-statistics = 0.726

## 7.5. PONDERACIÓN DE VARIABLES. MODELOS DE RIESGO DE SUPERVIVENCIA

### Desarrollo del modelo matemático para la predicción de la supervivencia del injerto

El riesgo estimado de fallo de injerto en función del tiempo sigue la fórmula siguiente:

$$Riesgo(t) = RiesgoBase(t) * \frac{e^{\beta_1 * \chi_1 + \beta_2 * \chi_2 + \dots + \beta_n * \chi_n}}{1 + e^{\beta_1 * \chi_1 + \beta_2 * \chi_2 + \dots + \beta_n * \chi_n}}$$

Donde *RiesgoBase* es el riesgo general dependiente del tiempo para todos los casos (parte no paramétrica del modelo) y  $\beta_1 * \chi_1 + \beta_2 * \chi_2 + \dots + \beta_n * \chi_n$  representa la suma de los factores de riesgo con las características de cada caso concreto (paramétrica).

Descubrir la forma que toma la función *RiesgoBase* es una tarea compleja pero necesaria si queremos conocer el riesgo estimado de fallo en instante de tiempo concretos como al año, a los 3 años, a los 5 años, etc. Por ejemplo, para calcular el riesgo estimado de fallo a 1 año tendríamos:

$$Riesgo(1año) = RiesgoBase(1año) * \frac{e^{\beta_1 * \chi_1 + \beta_2 * \chi_2 + \dots + \beta_n * \chi_n}}{1 + e^{\beta_1 * \chi_1 + \beta_2 * \chi_2 + \dots + \beta_n * \chi_n}}$$

Y el *RiesgoBase(1año)* ahora ya no es una función, sino que es un número que puede incorporarse a la parte paramétrica ( $e^{\beta_0}$ ), quedando:

$$Riesgo(1año) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 * \chi_1 + \beta_2 * \chi_2 + \dots + \beta_n * \chi_n}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 * \chi_1 + \beta_2 * \chi_2 + \dots + \beta_n * \chi_n}}$$

A través de diversas herramientas matemáticas (software R) calculamos el coeficiente del riesgo base para distintos instantes de tiempo:

Tiempo	Coficiente base ( $\beta_0$ )
1 año	-3,405205403
3 años	-2,838728525
5 años	-2,415753791
7 años	-2,060423536
10 años	-1,59405681

Ahora nos queda sustituir los pesos de los parámetros. Para el fallo del injerto teníamos los siguientes resultados del multivariante.

Tabla 8. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de *bootstrapping* para el fallo del injerto censurado para muerte (sólo variables significativas en la cohorte de validación).

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
Características del donante					
<b>Edad (continua)</b>	1.021 (1.017-1.024)	<0.001	0.021	0.017	0.024
<b>Donante en asistolia</b>					
No (REF)	1	-	-	-	-
Asistolia II	1.576 (1.213-2.047)	0.001	0.455	0.185	0.704
Asistolia III	1.567 (1.355-1.812)	<0.001	0.449	0.301	0.591
Características del receptor					
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.009 (1.007-1.011)	<0.001	0.009	0.007	0.011
<b>Número de trasplante renal</b>	1.494 (1.355-1.648)	<0.001	0.402	0.288	0.507

Los coeficientes para el modelo matemático son los denominados  $B$  que se calculan como el logaritmo neperiano del  $HR$ .

Tabla 25. Ponderación de variables para la supervivencia del injerto.

Variables	Coficiente
Edad donante	0,021
Tipo donante	
Asistolia II	0,455
Asistolia III	0,449
Anticuerpos citotóxicos	0,009
Número trasplante renal	0,402

Así, para este caso particular la fórmula sería la siguiente:

$$Riesgo(t) =$$

$$\frac{e^{\beta_0 + 0,021 * (EdadDonante - 2) + 0,455 * AsistoliaII + 0,499 * AsistoliaIII + 0,009 * AcCitoPre + 0,402 * NumTxRenal}}{1 + e^{\beta_0 + 0,021 * (EdadDonante - 2) + 0,455 * AsistoliaII + 0,499 * AsistoliaIII + 0,009 * AcCitoPre + 0,402 * NumTxRenal}}$$

siendo Asistolia II y Asistolia III dos variables binarias (0= ausencia; 1=presencia).

Para calcular la probabilidad de supervivencia de injerto tendríamos la función complementaria:

$$SVinjerto(t) = (1 - Riesgo(t)) * 100$$

Ejemplo: donante de 48 años en muerte encefálica y un receptor sin trasplante previo y con anticuerpos citotóxicos 0%.

$$SVinjerto(1\text{ año}) = \left( 1 - \frac{e^{-3,4052 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}}{1 + e^{-3,4052 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}} \right) * 100 = 88,46\%$$

$$SVinjerto(3\text{ año}) = \left( 1 - \frac{e^{-2,8387 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}}{1 + e^{-2,8387 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}} \right) * 100 = 81,32\%$$

$$SVinjerto(5\text{ año}) = \left( 1 - \frac{e^{-2,4158 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}}{1 + e^{-2,4158 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}} \right) * 100 = 74,03\%$$

$$SVinjerto(7\text{ año}) = \left( 1 - \frac{e^{-2,0604 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}}{1 + e^{-2,0604 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}} \right) * 100 = 66,65\%$$

$$SVinjerto(10\text{ año}) = \left( 1 - \frac{e^{-1,5941 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}}{1 + e^{-1,5941 + 0,021*(48-2) + 0,402*1}} \right) * 100 = 55,63\%$$

Ejemplo

Donante: 38 años, Asistolia II

Receptor 1: Anticuerpos: 0, Número Trasplante: 1

Receptor 2: Anticuerpos: 80, Número Trasplante: 1

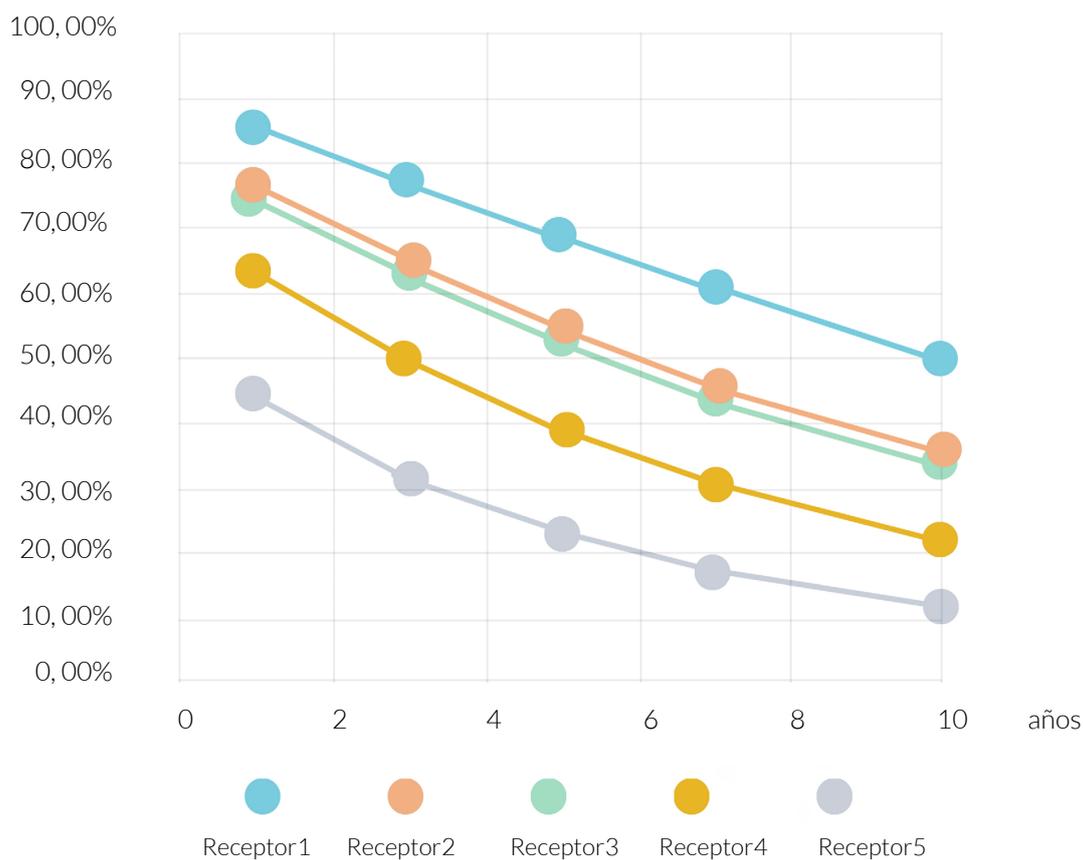
Receptor 3: Anticuerpos: 25, Número Trasplante: 2

Receptor 4: Anticuerpos: 50, Número Trasplante: 3

Receptor 5: Anticuerpos: 90, Número Trasplante: : 4

Ejemplo SV injerto

Figura 1. Ejemplo modelo integrado para la supervivencia del injerto.



De tal manera que el receptor 1 tiene una supervivencia del injerto al 1º, 5º y 10º año de 87%, 70% y 51%. Por contra, en el receptor 5 la supervivencia al 1º, 5º y 10º año es del 45%, 25% y 12%.

## Desarrollo del modelo matemático para la predicción de la supervivencia del trasplante

El procedimiento para los otros dos modelos es el mismo que hemos tratado antes. Lo que cambia en cada caso es el número de parámetros que forman parte de la fórmula, así como los coeficientes de esos parámetros y el coeficiente del riesgo base.

Para la supervivencia del trasplante tenemos:

Variables	Análisis Multivariante		B IC 95% Muestreo		
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
Características del donante					
<b>Edad (continua)</b>	1.021 (1.018-1.024)	<0.001	0.021	0.018	0.024
Características del receptor					
<b>Edad (continua)</b>	1.022 (1.019-1.026)	<0.001	0.022	0.018	0.025
<b>IMC (categórica)</b>					
Bajo (<=18.5)	1.555 (1.291-1.872)	<0.001	0.441	0.250	0.627
Normal (18.5-25)	1	-	-	-	-
Sobrepeso (25-30)	1.094 (1.017-1.177)	0.015	0.090	0.010	0.159
Obesidad (>=30)	1.123 (1.034-1.220)	0.006	0.116	0.036	0.196
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>					
Otra (REF)	1	-	-	-	-
Diabetes	1.794 (1.643-1.959)	<0.001	0.584	0.499	0.664
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.001 (1.0001-1.002)	<0.001	0.0002	0.001	0.003
<b>Anticuerpos citotóxicos pretx</b>	1.005 (1.003-1.006)	<0.001	0.005	0.003	0.006
<b>Núm. trasplante renal (cont.)</b>	1.302 (1.202-1.410)	<0.001	0.264	0.183	0.347
Características del trasplante					
<b>Núm. Incompatibilidades (cont.)</b>	1.053 (1.026-1.080)	<0.001	0.051	0.025	0.076

Tabla 16. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de *bootstrapping* para la supervivencia global del trasplante (sólo variables significativas en la cohorte de validación).

Tiempo	Coeficiente base ( $\beta_0$ )
1 año	-2,87528612
3 años	-2,307597635
5 años	-1,799993274
7 años	-1,413049098
10 años	-0,917291232

Tabla 26. Ponderación de variables para la supervivencia del trasplante.

Variabes	Coefficiente
Edad donante	0,021
Edad receptor	0,022
IMC receptor	
Bajo	0,441
Sobrepeso	0,09
Obesidad	0,116
ERP Diabetes	0,584
Tiempo diálisis	0,0002
Anticuerpos citotóxicos	0,005
Número trasplante renal	0,264
Num incomp. HLA	0,051

Y la fórmula matemática en este caso queda:

$$\begin{aligned} \exp = & \beta_0 + 0,021 * (\text{EdadDonante} - 2) + 0,022 * (\text{EdadReceptor} - 18) + 0,441 * \text{IMCRxBajo} \\ & + 0,09 * \text{IMCRxSobrepeso} + 0,116 * \text{IMCRxObesidad} + 0,584 * (\text{ERPDiabetes}) \\ & + 0,0002 * \text{TiempoDiálisis} + 0,005 * \text{AcCitoPre} + 0,264 * \text{NumTxRenal} + 0,051 * \text{NumIncomHLA} \end{aligned}$$

$$\text{Riesgo (t)} = \frac{e^{\exp}}{1 + e^{\exp}}$$

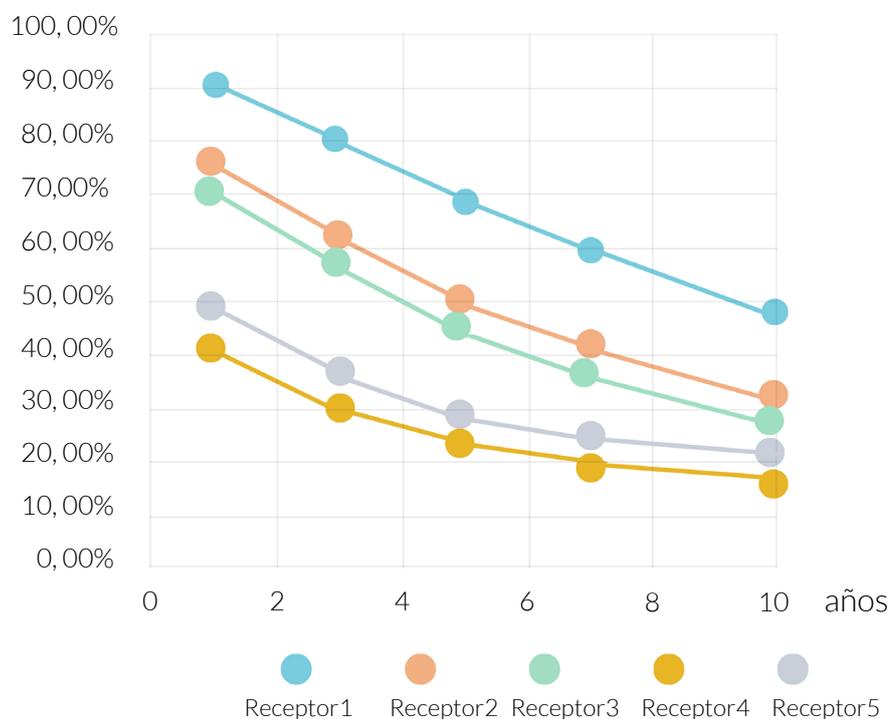
Y la probabilidad de supervivencia global será:

$$\text{SV global (t)} = (1 - \text{Riesgo (t)}) * 100$$

Ejemplo

- Donante: 40 años
- Receptor 1: 35 años, IMC normal, tiempo en diálisis 20 días, Anticuerpos: 0%, Número Trasplante: 1
- Receptor 2: 35 años, obeso, tiempo en diálisis 1620 días, Anticuerpos: 40%, Número Trasplante: 2, incompatibilidades HLA: 2
- Receptor 3: 50 años, sobrepeso, tiempo en diálisis 874 días, Anticuerpos: 0%, Número Trasplante: 1, incompatibilidades HLA: 4
- Receptor 4: 50 años, IMC bajo, ERP diabetes, tiempo en diálisis 593 días, Anticuerpos: 20%, Número Trasplante: 3, incompatibilidades HLA: 3
- Receptor 5: 80 años, tiempo en diálisis 1244 días, Anticuerpos: 97%, Número Trasplante: 1, incompatibilidades HLA: 3

Figura 2. Ejemplo modelo integrado para la supervivencia global del injerto.



El receptor 1 con 35 años, IMC normal, tiempo en diálisis 20 días, anticuerpos citotóxicos del 0%, 4 incompatibilidades HLA y siendo su primer trasplante tiene una supervivencia del 80% al 1º año, 60% al 5º año y del 45% al 10º año. El receptor 5 con las siguientes características: 80 años, tiempo en diálisis 1244 días, anticuerpos: 97%, primer trasplante, con 3 incompatibilidades su supervivencia al 1º, 3º y 5º año es del 40, 28 y 18%.

### Desarrollo del modelo matemático para la predicción de la supervivencia del paciente

Análogamente al caso anterior, para la supervivencia del paciente cambia el número de parámetros que forman parte de la fórmula, así como los coeficientes de esos parámetros y el coeficiente del riesgo base.

Para la supervivencia del paciente tenemos las siguientes variables significativas:

Tabla 23. Análisis multivariante (regresión de Cox) con técnica de bootstrapping para la supervivencia del paciente (sólo variables significativas en la cohorte de validación).

Variables	Análisis Multivariante	B IC 95% Muestreo			
	Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%)	P	B	Inferior	Superior
<b>Características del donante</b>					
<b>Edad (continua)</b>	1.019 (1.016-1.023)	<0.001	0.019	0.016	0.023
<b>Características del receptor</b>					
<b>Edad:</b>					
<40 (REF)	1	-	-	-	-
40-59	1.859 (1.529-2.234)	<0.001	0.620	0.429	0.820
60+	5.566 (4.524-6.704)	<0.001	1.717	1.521	1.911
<b>Género:</b>					
Hombre	1.254 (1.135-1.332)	<0.001	0.226	0.151	0.315
Mujer (REF)	1	-	-	-	-
<b>Enfermedad Renal Primaria</b>					
Otra (REF)	1	-	-	-	-
Diabetes	2.232 (1.887-2.311)	<0.001	0.802	0.711	0.896
<b>Tiempo en diálisis (continua)</b>	1.000267 (1.000225-1.000301)	<0.001	0.000267	0.000223	0.000304

Tiempo	Coficiente base ( $\beta_0$ )
1 año	-4,780639076
3 años	-4,228450977
5 años	-3,656702722
7 años	-3,256359907
10 años	-2,738760677

Y la fórmula matemática en este caso queda:

$$exp = \beta_0 + 0.019 * (EdadDonante - 2) + 0,62 * EdadReceptor40/59 + 1,717 * EdadReceptor60 + 0,226 *$$

$$Riesgo(t) = \frac{e^{exp}}{1 + e^{exp}}$$

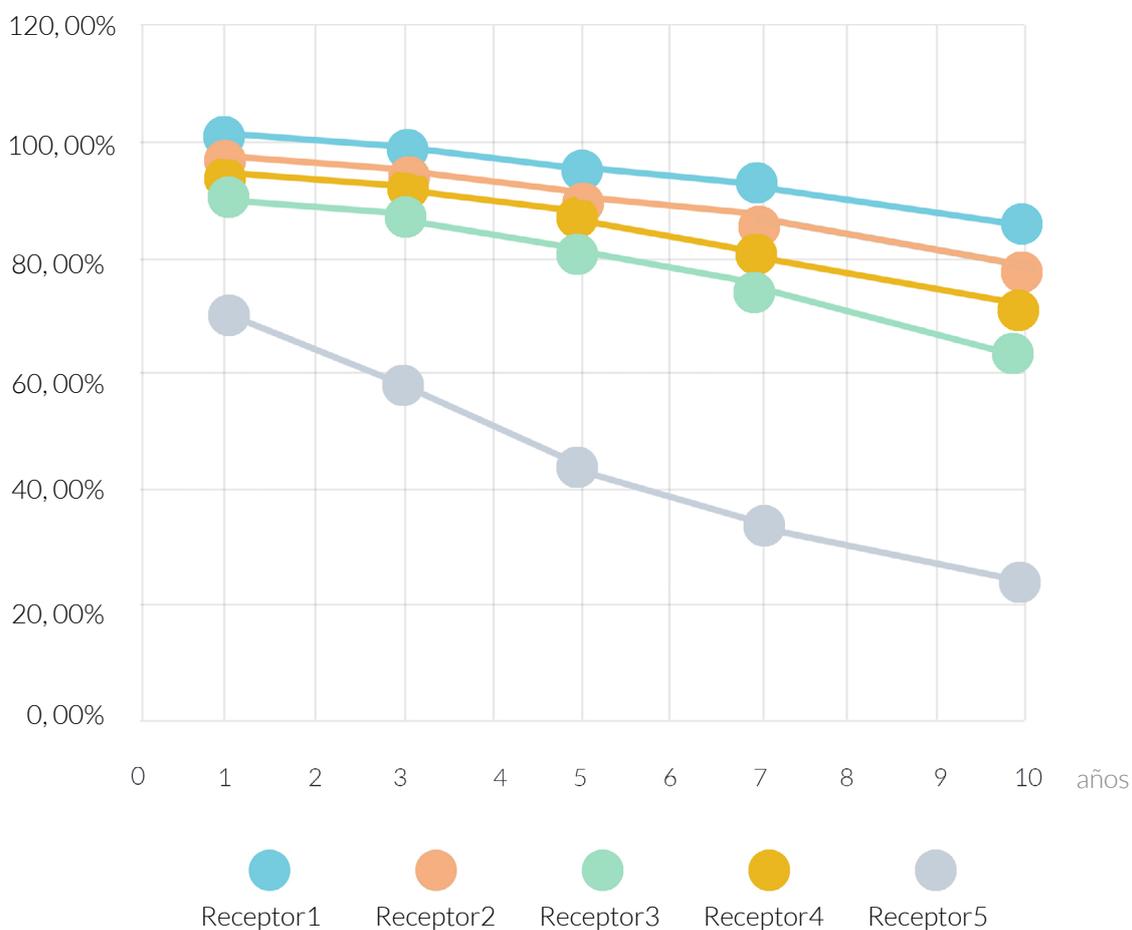
Y la probabilidad de supervivencia del paciente será:

Ejemplo  $SV_{paciente}(t) = (1 - Riesgo(t)) * 100$

- Donante: 50 años
- Receptor 1: 35 años, mujer, tiempo en diálisis 25 días
- Receptor 2: 35 años, hombre, ERP diabetes, tiempo en diálisis 739 días
- Receptor 3: 50 años, mujer, tiempo en diálisis 68 días tiempo en diálisis
- Receptor 4: 50 años, hombre y tiempo en diálisis 419 días
- Receptor 5: 60 años, hombre, ERP diabetes, tiempo en diálisis 1025 días

### Ejemplos SV paciente

Figura 3. Ejemplo modelo integrado para la supervivencia del paciente.



Con este ejemplo para un donante de 50 años, el receptor número 4 de 50 años, hombre y tiempo en diálisis 419 días, la supervivencia al primer año es del 98%, al 5º año del 87% y al 10º año del 76%. El paciente número 5, de 60 años con enfermedad renal diabética y 3 años en diálisis la supervivencia al 1º, 5º y 10º años es del 70%, 41% y 20%.



## 8. DISCUSIÓN







# DISCUSIÓN

- Limitaciones y fortalezas
- Principales hallazgos
- Comparación con la literatura
- Aplicabilidad

Los resultados de nuestro estudio muestran que se puede predecir con una aceptable fiabilidad, según el índice de concordancia, una supervivencia estimada del injerto y del paciente con las variables del donante y receptor en el momento del trasplante: “día cero”. La motivación de este índice es poder hacer un adecuado emparejamiento para maximizar la supervivencia del trasplante, evitando así retrasplantes y estancias prolongadas en diálisis que perjudican seriamente la supervivencia.

## 8.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Las principales limitaciones que ofrece el estudio son las inherentes a un estudio retrospectivo. Por otra parte, si bien el periodo de seguimiento es amplio (mediana de seguimiento de 62 meses) puede que para una mejor estimación de la supervivencia del paciente se necesite un periodo más amplio. Otra limitación es no haber podido estudiar si la inmunosupresión inicial, especialmente la inducción, tiene consecuencias sobre la funcionalidad del injerto y la supervivencia del paciente.

Se desconoce en el registro en cuántos donantes en asistolia se utilizó perfusión normotérmica o se hizo una técnica de extracción ultrarrápida. El no poder ajustar por estos factores de la extracción ha podido motivar el impacto negativo de la donación en asistolia controlada.

El carácter multicéntrico del estudio tiene potencialidades y limitaciones, dentro de estas últimas están los distintos criterios de selección del donante pudiendo aceptarse donantes en algunos centros que en otros se descartan lo que puede restar uniformidad a la cohorte. Especial influencia en este sentido tiene el uso de la biopsia pre-implante ya que no existe la misma técnica de procesamiento en todos los centros (congelación vs parafina). La variabilidad en la interpretación histológica en los distintos centros (puntos de corte del score cuantitativo, técnicas de preparación) ha provocado con toda certeza que se descarten injertos que pudieran haber sido implantados según los centros.

Dentro de las fortalezas está el tamaño muestral amplio, un seguimiento escrupuloso de los receptores sin ninguna pérdida de información del estatus vital, el número amplio de variables disponible en el estudio, la corrección por factores de confusión, la utilización de técnicas de remuestreo y la validación interna de los resultados.

## 8.2. PRINCIPALES HALLAZGOS

La combinación de variables del donante y receptor tienen una buena capacidad de predicción de fallo del injerto y de supervivencia del paciente (o ambos) en el día “cero” del trasplante. El índice de concordancia varía entre 0.66 para la supervivencia

del injerto censurada para muerte y 0.72 para la supervivencia del paciente lo que indica que la capacidad de predicción es adecuada.

El pronóstico de la vida de un injerto (supervivencia censurada para muerte) viene marcado fundamentalmente por la edad del donante aumentando un 2.1% por cada año que aumenta la edad del mismo (HR 1.021; 95% CI 1.017-1.024  $p < 0.001$ ). Los pacientes que se trasplantan de un donante en asistolia tipo II experimentan un 50% más de riesgo de pérdida del injerto respecto a los donantes en muerte encefálica (HR 1.576; 95% CI 1.213-2.047  $p < 0.001$ ).

La asistolia tipo III también incrementa el riesgo de pérdida del injerto (HR 1.567; 95% CI 1.355-1.812  $p < 0.001$ ) lo que difiere con la mayoría de los estudios (64). Hay que destacar que, tal vez, un menor empleo de la perfusión regional normo térmica, con el uso inicialmente elevado de la extracción ultrarrápida, motivó un mayor tiempo de isquemia caliente lo que es perjudicial para la vida del órgano. Otro aspecto a tener en cuenta -por el aumento de la isquemia fría- es el número de biopsias realizadas en estos injertos que- aunque no disponemos de datos- debe ser alto por la edad de estos donantes.

Otro hallazgo esperable es la influencia del grado de inmunización en la supervivencia (censurada) del injerto aumentado en 0.9% (HR 1.009; 95% CI 1.007-1.011  $p < 0.001$ ) por cada incremento en el porcentaje de anticuerpos frente al panel. Asimismo, los pacientes con más de un trasplante renal tienen un 49% más de riesgo de pérdida del injerto que los que se trasplantan por primera vez (HR 1.494; 95% CI 1.355-1.648  $p < 0.001$ ). Se siguen poniendo de manifiesto los peores resultados del trasplante en pacientes de alto riesgo inmunológico.

En la supervivencia global del trasplante, esto es cuando tanto la muerte como la pérdida del injerto son los eventos a estudiar, tanto la edad del donante (HR 1.021; 95% CI 1.018-1.024  $p < 0.001$ ) como la del paciente (HR 1.022; 95% CI 1.019-1.026  $p < 0.001$ ) lógicamente tienen asociación. Los pacientes cuya causa de enfermedad primaria renal fue la diabetes tienen un 79% más de pérdida del injerto o de muerte que los que no tienen la diabetes como causa de entrada en diálisis (HR 1.794; 95% CI 1.643-1.959  $p < 0.001$ ). Los receptores con bajo índice de masa corporal (IMC  $< 18$ ) también tienen unos peores resultados del trasplante (HR 1.555; 95% CI 1.291-1.872  $p < 0.002$ ). De igual manera, el sobrepeso (HR 1.094; 95% CI 1.017-1.177) y la obesidad (HR 1.123; 95% CI 1.034-1.220) condicionan la supervivencia global del trasplante. Al igual que en la censurada para muerte, distintos factores inmunológicos influyen en el pronóstico del trasplante, en concreto: el grado de sensibilización (anticuerpos citotóxicos) (HR 1.005; 95% CI 1.003-1.006  $p < 0.001$ ) el retrasplante (HR 1.302; 95% CI 1.202-1.410  $p < 0.001$ ) y el número de incompatibilidades HLA (HR 1.053; 95% CI 1.026-1.080  $p < 0.001$ ).

Las variables del receptor que influyen en la supervivencia del paciente son similares a las de índice norteamericano EPTS a excepción del retrasplante. En nuestro trabajo obviamente la edad del receptor es la que tiene más peso aumentando exponencialmente a partir de los 60 años quintuplicando el riesgo -comparado con los menores de 40 años- a partir de esa edad (HR 5.507; 95% CI 4.524 -6.704  $p < 0.001$ ). La mortalidad asociada a la diabetes como causa de enfermedad renal duplica a la de los no diabéticos (HR 2.089; 95% CI 1.887-2.311). El sexo masculino del receptor es un factor de mortalidad (HR 1.229; CI 95% CI 1.135-1.332  $p < 0.001$ ). La última variable significativa del receptor es el tiempo en diálisis previo al trasplante (HR 1.0002; 95% CI 1.0002-1.0003  $p = 0.001$ ). Del donante únicamente la edad es la variable con impacto pronóstico en la supervivencia del paciente (HR 1.019; 95% CI 1.016-1.023  $p < 0.001$ ). El índice de concordancia del modelo (c-statistic) es de 0.72.

La ponderación de las variables hace que para la supervivencia del injerto censurada para muerte sea la edad del donante la que más relevancia tiene seguido del número de trasplante (retrasplante). Para la supervivencia del paciente, la variable con más peso en el modelo es lógicamente la edad del receptor junto con la enfermedad renal diabética como causa de entrada en tratamiento renal sustitutivo.

Como ejemplo de los resultados del modelo para la supervivencia del injerto, utilizando un donante tipo de 38 años y asistolia II, con un receptor que recibe un primer trasplante con un 80% de anticuerpos anti HLA la supervivencia del injerto (censurada para muerte) al 1º año es del 75%, al 5º año de 51% y al 10º año de 32%.

Para predecir la supervivencia del paciente utilizamos como ejemplo a un donante de 50 años y a un receptor hombre de 35 años, con enfermedad renal no diabética y 2 años en diálisis, la supervivencia al 1º año es del 93%, al 5º año del 82% y al 10º año de 64.7%.

### 8.3. COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

#### 8.3.1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En el momento actual existen una serie de retos para el paciente con enfermedad renal crónica (ERC) que puede provocar una dificultad en el acceso al trasplante, incluso unos peores resultados que en épocas pasadas. El envejecimiento de la población supone un receptor -y un donante- con mayor número de comorbilidades, lo que dificulta un adecuado “emparejamiento por longevidad” dado que pacientes

jóvenes pueden recibir donantes que, por edad, ofrecen una menor supervivencia obligando a sucesivos trasplantes.

La prevalencia de ERC - cualquiera de sus estadios- a nivel global en 2017 es de 697 millones de personas (65). En ese mismo año, 1.2 millones de personas murieron por causas relacionadas con la ERC. En el periodo 1990-2017 la prevalencia en todas las edades de ERC ha aumentado un 29.3% aunque estandarizado por edad el incremento fue del 1.2%. La prevalencia de diálisis y trasplante, estandarizada por edad, también ha aumentado en este periodo subiendo un 10.7% la diálisis y un 12.8% el trasplante renal.

En Andalucía, según datos del sistema de información de la coordinación de trasplantes de Andalucía (SICATA), en el año 2020 la incidencia de cualquier forma de tratamiento renal sustitutivo (TRS) fue de 139 pmp lo que supone un incremento de 24% desde el año 2010. El grupo de edad con mayor incidencia es el de los mayores de 75 años situándose en 470 pmp. En España, en ese mismo año, la incidencia de TRS es de 141 pmp lo que significa un 16% más que en el año 2010. Como es de esperar, la prevalencia también sigue una línea ascendente en los últimos años: en 2020 es de 1292 pmp siendo en el año 2010 de 1004 pmp lo que traduce un aumento de un 29% en casi 20 años.

En 2017 las causas de muerte de origen cardiovascular atribuidas a enfermedad renal crónica supusieron el 4.7% de toda la mortalidad mundial (66) siendo la ERC la duodécima causa de muerte (66). En España, según este mismo trabajo, la ERC sería la 8ª causa de mortalidad siendo la que, tras la enfermedad de Alzheimer, mayor crecimiento ha tenido el periodo 2006-2016, estimándose que en el 2100 sea la segunda causa de muerte. En el año 2017 la ERC provocó más muertes que la

infección por VIH o la tuberculosis. Según el trabajo de Foreman et al (66) se prevé que para 2040 la ERC sea la cuarta causa de muerte. Existen grandes diferencias entre países en la mortalidad por ERC, todo ello influenciado por causas sociodemográficas. Por ejemplo, es llamativo que en América Central la ERC sea la segunda causa de mortalidad. A nivel global, la tasa de mortalidad ajustada por edad (en la ERC) no está decayendo como sí lo hacen otras enfermedades de declaración obligatoria. Por otro lado, la ERC no solo es causante de un exceso de mortalidad sino que provoca un aumento de años de vida perdidos y de los años de vida ajustados por discapacidad (*DALYs*), en concreto 35 millones *DALYs* en 2016 (2).

### 8.3.2. VARIABLES DEL DONANTE CON IMPORTANCIA PRONÓSTICA EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Las variables del donante influyentes en la supervivencia del injerto en la mayoría de la literatura son: edad, causa de la muerte vascular, criterios de donante expandido, y función renal. En nuestro trabajo, ajustado por el resto de las variables de donante y receptor, por cada año de incremento de edad del donante existe un 2% más de riesgo de fallo del trasplante (supervivencia global).

La bibliografía consultada certifica que a mayor edad del donante peor supervivencia del injerto. Este hecho ha motivado lo que se conoce como políticas de asignación “*old for old*”, de esta manera en los países pertenecientes al grupo de EuroTransplant los donantes mayores de 65 años (68) son asignados exclusivamente a receptores de mayores de 65 años. Una de las ventajas del programa Eurotransplant es haber disminuido los tiempos de espera para los pacientes mayores. Esta asignación “*old for*

*old*” permite no descartar órganos marginales así como no causar un efecto negativo en receptores jóvenes al asignarles un donante marginal.

Existe un exceso de todas las causas de mortalidad cuando se implanta a un receptor joven un injerto de un donante añoso. Este hecho fue analizado por Ma et al (59) en un estudio de 3822 pacientes trasplantados entre 1977 y 2009 en Australia y Nueva Zelanda. El objetivo del estudio fue analizar el impacto en la supervivencia de un donante ECD (expandido) según la edad del receptor sea mayor o menor de 60 años. Un dato para destacar del estudio es que los receptores jóvenes de donantes expandidos (ECD) llevaban un tiempo en tratamiento renal sustitutivo significativamente mayor que los receptores jóvenes que recibían un donante estándar lo cual puede actuar como un factor de confusión. La hazard ratio ajustada para muerte con injerto funcional entre receptores jóvenes de donantes ECD fue de 1.72 (95% CI, 1.28 - 2.29;  $P < 0.001$ ). Entre los receptores mayores no hubo diferencias en la muerte con injerto funcional entre aquellos que recibieron un donante SCD o ECD (HR 1.30; 95% CI, 0.89 - 1.89;  $P = 0.17$ ); tampoco había diferencias en estos receptores en las causas de muerte vascular según la “calidad” del órgano, hecho que sí ocurría en los receptores jóvenes. Este trabajo pone de manifiesto el efecto perjudicial de la edad del donante en receptores jóvenes no existiendo esta influencia en los receptores mayores. Una de las conclusiones de este artículo es que está justificada la política de *“old for old”*. El exceso de mortalidad en los receptores jóvenes de donantes ECD podría deberse - señalan los autores- a un aumento de la mortalidad cardiovascular probablemente mediada por una peor función renal de este tipo de trasplantes.

Sin embargo, un estudio del registro de la asociación europea de trasplante y diálisis (ERA-EDTA) contradice de alguna manera el resultado anterior, afirmando que los receptores jóvenes de donantes añosos tenían una mejor supervivencia del injerto

que los receptores mayores trasplantados del mismo donante marginal (69). Para llegar a esta conclusión hicieron un estudio de parejas (1410 trasplantes provenientes de 705 donantes) en el que uno de los órganos de un mismo donante entre 55-70 años fue implantado uno a un grupo de receptores más jóvenes que el donante (media edad 41 -52 años), y el otro a receptores de edad similar al donante ( 60 años) . A los 10 años, los injertos funcionantes (sin censura para muerte) tenían una supervivencia en los receptores jóvenes de 5.4 meses mayor que el grupo “old for old” (95% [CI]: 0.18 to 0.72). El riesgo de fallo del injerto fue un 43% menor en los jóvenes. Al estudiar censurado para muerte las diferencias desaparecen entre receptores jóvenes y mayores, hecho que difiere de otras series y que los autores justifican por ser estudios antiguos, de la década de los 90, que no recogen los avances de los últimos 20 años en los cuidados del trasplante.

Siguiendo con esta controversia, el trabajo “*Should kidney allografts from old donors be allocated to old recipients*’ (70) resume un encuentro de un grupo de expertos del estudio colaborativo de trasplante (CTS). El punto de debate de dicho encuentro fue si se debe seguir de una manera estricta la política del *Eurotransplant Senior* donde los donantes mayores de 65 años son asignados a receptores mayores de 65 años o si algunos de estos donantes con determinadas características podrían emplearse un grupo de receptores más jóvenes.

Analizando los datos de los trasplantes realizados entre 2000 y 2017 los receptores entre 50 a 74 años trasplantados de donantes > 65 años tenían una supervivencia del injerto censurado para muerte similar en todos los subgrupos de edad del donante (log-rank P = 0.41). El único subgrupo que tuvo una peor supervivencia fue el de los receptores > 50 años trasplantados de donantes octogenarios. Los autores dividieron posteriormente a estos donantes según comorbilidades y causas de muerte

comprobando que aquellos entre 64 a 75 años que no morían de causa cardiovascular, no eran hipertensos o la función renal permanecía conservada - y se trasplantaron a receptores entre 55-64- proporcionaban una supervivencia del injerto censurada para muerte similar a donantes de 55 a 64 años trasplantados a receptores de ese mismo grupo de edad. Es preciso destacar que la mortalidad era similar en ambos grupos de receptores a pesar de la diferencia de edad del donante. Por tanto, seguir con una política rigurosa como el programa *Eurotransplant Senior* de donantes > 65 años para receptores > 65 años puede generar un efecto perverso, dado que la edad del donante no ha dejado de aumentar en los últimos años, el grupo de pacientes en lista de espera entre 18 y 64 años podría ver cómo se retrasa su acceso al trasplante: en definitiva un problema de equidad.

¿Hay un límite para la edad del donante? El registro catalán ha analizado el pronóstico de los injertos provenientes de donantes mayores de 80 años y si estos donantes extremos aportan un beneficio de supervivencia, respecto a permanecer en diálisis, en pacientes mayores de 60 años (71). Se estudió a 2585 pacientes mayores de 60 años que empezaron diálisis en el periodo 1990-2014. De todos los trasplantes, 1212 fueron de donantes mayores de 60 años y 128 mayores de 80 años. Aunque la supervivencia del injerto a los 5 años estaba claramente disminuida en aquellos que recibieron un riñón de un donante mayor de 80 años, no se encontró un mayor riesgo de muerte con injerto funcional entre los receptores de donantes de 60 a 79 años respecto a los mayores de 80 años. Cuando se comparó recibir un trasplante de donantes por encima de 60 años respecto a permanecer en diálisis, el beneficio de recibir un injerto de un donante entre 60-79 años fue significativo a los 12 meses del trasplante para todos los grupos de edad y comorbilidades (HR: 0.50 95%CI, 0.44-0.58; P = 0.023). Para los receptores de donantes mayores de 80 años la reducción de mortalidad -respecto a diálisis- fue de un 85% (HR = 0.54; 95% CI, 0.38-0.77; P = 0.001).

### 8.3.2.1. Riesgo de rechazo según la edad de donante y receptor.

Uno de los aspectos a destacar de esta política *old for old* es el efecto inmunológico de la edad tanto en el donante como en el receptor y sus consecuencias sobre el trasplante. Es sabido que la edad provoca una alteración en el funcionamiento del sistema inmune, este fenómeno conocido como inmunosenescencia (IS) se caracteriza básicamente por una disminución de las células T naive, aumento de las T memoria, y una disminución de la producción de anticuerpos. La IS provoca en el anciano un aumento de la susceptibilidad a infecciones y una disminución de la eficacia de las vacunas (72).

Clásicamente se ha descrito una menor frecuencia de rechazo en los receptores mayores (73). Detrás de este fenómeno está la IS definida como los cambios biológicos y funcionales en las células durante el envejecimiento. La diálisis acelera la senescencia (74). Aunque el fenómeno no está bien caracterizado se cree que la inflamación crónica, el estrés oxidativo y cambios epigenéticos están detrás de estas modificaciones. ¿Qué cambios inmunológicos provoca la IS?, entre otras: alteraciones en el receptor de los linfocitos, disminución de la proliferación de linfocitos B y disminución de producción de anticuerpos; además de alteraciones entre la interacción entre linfocitos T y B. Este fenómeno es el causante de que las infecciones sean la principal causa de muerte en los receptores mayores. Sin embargo, los donantes de edad avanzada son inmunogénicos. Reutzell-SelKe et al (75) analizaron el riesgo de rechazo en una cohorte de trasplantes. En el análisis multivariable la edad del donante mayor de 50 años, del receptor por debajo de los 50 años y la incompatibilidad HLA-DR son los factores independientemente asociados a rechazo. En el trasplante de un donante marginal hay una mayor frecuencia de necrosis tubular y función renal retrasada. Esta alteración tubular provoca una mayor expresión de moléculas HLA y por tanto un

riesgo de rechazo incrementado. Con el envejecimiento, la capacidad de adaptación al daño por isquemia-reperfusión (IRI) (causante de la necrosis tubular) disminuye, y este hecho es el que provoca que un donante anciano pueda ser inmunogénico y aumentar el riesgo de rechazo (76).

En las grandes series de pacientes, la IS como factor clave en el menor rechazo en el receptor anciano queda refrendada como factor decisivo. Por ejemplo, Tullius et al (73) realizaron un estudio con el registro de la UNOS con 108 000 pacientes trasplantados entre 1995 y 2008 en EE UU donde afirma que a medida que avanza la edad del receptor disminuye la frecuencia de rechazo, ocurriendo el fenómeno contrario cuando aumenta la edad del donante. Destaca que cuando se analiza la supervivencia del injerto censurada para muerte (DCGS) existe una correlación positiva entre la edad del receptor y la supervivencia del injerto. En el análisis multivariable, después de censurar para muerte con injerto funcionante, había un riesgo incrementado de rechazo con el peso y etnia del receptor, incompatibilidades HLA, edad del donante y tiempo de isquemia fría; el riesgo disminuye para los diabéticos. La relación entre edad y rechazo es inversamente proporcional en el análisis tanto para donante como para receptor. El estudio censurado para muerte con injerto funcionante puede introducir un sesgo ya que si el paciente fallece con un injerto ya disfuncionante puede dar una falsa imagen de buenos resultados en los receptores mayores. Para evitar este sesgo se estudió el filtrado glomerular de estos receptores mayores (seis meses antes de la muerte) y se comprobó que era mayor en los receptores mayores que en los jóvenes. Aunque a medida que aumenta la edad del donante las tasas de rechazo aumentan ligeramente (24.5% en el grupo de donantes de 60-69 vs 18,2 % en el grupo de 18-29) la combinación donante añoso con un receptor añoso hace que disminuya el riesgo, es decir: se “compensa” el efecto de la edad del donante. Dos conclusiones principales se pueden extraer de este estudio: la DCGS aumenta con la

edad del receptor y que la combinación de edad avanzada del donante y del receptor tiene unas bajas tasas de rechazo y un menor riesgo de fallo del injerto. Detrás de estos hallazgos está la IS. En concreto, este grupo confirmó una menor respuesta de los linfocitos T CD4 efectores, conservando los linfocitos CD4 reguladores, así como una menor producción de interferón por parte de células dendríticas, predisponiendo a infecciones virales, pero pudiendo reducir la posibilidad de rechazo.

Pratschke et al (77) analizaron el estado inmunológico de pacientes trasplantados en el programa *Eurotransplant Senior* (donante mayor de 65 años para receptor mayor de 65 años) comparándolo con un grupo de donante joven (< 65) y receptor joven (< 65). En el estudio de subpoblaciones linfocitarias los pacientes mayores tenían una disminución antes del trasplante, al 7º día y a los 6 meses de las células T naive respecto al grupo de menos de 65 años. El número de linfocitos B también disminuyó. El conteo de linfocitos T CD8 citotóxicos estaba aumentado al 7º día, pero al 6º mes ya no había diferencias con el grupo control; por contra los T-CD4 helper estaban disminuidos. La alorreactividad de las células T medida por ELISPOT, aunque mayor en el grupo de ancianos, no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, esta mayor respuesta inmunogénica no se vio reflejada ni en la tasa de rechazo ni en los resultados del trasplante al 6º mes. Los autores postulan que a pesar del aumento de linfocitos T estos deben ser disfuncionantes respecto a los pacientes jóvenes.

Dentro del *Eurotransplant Senior Program* (ESP) no se exige un grado mínimo de compatibilidad HLA. La influencia del grado de compatibilidad de HLA-DR en receptores del programa ESP fue analizado por Halleck y cols (78) pertenecientes al mismo grupo que el trabajo previo. La cohorte de estudio fue de 244 trasplantados ancianos -dentro del ESP- de un total de 972 trasplantados entre 2004 y 2014. Como era de esperar, la supervivencia de injerto y paciente fue menor en el grupo de ESP;

significativamente la tasa de rechazo por linfocito T fue mayor en este grupo que en los jóvenes (39 versus 27%,  $P < 0.001$ ). Por contra, la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos no fue diferente en ambos grupos (5 vs 9% a los 7 años  $P = 0.221$ ) a pesar de la mayor tasa de anticuerpos específicos contra el donante en el grupo ESP (33% versus 25% a los 7 años,  $P = 0.034$ ). La mayoría de los episodios de rechazo en el grupo de pacientes por encima de los 65 años ocurrieron entre el primer y sexto mes postrasplante, no existiendo diferencias después de este periodo lo que es coherente con los datos de respuesta inmunológica precoz de estos pacientes comunicada por este mismo grupo. La incompatibilidad en HLA-DR, ( $P < 0.001$ ), la edad del donante ( $P = 0.044$ ) y la función retrasada del injerto ( $P < 0.001$ ) son los factores de riesgo que predicen rechazo por linfocito T según el estudio multivariable. Como es conocido, la edad avanzada del receptor fue un factor protector ( $P = 0.002$ ). Los pacientes que no tenían incompatibilidades en HLA-DR experimentaron una menor tasa de rechazo. Por tanto, también en el anciano, la compatibilidad HLA-DR debería ser tenida en cuenta dado sus efectos positivos en las tasas de rechazo y en la supervivencia. En nuestro sistema de asignación, que es una variación del británico, la compatibilidad en DR supone una puntuación añadida independientemente de la edad.

### 8.3.2.2. ¿Quién puede tolerar un donante marginal?

Por otro lado, cabe preguntarse qué tipo de pacientes -independientemente de la edad- pueden tolerar un donante marginal. Desde principios de la década de 2000, tras la publicación de distintos trabajos sobre donantes marginales, se asume que el trasplante de estos es beneficioso respecto a permanecer en diálisis. La ventaja del trasplante sobre la diálisis, asumida desde sus inicios al menos en calidad de vida,

fue certificada por el trabajo seminal de Wolfe en 1999 (44). Si bien la mortalidad en las dos primeras semanas del trasplante era 2.8 veces mayor, ésta era inferior a los 18 meses respecto a los que permanecían en diálisis. Establecida la ventaja del trasplante queda por saber si esta técnica es beneficiosa para todos los grupos de edad del donante. De igual manera, Ojo et al (79) publicó en la década de 2000 un análisis en el que se compara el permanecer en diálisis, el trasplante con un donante marginal y el trasplante con un donante “ideal”. La definición de donante marginal en este trabajo dista de la habitual de ECD ya que se consideraba “marginal” a los órganos que provenían de un donante mayor de 55 años, donantes en muerte circulatoria y tiempo de isquemia fría mayor de 36 horas. La tasa anual de muerte (ajustada para edad, sexo y causa de muerte) fue de 6,3% para el grupo de lista de espera (WLD), 4,7% para el grupo de donante marginal (MKD) y 3,3% para el grupo de donante ideal (IKD). El tiempo estimado de vida fue de 15.3, 20.4 y 28.7 años respectivamente. El trasplante de MKD proporcionaba cinco años más de supervivencia respecto a permanecer en lista de espera. Los autores señalan que una de las desventajas de este estudio es que no compara el trasplante de un MKD con el paciente en lista de espera que rechaza ese tipo de donante y permanece en la misma en espera de un donante mejor. Esta cuestión ya ha sido estudiada recientemente en el trabajo de Massie (80) donde se constata que el trasplante de donante marginal (definido como un KDPI > 85%) sigue teniendo ventajas respecto al paciente que lo rechaza y posteriormente se trasplanta de un donante mejor o ideal.

En el año 2007 un trabajo del registro francés de trasplantes con 30 000 pacientes también afirmaba que el trasplante con un donante con criterios expandidos suponía una ventaja en esperanza de vida respecto a los que se quedaban en diálisis (81). El riesgo fue 2.31 veces mayor en los pacientes que no se trasplantaron respecto a los que recibían un injerto de donante ECD y 3.78 veces mayor respecto a los que recibían un donante ideal.

Intentando responder a esta pregunta, Bae et al (82) diseñaron una herramienta ideada para estimar la supervivencia a los 5 años del trasplante en función de la “calidad” del donante y receptor. Esta calidad fue estudiada mediante KDPI y EPTS. Se estudió la reducción absoluta de mortalidad comparada con permanecer en diálisis. El modelo se aplicó a 120 818 trasplantes de donante cadáver y a 376 272 pacientes en lista de espera. Probablemente los pacientes jóvenes y los pacientes no diabéticos no vean incrementada su supervivencia con un donante expandido. En cambio, los receptores con muchas comorbilidades - a pesar de un incremento de mortalidad inicial con el trasplante- la mejora de supervivencia sí puede justificar el trasplante con donante de “baja calidad”. En este trabajo lo que se comprueba es cómo las características del receptor pueden “moldear” la calidad del donante. De hecho, se ve reflejado en los resultados que los pacientes con menor EPTS (más sanos) ven menos influenciada su supervivencia por la calidad del donante: para EPTS de 20% la supervivencia del paciente a los 5 años es de 93.9% para un KDPI de 20% (donante óptimo) y de 89.1% para un KDPI de 80 % (donante marginal). En la situación contraria, esto es para un receptor con peores condiciones de salud (EPTS 80%), la influencia de la calidad del donante es más acusada: supervivencia a los 5 años del 78% con un donante óptimo (KDPI 20%) y del 70.4% con un donante marginal (KDPI 80%). De hecho, puede concluirse que el incremento de supervivencia (comparado con diálisis) es muy escaso para receptores óptimos (EPTS 1%) con donantes muy expandidos (KDPI 80%) con una reducción de mortalidad de sólo el 2.1%. Por contra, un paciente con EPTS de 96% que reciba un trasplante de un donante óptimo (KDPI 1%) su reducción de mortalidad es del 32.2%. El beneficio de supervivencia es mayor a mayor EPTS incluso recibiendo donantes con KDPI elevados.

Collen et al (83) compararon la supervivencia en receptores mayores de 60 años que recibían un riñón marginal con KDPI > 85% respecto a los pacientes que se quedaban

en lista de espera, incluidos aquellos que posteriormente se trasplantaron de un donante con KDPI entre 0 y 85%. Analizaron por separado aquellos que se hicieron un trasplante anticipado a la diálisis respecto a los que se trasplantaron habiendo iniciado diálisis. Se hizo una comparativa retrospectiva de 369 103 candidatos a trasplante y 95 814 trasplantados entre 2003 y 2012, de los que 536 pacientes se realizaron un trasplante anticipado de un donante con un KDPI >85%. A pesar de que en el primer año aquellos que recibieron un trasplante no anticipado de un donante con KDPI > 85% tenían un exceso de mortalidad respecto a los que permanecían en diálisis (HR, 1.15; 95% CI, 1.03-1.27), a los dos años tanto el grupo de anticipado como el que no tenían una menor mortalidad que el grupo de diálisis (anticipado HR, 0.50; 95% CI, 0.38-0.66; no anticipado HR, 0.64; 95% CI, 0.58-0.70, respectivamente). Los autores concluyen que a pesar del aumento de mortalidad inicial en el grupo en el que el trasplante no era su primera terapia posteriormente ésta disminuye en el 2º año teniendo el trasplante renal un efecto protector.

Esta comparación de trasplante anticipado de injertos expandidos (KDPI > 85%) con pacientes que permanecen en lista de espera y posteriormente se trasplantan de un donante de mayor calidad ha sido realizada por otros autores. Chopra y col (84) con datos del OPTN compararon el trasplante anticipado, en receptores mayores de 60 años, de donante marginal (KDPI >85%), respecto al trasplante con KDPI entre 35-84% (donante estándar) según lleve de 1 a 4 años o de 4 a 8 años en diálisis en el periodo 2011-2015. El trasplante anticipado de un donante con KDPI > 85% no tenía influencia en la supervivencia del injerto si lo comparamos con aquellos que recibían un KDPI menor y llevaban entre 1-4 años en diálisis. Al analizar la mortalidad, el trasplante anticipado de un donante marginal tenía un efecto beneficioso respecto a aquellos que permanecían en diálisis entre 4 y 8 años y se trasplantaron con un riñón de mejor calidad (HR 0.74, 95% CI:0.56-0.98, P = 0.037). De nuevo se muestra el efecto beneficioso de acortar la estancia en diálisis con riñón marginal.

La combinación de edad entre donante y receptor, y su influencia en la supervivencia injerto censurada para muerte (DCGS) y del paciente a 5 años también fue analizada en un trabajo unicéntrico brasileño con 5359 primeros trasplantes entre 2002 y 2017 (85). Lógicamente, la edad del donante determina una peor supervivencia del injerto; sin embargo cuando se compara la DCSGS entre receptores jóvenes (18-59 años) y mayores (> 60 años) -cuando el donante era mayor de 60 años- no existen diferencias (76.6% vs 78.2 %  $p=0,80$ ). Por tanto, la edad del receptor no ejerce un factor modificador cuando el donante es marginal; sí lo ejerce en grupos de edad del donante menos avanzadas ya que a menor edad del receptor menor supervivencia del injerto. Al contrario que en el trabajo de Halleck (78) la incompatibilidad en HLA A,B y DR confería un riesgo de supervivencia en las parejas de donante joven-receptor joven, no teniendo influencia en los donante-receptor mayores.

No todos los estudios son tan optimistas respecto a las ventajas que ofrece el trasplante en población mayor. En un artículo publicado en *Journal of the American Society of Nephrology* en 2016 con datos procedentes del Eutrotransplant senior se llegaba a la conclusión que el trasplante -procedente de donantes por encima de 65 años- no ofrecía ventajas de supervivencia en este tipo de población (86). La cohorte estudiada fue de 3597 trasplantes realizados entre 2002 y 2012 con datos del *Dutch Organ Transplantation Registry*. Los donantes eran tanto de muerte encefálica como de muerte circulatoria y los autores testaban la hipótesis de si el trasplante en ancianos (> 65 años) tenía los mismo resultados independientemente de si el donante era en muerte encefálica (DBD) o circulatoria (DCD), comparando posteriormente con la mortalidad de los pacientes en diálisis y con los resultados de los trasplantes en jóvenes (< 65 años) provenientes de donantes jóvenes. El primer dato relevante es la tasa de no función primaria (PNF) del injerto: como era de esperar la mayor tasa (12.4%) provenía de donantes mayores DCD; sin embargo, la menor tasa de

PNF provenía de donantes mayores en DBD. Como también era de esperar, en los donantes DCD había una mayor prevalencia de función retrasada del injerto (74.1%). También es destacable que la mayor proporción de rechazo se daba en el grupo de receptor anciano con donante anciano DCD (23.9%); la menor proporción se daba en el grupo de receptor anciano con donante joven en DBD.

En cuanto a la supervivencia del injerto, sólo un 39.7% de los receptores mayores con donantes mayores DCD tenían un injerto funcionando a los 5 años comparado con un 52.7% en los ancianos con injertos de ancianos en DBD. De igual manera, la supervivencia del paciente era menor a los 5 años en el grupo receptor anciano/donante anciano DCD (50.9%) comparado con donante anciano DBD (55%), donante joven DCD (68.8%) o donante joven DBD (68.7%). Tal vez, lo más significativo del estudio es que el paciente anciano que permanecía en diálisis en lugar de ser trasplantado con un injerto procedente del programa Eurotransplant la mortalidad con ambas técnicas no difería (61.3% a 5 años). Por contra, si los pacientes mayores seguían en diálisis en lugar de ser trasplantados con un riñón de un donante no procedente del Eurotransplant la mortalidad era mayor (63%). Uno de los condicionantes de los donantes DCD del programa ESP es que tenían una isquemia fría similar a los injertos de Eurotransplant “regular”. Este dato unido a la ausencia de un emparejamiento por compatibilidad HLA justificaría la mayor tasa de rechazo y de no función primaria. Los autores no abogan por “suprimir” el programa *Eurotransplant Senior* sino por disminuir la isquemia fría, utilizar máquinas de perfusión para estos pacientes incluso por una evaluación histológica previa de estos donantes, así como reintroducir la compatibilidad HLA como un criterio de asignación lo que podría disminuir la tasa de rechazo.

### 8.3.2.3. Donación en muerte circulatoria: comparación con la muerte encefálica

La donación en muerte circulatoria (DCD) se asocia a una peor supervivencia del injerto en esta investigación; en concreto la DCD no controlada (tipo II) como la controlada (tipo III) aumentan en un 50% el riesgo de pérdida del injerto (HR 1.576; 95% CI 1.213-2.047  $p < 0.001$ ; HR 1.567; 95% CI 1.355-1.812  $p < 0.01$ ) respectivamente respecto a la muerte encefálica (DBD).

Las causas de muertes en los donantes pueden ser la muerte encefálica (DBD, cese irreversible de todas las funciones tronco-encefálicas) o muerte circulatoria (DCD, cese de la actividad cardíaca). La donación en muerte circulatoria DCD puede ser de cuatro tipos (87):

**Tipo I:** fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de muerte circulatoria conocido.

**Tipo II:** fallecido en el hospital tras maniobras de reanimación no exitosas.

**Tipo III:** muerte tras retirada de ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible.

**Tipo IV:** fallecido durante el periodo de mantenimiento del donante en muerte cerebral, en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción.

En la donación DCD se produce un mayor daño por isquemia-reperfusión (IRI) ya que hay un mayor periodo de isquemia caliente. La isquemia provoca una disminución intracelular de ATP, desestabilización de las membranas de los lisosomas -que contribuyen a la ruptura de la pared celular- y acúmulo intracelular de calcio. Este acúmulo activa a unas proteasas denominadas calpinas que permanecen inactivas

hasta la reperfusión y que, cuando ésta se produce, causan una alteración del citoesqueleto y muerte celular. Otro aspecto clave de este proceso es la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) durante la hipoxia aumentando su concentración tras la reperfusión. Este aumento de ROS también lleva a un daño de la membrana celular.

Las consecuencias del proceso de IRI es la activación de distintos procesos de muerte celular como la necrosis, apoptosis y muerte celular programada. La necrosis activa al sistema inmune que atrae células inflamatorias y produce liberación de citoquinas (88). Un aspecto clave de la IRI es el daño endotelial. Esta disfunción endotelial conlleva un aumento de la permeabilidad vascular, de la producción de complemento -que a su vez estimula el reclutamiento de neutrófilos y monocitos-, lesionando la célula endotelial a través de la formación del complejo ataque membrana. En la IRI hay un aumento de moléculas de adhesión como la e-selectina que favorece la unión de los leucocitos al endotelio y su posterior transmigración al intersticio donde libera ROS y elastasas causando edema y muerte celular. No solo los neutrófilos son células implicadas en el proceso de IRI, también las natural killers a través de sus perforinas lesionan la membrana celular. De igual manera, las células dendríticas activadas por DAMPS y PAMPS son la unión entre la inmunidad innata y adaptativa por su rol en la presentación de antígenos.

La donación en asistolia ha experimentado un gran avance en los últimos años alcanzando tasas de entre 7-9 donantes pmp en Reino Unido o de 2.1-3.8 en países como España. Una vez superados ciertos prejuicios sobre el peor resultado de este tipo de donación, la mejora del cuidado de los donantes, con el uso de la perfusión hipo o normo térmica, ha permitido unos resultados óptimos y la expansión de este tipo de donación especialmente la controlada o tipo III. En una revisión realizada en Reino

Unido sobre la donación en asistolia controlada (tipo III) compararon la supervivencia del injerto y del paciente en 1827 injertos provenientes de DCD y 4663 receptores de injertos DBD (89). El periodo de estudio fue del año 2005-2010 con una media de seguimiento de 3.6 años. La edad del donante fue similar en ambos grupos (49 años) aunque la edad del receptor fue mayor en los que recibían un riñón de un donante DCD (53 vs 48 años  $P < 0.0001$ ). Los receptores de donante DCD también tenían una peor compatibilidad HLA. A pesar de esto, no había diferencias en la supervivencia del paciente entre ambos grupos (91.4 vs 92.2% HR 0.98, IC 95% 0.75-1.30,  $P: 0.93$ ). En la supervivencia del injerto censurada para muerte tampoco se detectaron diferencias a los 3 años (88.2 vs 90.0% HR 1.18 95% CI 0.95-1.47,  $P=0.13$ ).

En este estudio no se observó una mayor tendencia a la no función primaria en el grupo de DCD. Ni siquiera la función renal era menor en los DCD vs los DBD a los 5 años:  $49.6 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$  vs.  $48.1 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2 - 0.02$ , 95% CI - 1.1 to 1.2 ml/min por  $1.73 \text{ m}^2$   $P=0.97$ . Una de las conclusiones de este análisis es que la edad del donante es la variable con mayor impacto en el pronóstico independientemente si el injerto procede de un donante DCD o DBD. No hubo un riesgo adicional de fallo del injerto en receptores de riñones proveniente de donantes añosos DCD comparado con donantes añosos DBD (interaction  $P$ -value 0.30).

Un estudio del registro americano ofrecía resultados similares cuando se comparaban DCD III y DBD ajustado para la edad del donante (90). El riesgo de fallo del injerto, censurado y sin censura para muerte, era equivalente entre receptores de un donante DBD con criterios estándar (SCD) y de un donante DCD menor de 50 años (79.9% and 81.6%,  $p=0.32$ ). Los receptores de un donante mayor de 50 años en asistolia y de un donante con criterios expandidos (DBD-ECD), tenían el mismo riesgo de pérdida del injerto censurada para muerte.

Otros trabajos estudian el impacto de la isquemia fría- y caliente- en la función retrasada y en la vida del injerto (90). En concreto, un estudio norteamericano analizó una cohorte de donantes DCD (n=16 027) no existiendo diferencias -comparado con DBD- en el riesgo ajustado por edad en todas las causas de pérdida del injerto, supervivencia del injerto censurada para muerte o muerte con injerto funcionando siempre que el tiempo de isquemia caliente ( tiempo sin perfusión del órgano tras la parada circulatoria) fuera inferior a 48 minutos; si se supera este tiempo de isquemia (solo en aquellos en los que la isquemia fría también era mayor a 12 horas) se aumentaban las causas totales de pérdida del injerto pero no aquellas censuradas para muerte. Un aspecto a tener en cuenta según este estudio es que las tasas de descarte de los riñones de donantes DCD son superiores a los DBD especialmente cuando aumenta el tiempo de isquemia caliente, no se emplea máquina de perfusión o se procede a biopsia pre implante, existiendo un amplio margen de mejora en este aspecto que podría incrementar la oferta de órganos.

En una revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo por Gavriilidis et al (91) no encontró diferencias ni en la supervivencia del injerto, ni en la del paciente, a 1, 3, 5 y 10 años. Únicamente la supervivencia del paciente a 10 años mostró una moderada heterogeneidad (33%), y cuando fue evaluada por el *RE model* la diferencia no fue estadísticamente significativa. Cuando se empleó el *FE model* sí demostró una mejor supervivencia del paciente a los 10 años para los trasplantes de DBD. El pequeño tamaño muestral para analizar la supervivencia del paciente a los 10 años pudo afectar a este resultado.

Hemos analizado hasta ahora los resultados de la donación tras muerte circulatoria controlada (asistolia III) en los que no hay diferencias con donantes DBD en la mayoría de los trabajos; sin embargo: ¿es diferente en la donación tras muerte circulatoria no

controlada (uDCD, asistolia II). Sánchez Fructuoso et al (92) analizaron una cohorte de trasplantes realizados en su centro (Hospital San. Carlos. Madrid) desde 1996 hasta diciembre de 2015 siendo seguidos hasta 2018. La población total analizada fue de 1387 trasplantes renales en adultos: 774 por asistolia no controlada (uDCD) y 613 en muerte encefálica. De los donantes DBD, 366 fueron con criterios estándar (SCD) y 247 marginales o expandidos (ECD). Como era esperable, hay una mayor tasa de no función primaria del injerto entre la los uDCD. Los donantes SCD-DBD tenían una mejor función renal a 5 y 10 años comparado con los otros dos grupos (uDCD y ECD); pero al comparar uDCD con ECD-DBD la función renal era mejor en los riñones provenientes de asistolia ( $P = .021$ ). En cuanto a la supervivencia del injerto ocurre algo parecido, tiene peor supervivencia los donantes uDCD cuando se comparan con SCD-DBD ( $P = .004$ ) pero mejor que los trasplantes de donantes ECD-DBD. El grupo de mejor supervivencia es el de los donantes SCD-DBD. Es reseñable que al excluir los casos de no función primaria, la supervivencia del injerto era comparable entre uDCD y SCD-DBD; la ventaja de la asistolia no controlada sobre los donantes ECD-DBD se mantenía en este mismo análisis de exclusión de los casos de no función inicial. En un subanálisis de supervivencia del injerto para receptores mayores de 60 años la uDCD no tenía una mayor supervivencia que los donantes DBD- ECD ( $P = .047$ ). Es interesante remarcar que la histología inicial no se correlaciona con la viabilidad del injerto.

Un estudio similar realizado en Nantes, Francia, vuelve a comparar los resultados de los donantes uDCD ( $n=50$ ) con los DBD tanto SCD ( $n=102$ ) como ECD ( $n=57$ ) (89). Al contrario que el estudio anterior no hubo diferencias entre uDCD y ECD ( $P = 0.884$ ). Sí tenían mejores resultados los donantes SCD respecto a los otros dos grupos (uDCD  $P=0.020$ , ECD  $P= 0.016$ ). El grupo de uDCD ( $n=19$ ) en el que se usó perfusión regional normo térmica como mantenimiento tuvo unos mejores

resultados de supervivencia a los dos años que el grupo de uDCD en el que se optó por el mantenimiento con soluciones coloides en frío (“cold storage”) (n=31).

Profundizando en este aspecto del mantenimiento del uDCD, el grupo del Hospital 12 de octubre de Madrid publicó recientemente su experiencia con 237 uDCD mantenidos con nECMO (membrana extracorpórea de perfusión normo-térmica) con donantes DBD (93). Este grupo de 237 uDCD fue comparado con otra cohorte de 237 pacientes que recibieron su primer trasplante de un donante DBD-SCD. No hubo diferencias en la supervivencia del injerto censurada para muerte entre los uDCD y DBD: a los 5 años las tasas de supervivencia eran de 86.6% vs 88.9%; a los 10 años de: 82.1% vs 80.4%; log-rank test  $P = .623$ . Tampoco hubo diferencias en la supervivencia del paciente: (93.1% vs 95.8%) a los 5 años ni a los 10 años (86.2% vs 87.6%; log-rank test  $P = .454$ ). El análisis de la función renal tampoco encontró diferencias salvo un peor filtrado en los 3 primeros meses para el grupo de uDCD.

Podemos concluir por tanto que la asistolia no controlada tiene unos resultados por lo general superiores a los donantes con criterios expandidos e inferiores a los donantes óptimos, aunque esto último, como señala el anterior trabajo, puede verse alterado por el tipo de mantenimiento (NECMO vs “cold storage”) empleado. Puede afirmarse que es una alternativa válida y preferible a la diálisis ya que su supervivencia se ve incrementada (94).

### 8.3.3. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR CON IMPLICACIÓN PRONÓSTICA EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE

En una revisión sistemática publicada por Foroutan (95) de 35 estudios se establece qué características del receptor, donante- y relación entre ambos- se asocia a pérdida del injerto en el primer año. Entre dichas variables se encuentran: la edad del donante, donante con criterios expandidos, número de incompatibilidades HLA, edad del receptor y función renal retrasada. A destacar que la isquemia fría no predecía la supervivencia al año.

En el trabajo de Wu et al (96) en una cohorte prospectiva de 2000 pacientes trasplantados (donante vivo y cadáver), procedente de todos los centros trasplantadores de Reino Unido, se estudiaron las comorbilidades del receptor que predecían el fallo del injerto, riesgo de muerte o supervivencia del trasplante (índice compuesto de fallo del injerto o muerte). Entre las variables que predecían el fallo del injerto estaba la obesidad y la enfermedad vascular periférica. La insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y la enfermedad hepática crónica se asociaron a mortalidad a los dos años. Hay que destacar que los pacientes con enfermedad hepática murieron el 100% en el primer año, lo que habla probablemente de una mala indicación del trasplante. En los trasplantes de vivo sólo pudo estudiarse la supervivencia del trasplante ya que no hubo fallos del injerto. En el análisis multivariante el índice de Charlson no predecía supervivencia del injerto hecho que es coherente con otros trabajos (97,98). La diabetes y la insuficiencia cardíaca (IC) fueron las variables con capacidad de predicción de supervivencia del trasplante. Es reseñable que a pesar del aumento de mortalidad, los pacientes con enfermedad vascular periférica se siguen beneficiando del trasplante comparado con diálisis por tanto no debe excluirse a estos pacientes sólo por este motivo. Si bien la IC es un

factor predictivo de mortalidad tanto en trasplante de vivo como en cadáver no lo es la enfermedad coronaria. En nuestro estudio, en el multivariante inicial, la enfermedad vascular periférica se asocia con mortalidad (HR 1.41; HR 1.213-1.645  $p < 0.001$ ) en la cohorte de ensayo aunque pierde significación en la cohorte de validación por lo que no se utiliza en el modelo.

Dusseux et al (99) elaboraron una herramienta de toma de decisiones para el paciente renal crónico, por encima de 70 años, que inician diálisis con objeto de establecer qué pacientes se benefician de un futuro trasplante. Surge de la necesidad de que un muy escaso número de pacientes por encima de 70 años sean estudiados para el trasplante. Encontraron 14 variables del paciente en diálisis relacionada con la supervivencia, estas eran: sexo masculino, edad por encima de 75 años, bajo índice de masa corporal, diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica estadios III-IV, arritmia, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad respiratoria, neoplasia activa, alteraciones del comportamiento, dependencia para los transportes y el uso de un catéter temporal.

Si estudiamos de manera diferenciada los receptores por encima de 70 años -según el estudio publicado por Heldal (98) en *Nephrol Dial Transplant* en 2011- es la edad (HR 1.09 por año, 95% (CI) (1.01-1.18), el tiempo de espera en diálisis (HR 1.29 por año 95% CI (1.06-1.59), y la presencia de diabetes antes del trasplante (HR 1.78 95% CI (1.00-3.16) los factores asociados a mortalidad del paciente, hallazgos muy similares a nuestro trabajo. En cuanto a la supervivencia del injerto, los pacientes con diabetes pretrasplante tenían una supervivencia estimada a los 5 años del 50% comparado con un 66% para los que no la tenían (log rank  $P < 0.012$ ). Respecto a la supervivencia del injerto censurada para muerte, la edad del receptor (HR 1.29, 95% CI 1.09-1.52,  $P = 0.002$ ), donante por encima de los 60 años (HR 2.65, 95% CI

1.01–6.96, P 1/4 0.047), sexo femenino (HR 0.29; 95% CI 0.11–0.77, P 1/4 0.013) y la función renal retrasada del injerto (HR 5.86, 95% CI 2.03–16.94, P 1/4 0.001) son las variables predictoras. Curiosamente, en este trabajo la comorbilidad medida por el índice de Charlson no tuvo influencia en la supervivencia del paciente al igual que en nuestro trabajo.

Estudiando las comorbilidades pre-trasplante y los índices que las miden, un estudio con datos del registro canadiense de trasplante comparó varios de ellos (100). En concreto comparó el *Charlson Comorbidity Index* (CCI, probablemente el más utilizado en la enfermedad renal crónica terminal), el *Index of Coexistent Diseases*, Davis y el índice Khan. Todos ellos bien validados en cohortes de pacientes con ERCT. Para comparar cada modelo se empleó el LRS (*likelihood ratio statistic*) que confronta el modelo a estudiar con uno basal que contiene edad, sexo, raza y el periodo estudiado. Un total de 6324 pacientes fueron estudiados. Un 71 % de los pacientes se trasplantaron sin comorbilidades. La diabetes y la insuficiencia cardíaca fueron las comorbilidades más frecuentes. El CCI fue el índice con mejor capacidad de predicción de supervivencia del paciente.

¿Influye de igual manera las comorbilidades en el paciente anciano? Un análisis de la universidad de Pennsylvania con 1102 pacientes de los que un 25% (266) eran mayores de 60 años, la comorbilidad fue un predictor de mortalidad en este grupo (hazard ratio (HR) 5 1.17, 95% CI (CI) 5 1.03–1.34, P 5.02) (101). Sin embargo, las comorbilidades no tienen significación en este grupo de receptores cuando se trasplantan de donante vivo. El tipo y edad del donante, así como la isquemia fría no alcanzaron la significación estadística.

A lo largo de los años se han elaborado otros índices para pacientes con enfermedad renal terminal que permitan estratificar el riesgo de muerte tras el trasplante.

La universidad de Viena elaboró un índice (102) con capacidad de predicción de mortalidad precoz (antes de los dos años) con objeto de dilucidar si el trasplante es una mejor terapia que permanecer en diálisis. Se puso el límite de dos años porque es el tiempo mínimo de supervivencia que las guías europeas recomiendan para incluir a los pacientes en lista de espera de trasplante. El índice se componía de nueve variables: calcemia (divida en dos valores según las cifras) (1 punto), donante de vivo (1 punto), hemodiálisis (1 punto), enfermedad arterial periférica (2 puntos), edad receptor > 60 años (2 puntos), historia de tabaquismo (2 puntos), albúmina < 40 g/Lm (2 puntos), anticoagulación oral (3 puntos). El índice se estudió en una cohorte de desarrollo de 392 pacientes y se validó en una cohorte control de 157 pacientes. No hubo muertes a dos años en los pacientes con menos de 3 puntos, por un 9-11% en los pacientes de 3 a 8.5 puntos, y hasta un 50-54% en los pacientes con más de 9 puntos. El índice tenía una mejor capacidad de predicción de eventos mortales que el CCI según las curvas ROC (087 vs. CCI: 072, P = 00012).

En los pacientes mayores y con comorbilidades el trasplante sigue teniendo un efecto beneficioso. Fragale et al (103) estudiaron el impacto del trasplante sobre la supervivencia en pacientes mayores de 60 años comparado con permanecer en lista de espera. Para ello analizaron a los pacientes incluidos en lista de espera desde enero de 2006 a diciembre de 2016. En total 1036 pacientes mayores de 60 años fueron incluidos en lista de espera (WLD) de los que 371 (36%) se trasplantaron. En el diseño del estudio, y con la intención de controlar factores de confusión, idearon un modelo de *propensity score matching* en una ratio 1:1. Se comparan dos cohortes de 351 pacientes en WLD con otra cohorte que se trasplantó. La supervivencia en los pacientes trasplantados a 1,3 y 5 años fue de 87%, 80% y 72% vs 87%, 55% y 30% para los pacientes en WLD. Al analizar la supervivencia del paciente, estratificando por comorbilidades, aquellos con un índice de Charlson por encima de 3 tenían

una supervivencia en el trasplante de 84%, 73% y 64 % por un 90%, 52% y 27 % en WLD. En resumen, el trasplante aumenta la supervivencia por encima de los 60 años independientemente de las comorbilidades.

La fragilidad es un factor de mal pronóstico para la supervivencia en el trasplante y de manera errónea se puede confundir con la comorbilidad cuando no es lo mismo. De hecho, el impacto que tiene la comorbilidad en el trasplante varía si éste se da en pacientes frágiles o no. En un estudio realizado en 2086 pacientes incluidos en WLD de la Universidad John Hopkins (16) y la universidad de Michigan, Ann Arbor, se midió la fragilidad -medida por la escala de Fried (104) en el momento de inclusión en WLD y el CCI-específico de enfermedad renal crónica. Para evaluar la mortalidad en WLD se censuró a los pacientes que se trasplantaron. Los candidatos en lista de espera con una elevada comorbilidad tenían 1.38 (95% CI 1.01 - 1.89) veces más de mortalidad que aquellos que tenían un número bajo de las mismas. Sin embargo, el impacto de las comorbilidades se veía atenuado por la presencia de fragilidad. Entre los no frágiles, el tener una alta comorbilidad estaba asociado a 1.66 (95% CI 1.17 - 2.35) veces de mayor riesgo de mortalidad. Por contra, entre los frágiles no había asociación entre comorbilidad y muerte. La asociación entre comorbilidad, fragilidad y mortalidad también se veía modificada por la edad. Entre los pacientes mayores (>65 años) la presencia de un número elevado de comorbilidades no se asocia a mortalidad (HR 0.97, 95% CI 0.60 - 1.56). En la capacidad de predicción del modelo el añadir la fragilidad a las comorbilidades genera un efecto sinérgico. La principal conclusión de este estudio es que la fragilidad por sí misma es un factor de riesgo de mayor peso que la presencia de distintas comorbilidades.

En nuestro trabajo se asoció a mortalidad la diabetes como causa de enfermedad renal primaria, no siendo significativa en la cohorte de validación de la diabetes

como comorbilidad. También en el estudio de la cohorte de ensayo los pacientes con enfermedad vascular periférica tenían una menor supervivencia perdiendo esa significación en la cohorte de validación. Al igual que el trabajo de Heldal (101) o en el mismo índice EPTS desarrollado por la OPTN, el índice de Charlson no se correlacionó con la supervivencia del paciente.

### 8.3.3.1. Enfermedad renal diabética

Aquellos receptores cuya causa de enfermedad renal terminal fue la diabetes tenían una menor supervivencia global del injerto (no censurada para muerte: HR 1.794; 95% CI 1.643-1.959  $p < 0.001$ ) así como una menor supervivencia del paciente (HR 2.089; 95% CI 1.887-2.311  $p < 0.001$ ).

La diabetes es un problema de salud pública mundial que se agravará en las próximas décadas por el envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad (50). El registro americano de pacientes renales (URDS) publica un informe anual con las características de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y de aquellos con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En el último informe publicado del periodo 2015-2018, el 13,1% de los adultos de la población general tenían diabetes, el 28,1% hipertensión, en el 6,7% había antecedentes de evento cardiovascular y el 45,1% eran obesos. Mientras en la población general la prevalencia de un filtrado glomerular  $< 60$  ml/min es de un 6.9%, en los diabéticos es de un 17.3%, un 16,6% en los hipertensos, un 18,8% en los obesos y un 25.5% en los que habían tenido un evento cardiovascular. Un tercio de los pacientes con filtrado  $< 60$  ml/min eran diabéticos. La tendencia de factores de riesgo asociados a ERC se ha incrementado en el periodo

2015-2018 respecto a la periodo 2003-2006, en concreto: la edad avanzada (15.6% al 18.5%), diabetes (8.5% al 13.1%) y la hipertensión (24.6% - 28.1%).

En los pacientes con ERC y diabetes existe también un peor control glucémico que en aquellos con diabetes pero sin ERC. Un aspecto que puede ser beneficioso en el futuro es que la conciencia de padecer una enfermedad renal crónica -con todo lo que supone en una mejora de cuidados- es cada vez mayor en aquellos pacientes con ERC y diabetes.

En Europa, y según datos del registro de 2018 (8), la incidencia de pacientes con enfermedad renal diabética (ERD) que precisaron de alguna terapia de tratamiento renal sustitutivo fue de 27.7 pmp. La ERD supone el 22% de todos los incidentes en diálisis. En cuanto a los prevalentes con necesidad de TRS con ERD tienen una tasa de 130.7 pmp, siendo la segunda causa tras la enfermedad renal desconocida que tiene una prevalencia de 243.3 pmp. Respecto al porcentaje, la diabetes supone el 16% de todos los prevalentes subiendo hasta el 19% en los mayores de 65 años. En este mismo informe europeo se analiza la supervivencia según causa de ERC siendo la diabetes la que menor tiene en el periodo 2009-2013.

Con objeto de estimar la asociación entre diabetes y mortalidad, tanto de manera global como específicamente la cardiovascular o por cáncer, el grupo colaborativo de factores de riesgo emergentes diseñó un estudio en el que siguieron a 820 900 personas en riesgo provenientes de 97 estudios prospectivos, y que no tenían conocimiento de una enfermedad cardiovascular preestablecida (105). En el modelo de regresión de Cox, la hazard ratio para muerte entre los diabéticos ajustada por edad, sexo, tabaquismo e índice de masa corporal fue de 1.8 (95% [CI], 1.71 a 1.90) para muerte por cualquier causa; 1.25 (95% CI, 1.19 a 1.31) para muerte por cáncer; 2.32

(95% CI, 2.11 a 2.56) para muerte vascular y 1.88 (95% CI, 1.62 a 2.18) para muerte de origen desconocido. Comparado con los no diabéticos el riesgo de muerte era mucho mayor a edades jóvenes y en mujeres. Los diabéticos tenían el triple de riesgo de morir de una causa relacionada con la enfermedad renal que un no diabético. Este estudio demuestra que dentro de las causas “no vasculares, no cáncer” la principal causa de muerte entre los diabéticos era la “muerte renal”.

En un metaanálisis realizado por el *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* se investigó si la presencia o no de diabetes influía en la mortalidad y en la probabilidad de enfermedad renal crónica terminal según el filtrado glomerular y la albuminuria mediada por el cociente albúmina/creatinina (ACR) (106). Se reclutaron pacientes de distintas cohortes de la población general y de cohortes de enfermedad renal crónica (no diálisis) analizando finalmente los resultados de 1 024 977 pacientes (128 505 diabéticos). De manera general, la mortalidad era entre 1.2-1.9 veces mayor en los diabéticos independientemente del filtrado glomerular y la ACR. Sin embargo, cuando se comparaban pacientes con FG < 45 ml/min y ACR de 10 mg/g (no patológico) con aquellos que presentaban un FG > 95 ml/min los resultados de mortalidad entre diabéticos y no diabéticos eran muy similares. Los autores subrayan la importancia de los valores de FG y albuminuria como determinantes de mortalidad independientemente de la diabetes.

En un estudio con 4328 pacientes japoneses con diabetes tipo 2 (107) estudian el riesgo de eventos renales (diálisis o trasplante), mortalidad global y cardiovascular en función de la albuminuria y del FG. La albuminuria, medida por ACR, incrementó el riesgo para los tres eventos estudiados. Además de los niveles de albuminuria, a menor FG mayor riesgo de mortalidad.

Para abundar en este aspecto, un trabajo realizado en indios Pima seguidos desde el año 1982 hasta su entrada en diálisis, muerte o hasta la fecha de 31/12/2005, investigó el valor predictivo de la albuminuria basal y el FG sobre la incidencia de ERCT (108). En los modelos desarrollados ajustados por edad, sexo y duración de diabetes aquellos individuos con microalbuminuria tenían 2.1 veces más riesgo de ERCT (95% [CI], 1.5 - 2.9); en el caso de los que tenían macroalbuminuria el riesgo subía hasta las 9.3 veces respecto a los que tenían un albuminuria normal 95% (95%CI, 6.8 - 12.6). Los individuos con un filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/min y con macroalbuminuria su riesgo de ERCT fue 291 veces mayor (95% CI, 130 - 651) que los que tenían un filtrado glomerular entre 90 y 119 ml/min y normo albuminuria. El área bajo la curva ROC fue de 0.81 (95% CI, 0.79 - 0.8) para el FG y 0.86 para la albuminuria controlada para edad, sexo y duración de diabetes. Se constató una asociación entre el FG y la albuminuria en el sentido de que hay más riesgo de ERCT en aquellos con bajos FG y macroalbuminuria que en aquellos con menor grado de albuminuria. El estudio certifica que la albuminuria se asocia con el desarrollo de ERCT, y que cuando el modelo se combina con el filtrado glomerular tiene una mayor capacidad de predicción.

### ¿Contribuye la diabetes a tener una mayor mortalidad en la enfermedad renal crónica terminal?

Los estudios indican que sí confiere un mayor riesgo. En Taiwán se estudió la tasa de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardiaca) en dos cohortes: una de 648 851 sin ERCT y otra de 71937 con ERCT (109). En ambos había una representación de pacientes diabéticos: 53 342 en la primera y 34 454 en la segunda. Se incluyeron también casos de diabetes de novo tras el diagnóstico de ERCT.

El periodo de seguimiento fue de 12 años, desde enero de 1998 hasta diciembre de 2009. El riesgo (HR) para evento cardiovascular y evento cardiovascular compuesto fue de 1.60 (1.54-1.66) en los diabéticos/no ERCT; 2.27 (2.18-2.36) en los no diabéticos con ERCT; 3.25 (3.12-3.39) en los diabéticos con ERCT y 2.19 (2.00-2.39) en los diabéticos de novo con ERCT. El efecto de la diabetes y la ERCT es sinérgico y multiplicativo, esto es: si consideramos en hombres entre los 50 y 59 años la diabetes y la ERCT de manera aislada el riesgo de tener un síndrome coronario se incrementa entre 1.98 y 4.24 respectivamente, mientras que si se consideran conjuntamente el exceso de riesgo es de 11.52. Estudiando únicamente la insuficiencia cardíaca los efectos son menos representativos. Las tasas de incidencia a 20 años de todos los eventos cardiovasculares, excepto para la insuficiencia cardíaca, eran similares entre los diabéticos/ERCT y los que tenían diabetes de novo/ERCT y claramente más alta que en los grupos de no diabetes pero con ERCT.

En una región de Francia (Rhone-Alpes) se comparó la expectativa de vida en pacientes incidentes en diálisis con la población general en el periodo 1999-2003 (110). Un total de 3025 pacientes en diálisis fueron estudiados de los cuales el 44% su causa de enfermedad renal era la diabetes, la edad media fue de 64.7 años. Durante el periodo de estudio un 20% se trasplantó y un 46% falleció siendo la principal causa cardiovascular (38%). El exceso de muerte, medido por tasas estandarizadas de mortalidad, era mayor en los pacientes en diálisis que en la población general (SMR: 7.4 (6.7-8.0)); en los pacientes diabéticos en diálisis el exceso de muerte respecto a la población general era de 9 veces mayor (7.7-11.3). También había un exceso de muerte en las mujeres en diálisis- en los primeros 4 años- con una expectativa de vida de -9.3% (95% CI 15.7. 2.2%; P <0.01). En las mujeres de este estudio había una mayor prevalencia de diálisis peritoneal que a su vez se asocia a una mayor mortalidad que otras técnicas pero a partir del cuarto año. Para todos los grupos estudiados el

exceso de muerte era en pacientes jóvenes al compararlo con la población general.

Otro estudio alemán evalúa la hipótesis de si la supervivencia es diferente en los pacientes en diálisis en función de si la enfermedad primaria es la diabetes respecto a si ésta es una condición comórbida (111). Con datos del registro europeo (ERA-EDTA) 15 149 pacientes en diálisis fueron seguidos hasta su muerte, trasplante renal o fin del periodo de estudio que era de 5 años. Un 24% de la población tenía como enfermedad primaria la diabetes y un 11% como comorbilidad. La mortalidad en los pacientes con diabetes como enfermedad renal primaria (HR 1.61 (95% CI 1.53, 1.69) o como comorbilidad (HR 1.34, 95% CI 1.24, 1.45) era superior a los no diabéticos. Al comparar enfermedad renal primaria por diabetes con esta codificada como comorbilidad, tanto en hombres como en mujeres, la mortalidad era mayor para la enfermedad renal primaria (HR 1.25, 95% CI 1.09, 1.43 and HR 1.17, 95% CI 1.05, 1.30, respectivamente para hombres y mujeres).

El porqué de este exceso de mortalidad en la diabetes se debe a su condición de factor de riesgo vascular. Múltiples vías están implicadas en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares en la diabetes pero de manera resumida podemos decir que la hiperinsulinemia y la hiperglucemia provocan un aumento de la inflamación local y la subsecuente aterosclerosis. La diabetes provoca una mayor rigidez arterial, por sí misma, ya que es un factor de riesgo cardiovascular. Los mecanismos que están detrás de este aumento de la rigidez arterial son diversos: la hiperglucemia crónica provoca un aumento de productos de glicosilación avanzada (AGEs) que producen aterosclerosis; a su vez, los AGEs producen disfunción endotelial con la generación de especies reactivas de oxígenos y disminución de la actividad del óxido nítrico sintasa. En la microcirculación se produce un incremento del ratio media-luz en los pacientes diabéticos disminuyendo la respuesta miogénica del vaso. De igual manera,

estas alteraciones morfológicas desembocan en una disminución de la liberación de insulina y una disminución de la sensibilidad a la misma (112). A todas estas alteraciones pro aterogénicas de la diabetes se suman los propios factores de riesgo asociados a la ERC como es la sobrecarga de volumen, la hipertensión, la activación de sistema simpático, las alteraciones del metabolismo óseo mineral -que provocan la transformación osteoblástica del vaso- o el acúmulo de toxinas urémicas con capacidad aterosclerótica a través del incremento de la inflamación como el indoxyl sulfato.

#### 8.3.3.2. Influencia del índice de masa corporal del receptor en los resultados del trasplante

En el estudio multivariante el tener un bajo índice masa corporal (<18) está asociado a una peor supervivencia del injerto no censurada para muerte (HR 1.555; 95% CI 1.291-1.872  $p < 0.001$ ) comparado un índice de masa corporal normal (18-25). La obesidad y el sobrepeso influyen también negativamente en la supervivencia global en la cohorte de ensayo (HR 1.123; 95% CI 1.034-1.220  $P = 0.006$ ; HR 1.094; 95% CI 1.017-1.177).

En un metaanálisis publicado en 2015 se estudió el impacto de la obesidad del receptor en el pronóstico del trasplante (113). Se analizaron 138 081 pacientes de 17 estudios. Después del ajuste por distintas covariables la obesidad no se asoció a mortalidad del paciente (HR 1.24; 95% CI 0.9-1.7). Sin embargo, la obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>) sí se asoció con la supervivencia del injerto censurada para muerte (HR 1.06; 95% CI 1.01-1.12). Por otra parte, sí hubo una clara asociación con la incidencia

de función renal retrasada (OR 1.68 ;95% CI 95% 1.39-2.03). Aunque es reconocido que la obesidad es un factor de riesgo tradicional en la población general los autores justifican estos resultados por distintas razones. Los pacientes en espera de trasplante ya tienen un riesgo elevado por los factores asociados a la ERC y un factor más como la obesidad puede quedar enmascarada por la severidad de los otros. Por otra parte, es conocida la paradoja de la obesidad en los pacientes en diálisis en la que hay mayor mortalidad en los pacientes con bajo IMC. Por último, como en cualquier estudio de supervivencia de trasplante puede haber sesgos inherentes de selección. La influencia en la supervivencia del injerto se explica- al igual que en la población general- por el daño glomerular producido por la obesidad y la proteinuria asociada a la misma. El nivel elevado de citoquinas proinflamatorias, como TNF-alfa, y la resistencia a la insulina pueden ser los causantes del daño podocitario y endotelial.

En otro metaanálisis publicado por Ahmadi et al (114) sobre 7123 trasplantados también se investigó la influencia del índice de masa corporal pre-trasplante sobre la mortalidad. Al contrario que el estudio anterior sí encuentra una asociación entre el sobrepeso (HR: 1.07; 95% CI: 1.04 -- 1.12), y la obesidad (HR:1.20; 95% CI: 1.14 -- 1.23), con la mortalidad. También, el tener un bajo IMC estaba asociado con peor supervivencia (HR: 1.09; 95% (CI): 1.02–1.20). De manera similar a nuestro proyecto, cuando se estudiaba mortalidad o fallo del injerto éstas eran mayores en los de bajo peso comparado con el grupo de IMC normal. En los obesos existe también una mayor tendencia al fallo del injerto.

Un trabajo reciente publicado en 2021 en *American Journal of Transplantation* por Schold (115) intenta aclarar el verdadero impacto del IMC sobre el trasplante renal. Estudiando datos del Scientific Registry of Transplant Recipients de 296 807 trasplantados entre 2000-2019 concluye que el IMC tiene un efecto “J-Shaped” con

un incremento del riesgo en pacientes obesos y malnutridos. El efecto del IMC se ve modificado por variables del receptor como son la edad, sexo, raza y enfermedad basal. Por ejemplo, el tener un bajo IMC es un factor de riesgo en aquellos mayores de 60 años, diabéticos tipo I y hombres no teniendo dicho efectos en hispanos y en el grupo de edad entre 15-39 años. El tener un IMC elevado sí confería un riesgo en caucasianos atenuándose en afroamericanos y en pacientes con diabetes tipo II.

#### 8.3.4. VARIABLES DEL PROCESO DE TRASPLANTE CON INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE

##### 8.3.4.1. Influencia del sexo del receptor y de la diferencia de sexo en la pareja de donante-receptor en la supervivencia

En nuestra investigación los hombres tienen una mayor mortalidad que las mujeres (HR 1.229 ;95% CI 1.135-1.332  $p < 0.001$ ). Dado que es una variable a estudiar en cualquier procedimiento y que existe controversia en la literatura reflejamos aquí los más representativo de la misma.

Existe una mayor proporción de hombres que de mujeres con enfermedad renal terminal, de estos pacientes aquellos que se incluyen en lista de espera la mayoría son también de sexo masculino y de igual manera pasa con los pacientes trasplantados. Del total de trasplantados en EE.UU el 60% son hombres según el registro de la UNOS, en Europa con datos de del Eurotransplant este porcentaje sube hasta el 62%. Respecto

a los pacientes incluidos en lista de espera el porcentaje de hombres también supera ligeramente el 61%. No hay diferencias por sexo en la inclusión en lista de espera por debajo de los 45 años, pero por encima de esta edad las mujeres se incluyen en menor medida. Se ha especulado con distintas razones para explicar estas diferencias que no tiene que significar per se desigualdad. La sensibilización producida por los embarazos puede limitar el acceso al trasplante de donante vivo por ejemplo, o una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes activas puede retrasar o excluir del estudio para un trasplante.

Existen controversias sobre los resultados del trasplante en las mujeres. Hasta el momento, la mayoría de los estudios afirman que hay una peor supervivencia para las mujeres en el trasplante, otros sin embargo no encuentran estas diferencias (116, 117). En un reciente estudio publicado en 2017 en el que en el estudio multivariante se ajustaba por la duración en diálisis, raza, enfermedad renal primaria, edad, peso del donante y el porcentaje de anticuerpos frente al panel, los resultados de supervivencia se veían modificados por el sexo del donante (118). Cuando el donante era una mujer sólo las adolescentes y mujeres jóvenes (15-24 años) tenían una peor supervivencia que los varones de su edad. Sin embargo, a partir de los 45 años las mujeres tienen una menor tasa de fallo del injerto que los hombres. Los autores especulan con una supuesta inmunogenicidad de los estrógenos para justificar estas diferencias. También se teoriza con una reacción inmune de las mujeres hacia el antígeno de histocompatibilidad H-Y presente en todas las células masculinas. La presencia de anticuerpos H-Y se relaciona con la incidencia de rechazo (119). La universidad de Stanford estudió 118 trasplantes realizados consecutivamente entre 2003-2006, 26 de ellos eran de donante hombre siendo el receptor mujer (DHRM). En todos los casos se hizo una biopsia del injerto. El 54% de los trasplantados DHRM desarrollaron anticuerpos H-Y (en un 46% eran anticuerpos de novo). En las parejas

DMRH y DHRH solo el 3% de los receptores desarrollaron anticuerpos. Es preciso destacar que cinco pacientes de este grupo tenían 0 incompatibilidades HLA y a pesar de ello rechazaron.

Las mujeres tienen una respuesta inmune más potente que los hombres probablemente por la influencia de los estrógenos en la inmunidad innata (120). Son diversos los efectos de los estrógenos en el sistema inmune que aumentan la posibilidad de rechazo en las mujeres, entre ellos pueden destacarse la mayor expresión de toll-like receptors; la maduración de células dendríticas que actúan como células presentadoras de antígenos; la disminución de linfocitos T reguladores o la expansión clonal de linfocitos B causa de la mayor expresión de anticuerpos que ocurre en la mujer. La testosterona, por contra, favorece la apoptosis de células B e inhibe el cambio (*switch*) de anticuerpos, y también promueve el desarrollo de linfocitos T reguladores.

La farmacocinética de la ciclosporina también puede verse influenciada por el sexo. De hecho se ha observado una mayor concentración intracelular de ciclosporina en mujeres por la menor expresión de glicoproteína P - proteína transmembrana encargada del tráfico intra-extracelular de drogas demostrada por una disminución de la representación del gen precursor ABCB1 en células mononucleares en sangre periférica (121,122). Relacionado con la menor expresión de glicoproteína P se sugiere una mayor prevalencia de efectos adversos de los anticalcineurínicos en las mujeres (122). La variabilidad interindividual y efectos secundarios relacionados con el ácido micofenólico también se ve afectada por el sexo (123).

En la población general hay una mayor supervivencia de las mujeres. La extrapolación de este hecho al trasplante tiene sus sesgos y de hecho los resultados de los estudios

son contradictorios. Uno de los principales factores de confusión es la edad y si el análisis de supervivencia se ha hecho censurada para muerte o si se ha considerado la muerte con injerto funcionando. Estudios de mortalidad con injerto funcionando muestran una tasa más alta en receptores hombres adultos; sin embargo, en la población pediátrica, esta tasa es mayor en mujeres (124). La influencia del sexo en el riesgo de muerte con injerto funcionando puede contribuir a las diferencias globales de mortalidad, particularmente en edades avanzadas, cuando esta tasa es mayor. Para dilucidar por completo la influencia del sexo -del donante y receptor- la mortalidad y la supervivencia del injerto deben analizarse separadamente.

¿Influye el distinto sexo entre donante y receptor en el pronóstico del trasplante? Hay datos que hacen pensar que esta diferencia tiene influencia. El tamaño renal, y por tanto el número de nefronas, es mayor en el hombre; por contra la respuesta celular al daño por isquemia-reperfusión es más atenuada en la mujer que en el hombre. Sin embargo, existen datos conflictivos en la literatura. Con datos del estudio colaborativo de trasplante, Zeier et al (125) demostraron un mayor riesgo de pérdida del injerto para los receptores de donantes femeninos. En este sentido, otra investigación con datos provenientes del *US Renal Data System* identificó una ventaja pronóstica para los donantes masculinos que era más pronunciada en receptores masculinos (126). Hasta el momento, y según la mayor revisión y metaanálisis publicado hasta ahora, incluyendo a 445 279 pacientes de 14 estudios, existe consenso en que hay una peor supervivencia para receptores masculinos que se trasplantan de un donante mujer (DMRH) (127). La “pareja” donante hombre-receptor hombre (DHRH) tiene una peor supervivencia del injerto a 5 y 10 años que la “pareja” donante hombre-receptor mujer (DHRM). Por contra, DHRH tiene una mejor supervivencia a 3 años que DMRM. Recientemente se han publicado dos trabajos que abordan este tema. Morgan et al

(128) analizan en 25 140 trasplantes realizados en Reino Unido entre 2003 y 2018 la influencia de la diferencia de sexo ente donante y receptor en la supervivencia del trasplante. La tasa de función renal retrasada o de no función primaria fue menor con donantes mujeres, pero los resultados del estudio multivariable confirman que el sexo del donante no influye en los resultados del trasplante. En el estudio de interacción por parejas tampoco hubo diferencias en los subgrupos analizados no teniendo relevancia la discrepancia de sexo entre donante y receptor.

#### 8.3.4.2. Riesgo inmunológico y resultados del trasplante

Una de las dificultades para acceder al trasplante es la sensibilización, esto es la generación de anticuerpos frente a antígenos HLA no conocidos. Los mecanismos de sensibilización son básicamente tres: transfusiones sanguíneas, embarazos y trasplantes previos. Nuestros resultados indican que el porcentaje de anticuerpos influye tanto en la supervivencia del injerto censurada (HR 1.009; 95% CI 1.007-1.011) como no censurada (HR 1.005; 95% CI 1.003-1.006).

La influencia de los anticuerpos preformados en el trasplante es conocida desde los inicios de este. En el momento del acto del trasplante su importancia radica en ser los causantes del rechazo hiperagudo, hecho que prácticamente desapareció con la generalización de la prueba cruzada de citotoxicidad por complemento introducida por Patel y Terasaki (129). El porcentaje de pacientes que se trasplantan con algún grado de sensibilización varía según los países, en EEUU es del 15% y en Andalucía es de 12%. Como hemos comentado la trascendencia del grado de sensibilización en los resultados del trasplante es conocida desde la década de los 70. Salvatierra et al (130)

en una cohorte de 199 pacientes trasplantados con un porcentaje de anticuerpos frente al panel del 10 al 50% demostraron que había una buena supervivencia del injerto para un primer injerto (66% a los dos años) que disminuye para trasplantes sucesivos. Teorizan que la inmunización provocada por rechazos de injertos previos confería un peor pronóstico para el trasplante. En los primeros trabajos de primeros de la década de los 90, Cecka et al (131) confirmaron el efecto pernicioso de los anticuerpos preformados sobre la supervivencia del injerto. La supervivencia del injerto al primer año en un primer trasplante realizado entre 1985 y 1990 en pacientes “ampliamente sensibilizados” era de un 72%, un 7% menos que los no sensibilizados y un 6% menos que los “moderadamente sensibilizados”. En el caso de un segundo -o sucesivos- trasplantes la supervivencia al primer año era de un 61%, un 12% menor que los no sensibilizados y un 8% menor que los moderadamente sensibilizados.

En 2016 Sapir-Pichhadze et al (132) en un artículo publicado en *Journal of the American Society of Nephrology* analizan la mortalidad global y cardiovascular en 161 308 pacientes inmunizados en lista de espera. El objetivo del estudio era confirmar si la presencia de anticuerpos anti HLA contribuye a la mortalidad en lista de espera ya que se especula con un papel de la inmunidad mediada por linfocitos T y humoral en eventos cardiovasculares. El trasplante se consideraba como un evento competitivo. Por cada incremento de un 10 % de anticuerpos tanto la mortalidad global como cardiovascular se incrementó en un 2%. La hazard ratio para mortalidad global en el grupo de PRA de 1 al 19% era de 1.02 (95% CI 0.99 - 1.06] por 1,21 (95% CI, 1.1 a 1.27) para el grupo de 80-100% comparados ambos con el grupo de 0% de PRA. Es difícil establecer según los autores si los anticuerpos anti HLA son directamente, o por un proceso intermedio, la causa del incremento de mortalidad o hay una causa común que provoca inmunización y muerte. Podía ser considerado un epifenómeno, por ejemplo, los pacientes se sensibilizan por transfusiones por anemia y el incremento

de mortalidad se debería a esta y como efecto paralelo estaría el aumento de PRA. Sin embargo, el estudio de sensibilidad mostró que en pacientes no transfundidos y con alto porcentaje de PRA la mortalidad se incrementó respecto al grupo de PRA 0% y no transfusión.

Los resultados de los pacientes inmunizados han ido mejorando en las últimas décadas, aunque siguen siendo inferiores a los no inmunizados. El perfeccionamiento de la cirugía y la mejora de la inmunosupresión, y la mejor detección y caracterización de estos anticuerpos han contribuido a este mejor pronóstico. La universidad de Heidelberg ha publicado varios trabajos en este sentido en una época más actual como es la década de 2000 (133). En una serie de 5135 trasplantes de los que 121 tenían anticuerpos contra HLA clase I y II (detectados por ELISA) antes del trasplante confirmaron que tenían una mayor tasa de rechazo. Esta mayor tasa de rechazo estaría detrás de una peor supervivencia a los dos años, con tasas de supervivencia del injerto de 76% para pacientes con anticuerpos para las dos clases de HLA frente a un 87% de los que no tenían estos anticuerpos. Este resultado inferior para este grupo de pacientes se veía atenuado cuando existía una buena compatibilidad HLA con el donante, en concreto menos de dos incompatibilidades HLA A,B,DR. Puede afirmarse que los pacientes con anticuerpos preformados tienen una alorreactividad incrementada que no es contrarrestada por la inmunosupresión actual y que está detrás de la mayor prevalencia de rechazo y peor pronóstico del trasplante.

Como hemos visto, los pacientes inmunizados tienen unos tiempos de espera para el trasplante más prolongados y los resultados después del mismo son inferiores a la población no sensibilizada (132). Los pacientes inmunizados que están en lista de espera tienen registrado los antígenos HLA no deseables ya que poseen anticuerpos frente a ellos. Se tiene una representación de la prevalencia de los antígenos HLA

en la población general por lo que en cada paciente se puede calcular lo que se denomina C-PRA (PRA calculado) que expresa el porcentaje de donantes que no son compatibles con un receptor inmunizado. Por ejemplo, si un paciente tiene un C-PRA de 99% quiere decir que el 99% de los donantes no serán válidos, por extrapolación ese paciente necesitará de 300 “cruces” con donantes para encontrar el adecuado, esto es el que no disponga del antígeno para el que se tiene anticuerpos.

Una alternativa de tratamiento para esta situación de inmunización es la donación de vivo en dos de sus modalidades: mediante un intercambio de riñones con otra pareja en la misma situación (donación cruzada), o realizar un trasplante con una terapia de desensibilización previa que eliminará o disminuirá a niveles seguros los anticuerpos específicos contra el donante. El beneficio del trasplante de vivo para los pacientes inmunizados es superior al trasplante de donante cadáver o seguir en lista de espera. En el trabajo de Orandi et al (134) en el que se reúne la experiencia de 22 centros trasplantadores en los que 1025 pacientes se trasplantaron de un donante vivo HLA incompatible (terapia de desensibilización) comparándose los resultados de supervivencia injerto/paciente con dos grupos control: uno que permaneció en lista de espera hasta que se trasplantó de cadáver (grupo 2) y otro que no se llega a trasplantar (grupo 3). Para poder hacer la comparación estadística correcta los “apareamientos” se hicieron con rangos similares de PRA (anticuerpos) así como tiempo de terapia sustitutiva o de inclusión en lista de espera similares. En el grupo de pacientes sensibilizados la mayoría eran mujeres (65%), habían sido trasplantados previamente (40%) siendo el porcentaje de anticuerpos medio de un 85 % cuando se medía por citotoxicidad mediada por complemento. No había diferencias entre el de trasplante incompatible y los controles, en el porcentaje de anticuerpos, diabetes, sexo y número de trasplantes previos. A los 8 años la supervivencia era favorable al grupo de trasplante incompatible: un 76% por 69,2% en el grupo 2 y un 43,9% en el

grupo 3. El incremento de supervivencia a los 8 años fue de un 13% si se compara el trasplante HLA incompatible con el grupo 2 y de hasta un 32% con el grupo 3 que es el que no llega a trasplantarse nunca. La mejora de supervivencia se mantiene para todos los niveles de anticuerpos estudiados. Este estudio afirma, con el número más alto de pacientes estudiados hasta la fecha, que la modalidad de trasplante de vivo HLA incompatible con terapias previas de desensibilización ofrece una ventaja sustancial frente al grupo de trasplante cadáver o el grupo que no se trasplante.

#### 8.3.4.3. Modos de sensibilización del paciente renal crónico

Clásicamente los eventos sensibilizantes son los embarazos, trasplantes previos y transfusiones. Este hecho está bien reflejado en la literatura. En ocasiones se pueden generar anticuerpos por abortos muy precoces o por vacunas. Dentro de los eventos que producen alo anticuerpos es la gestación la que lo produce con mayor frecuencia. En un estudio realizado entre 2012 y 2016 en 902 trasplantados, con técnicas modernas de detección de anticuerpos anti HLA como el luminex, la tasa de anticuerpos tanto clase I como clase II eran significativamente mayor en pacientes con antecedentes de embarazo (45.2%), seguidos de trasplantes fallidos (38.9%) o transfusiones (14.1%) que los pacientes en los que no se había detectados sucesos sensibilizantes en los que la tasa era del 7.7% ( $P < .001$ ,  $P < .001$ , and  $P 1/4 .048$ , respectivamente) (135). Al estudiar de manera diferenciada el impacto de un único evento sensibilizante sobre la producción de anticuerpos anti HLA clase I o II, el embarazo produce significativamente más anti HLA clase I (35% vs 15.6% en los trasplantes previos vs 3.3% sin eventos); por contra el trasplante fallido produce más anti HLA clase II (34%) que un único embarazo (29%) transfusión (6.3%) comparado

con los pacientes sin eventos (5.5%) ( $P < 0.001$ ). Por tanto, un antecedente de trasplante produce más anti HLA clase II - en concreto anti DQ- y la gestación anti HLA clase I.

Otros trabajos abundan en el papel del embarazo como el principal factor desencadenante de anticuerpos anti HLA (136). En 64 pacientes con anticuerpos preformados contra el donante, estudiados en la Universidad de Warwickshire, Coventry, Reino Unido, - y que fueron sometidos a terapias de desensibilización- sólo aquellas cuyo evento sensibilizante fue la gestación hubo un aumento del nivel de anticuerpos (medido por Luminex y cuantificado por MFI: *mean fluorescent intensity*) tras la reexposición a antígenos HLA del donante tanto clase I como clase II. Ni con trasplantes previos ni con transfusiones hubo diferencias en el nivel de anticuerpos pre y post trasplante. En esta cohorte al ser trasplante HLA incompatible la tasa de rechazo mediado por anticuerpos era elevada, en concreto de un 55%. Si tomamos solamente a las pacientes cuyo evento fue la gestación la tasa de rechazo mediado por anticuerpos precoz se eleva hasta un 77% siendo las diferencias entre los tres grupos estadísticamente significativas. Una conclusión importante de este estudio es que repetir incompatibilidades con un nuevo trasplante no tiene un efecto negativo en el pronóstico del injerto si el nivel de anticuerpos es reducido.

Desde la introducción de los agentes estimuladores de la eritropoyesis el número de transfusiones en los pacientes renales crónicos ha disminuido. Tanto los eritrocitos como los leucocitos expresan antígenos HLA de ahí su capacidad inmunogénica, sin embargo, esta capacidad sensibilizante no es lineal y afecta de manera distinta según las características del paciente. La edad influye en este hecho, produciendo anticuerpos en un 35% de los transfundidos en el grupo de 5 a 20 años por un 7.5% en los mayores de 20 años según un estudio realizado en población fundamentalmente

pediátrica (137). Hay que reseñar también el efecto aditivo inmunogénico que produce las transfusiones tras un embarazo: el 5% de las pacientes embarazadas desarrollan anticuerpos si no se han transfundido por un 50% en los transfundidas (138,139).

Entre las estrategias para disminuir el riesgo de inmunización tras una transfusión está la de hacer transfusiones “compatibles HLA” que es un proceso lento y costoso o hacer un ciclo corto de inmunosupresión tras la misma con los posibles efectos secundarios que conlleva (140).

Es obvio que el trasplante inmuniza, que el rechazo del injerto produce anticuerpos y que un nuevo trasplante tiene peor supervivencia que el primero debido a la inmunización previa. Este hecho se da con especial frecuencia si se repiten incompatibilidades HLA con el nuevo trasplante. Ha sido una creencia en la Nefrología que la nefrectomía de un injerto fallido produce un aumento de anticuerpos, y ciertamente lo es, solo que el mecanismo que lo produce es controvertido (141). El dogma hasta hace poco era que el injerto fallido actuaba como un “sumidero” de anticuerpos que permanecían unidos al riñón y tras la nefrectomía aparecen en sangre. Sin embargo, los nuevos métodos de detección de anticuerpos incorporados a la práctica habitual refutan en parte esta teoría. Se comprobó que en 17 pacientes sometidos a nefrectomía de un órgano no funcional, en 11 de los 12 se detectó anti HLA tras la cirugía y cese de la inmunosupresión, siendo los anticuerpos los mismos en el injerto que en suero por tanto, no es la “absorción” de anticuerpos sino probablemente la interrupción de la medicación inmunosupresora el motivo de este aumento tras la trasplantectomía. Según Meier Krische et al (142) el momento de la retirada de la inmunomodulación influye en la tasa de anticuerpos. Si ésta se produce antes de los 3 meses el 70% desarrollará anticuerpos; por contra si es tras 3 meses de la nefrectomía “solo” en el 33% se detectaron anticuerpos.

Se ha comentado previamente que de los elementos sensibilizantes es el embarazo el que mayor tasa de producción de anticuerpos produce, sin embargo, los resultados de supervivencia del trasplante no tienen que ser peores comparados con los otros eventos: el trasplante previo o transfusiones. En un trabajo realizado por la universidad de Wisconsin EE. UU. se analiza la asociación entre los diferentes eventos de inmunización y los resultados del trasplante (143). Se compararon los pacientes trasplantados entre 1997 y 2014 altamente sensibilizados (definidos como una tasa de anticuerpos PRA > 98%) con aquellos primeros trasplantes no inmunizados. Los datos del estudio fueron proporcionados por la *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) a través del registro de la UNOS. La principal causa de sensibilización fue el retrasplante (25%) (como evento único) seguido del embarazo también como evento único (20%). Los pacientes inmunizados tenían menos supervivencia que los no inmunizados, en concreto un 31% menos (HR: 1.313 (95% CI 1.233–1.399, P < 0.001). Este grupo de pacientes con PRA > 98% eran más jóvenes, con mayor frecuencia mujeres, o de raza negra; recibían con más frecuencia injertos con 0 incompatibilidades y tenían una tasa más alta de función retrasada. Los pacientes cuyo suceso sensibilizante fue únicamente un trasplante previo la probabilidad de fallo del injerto era de un 58.1% (HR 1.581, CI 1.473– 1.698, P < 0.001); para los que el evento fue una gestación o una transfusión sanguínea el riesgo de fallo se incrementó en un 23% (HR) 1.230, (CI) 1.150–1.315, P < 0.001]. También se analizó los resultados de los retrasplantes no inmunizados y sus resultados seguían siendo inferiores a los no inmunizados (no retrasplantados), en cualquier caso, el riesgo de fallo del injerto era mayor para los pacientes sensibilizados. Los motivos por los que el retrasplante tiene peor pronóstico que otros eventos “inmunizantes” son desconocidos. Se puede especular que la exposición al antígeno - y su carga- es más prolongada que la que se tiene de un embarazo, o de una transfusión, donde se sabe que en -algunos casos- la producción de anticuerpos es transitoria. Otros factores no inmunológicos pueden

estar relacionados con el mal pronóstico del retrasplante como por ejemplo tener efectos secundarios graves del tiempo de tratamiento inmunosupresor, mayor comorbilidad cardiovascular, efectos indeseables de la cirugía, etc.

Si bien en este trabajo es el retrasplante es el evento sensibilizante más asociado a fallo del injerto, Higgins et al (144) en un trabajo con 102 trasplantes con anticuerpos preformados afirman que es el embarazo el que produce una tasa de anticuerpos más alto desde el inicio del tratamiento desensibilizante hasta el pico de producción tras el trasplante. En cierta medida puede ser contradictorio con lo expuesto en el trabajo del registro de la UNOS ya que el 77% de las pacientes trasplantadas sensibilizadas con un embarazo previo - y que experimentaron un ascenso de anticuerpos- presentan un rechazo mediado por anticuerpos precoz, por un 43% en los que su inmunización provenía de un trasplante previo (143). Sin embargo, este trabajo de Higgins analiza la incidencia de rechazo precoz pero no el impacto sobre la supervivencia del injerto. En nuestro registro no consta el número de embarazos de las pacientes que posteriormente se trasplantan por lo que no puede estudiarse la influencia en el trasplante, pero sí hemos constatado que el trasplante previo influye en la supervivencia del injerto tanto censurada para muerte como global (HR 1.28;95% CI 1.128-1.465).

#### 8.3.4.5. El retrasplante (y trasplantes sucesivos) y su impacto en el paciente con tratamiento renal sustitutivo

En nuestra cohorte el retrasplante tiene efecto sobre la supervivencia del injerto (tanto censurada como no para muerte). Sin embargo, - y esto puede considerarse una mejora respecto a lo publicado- no tiene influencia en la supervivencia del paciente,

aunque puede deberse a un periodo de seguimiento inferior al de otras grandes series. Los resultados de los segundos trasplantes, y sucesivos, también han sido ampliamente estudiados desde la década de los 80. Ya en estos primeros trabajos se demostró una menor supervivencia de los retrasplantes siendo la diabetes y el porcentaje de anticuerpos superior al 50% los factores de riesgo (145, 146). Una vez introducida la ciclosporina, la pérdida del primer injerto por rechazo en menos de 6 meses, el no haber utilizado ciclosporina en la inmunosupresión del primer injerto y un porcentaje de anticuerpos superior al 21% eran los factores de riesgo para pérdida del segundo injerto. Sin embargo, también precozmente, Ojo et al (147) en una cohorte de 19 208 pacientes demostró un beneficio del retrasplante sobre permanecer en diálisis. Estos pacientes perdieron el injerto entre 1985-1995 y fueron seguidos hasta el retrasplante, fecha de la muerte o el 31/12/1996. Hubo un 34,5% de muertes durante el seguimiento. De estas muertes, el 82,9% ocurrieron en pacientes en diálisis no incluidos en lista de espera, un 11,9 % en pacientes en lista y un 5,2% en los segundos trasplantes. El beneficio del retrasplante se asoció a una disminución de un 45% de la mortalidad para diabéticos tipo I y de un 23% en pacientes con causas no diabéticas de enfermedad renal crónica comparada con pacientes en lista de espera. En esta misma línea, una década más tarde, una investigación del registro canadiense de trasplante con 3067 pacientes que recibieron un trasplante entre 1981-1998 -y perdieron el injerto- que fueron seguidos hasta la muerte, pérdida de seguimiento o hasta el 31/12/1998, el retrasplante se asociaba a una reducción del 50% de la mortalidad comparado con la diálisis (HR=0.50; P<0.0001) siendo el efecto más pronunciado en el grupo de 18 a 59 años (148). Sólo durante el primer mes el nuevo trasplante se asociaba a un mayor riesgo de muerte (HR=1.66; P=0.047). Algún trabajo como el de Coupel et al (149) afirma que el efecto deletéreo del retrasplante se anula si no hay incompatibilidades en HLA-DR. Sin embargo, un trabajo de la Universidad de Ontario muestra el efecto contrario dando más peso a repetir en el segundo trasplante las mismas incompatibilidades en clase I (HLA A-B) siendo incapaces de demostrar un

efecto negativo de las incompatibilidades en clase II (HLA-DR) (150).

¿En la época actual sigue el retrasplante teniendo peores resultados? ¿Ha influido la inmunosupresión moderna en un mejor pronóstico del retrasplante? Esto ha sido analizado por Treberb-Launy et al (151) en un grupo de 3103 trasplantados incluyendo 604 retrasplantes realizados en distintos centro de Francia. A partir de los 4 años del trasplante los retrasplantes tienen un riesgo de fallo del injerto de 2.18 veces mayor que los primeros trasplantes ( $p=0.0013$ ). Antes de los 4 años no hubo diferencias significativas. En cuanto al análisis por etapas el riesgo fue mayor en los retrasplantes realizados antes del 2005 ( $HR = 1.32$ ,  $p = 0.0427$ ), y para mayores de 55 años ( $HR = 1.49$ ,  $p = 0.0012$ ). Se podría pensar que este exceso de riesgo de los segundos trasplantes podría ser secundario a un mayor número de episodios de rechazo sin embargo el análisis multivariante descarta esta causa.

Recientemente los resultados del retrasplante han sido analizados en el registro americano (152). Como era de esperar el tiempo de duración del injerto fue menor en los retrasplantes que en el primer trasplante. La razón que justifica este hecho es una mayor incidencia de pérdida del injerto censurada para la muerte. En los segundos trasplantes el riesgo de pérdida del injerto censurada para muerte fue de 1.44 (95% CI, 1.34 - 1.54,  $P<0.001$ ). El riesgo de muerte con injerto funcional fue de 0.90 (95% CI, 0.80 - 1.01;  $P=0.07$ ) en los retrasplantes. Este trabajo vuelve a poner de manifiesto en una época contemporánea la ventaja del trasplante, incluso de un segundo trasplante, sobre permanecer en lista de espera. Entre los segundos trasplantes, hubo una reducción de un 68% de mortalidad ( $HR, 0.32$ ; 95% CI, 0.29 - 0.35;  $P<0.001$ ) comparada con la diálisis. En los primeros trasplantes la reducción de mortalidad era menor, en concreto de un 60% ( $HR, 0.40$ ; 95% CI, 0.39 - 0.41;  $P<0.001$ ). Este mayor beneficio de supervivencia se justifica por la mayor mortalidad que tienen los pacientes en diálisis tras haber tenido un injerto fallido en comparación con

pacientes incidentes en diálisis (HR, 1.07; 95% CI, 1.03 - 1.13; P=0.002). Los autores concluyen que el trasplante-independientemente de si es primero o sucesivos- se asocia a un menor riesgo de muerte comparado con la diálisis. Es destacable de este trabajo que en los análisis multivariantes la interacción entre el índice de riesgo del donante (KDPI) y PRA no fue significativa indicando que el riesgo de fallo del injerto en el segundo trasplante no se veía modificado por el PRA en receptores de riñones con donante muy marginales (KDPI elevado).

#### 8.3.4.6. Compatibilidad HLA y pronóstico del trasplante.

Hasta la actualidad, la compatibilidad inmunológica tiene una clara influencia en los resultados según lo consultado en la literatura. Dentro de la compatibilidad inmunológica es la diferencia entre los antígenos HLA la más estudiada. En el análisis realizado la incompatibilidad HLA tiene influencia en la supervivencia del injerto no censurada para muerte incrementándose el fallo del injerto en un 5% por cada incompatibilidad (HR 1.053; 95% CI 1.026-1.080 p<0.001).

En la década de los 90 en un estudio realizado en EEUU con 30 564 primeros trasplantes entre 1984 y 1990 ya se comprobó el efecto deletéreo de una pobre compatibilidad inmunológica (153). A los cinco años la tasa de supervivencia para trasplantes sin incompatibilidades fue de un 65%, 55% para injertos con 4 incompatibilidades (HLA A, B y DR) y 52% para injertos con 6 incompatibilidades (mm). Con la excepción de los injertos con 5 incompatibilidades existían diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos. Una de las conclusiones del estudio es que la relación entre incompatibilidad HLA y supervivencia no es lineal entre

1 y 6 mm -donde existen pocas diferencias- ; pero sí hay una diferencia claramente favorable para los injertos que no reciben mm. Abogan los autores por profundizar en el sistema de intercambio de órganos con 0 mm (vigente desde 1987) ya que en una simulación realizada hasta un 19.6% de los pacientes podrían verse beneficiados por un 3.9% en el momento de la redacción del artículo.

En el registro australiano y neozelandés (ANZDATA) se llevó a cabo un estudio retrospectivo con 8036 trasplantes tanto de donante vivo como cadáver realizados entre 1998 y 2009 (154). El objetivo del estudio era determinar si había asociación entre las incompatibilidades HLA, y la inmunosupresión inicial, con la supervivencia del injerto y del paciente, así como establecer si la incompatibilidad en HLA-DR tiene un mayor impacto que la del locus B.

Comparado con tener 0 HLA mm, el tener 6 HLA mm se asociaba a una peor supervivencia del injerto censurada para muerte y un mayor riesgo de muerte todo ello ajustado por distintas variables de donante y receptor en los modelos multivariantes. No hubo interacción entre los HLA mm y otras covariables como la inmunosupresión inicial, tipo de donante y era del trasplante. A mayor número de HLA mm mayor proporción de rechazos vasculares. Con la inclusión del rechazo agudo en el modelo, la asociación entre el número de incompatibilidades y el fallo del injerto fue significativo sólo en aquellos con más de 3 HLA-mm. Este efecto fue significativo para aquellos con 3-4 HLA-AB mm o 2 HLA-DR mm para el fallo del injerto, supervivencia del injerto censurada para muerte y/o muerte. La asociación entre los HLA-mm y el rechazo agudo fue independiente de la inmunosupresión inicial.

Es interesante hacer la comparación entre trasplantes de donante cadáver con 0-1 HLA-mm con trasplantes de vivo con pobre compatibilidad. Las ventajas del trasplante

de vivo son, entre otras, un menor daño por isquemia-reperfusión, pero: ¿desaparece esta ventaja al tener una pobre compatibilidad? Opelz et al (155) dan respuesta a esta pregunta. Este análisis se basó en datos en trasplantes únicamente pediátricos del estudio colaborativo de trasplante en el periodo de 2000 a 2015. Empleando los injertos con 0 mm como referencia, los pacientes con 1 a 3 HLA mm tenían el doble de riesgo de fallo del injerto (95% CI, 1.39-3.49;  $P < 0.001$ ); para los pacientes con 4-6 HLA mm la hazard ratio era de 3.91 (95% CI, 2.37-6.45;  $P < 0.001$ ). Los receptores de donante cadáver con una buena compatibilidad (0-1 mm) tenían una supervivencia significativamente mayor (log rank  $P = 0.006$ ) que los receptores de donante vivo con pobre compatibilidad (4-6 mm).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en la influencia de la compatibilidad inmunológica en los resultados del trasplante de vivo pediátrico. Marlais et al (156) con datos del registro de británico estudian 1378 trasplantes pediátricos en el periodo 2000-2011. El 58% eran trasplantes de donante cadáver en muerte encefálica y el 42% de donantes vivos. La supervivencia del injerto a los 5 años era superior para los niños que recibieron un injerto de donante vivo con pobre compatibilidad (88%, [95% CI], 84-91%) comparado con niños que recibieron un donante cadáver con buena compatibilidad (83%, 95% CI, 80-86%, log rank test  $P = 0.03$ ). Los autores comentan que es difícilmente justificable que un niño espere a un donante cadáver con buena compatibilidad cuando un donante vivo con mala compatibilidad proporciona resultados superiores.

La correlación entre la compatibilidad HLA y la supervivencia del paciente también ha sido objeto de estudio. Un trabajo con datos del estudio colaborativo de trasplante con 177 000 pacientes trasplantados en el periodo 1990-2009 investiga si hay asociación entre HLA-mm y el riesgo de muerte con injerto funcional (157). Estudian las causas de muerte, y asociación con incompatibilidad, en el primer año y el

periodo entre el 2º al 5º año. En el primer año la infección fue responsable del 32.2% de las causas de muerte, seguido por las cardiovasculares que suponen el 30.9%. En el periodo entre el 2º y 5º año las cardiovasculares son la primera causa de muerte con un 29.6%, las infecciosas son el 16.4%; el cáncer supone el 15.9%.

Durante el primer año hay una clara asociación entre el número de incompatibilidades HLA y las causas de muerte infecciosas y cardiovasculares ( $p < 0.001$ ). Entre el año 2º y 5º, aunque de manera menos marcada, se mantiene la asociación entre HLA-mm y las causas de muerte infecciosas y cardiovascular. No existe asociación entre el cáncer y el número de HLA-mm. En el primer año postrasplante, la hazard ratio (HR) de muerte por infección era de 1.09 por cada incompatibilidad HLA (A, B, DR); la HR para muerte cardiovascular era de 1.04. La regresión de Cox mostró asociación de muerte con las incompatibilidades en HLA clase II. Se hizo un análisis del periodo más reciente, entre 2005-2009, por si los cambios en la inmunosupresión hubieran disminuido el efecto de las incompatibilidades HLA no siendo así, ya que se confirmó la asociación tanto para muerte infecciosa como cardiovascular ( $p < 0.001$  para ambas causas). También se demostró un mayor número de hospitalizaciones por causas infecciosas, virales o bacterianas, a mayor incompatibilidad HLA. Las probabilidades de muerte eran el doble para trasplantes con 6 HLA-mm respecto a los de 0 HLA mm. En definitiva el estudio muestra que a mayor número de incompatibilidades mayor probabilidad de muerte, posiblemente justificado por el mayor número de episodios de rechazo y la necesidad de mantener una inmunosupresión mayor en estos pacientes.

Aunque en el anterior trabajo no encuentran asociación entre HLA-mm y cáncer los mismos autores publicaron dos trabajos, basándose en el estudio colaborativo de trasplante, en el que reportan un aumento del riesgo de linfoma, en el riñón y en sistema nervioso central, para aquellos con dos incompatibilidades en DR; para aquellos con dos incompatibilidades en HLA-B encontraron asociación con linfoma

en el injerto (158,159).

En otro trabajo del estudio colaborativo de trasplante con 20 000 pacientes se estableció que existía una asociación entre el riesgo de fractura de cadera (y osteoporosis) y el número de incompatibilidades en DR. La hazard ratio para fractura de cadera con 1 HLA-DR mm era de 1.85 llegando hasta 2.24 con 2 HLA-DR. El sexo femenino, una edad por encima de 40 años y rechazo durante el primer año eran factores de riesgo adicionales de fractura.

### 8.3.5. ÍNDICES DE PREDICCIÓN DE RIESGO

Una de las decisiones claves en todo el proceso de trasplante es la aceptación y asignación de un órgano. Esta decisión se basa en dos premisas obvias: el órgano debe tener una buena función, mejorar la expectativa y calidad de vida, y no debe transmitir ninguna patología. Hoy en día sigue siendo una decisión que genera incertidumbre porque no existen métodos estandarizados que permitan estimar el resultado de un injerto procedente de un donante a un receptor determinado. El progresivo envejecimiento del donante y del receptor ha hecho esta decisión aún más difícil, incluso más controvertida porque con determinados donantes es difícil saber si se consigue una mejoría con el trasplante. Por este motivo desde comienzos del siglo XXI se han ideado distintos sistemas que estiman la “calidad” del donante en función de la función del injerto alcanzada o de su supervivencia.

Enumerando los índices cronológicamente el primero relevante del que se tiene constancia es el elaborado por Nyberg et al (160) en el año 2003. Se trata de un estudio realizado con datos de la UNOS con 34 000 trasplantes en el que evalúan variables del donante y del receptor, y correlacionan estas variables con el filtrado glomerular del

trasplante a los 6 meses y al año. Nueve variables del donante se asociaron con el evento primario a estudiar (función renal al sexto mes); en concreto son: edad del donante, historia y duración de la hipertensión, aclaramiento de creatinina, número de incompatibilidades HLA, causa de la muerte, isquemia fría, raza, seropositividad para CMV e historia de diabetes mellitus. El peso de cada variable del donante en el aclaramiento de creatinina a los 6 meses fue estimado mediante el valor  $R^2$  de una regresión lineal. Se desarrolló un sistema de puntuación para valorar el riesgo de cada donante partiendo de cinco variables (edad del donante, antecedente de HTA, aclaramiento de creatinina, número de incompatibilidades HLA y causa de la muerte) que mostraron una alta correlación con el aclaramiento de creatinina a los 6 meses. La puntuación otorgada a cada variable depende de su influencia, siendo la edad del donante la que mayor peso le fue atribuido con 25 puntos. La correlación de la puntuación del índice era inversamente proporcional a la función renal a los 6 y 12 meses de tal manera que, de una puntuación máxima de 39 puntos, aquellos órganos con una puntuación entre 30 y 39 solo un 8% tendrá un filtrado glomerular por encima de los 60 ml/min. Los autores sugieren un límite en 20 puntos para determinar el pronóstico de un injerto. Es importante resaltar que el acortar la isquemia fría tenía un impacto positivo en los riñones con puntuación intermedia pero no en los de una puntuación elevada que se pueden considerar como donantes marginales.

Este mismo grupo elaboró también un índice (RRS) basado únicamente en variables del receptor (161). Estas variables con capacidad predictiva fueron: diabetes mellitus, edad, cardiopatía isquémica y tiempo en diálisis. Cuando introducen el índice de donante previamente desarrollado por el mismo grupo (DSS) comprobaron que un riñón proveniente de un grupo de donante de riesgo intermedio (grupo B) proporcionaba una supervivencia media del paciente de 27 años pero que si se implantaba a un receptor con el peor RSS la supervivencia era de 6,8 años.

Posteriormente, ya en 2015, investigadores del Centre Hospitalier Universitaire de Niza desarrollaron un modelo muy simple y claro para ayudar a determinar qué pacientes por encima de 70 años se beneficiarían de un trasplante (99). Los pacientes con una buena supervivencia en diálisis estimada por el modelo podría derivarse para incluirse en lista de trasplante. La motivación del estudio fue que solo un 1.5% de la población incidente mayor de 70 años en diálisis de Francia se incluye en lista de espera cuando los resultados para el trasplante -en este grupo de edad- son buenos. Establecieron como un resultado óptimo una supervivencia al 3º año tras el trasplante de un 70%. El análisis mostró 14 variables asociadas con mortalidad a los 3 años. El peso en la puntuación de cada variable se estableció según su influencia en la supervivencia. Como era de esperar es la edad- especialmente por encima de los 85 años- la característica con más influencia en la mortalidad a 3 años junto a la dependencia para la movilidad, indicador este último de fragilidad condición que ensombrece el pronóstico del trasplante. La exactitud del sistema de puntuación era aceptable con un c-statistic de 0.7. La probabilidad de estar vivo a los 3 años del inicio de tratamiento renal sustitutivo fue del 85% para los pacientes de 0-2 puntos con una sensibilidad/especificidad del score en predecir la supervivencia de 99%. El modelo permite un cribado precoz de los pacientes trasplantables para no prolongar su estancia en diálisis ya que a mayor tiempo en la misma mayor mortalidad.

En la segunda década del siglo XXI ha habido un nuevo impulso en la publicación de sistemas de predicción de la vida de un injerto fundamentalmente motivado por nuevas políticas de asignación en EE.UU. En 2014 se pone en marcha una nueva política de asignación de órganos (*Kidney Allocation System: KAS*) que tiene como objetivos ajustar la vida del órgano a la vida estimada del paciente y disminuir el retrasplante. Esta nueva KAS se basa en dos índices: *Kidney donor profile index* (KDPI) y el *estimated posttransplant survival* (EPTS). KDPI es una medida continua de la calidad del órgano

por contraposición a la dicotomía donante estándar vs expandido. El objetivo último del KDPI es clasificar a la población de donantes en función de su calidad de manera agregada según el riesgo que confiere.

KDPI es una redefinición de la fórmula de KDRI desarrollada por Rao et al (162) pero con un menor número de variables. Este índice pretende estimar el potencial funcionamiento de un órgano en un receptor “medio”. Se expresa como el porcentaje de fallo del injerto de un donante respecto a la media de donantes extraídos el año previo. A menor porcentaje mayor probabilidad de supervivencia del riñón. Las variables incluidas en KDPI son: edad, raza/etnia, hipertensión, diabetes, creatinina, causa de la muerte cerebrovascular o en muerte circulatoria, peso, edad y hepatitis C. Al ser una medida continua da una mejor aproximación de la calidad del órgano que la división previa entre donantes estándar y expandidos (163). Es preciso señalar que su capacidad de predecir fallo del injerto es moderada con una c-statistic de 0.62, si bien aumenta su sensibilidad a medida que aumenta la edad del donante, por lo que no debe usarse como única herramienta en la aceptación o no de un órgano.

Además de un mejor aprovechamiento de órganos extraídos, uno de los objetivos del nuevo KAS es adecuar la longevidad del órgano a la longevidad del receptor. En relación con este último aspecto se ideó el “EPTS” (estimated post-transplant survival) diseñado para hacer un cálculo de la supervivencia del receptor en el momento de la oferta. Este cálculo se basa en 4 factores: edad del candidato, tiempo en diálisis, trasplantes previos y la presencia de diabetes. El comité encargado del nuevo KAS investigó otros índices con variables adicionales como el life years from transplant (LYFT), pero ninguno tenía un mejor poder predictivo que EPTS (164).

En definitiva, y de manera práctica, el nuevo sistema determinaba que los pacientes con EPTS < 20 % (mayor esperanza de vida) le fueran asignados los órganos con un

KDPI inferior al 20% (mejor calidad del órgano). En sus cálculos iniciales, el beneficio total en términos de años de vida ganados disminuye en el grupo de 50-64 años (-4.1%) y en los mayores de 65 años (-2.7%); sin embargo, sí que consigue un mayor beneficio en los grupos más jóvenes: de 21 a 37 años y de 37 a 44 años. El aumento global de años de vida ganados se estimó en 9.07 años/paciente con KAS por 8.82 años/paciente con el anterior sistema (165).

Una primera evaluación de esta nueva política fue realizada por Massie et al (62) comparando los resultados de la era pre-KAS con los datos obtenidos en diciembre de 2015, un año tras la implantación del mismo. Los autores comentan que la tasa de descarte entre los riñones con un KDPI > 70% se incrementó en un 29% en la era post KAS. El intercambio de órganos pasó de un 8.8% a un 12%. La isquemia fría sin embargo, después de ajustar por distintos factores, no se incrementó. La función renal retrasada sí aumentó con la implantación de KAS de un 24.8% a un 29.9%. La diferencia de edad entre donante y receptor disminuyó tras la implantación KAS; de igual manera, también se incrementó el trasplante en las minorías étnicas que era uno de los objetivos de esta nueva política. Como era esperable, los trasplantes en los pacientes inmunizados también se incrementaron: en el grupo con cPRA > 99% se pasó de 1.3 a 3.6%; en aquellos con cPRA >100% el incremento fue más espectacular aun pasando del 1.0% al 10.3%.

La tasa de descarte de órganos también ha sido analizada tras la implantación de KAS. Bae et al (166) analizan este aspecto comparando dos épocas: pre y pos KAS. La tasa de descarte no se incrementó, de manera global, tras la implantación de KAS excepto en el grupo de KDPI >85%. En la literatura está demostrado que, a pesar de que los riñones con KDPI > 85% son considerados “marginales” y descartados en un alto porcentaje, estos proporcionan una mejor supervivencia del paciente comparando

con aquellos que permanecen en diálisis. Las diferencias encontradas pueden deberse a distintos factores según los autores, uno de ellos es lo que denomina “*labeling effect*”, esto es la introducción de un sesgo negativo en la denominación de estos donantes. Otra posible interpretación es la ausencia de familiaridad con el término “KDPI” y lo que implica. También se especula con que una de las causas sea un mayor número de biopsias en estos injertos con KDPI > 85%.

Mientras que la muerte con injerto funcional puede no ser “beneficioso” para el conjunto de la sociedad, sí puede resultar una buena opción para pacientes ancianos ya que les permite no volver a diálisis en los últimos años de su vida. Por otra parte, el número de pacientes prioritarios (excluyendo a niños) como son los trasplantes combinados de órganos hace que en análisis iniciales sólo un 50% de los donantes óptimos (KDPI <20%) lleguen a los pacientes con mayor expectativa de vida (167). El nuevo sistema también proporciona una ventaja para los pacientes sensibilizados. Esto es lógico y común a cualquier sistema de asignación, sin embargo, aparecieron consecuencias no previstas al establecer un umbral de sensibilización de un 80% (cPRA: anticuerpos frente al 80% de los donantes). En primer lugar, dentro de la categoría de inmunizados por encima del 80% no todos tienen la misma desventaja en acceder a un trasplante, incrementándose el tiempo de espera de manera exponencial a partir de un porcentaje del 95%. En segundo lugar, aunque el porcentaje de anticuerpos daba puntos adicionales al paciente las ofertas que podían recibir seguían ciñéndose al área de referencia. En distintos modelos predictivos elaborados durante el desarrollo del nuevo sistema demostraron que los pacientes con CPRA > 99% necesitaban estar incluidos en listas regionales. En tercer lugar, este sistema proporcionaba una gran ventaja a pacientes “moderadamente” inmunizados y no tanto para pacientes altamente inmunizados, resultando en un “exceso” de trasplante para pacientes con grados de sensibilización entre el 80 y el 95% y no para aquellos

por encima del 98%. Incluso esta ventaja añadida a partir de este dintel del 80% ha podido provocar una menor inclusión de pacientes entre el 1 y 79% con un efecto “bolus” a partir del 80%. Una de las consecuencias iniciales del nuevo sistema es una tasa “exagerada” de trasplante con cPRA > 80% y, sin embargo, una desventaja para los pacientes con verdaderas dificultades que son los que están por encima del 98%.

Por otra parte, la tasa de descarte entre los riñones con KDPI entre 86 y 100% ha aumentado. Se especula que el mayor intercambio de órganos (muchos de ellos para hiperinmunizados) a lo largo del país ha podido provocar un aumento de isquemia fría que motive su no uso. Otra de las causas de este mayor número de descartes es el aumento de biopsias pre-implante. Si la biopsia es la principal causa de descarte es lógico pensar que al haber aumentado se hayan incrementado los injertos desechados (62). Otro de los efectos observados inicialmente es un aumento en la función renal retrasada (DGF) que aumentó de un 24.4% a un 29.2%. Sin embargo, un estudio coreano en 469 trasplantes no encontró diferencias en la incidencia de DGF entre órganos de donantes con KDPI elevados vs KDPI bajos (168). Por contra, Zens et al (169) en un trabajo con 2161 pacientes encuentran una mayor tasa de DGF con porcentajes elevados de KDPI en los donantes en muerte encefálica no existiendo asociación en los donantes en muerte circulatoria.

Otra de las críticas que tiene KDPI es que no toma en consideración factores que pueden afectar el pronóstico del injerto como el número de incompatibilidades HLA, anomalías anatómicas, discordancia entre el peso de donante y receptor(170). También se ha criticado que el umbral establecido de EPTS (percentil 20 de la mejor puntuación) es arbitrario, así como que el nuevo sistema elimina la facultad del médico de hacer un adecuado emparejamiento entre donante y receptor según sus características. En cualquier caso, la definición de KDPI, y su simplicidad, ha supuesto

un gran avance tanto para asignar pacientes como predecir supervivencia del injerto si lo comparamos con la división previa en donantes estándar y expandidos. Incluso puede servir para mejorar la comunicación con el paciente y establecer límites de KDPI que el paciente pueda considerar apto para el trasplante.

En 2018 reportamos los resultados a nivel andaluz de la influencia del KDPI en la supervivencia del injerto (171). Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los trasplantes realizados entre 2006 y 2015 (n=2734). Como novedad, el cálculo de KDPI se llevó a cabo utilizando una base de datos autonómica (Andalucía) de donantes y no tomando como referencia el KDPI elaborado con donantes de EE.UU. KDPI fue el factor que mayor asociación mostró con la supervivencia del injerto; también la edad del receptor y el sexo femenino se asociaban con el pronóstico del injerto. En nuestro trabajo, KDPI era útil en predecir supervivencia del injerto entre valores extremos del mismo perdiendo poder de discriminación entre valores medios. Analizando las variables que componen KDPI por separado, es la edad del donante y la muerte circulatoria las de mayor poder de predicción.

Una puesta en práctica de KDPI y EPTS como herramienta conjunta de predicción es el estudio de Bae et al (82). En dicho estudio desarrollan una herramienta para estimar la supervivencia a los 5 años del trasplante en función de la “calidad” del donante y receptor, esta “calidad” fue estudiada mediante KDPI y EPTS. Se estudió la reducción absoluta de mortalidad comparada con permanecer en diálisis. El modelo se aplicó a 120818 trasplantes de donante cadáver y a 376272 pacientes en lista de espera. Dado que el pool de donantes ha variado sustancialmente su perfil en las últimas décadas haciéndose cada vez más mayor y con mayores comorbilidades cabe preguntarse quién se beneficia de un donante marginal. Probablemente los pacientes jóvenes y los pacientes no diabéticos no vean incrementada su supervivencia con un donante

expandido. En cambio, en los receptores con muchas comorbilidades- a pesar de un incremento de mortalidad inicial con el trasplante-, el incremento de supervivencia originado con dejar la diálisis sí puede justificar el trasplante con donantes de “baja calidad”. En este trabajo lo que se comprueba es cómo las características del receptor pueden “moldear” la calidad del donante. De hecho, se ve reflejado en los resultados que en los pacientes con mejor EPTS (más sanos) ven menos influenciada su expectativa de vida por la calidad del donante, ya que -para EPTS de 20% - la supervivencia a los 5 años es de 93.9% para un KDPI de 20% (donante óptimo) y de 89.1% para un KDPI de 80% (donante marginal). En la situación contraria, esto es para un receptor con peores condiciones de salud (EPTS 80%), la influencia de la calidad del donante es más acusada: supervivencia a los 5 años del 78% con un donante óptimo (KDPI 20%) y del 70.4% con un donante marginal (KDPI 80%). Puede concluirse que el incremento de supervivencia es muy escaso para receptores óptimos (EPTS <20%) con donantes muy expandidos (KDPI 80%), de hecho en esta situación la reducción de mortalidad es sólo de 2.1%; por contra un paciente con EPTS de 96% que reciba un trasplante de un donante óptimo (KDPI 1%) su reducción de mortalidad es del 32.2%. El beneficio de supervivencia es mayor a mayor EPTS incluso recibiendo donantes con KDPI elevados.

Existen otros tipos de “calculadoras” pronósticas como la ideada por Ashby et al (172), que trabaja con una cohorte de trasplantes renales realizados entre el año 1998 y el 2012. Se estudió la supervivencia del injerto en donantes vivos relacionados genéticamente, vivos no relacionados y de cadáver. Un total de 230 000 trasplantes fueron estudiados. El estudio se hace para crear una calculadora que pueda estimar el riesgo. Las variables del donante y receptor que influyen en el pronóstico son la edad D/R, sexo D/R e incompatibilidad HLA.

Los receptores de edades más jóvenes y extremas son los que peor supervivencia tienen. Entre los donantes vivos la combinación donante masculino y receptor femenino es la que mejor supervivencia ofrece. En cuanto a la incompatibilidad HLA, tener 0 mm ofrece la mejor supervivencia del injerto tanto para donantes de vivo como para de cadáver. Los pacientes con 0 mm en DR tienen una supervivencia de hasta un 27% superior comparado con el grupo de referencia de con 1-2DR mm. Los receptores con 5-6 MM son los que peor SV tienen. La obesidad tanto en receptores como en donantes se asocia a una disminución de supervivencia del injerto. Desarrollaron esta calculadora: <https://kecc.shinyapps.io/SurvivalCalculator/>.

En 2018 Wey et al (173) publican una herramienta con objeto de comparar aquellos pacientes que aceptan un riñón expandido con los que deciden esperar a uno mejor. Estima la probabilidad de supervivencia a 3 años. Las variables incluidas son la edad, raza, IMC, diabetes, nivel educativo y duración de diálisis. Para aquellos que se trasplantaron de cadáver el modelo se ajustó para la isquemia fría y el KDRI. La herramienta demostró los beneficios de trasplantarse con riñones con KDPI elevados, sin embargo en los grupos prioritarios este beneficio se veía matizado y no se asociaba a un incremento de supervivencia. Por otro lado, los autores comentan algo que es conocido - y en lo que se basa el sistema de asignación de injertos en EEUU- que es que los pacientes más jóvenes no se benefician de injertos con altos KDPI, compensándoles la espera en pos de un donante de mayor calidad. Esta herramienta está diseñada para pacientes en espera de un primer trasplante, aquellos en espera de un retrasplante van a verse perjudicados en mayor medida con una prolongación de su estancia en diálisis.

Una de las herramientas predictivas con mayor futuro por su sencillez, y por el número de pacientes estudiados, es el *iChoose Kidney* desarrollado por la Emory University

de Atlanta y la Universidad de Columbia de Nueva York (174). Una de las cualidades más atractivas de este sistema es que compara la supervivencia estimada de un candidato con el trasplante respecto a quedarse en diálisis. Sus distintas aplicaciones para dispositivos móviles hacen su uso muy sencillo y fácil de entender - y aplicar- para profesionales y pacientes. En el diseño de la aplicación móvil participaron tanto médicos, informáticos, como pacientes y familiares. Una de las motivaciones de los autores para desarrollar esta herramienta es la ausencia de conocimientos de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada sobre las distintas terapias sustitutivas renales de las que disponen (175), así como poder hacer una herramienta de ayuda a la toma de decisiones compartidas. Se incluyeron en el análisis 721 339 pacientes de los cuales 663 860 estaban en diálisis y 57 479 trasplantados. Se excluyeron los trasplantes combinados con otros órganos. Hay que destacar que de toda la cohorte el 34% recibió un trasplante de donante renal vivo. La variable a estudiar era la muerte dentro de los 3 primeros años desde el inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS). Todas las variables utilizadas para el modelo debían estar disponibles en el momento de inicio de TRS.

La técnica estadística empleada fue una regresión logística para predecir el riesgo de muerte a los 3 años de los pacientes en diálisis vs los trasplantados. Ambas cohortes (diálisis y trasplantes) fueron divididas a su vez en otras dos cohortes de estudio y validación. Las características que finalmente se emplearon para el estudio fueron: sexo, edad, raza, tiempo en diálisis, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes y albúmina < 3.5 g/dl.

El poder de predicción de muerte a los 3 años del modelo medido por c-statistic fue moderado: 0.7047; 95% [95% CI], 0.7029-0.7065 para la diálisis y 0.7015; 95% CI, 0.6875-0.7155) para trasplante. La c-statistic era similar para la cohorte de estudio y

de validación. La concordancia entre las muertes observadas respecto a las esperadas estaba en un 90% para el primer decil de los pacientes en diálisis subiendo hasta un 98% para los pacientes en el último decil. Para los pacientes trasplantados también fue buena la concordancia entre eventos observados y predichos: 87% en el decil 8 y 99% en el decil 10. Como era de esperar, en el modelo multivariante, el tiempo en diálisis mayor de 12 meses, la diabetes y la albúmina por debajo de 3.5 g/dL eran las que mayor asociación con muerte presentaban.

Los mismos autores investigaron si *iChoose* cambiaba el conocimiento del trasplante en los pacientes en TRS y si el empleo de la herramienta incrementa el número de trasplantes (176). Compararon dos grupos, uno de intervención en el que se le dio la educación habitual acompañada de *iChoose*, y otro que sólo recibió la educación al uso. Llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado en tres centros: Universidad de Emory, Atlanta; Universidad de Columbia en Nueva York y la Kovler Organ Transplantation Center of Northwestern University de Chicago. El periodo de estudio fue desde diciembre de 2014 a octubre de 2015 y un total de 470 pacientes fueron incluidos. El momento de inclusión fue el del inicio del estudio para el trasplante. El evento primario era el conocimiento de los beneficios del trasplante respecto a la diálisis. Los pacientes que utilizaron *iChoose* mejoraron su percepción del trasplante de manera significativa. Este mejor conocimiento se incrementó de igual manera tanto en hombres como en mujeres y en las minorías étnicas. La segunda variable de estudio era si *iChoose* incrementa el acceso al trasplante. Si bien existía una tendencia a un mayor número de trasplantes en este grupo no había una diferencia estadísticamente significativa. Los autores comentan que es posible que una única herramienta sea escasa como método para incrementar el trasplante y que hace falta más de una estrategia.

También en el trasplante de donante vivo se han puesto en marcha modelos matemáticos que permiten una estimación de supervivencia. En un estudio desarrollado en Noruega con 1857 donantes de vivo y 837 receptores donde se generan 3 modelos predictivos en el ámbito del trasplante de vivo. Los eventos a predecir son: 1) muerte del donante tras la donación, 2) supervivencia del paciente y 3) supervivencia del injerto (177). En el modelo de predicción de muerte del donante las variables con significación eran: edad, años desde la donación, tabaquismo y colesterol. La c-statistic fue de 0.81. En la predicción de muerte del receptor las variables significativas eran: edad, sexo, año de trasplante, tiempo en diálisis, enfermedad renal primaria, enfermedad arterial periférica e incompatibilidad HLA. La capacidad de predicción medida por c-statistic era 0.77. En el último modelo de supervivencia del injerto la edad, la antigüedad en diálisis, la incompatibilidad HLA y la enfermedad arterial periférica tenían capacidad pronóstica con una c-statistic menos potente de 0.66. La ventaja de este modelo es que es el primero en desarrollarse teniendo en cuenta variables del donante vivo y del receptor, y que puede hacerse en el momento de la decisión compartida con una simple herramienta on line. El principal inconveniente de la herramienta es no haber sido confirmada en otras cohortes más amplias y diversas.

En los últimos años las herramientas de inteligencia artificial y aprendizaje automático (machine learning) también han sido introducidas en el estudio de los resultados del trasplante. De los métodos de aprendizaje automático, Brown et al (178) utilizan el Bayesian Belief Network con 7348 pacientes trasplantados en Estados Unidos entre 2000 y 2001 con el objetivo de predecir la supervivencia del injerto. Emplearon tanto variables del donante como del receptor como un conjunto para incrementar la predictibilidad del índice. Las ventajas del análisis bayesiano es que permite operar con grandes bases de datos y “tolera” un número elevado de variables perdidas o

incompletas: de igual manera muestra la relación de la variable con el resultado a estudiar y la relación de las variables entre ellas. El modelo mostró que la edad del donante e índice de masa corporal, el sexo y raza del receptor son las características con mayor asociación con la supervivencia del injerto. Aunque el tiempo en diálisis y la incompatibilidad HLA también mostraron asociación, lo hacían en menor grado a las anteriormente descritas. Una de las ventajas de este modelo es que permitiría reasignar pacientes de una pareja de donante a otra generando mejores resultados y expectativa de vida. Hay que destacar que el valor predictivo del modelo es de un 87% con una alta especificidad también (77%).

Existen otros estudios publicados en la literatura con técnicas de aprendizaje artificial como normogramas, redes neuronales o *decision trees*. Uno de ellos publicado en 2008 en *Transplantation* utilizando redes neuronales conseguía un valor predictivo positivo superior (en cuanto a la supervivencia del injerto) al del normograma (82.1 vs. 43.5%) y con un AUC de 0.88 (179). Este trabajo de Akl et al (179) aboga por una superioridad en la precisión y sensibilidad de las redes neuronales que los normogramas. Sin embargo, otros trabajos con *decision trees* muestran una buena capacidad de predicción con curvas ROC (180,181).

Utilizando *random forest* análisis investigadores del Instituto Tecnológico de Georgia desarrollaron, a partir de datos de la UNOS, un nuevo método predictivo de supervivencia del paciente tras el trasplante basado en el machine learning (182). El periodo de estudio era entre 2002 y 2012 para tener un periodo mínimo de observación de 5 años. La hipótesis del trabajo es que la capacidad predictiva de este índice era mayor a la de KDPI y EPTS del nuevo sistema de asignación. El modelo, a su vez, se dividió en uno para población menor de 50 años y otro para mayores de 50 años. Entre las variables que se incluyeron en los modelos destaca que tanto la

diabetes como la edad del receptor -y la causa de enfermedad renal- eran las que más peso tenían. Después de éstas, en el grupo de mayores de 50 años, las variables del donante (edad del donante y causa de la muerte) se situaban justo detrás en orden de importancia. Destacar que el tiempo en diálisis sí influía en la cohorte por debajo de 50 años, pero no en la de receptores mayores.

Este modelo propuesto tiene un índice de concordancia de Harrell's a 5 años de 0.724 superior al EPTS (0.697). La concordancia prácticamente permanecía idéntica al quitar del modelo las variables del donante con una c-statistics de 0.717. Esta variación puede ser útil cuando no se dispongan de datos del donante a la hora de incluir un paciente en lista de espera.

Existen otros modelos predictivos basados en técnicas de *random forest analysis* (RSF) que incluyen variables post y pretrasplante obteniendo una capacidad de predicción con una c-statistic de 0.76 (183). En concreto la Hannover Medical School desarrolló un modelo con variables pretrasplante, y tras el trasplante, recogidas en el momento de biopsias de protocolo realizadas a las 6 semanas, 3 y 6 meses. Destacar que de las variables postrasplantes más relevantes, aparte de las consabidas de edad y diabetes, estaban los episodios de infección del tracto urinario y especialmente importante la función del injerto. El índice obtuvo un índice de concordancia de 0.77- 0.788.

En 2019 se publicó una revisión sistemática del uso de la inteligencia artificial (IA) en la predicción de resultados de trasplante (184). Cuatro de siete modelos realizados en EEUU incluían a más de 30 000 pacientes; por contra la mitad de los 18 estudios incluidos tenían menos de 1000 pacientes. La técnica estadística más empleada fue la de redes neuronales. Tal vez lo más destacable de la revisión es la comparación de las técnicas de IA con la estadística convencional, habitualmente regresión logística.

Todos los modelos de redes neuronales fueron superiores a la regresión logística. En concreto, en el desarrollado por Akl (179) referido anteriormente tanto la capacidad de predicción (redes neuronales 95% vs Cox 90%) como la AUC (redes neuronales 0.88 vs Cox 0.72) fueron un 5% y 0.16 mayores comparado con la regresión de Cox. Otra de las ventajas, apuntan los autores, de la IA puede ser el menor tamaño muestral necesario para poder hacer la inferencia estadística.

En definitiva, los nuevos métodos de machine learning son esperanzadores y suponen un nuevo avance para predecir eventos. De especial importancia es el *random forest*, según la editorial publicada en *Transplantation* recientemente por Sapir (185), que ofrece ventajas respecto a los métodos tradicionales de regresión: evita los riesgos de un “sobreajuste” de los datos dada la gran cantidad de árboles de decisión; menos probabilidad de sesgos; requiere menos trabajo previo con la base de datos, éstos no necesitan ser normalizados y es más resiliente a los outliers.

En el año 2019 el París Transplant Group ha publicado su propio índice predictivo, el *iBox*. Esta herramienta consigue una muy buena capacidad de predicción con una c-statistic de 0.81 (186). Sin embargo, este índice se basa en datos de donante y de receptor que se incluyen al momento de hacer una biopsia bien de protocolo o bien de indicación, esto es: no es en el momento de aceptar un órgano ni sirve para hacer un adecuado emparejamiento de donante y receptor. En el trabajo publicado por Loupy et al (186) cuando utilizan variables del día del trasplante (se excluyen por tanto las histológicas o el nivel de anticuerpos sí incluidas en el modelo final) la capacidad de predicción es similar a KDPI con un C-index de 0.62 (0.593 to 0.643).

Cabe preguntarse si la histología del donante es superior en la predicción de pérdida del injerto respecto a los índices clínicos. Jackson et al (187) intenta dar respuesta a esta pregunta con un estudio realizado en la universidad Johns Hopkins de Baltimore, Maryland (EEUU). Analizan a 140 donantes a los que se realizó biopsias preimplante. Se aplicó al análisis histológico el score de MAPI (187) y de Remuzzi (56) que fueron los índices patológicos escogidos. Entre los clínicos fueron del de Nyberg (188) y de KDRI los elegidos. De los histológicos, las diferencias principales son que MAPI analiza la esclerosis arteriolar con la ratio esclerosis de pared/luz  $> 0.5$  además de evaluar otras lesiones como la fibrosis periglomerular y la fibrosis cortical. En MAPI la puntuación (de 0 a 15) está basada en la hazard ratio de pérdida del injerto según una regresión de Cox. El objetivo del trabajo era comparar la supervivencia del injerto censurada para muerte a los dos años del trasplante entre los distintos índices. La técnica estadística utilizada para la comparación fue la curva ROC (receiver operating characteristic curve). MAPI presenta la mejor predictibilidad con una AUC de 0.81, mientras que Nyberg la AUC es de 0.63, Remuzzi 0.59 y por último KDRI de 0.45. Excepto para MAPI no hay diferencias en la supervivencia del injerto entre los otros índices. También se empleó una regresión de Cox para discriminar qué índice tenía más potencia predictiva y de nuevo MAPI era el único que se asociaba con pérdida del injerto (hazard ratio [HR] 1.12, 95% confidence interval [CI]: 1.01-1.23,  $P = .03$ ). Los autores sugieren que lo ideal es combinar tanto variables histológicas (en este caso MAPI) con herramientas clínicas como KDPI.

En 2017 se publicó otra revisión de las herramientas predictivas incluyéndose 39 estudios. Entre los 39, 34 desarrollaron un nuevo modelo y 5 validaron uno existente (189). En los aspectos metodológicos reseñar que 9 utilizaron técnicas de remuestreo y que una validación externa e interna fue llevada a cabo en 13 estudios. El índice con mayor predictibilidad fue el de Akl (179), desarrollado en trasplante de donante vivo,

con una AUC de 0.88 y que hemos comentado previamente. La heterogeneidad de los estudios es importante y los autores recomiendan para el futuro que la validación interna debe ser corregida con técnicas de remuestreo. De igual manera la validación externa es fundamental para su aplicación clínica.



## 9. CONCLUSIONES





# 9

## CONCLUSIONES

1. De los factores del donante con influencia en la supervivencia del injerto -censurada y no censurada para muerte- es la edad la que más impacto tiene en los resultados.
2. La muerte circulatoria (asistolia) - tanto controlada como no controlada - del donante también tiene una influencia negativa en la supervivencia del injerto censurada para muerte.
3. El grado de inmunización (anticuerpos citotóxicos, PRA) se asocia a una menor expectativa de vida del injerto. La supervivencia del injerto no censurada para muerte se ve afectada negativamente por una pobre compatibilidad HLA.
4. Los pacientes con más de un trasplante tienen una menor supervivencia del injerto que los no retrasplantados.
5. La única variable del donante que repercute en la supervivencia del paciente es la edad.
6. Las variables del receptor con influencia en la supervivencia del paciente son: la edad, la diabetes mellitus como enfermedad renal primaria, el sexo masculino y el tiempo previo en diálisis antes del trasplante. Hay que destacar la especial repercusión de la diabetes como causa de enfermedad renal en la mortalidad de los pacientes trasplantados.

7. La capacidad de predicción del índice medido por c-statistic para la supervivencia del injerto censurada para muerte es de 0.66.

8. La herramienta desarrollada tiene una capacidad de predecir la supervivencia del paciente medida por c-statistics de 0.72.

9. Este índice desarrollado con una población local de donantes y receptores tiene un aceptable poder de predicción de los eventos del trasplante. La posibilidad de disponer de esta herramienta puede ayudar a los profesionales a realizar un adecuado emparejamiento del donante y receptor aumentando potencialmente los años de vida ganados. De igual manera, puede servir para dar una información más precisa, sencilla y entendible al candidato que facilite la toma compartida de decisiones.





## 10. BIBLIOGRAFÍA





1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention [Internet]. Vol. 382, The Lancet. Elsevier B.V.; 2013 [citado 2021 May 31]. p. 339–52. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727170/>
2. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* [Internet]. 2018;94(3):567–81. disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
3. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int* [Internet]. 2015 Nov 1 [citado 2021 May 31];88(5):950–7. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26221752/>
4. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 9 [citado 2022 Jan 24];380(19):1843–52. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067373/>
5. Bowe B, Xie Y, Li T, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, et al. Changes in the US Burden of Chronic Kidney Disease From 2002 to 2016: An Analysis of the Global Burden of Disease Study. *JAMA Netw open*. 2018 Nov 2;1(7):e184412.

6. González AO, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia* [Internet]. 2010 [citado 2021 May 2];30(1):78–86. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20038967/>
7. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008-2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2014 May [citado 2022 Jan 24];67(5):367–73. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774729/>
8. Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste de Pablos C, Tomović F, Golan E, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clin Kidney J* [Internet]. 2021 Feb 3 [citado 2021 May 31];14(1):107–23. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33564410/>
9. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Ríos Burrows N, Saydah SH, et al. The future burden of CKD in the United States: A simulation model for the CDC CKD initiative. *Am J Kidney Dis*. 2015 Mar 1;65(3):403–11.
10. Darbà J, Marsà A. Chronic kidney disease in Spain: analysis of patient characteristics, incidence and direct medical costs (2011–2017). *J Med Econ* [Internet]. 2020 [citado 2021 May 31];23(12):1623–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000981/>
11. Teruel JLG, González AO. Impacto socio sanitario de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrologia* [Internet]. 2008 [citado 2021 May 2];28(SUPPL. 3):7–15. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018732/>
12. Bhowmik D, Song X, Intorcchia M, Kent ST, Shi N. Healthcare resource use and costs associated with chronic kidney disease in US private insurance patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2019 Jun 1 [citado 2021 May 2];25(4):855–64. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661050/>

13. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2014 [citado 2021 May 2];34(2):243–62. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658201/>
14. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa MI, Santana-Expósito B, García-González Z, Barroso-Montesinos M. Análisis de costes y perfil sociocultural del enfermo renal. Impacto de la modalidad de tratamiento. *Nefrología* [Internet]. 2014 [citado 2021 May 31];34(4):458–68. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25036059/>.
15. Vanholder R, Lameire N, Annemans L, Van Biesen W. Cost of renal replacement: How to help as many as possible while keeping expenses reasonable? [Internet]. Vol. 31, *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2016 [citado 2021 May 31]. p. 1251–61. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109485/>.
16. Pérez Fernández M, Martínez Miguel P, Ying H, Haugen CE, Chu NM, Rodríguez Puyol DM, et al. Comorbidity, Frailty, and Waitlist Mortality among Kidney Transplant Candidates of All Ages. *Am J Nephrol* [Internet]. 2019 Feb 1 [citado 2020 Feb 29];49(2):103–10. disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/496061>.
17. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: Association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 [citado 2021 May 10];16(11):3437–44. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176999/>
18. Hernández D, de la Nuez PC, Muriel A, Ruiz-Esteban P, González-Molina M, Burgos D, et al. Clinical assessment of mortality risk in renal transplant candidates in Spain. *Transplantation* [Internet]. 2014 Sep 27

[citado 2022 Mar 1];98(6):653–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879382-clinical-assessment-of-mortality-risk-in-renal-transplant-candidates-in-spain/>.

19. Delmonico FL, McBride MA. Analysis of the wait list and deaths among candidates waiting for a kidney transplant. *Transplantation* [Internet]. 2008 Dec 27 [citado 2021 May 31];86(12):1678–83. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104404/>.

20. Portilla Franco ME, Tornero Molina F, Gil Gregorio P. Frailty in elderly people with chronic kidney disease [Internet]. Vol. 36, *Nefrologia*. Elsevier Espana S.L.; 2016 [citado 2021 May 31]. p. 609–15. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242263/>

21. McAdams-Demarco MA, Law A, Salter ML, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar BG, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2013 Jun [citado 2021 May 31];61(6):896–901. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711111/>.

22. Lee SY, Yang DH, Hwang E, Kang SH, Park SH, Kim TW, et al. The Prevalence, Association, and Clinical Outcomes of Frailty in Maintenance Dialysis Patients. *J Ren Nutr* [Internet]. 2017 Mar 1 [citado 2021 May 2];27(2):106–12. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065454/>

23. McAdams-Demarco MA, Tan J, Salter ML, Gross A, Meoni LA, Jaar BG, et al. Frailty and cognitive function in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Dec 7 [citado 2021 May 31];10(12):2181–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573615/>

24. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS).

- Kidney Int [Internet]. 2003 Jul 1 [citado 2021 May 31];64(1):339–49. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12787427/> Jul;64(1):339–49.
25. Port FK. Practice-based versus patient-level outcomes research in hemodialysis: The DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) experience [Internet]. Vol. 64, American Journal of Kidney Diseases. W.B. Saunders; 2014 [citado 2021 May 31]. p. 969–77. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151407/>
26. Porter AC, Lash JP, Xie D, Pan Q, Deluca J, Kanthety R, et al. Predictors and outcomes of health-related quality of life in adults with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(7):1154–62.
27. D'Egidio V, Mannocci A, Ciaccio D, Sestili C, Cocchiara RA, Del Cimmuto A, et al. Return to work after kidney transplant: A systematic review. Occup Med (Chic Ill). 2019 Oct 1;69(6):412–8.
28. Helanterä I, Haapio M, Koskinen P, Grönhagen-Riska C, Finne P. Employment of patients receiving maintenance dialysis and after kidney transplant: A cross-sectional study from Finland. Am J Kidney Dis. 2012 May;59(5):700–6.
29. Disthabanchong S. Phosphate and Cardiovascular Disease beyond Chronic Kidney Disease and Vascular Calcification [Internet]. Vol. 2018, International Journal of Nephrology. Hindawi Limited; 2018 [citado 2021 May 31]. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850246/>
30. Wanner C, Ritz E. Reducing lipids for CV protection in CKD patients - Current evidence. In: Kidney International [Internet]. Nature Publishing Group; 2008 [citado 2021 May 31]. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034322/>
31. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górczyńska M, Franczyk B. The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of

- cardiovascular disease [Internet]. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020 [citado 2021 May 31]. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963445/>.
32. Falconi CA, Junho CV da C, Fogaça-Ruiz F, Vernier ICS, da Cunha RS, Stinghen AEM, et al. Uremic Toxins: An Alarming Danger Concerning the Cardiovascular System. *Front Physiol* [Internet]. 2021 May 14 [citado 2021 May 31];12. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054588/>
33. Gil CL, Hooker E, Larrivé B. Diabetic Kidney Disease, Endothelial Damage, and Podocyte-Endothelial Crosstalk [Internet]. Vol. 3, *Kidney Medicine*. Elsevier Inc.; 2021 [citado 2021 May 31]. p. 105–15. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604542/>
34. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2016 Nov 15;28(2):407–20. disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/28/2/407.full.pdf>
35. Petreski T, Piko N, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Review on Inflammation Markers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Feb 11 [citado 2021 Mar 22];9(2):182. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670423/>
36. Arroyo D, Martínez-Alonso M, Vidal T, Manuel Valdivielso J, Fernández E. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study [Internet]. 2014 [citado 2020 Apr 3]. disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/15/168>
37. Abajo M, Betriu A, Arroyo D, Gracia M, Del Pino D, Martínez I, et al. Mineral metabolism factors predict accelerated progression of common carotid intima-media thickness in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol*

- Dial Transpl [Internet]. 2017 [citado 2020 Apr 3];32:1882–91. disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/32/11/1882/3059475>
38. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(4):820-825.
39. Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ, Klarenbach S, James MT, Ravani P, et al. Overview of the Alberta kidney disease network. *BMC Nephrol* [Internet]. 2009 Dec 19 [citado 2020 Apr 9];10(1):30. disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-10-30>
40. Fernandez-Fernandez B, Izquierdo MC, Valiño-Rivas L, Nastou D, Sanz AB, Ortiz A, et al. Albumin downregulates Klotho in tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2018 Oct 1 [citado 2021 May 31];33(10):1712–22. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425318/>
41. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341–52.
42. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*. 2013 Jul 1;84(1):179–91.
43. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa MI, Santana-Expósito B, García-González Z, Barroso-Montesinos M. Análisis de costes y perfil sociocultural del enfermo renal. Impacto de la modalidad de tratamiento. *Nefrología* [Internet]. 2014 [citado 2021 May 31];34(4):458–68. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25036059/>
44. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, 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* [Internet]. 1999 Dec 2 [citado 2020 Aug 31];341(23):1725–30. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10580071/>

45. Massie AB, Luo X, Chow EKH, Alejo JL, Desai NM, Segev DL. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am J Transplant*. 2014 Oct 1;14(10):2310–

46. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated with Earlier Transplant with High KDPI Kidneys. *Transplantation* [Internet]. 2017 Apr 1 [citado 2021 Jun 14];101(4):867–72. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495758/>

47. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A Paired Survival Analysis Comparing Hemodialysis and Kidney Transplantation From Deceased Elderly Donors Older Than 65 Years. *Transplantation*. 2015 May;99(5):991–6

48. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MBA, Arashi D, Van Der Heide JJH, Hemke AC, et al. Stretching the limits of renal transplantation in elderly recipients of grafts from elderly deceased donors. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Feb 1 [citado 2021 Apr 29];28(2):621–31. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729570/>

49. Reese PP, Harhay MN, Abt PL, Levine MH, Halpern SD. New solutions to reduce discard of kidneys donated for transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 1;27(4):973–80.

50. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Apr [citado 2021 Mar 26];77(4):A7–8. disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263862100024X>

51. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant* [Internet]. 2015 [citado 2020 Dec 13];5(2):38. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131405/>
52. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot A, Ortega-Salas R, Morales MLA, López-Rubio F, et al. Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. *Transplantation* [Internet]. 2011 Feb 27 [citado 2021 Jun 1];91(4):432–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21157404/>
53. Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, Kasiske BL. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation*. 2015 Mar 13;15(7):1903–14
54. Liapis H, Gaut JP, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris AB, et al. Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant* [Internet]. 2017 Jan 1 [citado 2021 Jun 1];17(1):140–50. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333454/>
55. 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 Nov;8(11):2316–24
56. REMUZZI G, GRINYÒ 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(12)
57. Tanriover B, Mohan S, Cohen DJ, Radhakrishnan J, Nickolas TL, Stone PW, et al. Kidneys at higher risk of discard: Expanding the role of dual kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):404–15.

58. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ, et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: Impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):783–92.
59. Ma MKM, Lim WH, Craig JC, Russ GR, Chapman JR, Wong G. Mortality among younger and older recipients of kidney transplants from expanded criteria donors compared with standard criteria donors. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 Jan 7 [citado 2020 Jun 27];11(1):128–36. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681136/>
60. Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, Kasiske BL. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *Am J Transplant*. 2015 Mar 13;15(7):1903–14
61. Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Murray S, Stegall MD, et al. Calculating life years from transplant (LYFT): Methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *Am J Transplant* [Internet]. 2008 Apr [citado 2021 May 28];8(4 PART 2):997–1011. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18336702/>
62. Patzer RE, Basu M, Larsen CP, Pastan SO, Mohan S, Patzer M, et al. IChoose kidney: A clinical decision aid for kidney transplantation versus dialysis treatment. *Transplantation* [Internet]. 2016 [citado 2021 Feb 2];100(3):630–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714121/>
63. Gander JC, Basu M, McPherson L, Garber MD, Pastan SO, Manatunga A, et al. IChoose Kidney for Treatment Options: Updated Models for Shared Decision Aid. Vol. 102, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. e370–1.
64. Favi E, Puliatti C, Iesari S, Monaco A, Ferraresso M, Cacciola R. Impact of Donor Age on Clinical Outcomes of Primary Single Kidney TransplaFavi E, Puliatti C, Iesari S, Monaco A, Ferraresso M, Cacciola R. Impact of Donor Age on Clinical Outcomes of Primary Single Kidney Transplantation From

- Maastricht Category-III Donors After Circulatory Death. *Transplantation Direct* [Internet]. 2018 Oct 1 [citado 2021 Jan 15];4(10):e396. disponible en: [https://journals.lww.com/transplantationdirect/Fulltext/2018/10000/Impact\\_of\\_Donor\\_Age\\_on\\_Clinical\\_Outcomes\\_of.5.asntation](https://journals.lww.com/transplantationdirect/Fulltext/2018/10000/Impact_of_Donor_Age_on_Clinical_Outcomes_of.5.asntation) From Maastricht Category-III Donors After Circulatory Death. *Transplantation Direct* [Internet]. 2018 Oct 1 [citado 2021 Jan 15];4(10):e396. disponible en: [https://journals.lww.com/transplantationdirect/Fulltext/2018/10000/Impact\\_of\\_Donor\\_Age\\_on\\_Clinical\\_Outcomes\\_of.5.as](https://journals.lww.com/transplantationdirect/Fulltext/2018/10000/Impact_of_Donor_Age_on_Clinical_Outcomes_of.5.as)
65. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 29 [citado 2021 Jun 13];395(10225):709–33. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061315/>
66. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [citado 2021 Mar 14]. p. 662–4. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061314/>
67. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10 [citado 2021 Mar 15];392(10159):2052–90. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340847/>
68. Pippias M, Jager KJ, Caskey F, et al. Kidney transplant outcomes from older deceased donors: a paired kidney analysis by the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Transpl Int*. 2018;31(7):708–719. doi:10.1111/tri.13103
69. Pippias M, Jager KJ, Caskey F, Casula A, Erlandsson H, Finne P, et

- al. Kidney transplant outcomes from older deceased donors: a paired kidney analysis by the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Transpl Int* [Internet]. 2018 Jul 1 [citado 2020 Aug 10];31(7):708–19. disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/tri.13103>.
70. Süsal C, Kumru G, Döhler B, Morath C, Baas M, Lutz J, et al. Should kidney allografts from old donors be allocated only to old recipients? *Transpl Int* [Internet]. 2020 Aug 22 [citado 2020 Aug 11];33(8):849–57. disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tri.1362>
71. Arcos E, José Pérez-Sáez M, Comas J, Lloveras J, Tort J, Pascual J. Assessing the Limits in Kidney Transplantation: Use of Extremely Elderly Donors and Outcomes in Elderly Recipients. *Transplantation* [Internet]. 2020 [citado 2020 Jul 7];104(1):176–83. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985579/>
72. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system [Internet]. Vol. 22, *Transplant International*. *Transpl Int*; 2009 [citado 2020 Aug 26]. p. 1041–50. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19624493/>
73. Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. *Ann Surg* [Internet]. 2010 Oct [citado 2020 Aug 20];252(4):662–73. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881773/>
74. Ducloux D, Legendre M, Bamoulid J, Rebibou JM, Saas P, Courivaud C, et al. ESRD-associated immune phenotype depends on dialysis modality and iron status: Clinical implications. *Immun Ageing* [Internet]. 2018 Jul 17 [citado 2020 Aug 18];15(1):16. disponible en: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-018-0121-z>

75. Reutzel-Selke A, Jurisch A, Denecke C, Pascher A, Martins PNA, Keßler H, et al. Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int.* 2007 Apr 1;71(7):629–36.
76. Shoskes DA, Parfrey NA, Halloran PF. Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in the mouse. *Transplantation [Internet]*. 1990 [citado 2020 Aug 18];49(1):201–7. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2105546/>
77. Pratschke J, Merk V, Reutzel-Selke A, Pascher A, Denecke C, Lun A, et al. Potent early immune response after kidney transplantation in patients of the European senior transplant program. *Transplantation [Internet]*. 2009 Apr 15 [citado 2020 Aug 20];87(7):992–1000. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352117/>
78. Halleck F, Khadzhynov D, Liefeldt L, Schrezenmeier E, Lehner L, Duerr M, et al. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: Is it time for HLA-DR matching? *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2016 [citado 2020 Aug 23];31(12):2143–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27369852/>
79. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, 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 [Internet]*. 2001 [citado 2021 Jun 14];12(3):589–97. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181808/>
80. Massie AB, Luo X, Chow EKH, Alejo JL, Desai NM, Segev DL. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am J Transplant.* 2014 Oct 1;14(10):2310–6.
81. Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, Rebibou JM, Tuppin P. Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in

patients aged 60 years and over. *Transplantation* [Internet]. 2007 Dec [citado 2020 Sep 2];84(12):1618–24. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165773/>

82. Bae S, Massie AB, Thomas AG, Bahn G, Luo X, Jackson KR, et al. Who can tolerate a marginal kidney? Predicting survival after deceased donor kidney transplant by donor–recipient combination. *Am J Transplant*. 2019 Feb 1;19(2):425–33.

83. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated with Earlier Transplant with High KDPI Kidneys. *Transplantation* [Internet]. 2017 Apr 1 [citado 2021 Jun 14];101(4):867–72. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495758/>

84. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant* [Internet]. 2015 [citado 2020 Dec 13];5(2):38. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131405/>

85. Gerbase-DeLima M, de Marco R, Monteiro F, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Mine KL. Impact of Combinations of Donor and Recipient Ages and Other Factors on Kidney Graft Outcomes. *Front Immunol*. 2020 May 22;11.

86. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MBA, Arashi D, Van Der Heide JJH, Hemke AC, et al. Stretching the limits of renal transplantation in elderly recipients of grafts from elderly deceased donors. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Feb 1 [citado 2021 Apr 29];28(2):621–31. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729570/>

87. Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK, Bleck TP, Heard SO, Medina J, et al. Report of a national conference on donation after cardiac death. In: *American Journal of Transplantation* [Internet]. *Am J Transplant*; 2006 [citado 2021 Apr

- 18]. p. 281–91. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426312/>
88. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant* [Internet]. 2015 [citado 2021 Apr 10];5(2):52. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131407/>
89. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legéard E, Dubé L, Templier F, et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: Comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transpl Int* [Internet]. 2016 Apr 1 [citado 2021 Apr 25];29(4):432–42. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606511/>
90. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: A cohort study. *Lancet* [Internet]. 2013 [citado 2020 Aug 17];381(9868):727–34. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23261146/>
91. Gavriilidis P, Inston NG. Recipient and allograft survival following donation after circulatory death versus donation after brain death for renal transplantation: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 34, *Transplantation Reviews*. W.B. Saunders; 2020 [citado 2021 Apr 18]. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576429/>
92. Sánchez-Fructuoso AI, Pérez-Flores I, Del Río F, Blázquez J, Calvo N, Moreno de la Higuera M, et al. Uncontrolled donation after circulatory death: A cohort study of data from a long-standing deceased-donor kidney transplantation program. *Am J Transplant* [Internet]. 2019 Jun 1 [citado 2022 Jan 24];19(6):1693–707. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589507/>

93. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernández-Ruiz M, González E, Cabrera J, Morales E, et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant*. 2019 Feb 1;19(2):434–47.
94. Heilman RL, Mathur A, Smith ML, Kaplan B, Reddy KS. Increasing the Use of Kidneys From Unconventional and High-Risk Deceased Donors [Internet]. Vol. 16, *American Journal of Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd; 2016 [citado 2020 Jun 27]. p. 3086–92. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27172238/>
95. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, et al. Risk factors for 1-year graft loss after kidney transplantation systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 Nov 7 [citado 2021 Jun 19];14(11):1642–50. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540931/>
96. Wu DA, Robb ML, Forsythe JLR, Bradley C, Cairns J, Draper H, et al. Recipient Comorbidity and Survival Outcomes after Kidney Transplantation: A UK-wide Prospective Cohort Study. *Transplantation* [Internet]. 2020 [citado 2021 Jun 19];104(6):1246–55. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449188/>
97. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Svendsen M V, Foss A, Lien B, et al. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation* [Internet]. 2009 Apr 15 [citado 2021 Jun 19];87(7):1045–51. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352126/>
98. Moore J, He X, Cockwell P, Little MA, Johnston A, Borrows R. The impact of hemoglobin levels on patient and graft survival in renal transplant recipients.

- Transplantation [Internet]. 2008 Aug 27 [citado 2021 Jun 19];86(4):564–70. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18724227/>
99. Dusseux E, Albano L, Fafin C, Hourmant M, Guérin O, Couchoud C, et al. A simple clinical tool to inform the decision-making process to refer elderly incident dialysis patients for kidney transplant evaluation. *Kidney Int* [Internet]. 2015 Jul 2 [citado 2020 Dec 13];88(1):121–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671769/>
100. Jassal S V., Schaubel DE, Fenton SSA. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: A comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Jul [citado 2020 Sep 8];46(1):136–42. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15983967/>
101. Wu C, Shapiro R, Tan H, Basu A, Smetanka C, Morgan C, et al. Kidney transplantation in elderly people: the influence of recipient comorbidity and living kidney donors. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2008 Feb [citado 2022 Jan 24];56(2):231–8. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18070005/>
102. Kikić Ž, Herkner H, Sengölge G, Kozakowski N, Bartel G, Plischke M. Pretransplant risk stratification for early survival of renal allograft recipients. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2014 Feb [citado 2021 Jun 19];44(2):168–75. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224947/>
103. Fragale GD, Pujol GS, Laham G, Raffaele P, Fortunato M, Imperiali N, et al. Renal transplantation in patients older than 60 years with high comorbidity. Is there a survival benefit? a multicenter study in Argentina. *Transplantation* [Internet]. 2020 Aug 1 [citado 2021 Mar 22];104(8):1746–51. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732855/>
104. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2001 [citado 2022 Jan 24];56(3). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/>

105. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011;364(9):829–41. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21366474>
106. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Biló HJG, Chalmers J, Lambers Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2012 [citado 2021 Jun 19];380(9854):1662–73. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23013602/>
107. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(4):613–20.
108. Berhane AM, Weil EJ, Knowler WC, Nelson RG, Hanson RL. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate as predictors of diabetic end-stage renal disease and death. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct 1;6(10):2444–51
109. Chang YT, Wu JL, Hsu CC, Wang J Der, Sung JM. Diabetes and end-stage renal disease synergistically contribute to increased incidence of cardiovascular events: a nationwide follow-up study during 1998-2009. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan [citado 2022 Jan 24];37(1):277–85. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23920086/>
110. Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R. Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Jul [citado 2021 Apr 6];18(7):2125–34. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582163>
111. Schroyen MA, Van De Luijngaarden MWM, Noordzij M, Ravani P, Jarraya F, Collart F, et al. Survival in dialysis patients is different between patients with

- diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *Diabetologia* [Internet]. 2013 Sep [citado 2021 Apr 6];56(9):1949–57. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771173/>
112. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018 Apr 18 [citado 2022 Jan 24];17(1). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669543/>
113. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug 1;30(8):1403–11.
114. Ahmadi S-F, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Body Mass Index and Mortality in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Nephrology*. 2014;40(4):315–24
115. Schold JD, Augustine JJ, Huml AM, Fatica R, Nurko S, Wee A, et al. Effects of body mass index on kidney transplant outcomes are significantly modified by patient characteristics. *American Journal of Transplantation*. 2020 Aug 27;21(2):751–65
116. Lepeytre F, Dahhou M, Zhang X, Boucquemont J, Sapir-Pichhadze R, Cardinal H, et al. Association of sex with risk of kidney graft failure differs by age. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Oct 1 [citado 2020 Sep 17];28(10):3014–23. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592422/>
117. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, et al. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation* [Internet]. 2001 Feb 15 [citado 2020 Sep 17];71(3):429–32. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11233906/>
118. Lepeytre F, Dahhou M, Zhang X, Boucquemont J, Sapir-Pichhadze R, Cardinal H, et al. Association of sex with risk of kidney graft failure differs by age.

J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 Oct 1 [citado 2020 Sep 17];28(10):3014–23. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592422/>

119. Tan JC, Wadia PP, Coram M, Grumet FC, Kambham N, Miller K, et al. H-Y antibody development associates with acute rejection in female patients with male kidney transplants. Transplantation [Internet]. 2008 Jul 15 [citado 2020 Sep 25];86(1):75–81. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18622281/>

120. Melk A, Babitsch B, Borchert-Mörlins B, Claas F, Dipchand AI, Eifert S, et al. Equally interchangeable? How sex and gender affect transplantation [Internet]. Vol. 103, Transplantation. Lippincott Williams and Wilkins; 2019 [citado 2020 Sep 21]. p. 1094–110. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747857/>

121. Tornatore KM, Brazeau D, Dole K, Danison R, Wilding G, Leca N, et al. Sex differences in cyclosporine pharmacokinetics and abcb1 gene expression in mononuclear blood cells in african american and caucasian renal transplant recipients. J Clin Pharmacol [Internet]. 2013 Oct [citado 2020 Sep 22];53(10):1039–47. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908147/>

122. Venuto RC, Meaney CJ, Chang S, Leca N, Consiglio JD, Wilding GE, et al. Association of extrarenal adverse effects of posttransplant immunosuppression with sex and ABCB1 haplotypes. Med (United States) [Internet]. 2015 Sep 1 [citado 2020 Sep 22];94(37). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376376/>

123. Meaney CJ, Sudchada P, Consiglio JD, Wilding GE, Cooper LM, Venuto RC, et al. Influence of Calcineurin Inhibitor and Sex on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Adverse Effects Post-Renal Transplant. J Clin Pharmacol [Internet]. 2019 Oct 1 [citado 2022 Jan 24];59(10):1351–65. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062373/>

124. 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* [Internet]. 2010 Jan [citado 2022 Jan 24];21(1):153–61. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875806/>
125. Zeier M, Döhler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 Oct 1 [citado 2020 Sep 23];13(10):2570–6. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12239247/>
126. Tan JC, Kim JP, Chertow GM, Grumet FC, Desai M. Donor-recipient sex mismatch in kidney transplantation. *Gend Med* [Internet]. 2012 [citado 2022 Jan 24];9(5). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22906727/>
127. Zhou JY, Cheng J, Huang HF, Shen Y, Jiang Y, Chen JH. The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* [Internet]. 2013 Sep [citado 2022 Jan 24];27(5):764–71. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879398/>
128. Morgan G, Goolam-Mahomed Z, Hodson J, Nath J, Sharif A. Donor-recipient Sex Differences Do Not Affect Survival Outcomes after Kidney Transplantation: A Population Cohort Study. *Transplantation* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 24];104(5):1033–40. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415037/>
129. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 1969 [citado 2020 Sep 26];280(14):735–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4886455/>
130. Salvatierra O, Perkins HA, Amend W, Feduska NJ, Duca RM, Potter DE, et al. The influence of presensitization on graft survival rate. *Surgery* [Internet]. 1977 [citado 2021 Jun 21];81(2):146–51. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/319549/>

131. Koka P, Cecka JM. Sensitization and crossmatching in renal transplantation. *Clin Transpl*. 1989;379–90.
132. Sapir-Pichhadze R, Tinckam KJ, Laupacis A, Logan AG, Beyene J, Kim SJ. Immune sensitization and mortality in wait-listed kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 Feb 1 [citado 2020 Sep 28];27(2):570–8. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054537/>
133. Süsal C, Döhler B, Opelz G. Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: A Collaborative Transplant Study report. *Hum Immunol* [Internet]. 2009 Aug [citado 2020 Sep 26];70(8):569–73. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375472/>
134. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 10 [citado 2020 Oct 1];374(10):940–50. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962729/>
135. Akgul SU, Ciftci HS, Temurhan S, Caliskan Y, Bayraktar A, Tefik T, et al. Association Between HLA Antibodies and Different Sensitization Events in Renal Transplant Candidates. *Transplant Proc* [Internet]. 2017 Apr 1 [citado 2020 Oct 16];49(3):425–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340805/>
136. Hyun J, Park KD, Yoo Y, Lee B, Han BY, Song EY, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. In: *Transplantation Proceedings* [Internet]. *Transplant Proc*; 2012 [citado 2020 Oct 16]. p. 222–5. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22310619/>
137. Scornik JC, Pfaff WW, Howard RJ, Fennell RS, Ramos E, Peterson JC, et al. Increased antibody responsiveness to blood transfusions in pediatric

- patients. Transplantation [Internet]. 1994 [citado 2021 Jun 21];58(12):1361–5. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7809929/>
138. Rebibou JM, Chabod J, Alcalay D, Coussediere MC, Deteix P, Touchard G, et al. Flow cytometric evaluation of pregnancy-induced anti-HLA immunization and blood transfusion-induced reactivation. Transplantation [Internet]. 2002 Aug 27 [citado 2021 Jun 21];74(4):537–40. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352915/>
139. Scornik JC, Ireland JE, Salomon DE, Howard RJ, Fennell RS, Pfaff WW. Pretransplant blood transfusions in patients with previous pregnancies. Transplantation [Internet]. 1987 [citado 2021 Jun 21];43(3):449–50. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3644579/>
140. Scornik JC, Schold JD, Bucci M, Meier-Kriesche HU. Effects of blood transfusions given after renal transplantation. Transplantation [Internet]. 2009 May 15 [citado 2020 Oct 24];87(9):1381–6. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19424040/>
141. Ghyselen L, Naesens M. Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy [Internet]. Vol. 33, Transplantation Reviews. W.B. Saunders; 2019 [citado 2020 Oct 24], p. 48–54. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236837/>
142. Milongo D, Kamar N, Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Sallusto F, Esposito L, et al. Allelic and Epitopic Characterization of Intra-Kidney Allograft Anti-HLA Antibodies at Allograft Nephrectomy. Am J Transplant [Internet]. 2017 Feb 1 [citado 2020 Oct 24];17(2):420–31. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402017/>
143. 1. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot DA, Levenson G, Kaufman DB, et al. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant

[Internet]. 2016 Oct 1 [citado 2021 Jun 21];31(10):1746–53. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387475/>

144. Higgins R, Lowe D, Daga S, Hathaway M, Williams C, Lam FT, et al. Pregnancy-induced HLA antibodies respond more vigorously after renal transplantation than antibodies induced by prior transplantation. *Hum Immunol* [Internet]. 2015 [citado 2020 Oct 20];76(8):546–52. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116896/>

145. Flechner SM, Lorber MI, Kerman RH, Van Buren CT, Wideman C, Kahan BD. Does cyclosporine influence the results of cadaver retransplantation? *Hum Immunol* [Internet]. 1985 [citado 2020 Oct 7];14(3):305–13. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3902748/>

146. Almond PS, Matas AJ, Gillingham K, Troppmann C, Payne W, Dunn D, et al. Risk factors for second renal allografts immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation* [Internet]. 1991 [citado 2020 Oct 7];52(2):253–8. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1871798/>

147. Ojo AO, Wolfe RA, Agoda LY, Held PJ, Port FK, Leavey 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* [Internet]. 1998 Dec 27 [citado 2020 Oct 8];66(12):1651–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9884254/>

148. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* [Internet]. 2006 Sep [citado 2020 Oct 8];82(5):669–74. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16969291/>

149. Coupel S, Giral-Classe M, Karam G, Morcet JF, Dantal J, Cantarovich D, et al. Ten-year survival of second kidney transplants: Impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* [Internet]. 2003 Aug 1

[citado 2021 Jun 21];64(2):674–80. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12846765/>

150. House AA, Chang PCW, Luke PP, Leckie SH, Howson WT, Ball EJ, et al. Re-exposure to mismatched HLA class I is a significant risk factor for graft loss: Multivariable analysis of 259 kidney retransplants. *Transplantation* [Internet]. 2007 Sep [citado 2021 Jun 21];84(6):722–8. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893605/>

151. Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, Legendre C, Kreis H, Kessler M, et al. Poor Long-Term Outcome in Second Kidney Transplantation: A Delayed Event. *PLoS One* [Internet]. 2012 Oct 23 [citado 2021 Jun 21];7(10). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110130/>

152. Clark S, Kadatz M, Gill J, Gill JS. Access to kidney transplantation after a failed first kidney transplant and associations with patient and allograft survival: An analysis of national data to inform allocation policy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 Aug 7 [citado 2020 Oct 8];14(8):1228–37. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337621/>

153. Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG, Liska D, Wolfe RA, Port FK, et al. The Impact of HLA Mismatches on the Survival of First Cadaveric Kidney Transplants. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Sep 22 [citado 2021 Feb 20];331(12):765–70. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8065404/>

154. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant* [Internet]. 2012 Jul [citado 2021 Feb 20];26(4). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672477/>

155. Opelz G, Döhler B, Middleton D, Süsal C. HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus

- HLA Well-Matched Deceased Donor Transplants. *Transplantation* [Internet]. 2017 Nov 1 [citado 2021 Jun 21];101(11):2789–92. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471872/>
156. Marlais M, Hudson A, Pankhurst L, Fuggle S V., Marks SD. Living Donation Has a Greater Impact on Renal Allograft Survival Than HLA Matching in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplantation* [Internet]. 2016 Dec 1 [citado 2021 Mar 8];100(12):2717–22. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26985746/>
157. Opelz G, Döhler B. Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant* [Internet]. 2012 Nov [citado 2021 Mar 8];12(11):3031–8. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900931/>
158. Opelz G, Döhler B. Pediatric Kidney Transplantation: Analysis of Donor Age, HLA Match, and Posttransplant Non-Hodgkin Lymphoma: A Collaborative Transplant Study Report. *Transplantation*. 2010 Aug 15;90(3):292–7
159. Opelz G, Döhler B. Impact of HLA Mismatching on Incidence of Posttransplant Non-Hodgkin Lymphoma After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2010 Mar;89(5):567–72.
160. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2003 Jun [citado 2020 Dec 6];3(6):715–21. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780563/> doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00111.x
161. Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. A Recipient Risk Score for Deceased Donor Renal Allocation. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2007 Feb [citado 2021 Feb 16];49(2):284–93. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261431/>

162. 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* [Internet]. 2009 Jul [citado 2021 Jan 23];88(2):231–6. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19623019/>
163. Chopra B, Sureshkumar KK. Kidney transplantation in older recipients: Preemptive high KDPI kidney vs lower KDPI kidney after varying dialysis vintage. *World J Transplant*. 2018 Aug 9;8(4):102–9
164. Wolfe RA, McCullough KP, Leichtman AB. Predictability of survival models for waiting list and transplant patients: calculating LYFT. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Jul [citado 2022 Jan 24];9(7):1523–7. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656143/>
165. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN, et al. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Aug 1 [citado 2021 Jan 23];25(8):1842–8. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833128/>
166. Bae S, Massie AB, Luo X, Anjum S, Desai NM, Segev DL. Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *Am J Transplant* [Internet]. 2016 Jul 1 [citado 2021 Jun 21];16(7):2202–7. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932575/>
167. Formica RN, Aeder M, Boyle G, Kucheryavaya A, Stewart D, Hirose R, et al. Simultaneous Liver-Kidney Allocation Policy: A Proposal to Optimize Appropriate Utilization of Scarce Resources. *Am J Transplant* [Internet]. 2016 Mar 1 [citado 2021 Jan 23];16(3):758–66. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603142/>

168. Lee JH, Park WY, Kim YS, Choi BS, Park CW, Yang CW, et al. Clinical significance of the Kidney Donor Profile Index in deceased donors for prediction of post-transplant clinical outcomes: A multicenter cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Oct 1 [citado 2022 Jan 24];13(10). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289927/>
169. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant* [Internet]. 2018 Mar 1 [citado 2021 Jan 27];32(3). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314286/>
170. Lee APK, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? [Internet]. Vol. 30, *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2015 [citado 2021 Jan 25]. p. 1285–90. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282158/>
171. Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, Castro-de-la-Nuez P, Mazuecos-Blanca A, Rodríguez-Benot A, et al. ¿Predice el Kidney Donor Profile Index (KDPI) la supervivencia del injerto y del paciente en una población española? *Nefrología* [Internet]. 2018 Nov [citado 2021 Jan 27];38(6):587–95. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243494/>
172. Ashby VB, Leichtman AB, Rees MA, Song PX, Bray M, Wang W, et al. A kidney graft survival calculator that accounts for mismatches in age, sex, HLA, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul 7;12(7):1148–60.
173. Wey A, Salkowski N, Kremers WK, Schaffhausen CR, Kasiske BL, Israni AK, et al. A kidney offer acceptance decision tool to inform the decision to accept an offer or wait for a better kidney. *Am J Transplant*. 2018 Apr 1;18(4):897–906.

174. Patzer RE, Basu M, Larsen CP, Pastan SO, Mohan S, Patzer M, et al. IChoose kidney: A clinical decision aid for kidney transplantation versus dialysis treatment. *Transplantation* [Internet]. 2016 [citado 2021 Feb 2];100(3):630–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714121/>
175. Boulware LE, Hill-Briggs F, Kraus ES, Melancon JK, Falcone B, Ephraim PL, et al. Effectiveness of educational and social worker interventions to activate patients' discussion and pursuit of preemptive living donor kidney transplantation: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 Mar [citado 2021 Feb 2];61(3):476–86. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23089512/>
176. Patzer RE, McPherson L, Basu M, Mohan S, Wolf M, Chiles M, et al. Effect of the iChoose Kidney decision aid in improving knowledge about treatment options among transplant candidates: A randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2018 Aug 1;18(8):1954–65.
177. Haller MC, Wallisch C, Mjøen G, Holdaas H, Dunkler D, Heinze G, et al. Predicting donor, recipient and graft survival in living donor kidney transplantation to inform pretransplant counselling: the donor and recipient linked iPREDICTLIVING tool – a retrospective study. *Transpl Int* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 2021 Feb 6];33(7):729–39. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31970822/>
178. Brown TS, Elster EA, Stevens K, Graybill JC, Gillern S, Phinney S, et al. Bayesian modeling of pretransplant variables accurately predicts kidney graft survival. *Am J Nephrol* [Internet]. 2012 Dec [citado 2020 Dec 7];36(6):561–9. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221105/>
179. Akl A, Ismail AM, Ghoneim M. Prediction of Graft Survival of Living-Donor Kidney Transplantation: Nomograms or Artificial Neural Networks?

Transplantation [Internet]. 2008 Nov 27 [citado 2020 Dec 11];86(10):1401–6. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034010/>

180. Goldfarb-Rumyantzev AS, Scandling JD, Pappas L, Smout RJ, Horn S. Prediction of 3-yr cadaveric graft survival based on pre-transplant variables in a large national dataset [Internet]. Vol. 17, Clinical Transplantation. Clin Transplant; 2003 [citado 2020 Dec 11]. p. 485–97. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14756263/>

181. Krikov S, Khan A, Baird BC, Barenbaum LL, Leviatov A, Koford JK, et al. Predicting kidney transplant survival using tree-based modeling. ASAIO J [Internet]. 2007 Sep [citado 2020 Dec 11];53(5):592–600. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17885333/>

182. Mark E, Goldsman D, Gurbaxani B, Keskinocak P, Sokol J. Using machine learning and an ensemble of methods to predict kidney transplant survival. PLoS One [Internet]. 2019 Jan 1 [citado 2020 Dec 11];14(1). disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625130/>

183. Scheffner I, Gietzelt M, Abeling T, Marschollek M, Gwinner W. Patient Survival after Kidney Transplantation: Important Role of Graft-sustaining Factors as Determined by Predictive Modeling Using Random Survival Forest Analysis. Transplantation [Internet]. 2020 [citado 2021 Feb 11];104(5):1095–107. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403555/>

184. Senanayake S, White N, Graves N, Healy H, Baboolal K, Kularatna S. Machine learning in predicting graft failure following kidney transplantation: A systematic review of published predictive models. Int J Med Inform [Internet]. 2019 Oct 1 [citado 2021 Feb 9];130. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472443/>

185. Sapir-Pichhadze R, Kaplan B. Seeing the Forest for the Trees: Random Forest Models for Predicting Survival in Kidney Transplant Recipients

[Internet]. Vol. 104, Transplantation. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [citado 2021 Feb 15]. p. 905–6. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403553/>

186. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: International derivation and validation study. *BMJ* [Internet]. 2019 Sep 17 [citado 2021 Feb 9];366. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530561/>

187. Jackson KR, Munivenkatappa RB, Wesson RN, Garonzik-Wang J, Massie A, Philosophe B. What's the score? A comparison of deceased donor kidney scoring systems and correlation with graft outcome. *Clin Transplant*. 2020 Mar 1;34(3).

188. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2003 Jun [citado 2020 Dec 6];3(6):715–21. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780563/>

189. Kaboré R, Haller MC, Harambat J, Heinze G, LeffondrÉ K. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2017 Apr 1 [citado 2021 Feb 11];32(suppl\_2):ii68–76. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28206633/>





## 11. ANEXOS





## Anexo 1: Informe favorable del comité de ética.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

## DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D<sup>a</sup>: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

## CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Validación de un índice compuesto clínico e histológico que permita estimar la supervivencia de un injerto renal de donante cadáver. ( Tesis índice supervivencia injerto renal)

Protocolo, Versión: 1

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 15/12/2019



D/D<sup>a</sup>: Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

Código Seguro De Verificación:	ae7698edb89072d3aeb52361388f904a4a95b494	Fecha	15/12/2019	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Uri De Verificación	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iface/code/ae7698edb89072d3aeb52361388f904a4a95b494">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iface/code/ae7698edb89072d3aeb52361388f904a4a95b494</a>	Página	1/2	

## CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 03/12/2019 y recogida en acta 10/2019 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Validación de un índice compuesto clínico e histológico que permita estimar la supervivencia de un injerto renal de donante cadáver. ( Tesis índice supervivencia injerto renal)  
Protocolo, Versión: 1  
HIP, Versión:  
CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

### Presidente/a

D/D<sup>a</sup>. Víctor Sánchez Margalet

### Vicepresidente/a

D/D<sup>a</sup>. Dolores Jiménez Hernández

### Secretario/a

D/D<sup>a</sup>. Carlos García Pérez

### Vocales

D/D<sup>a</sup>. Enrique Calderón Sandubete  
D/D<sup>a</sup>. Cristina Pichardo Guerrero  
D/D<sup>a</sup>. Javier Vitorica Fernandez  
D/D<sup>a</sup>. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA  
D/D<sup>a</sup>. Luis Lopez Rodriguez  
D/D<sup>a</sup>. Enrique de Álava Casado  
D/D<sup>a</sup>. EVA MARIA DELGADO CUESTA  
D/D<sup>a</sup>. ANGELA CEJUDO LOPEZ  
D/D<sup>a</sup>. M LORENA LOPEZ CERERO  
D/D<sup>a</sup>. Amancio Carnero Moya  
D/D<sup>a</sup>. Regina Sandra Benavente Cantalejo  
D/D<sup>a</sup>. M José Carbonero Celis  
D/D<sup>a</sup>. Jose Salas Turrents  
D/D<sup>a</sup>. ANTONIO PÉREZ PÉREZ  
D/D<sup>a</sup>. María Pilar Guadix Martín  
D/D<sup>a</sup>. ESPERANZA GALLEGO CALVENTE  
D/D<sup>a</sup>. Ana Melcón de Dios-

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en Sevilla a 15/12/2019

Código Seguro De Verificación:	ae7698edb89072d3aeb52361388f904a4a95b494	Fecha	15/12/2019	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Uri De Verificación	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/ae7698edb89072d3aeb52361388f904a4a95b494">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/ae7698edb89072d3aeb52361388f904a4a95b494</a>	Página	2/2	





