

R.29.053

R.1169

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
BIBLIOTECA CENTRAL  
Queda depositada esta Tesis doctoral  
en el folio 83 número 67 del libro  
de correspondencia.  
Sevilla, 23 SET. 1998  
El Jefe del Negociado de 1º año

*Alvaro Koffi*



# FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRASPLANTE RENAL

por

**José Luis Rocha Castilla**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "José Luis Rocha Castilla", with a large flourish at the end.

Tesis presentada para optar al grado de  
Doctor por la Facultad de Medicina de la  
Universidad de Sevilla.

Sevilla, Julio de 1998

D. CARLOS FERNÁNDEZ-ANDRADE RODRÍGUEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor asociado del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Sevilla y Jefe de Sección del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla, y

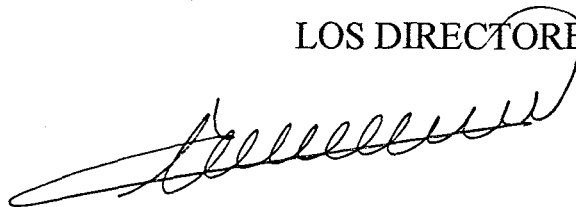
D. MIGUEL ÁNGEL GENTIL GOVANTES, Doctor en Medicina y Cirugía y médico adjunto del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "**Factores pronósticos en el trasplante renal**", presentado por el licenciado D. JOSÉ LUIS ROCHA CASTILLA para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Y para que conste, expiden el presente, en Sevilla, a uno de Julio de mil novecientos noventa y ocho.

LOS DIRECTORES



Fdo.: Prof. Dr. D. Carlos Fernández-Andrade Rodríguez



Fdo.: Dr. D. Miguel Ángel Gentil Govantes

## **Dedicatoria**

*A mi mujer, María José, por su amor y comprensión infinitos.*

*A mis hijos, Julia y Pepe, por su cariño y por la alegría que han traído a mi vida.*

*A mis padres, Hermenegildo y Carmen, a los que debo todo lo que soy.*

*A mi hermano Carlos Javier, siempre entusiasta y vital, siempre voluntarioso y dispuesto, siempre generoso y alegre; porque su recuerdo es mi mayor aliento.*

*A los donantes de órganos, sus familiares y allegados, en reconocimiento de su inmenso acto de generosidad.*

*"Aquel a quien los dioses aman muere joven". Menandro.*

## **Agradecimientos**

Al Dr. Fernández-Andrade por su dedicación, paciencia y estímulo constantes como director de esta tesis.

Al Dr. Gentil Govantes, codirector de esta tesis, sin cuya rigurosidad científica, capacidad de sistematización y de análisis, no habría sido posible realizar este trabajo.

A mis compañeros Gabriel Rodríguez-Algarra y Porfirio Pereira Palomo, que, junto a Miguel Ángel Gentil, han dedicado durante años su tiempo y lo mejor de sus personas a los trasplantados renales, en reconocimiento de su extraordinaria labor, en la que se fundamenta esta tesis.

A Raquel López Hidalgo, por su desinteresada e inestimable ayuda en la recogida de datos y su informatización.

Al Dr. D. Julián Mateos Aguilar, Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío", impulsor y pionero del programa de trasplante renal de nuestro centro.

A todos mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital "Virgen del Rocío", por su afecto y su apoyo.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. REVISIÓN HISTÓRICA	1
1.2. CONTROVERSIAS ACTUALES	6
1.2.1. Bases para el debate	6
1.2.2. Mecanismos básicos que influyen en la supervivencia del trasplante	7
1.2.2.1. <i>Masa de parénquima renal funcionante tras la revascularización</i>	7
1.2.2.2. <i>Reacción del receptor ante el órgano</i>	8
1.2.2.3. <i>Mortalidad del receptor con riñón funcionante</i>	9
1.2.3. Factores más importantes	10
1.2.4. Otros factores	12
1.2.5. Factores no inmunológicos	16
1.2.6. Variación de los factores a lo largo del tiempo	16
1.2.7. Aspectos metodológicos	17
1.2.8. Interés del estudio	18
2. OBJETIVOS	22
3. PACIENTES Y MÉTODOS	25
3.1. PACIENTES	25
3.2. FUENTES Y CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN RECOGIDA	26
3.3. ESTRUCTURACIÓN DE LOS DATOS	29
3.3.1. Factores pronósticos	29
3.3.1.1. <i>Factores pretrasplante</i>	29
3.3.1.2. <i>Factores postrasplante</i>	30
3.3.2. Variables finales de estudio	30
3.3.2.1. <i>Tiempo de supervivencia del injerto</i>	30
3.3.2.2. <i>Proporción de casos nunca funcionantes</i>	31
3.3.2.3. <i>Tiempo de supervivencia del paciente trasplantado</i>	31
3.4. MÉTODO ESTADÍSTICO	33

3.4.1. Análisis previo estratificado por épocas	33
3.4.2. Análisis bivariante	33
3.4.3. Análisis multivariable	34
3.4.3.1. <i>Modelo básico</i>	34
3.4.3.2. <i>Incorporación seriada de nuevas variables</i>	35
4. RESULTADOS	41
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	42
4.1.1. Datos de los donantes y órganos	42
4.1.2. Datos del receptor	43
4.1.3. Datos de la interacción donante-receptor	44
4.1.4. Datos de la intervención quirúrgica	44
4.1.5. Datos de la evolución a corto plazo	45
4.1.6. Datos de la evolución a largo plazo	47
4.1.7. Datos de la inmunosupresión	49
4.1.8. Datos de la evolución final	50
4.2. ESTUDIO PRELIMINAR DE SUPERVIVENCIA	69
4.2.1. Efecto de la época en que se realizó el trasplante	69
4.2.2. Efecto de la ciclosporina A	71
4.2.3. Efecto de las globulinas	72
4.2.3.1. <i>Efecto de las globulinas estratificado por CsA</i>	72
4.2.3.2. <i>Por el tipo de globulina</i>	74
4.2.4. Características de los grupos con y sin ciclosporina A	75
4.3. ANÁLISIS BIVARIANTE	80
4.3.1. Tipo de donante	81
4.3.2. Tipo de receptor	81
4.3.3. Factores de la pareja donante-receptor	82
4.3.4. Factores de la técnica quirúrgica	84
4.3.5. Factores de la evolución a corto plazo	84
4.3.6. Factores de la evolución a largo plazo	85
4.3.7. Factores relacionados con la inmunosupresión	86
4.4. ESTUDIO MULTIVARIABLE DE SUPERVIVENCIA	101
4.4.1. Pacientes tratados con ciclosporina A	101
4.4.1.1. <i>Estudio con variables pretrasplante</i>	102
4.4.1.2. <i>Estudio con variables postrasplante</i>	109
4.4.2. Todos los pacientes (con y sin ciclosporina A)	113

5. DISCUSIÓN	114
5.1. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO	115
5.2. MODIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS A LO LARGO DEL TIEMPO	117
5.3. FACTORES DE RIESGO	119
5.3.1. Edad del donante	120
5.3.2. Hiperinmunización en los 6 meses pretrasplante	121
5.3.3. Diabetes o enfermedad sistémica del receptor	123
5.3.4. Tiempo de isquemia fría	124
5.3.5. Ciclosporina A	125
5.3.6. Número de rechazos agudos	126
5.3.7. Cifra de creatinina óptima	128
5.3.8. Hipertensión arterial y proteinuria	129
5.3.9. Efecto del sexo	130
5.3.10. Incompatibilidad HLA	131
5.3.11. Anticuerpos antilinfocitarios	133
5.3.12. Edad del receptor	133
5.3.13. Virus de la Hepatitis C	134
6. CONCLUSIONES	137
7. FIGURAS	141
Figura 1: Evolución de la función inicial postrasplante.	141
Figura 2: Evolución de la creatinina sérica promedio anual.	142
Figura 3: Supervivencia del injerto. Todos los casos.	143
Figura 4: Supervivencia del paciente. Todos los casos.	144
Figura 5: Supervivencia del injerto. Pacientes con CsA.	145
Figura 6: Supervivencia del paciente. Casos con CsA.	146
Figura 7: Supervivencia del injerto por épocas.	147
Figura 8: Supervivencia del injerto con/sin CsA.	148
Figura 9: Supervivencia del injerto con/sin CsA, período 1985-86.	149
Figura 10: Supervivencia del injerto - uso de globulinas.	150
Figura 11: Supervivencia del injerto - edad del donante.	151
Figura 12: Supervivencia del injerto - tiempo de isquemia fría.	152
Figura 13: Supervivencia del injerto - anticuerpos citotóxicos en los 6 meses previos al trasplante.	153
Figura 14: Supervivencia del injerto - VHC pretrasplante.	154
Figura 15: Supervivencia del injerto - transfusiones pretrasplante.	155
Figura 16: Supervivencia del paciente - edad del receptor.	156
Figura 17: Supervivencia del injerto - compatibilidad de sexo.	157
Figura 18: Supervivencia del injerto - compatibilidad de edad.	158

	Índice
Figura 19: Supervivencia del injerto - creatinina plasmática.	159
Figura 20: Supervivencia del injerto - colesterolemia.	160
Figura 21: Supervivencia del injerto - hipertensión arterial	161
Figura 22: Supervivencia del injerto - crisis de rechazo	162
Apéndices	163
Apéndice I: Prevalencia fenotipo HLA donante y receptor	163
Bibliografía	165



## **INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. REVISIÓN HISTÓRICA

En las dos primeras décadas de este siglo, varios cirujanos prestigiosos abordaron la fascinante posibilidad de reemplazar un órgano vital enfermo e inservible por otro plenamente funcionante. La simplicidad anatómica del pedículo vascular renal y de su vía excretora, la resistencia a la isquemia y un relativamente fácil abordaje quirúrgico, además del hecho de tratarse de un órgano par, hicieron del riñón el órgano ideal para estas primeras experiencias.

En varios centros europeos -especialmente en Viena, Lyon y Bucarest-, pioneros como Ullmann, Carrel, Von Decastello, Jaboulay, Unger y otros, realizaron trasplantes experimentales entre animales y posteriormente de animales a humanos, demostrando que era técnicamente posible la extracción del órgano del donante y su implante en el receptor con perfectos resultados desde el punto de vista anatómico. Sin embargo, se producía un fracaso sistemático del funcionamiento del órgano pues el organismo huésped reaccionaba invariablemente de forma hostil frente al tejido extraño provocando su pérdida. Ya en 1914 Carrel daba a este hecho, en su conferencia en la *International Surgical Association*, una excepcional significación :

*"The surgical side of the transplantation is now completed, as we are now able to perform transplantations of organs with perfect ease and*

*with excellent results from an anatomical standpoint. But as yet the methods cannot be applied to human surgery, for the reason that homoplastic transplantation are almost always unsuccessful from the standpoint of the functioning of the organs. All our efforts must now be directed toward the biological method which will prevent the reaction of the organism against foreign tissue and allow the adapting of homoplastic grafts to their hosts."*\*

En 1936 Voronoy comunicaba sus experiencias realizadas en Ucrania en las que llevó a cabo un total de 6 trasplantes renales entre humanos (el primero en 1933) a los que aplicó métodos serológicos de compatibilidad transfusional, aún en fase experimental, no obteniendo en ninguno de ellos una función renal valorable.

Diez años más tarde, en 1946, Hufnagel, Hume y Landsteiner injertaban un riñón humano en un paciente con fracaso renal agudo. El riñón funcionó durante un breve período de tiempo, lo que permitió al paciente recuperarse de su enfermedad.

En torno a 1950, y a la vez que Dempster, Simonsen, y otros investigadores avanzaban experimentalmente en el conocimiento de los mecanismos involucrados en

---

*\*[T]: El aspecto quirúrgico del trasplante está ya completado, pues somos capaces en la actualidad de realizar trasplantes de órganos con perfecta facilidad y con excelentes resultados desde un punto de vista anatómico. Pero por ahora, estos métodos no pueden aplicarse a la cirugía humana, por la razón de que el trasplante homólogo fracasa casi siempre desde el punto de vista de la función de los órganos. Todos nuestros esfuerzos deben dirigirse ahora hacia un método biológico que pueda prevenir la reacción del organismo frente al tejido extraño y adaptar el injerto homólogo a sus huéspedes.*

lo que Medawar y Berembaum habían llamado años antes la reacción de rechazo, varios grupos clínicos retomaban el interés por el trasplante renal. Dubost, Küss, Servelle Michon y Hume fueron algunos de estos nuevos pioneros que realizaron trasplantes en humanos, aún sin acondicionamiento inmunológico del receptor.

Las técnicas quirúrgicas demostraron plenamente su eficacia cuando, el 23 de Diciembre de 1954 Murray y Merrill realizaron con éxito, en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston, el primer trasplante renal entre gemelos idénticos, uno de los cuales padecía insuficiencia renal.

Entre 1959 y 1962, Hamburger, Murray, Küss y otros hicieron los primeros intentos de inmunosupresión con irradiación corporal total, que proporcionaron algún éxito aislado entre hermanos no idénticos, lo que suponía abrir una grieta en la barrera inmunológica que hasta entonces impedía el éxito del trasplante.

Los resultados de Schwartz y Damesheck con 6-mercaptopurina o methotrexate en trasplantes de médula ósea sobre sujetos con anemia aplásica o leucemia llevaron a Calne en Londres y a Zukoski en Richmond a emplearlos con éxito en trasplantes renales experimentales en perros y, posteriormente, al uso de un derivado de la 6-mercaptopurina, la azathioprina, con la que se obtuvo mejores resultados y menor toxicidad.

En 1960 Küss y Hopewell comenzaron a emplear inmunosupresión farmacológica con 6-mercaptopurina en humanos con resultados aún pobres hasta el punto de suscitar controversias éticas y morales como las referidas por Elkinton. En los años siguientes la asociación de azathioprina y prednisolona se convertía, de la mano

de los trabajos de Starzl y Goodwin, en el régimen "standard" para la inmunosupresión del receptor de trasplante renal de donante vivo emparentado, obteniéndose ya resultados realmente positivos. En esos mismos años, los progresos en las técnicas de diálisis facilitaban extraordinariamente la preparación para el trasplante y permitían el retorno a la diálisis en caso de fracaso de éste, con lo que dejaban de ser precisas medidas extremas para salvar las crisis de rechazo.

El empleo por Hamburger y Dausset primero y por Terasaki después, del tipaje para la selección de donante y receptor; el descubrimiento de Kissmeyer-Nielsen en 1966 de que el *cross-match* directo positivo entre las células del donante y el suero del receptor podía prever el rechazo hiperagudo; la descripción por Opelz del efecto positivo de las transfusiones pretrasplante y el desarrollo de los métodos de obtención y conservación de órganos de cadáver por Collins y Belzer, promovidos por la estricta caracterización y amplia difusión del concepto de muerte cerebral acuñado en 1959 por Wertheimer y Jouvét (equiparable al de *coma dépassé* de Mollaret y Goulon), hicieron de la década de los 70 un período de consolidación y expansión de la técnica, con progresos continuos en los resultados.

Desde entonces hasta nuestros días, el trasplante renal ha continuado evolucionado incesantemente pudiendo destacarse, entre otros avances, la aplicación de la tipificación del HLA-DR por Ting y Morris y la introducción de nuevos inmunosupresores como la ciclosporina A por Calne a partir de los trabajos de Borel, la globulinas antilinfocíticas por Starzl y otros, los anticuerpos monoclonales antiCD3 por Cosimi, y otros agentes como el FK-506 por Kino y Starzl. En este período, lo que

parecía una ilusión inalcanzable se ha convertido en un tratamiento difundido en todo el mundo y de elección en gran parte de enfermos con insuficiencia renal crónica.

## 1.2. CONTROVERSIAS ACTUALES

### 1.2.1. Bases para el debate.

La información disponible acerca de factores pronósticos de la supervivencia del trasplante, de un volumen ya casi ingobernable para el investigador, procede de dos grandes grupos de fuentes.

Por un lado, los estudios multicéntricos realizados en sistemas de información de diversa orientación: registros de enfermos de insuficiencia renal de carácter nacional o internacional (Bradley, Disney, Brunner), organizaciones de intercambio de órganos (Sirchia, Lundgren, Carpenter, Sanfilippo, Persijn) o bases de datos específicamente diseñadas para la medición de resultados del trasplante. Dentro de estas últimas destacan dos de gran envergadura y productividad científica: los registros internacionales de la Universidad de California- Los Angeles y del *Collaborative Transplant Study*, dirigidos respectivamente por Terasaki y Opelz. A pesar del interés indudable de los hallazgos de estos estudios, su validez presenta tal vez una limitación: su carácter de sistemas de participación voluntaria por parte de los centros, de forma que pueden producirse sesgos tanto en el tipo de las unidades intervinientes como en la exhaustividad de la información recogida. Por ello, en los últimos años han adquirido una enorme relevancia los análisis del *United Network for Organs Sharing Registry* (UNOS) de los Estados Unidos, pues unen dos elementos: disponibilidad de grandes masas de información y un grado elevado de calidad de datos, al tratarse de un sistema de comunicación obligatoria y controlada.

De otra parte, existe una amplia gama de informes elaborados por centros de trasplantes individuales, con frecuencia de larga experiencia y prestigio reconocido. A la potencia de las comparaciones efectuadas por los grandes sistemas de información sobre grandes muestras, oponen la uniformidad en las condiciones de trabajo y en la obtención de datos. No es raro que sus conclusiones discrepen abiertamente de las obtenidas por los estudios multicéntricos, como tendremos ocasión de comentar más adelante.

### **1.2.2. Mecanismos básicos que influyen en la supervivencia del trasplante.**

En la tabla 1 recogemos la mayoría de las variables a las que se ha atribuido influencia en la supervivencia del paciente o el riñón trasplantado. Sus mecanismos de actuación son muy diversos, pero en definitiva casi todos vienen a confluir en tres vías finales:

*1.2.2.1. Masa de parénquima renal funcionando tras la revascularización quirúrgica.* Depende de la masa inicial disponible y del grado de lesión del órgano durante el período perioperatorio. Los riñones procedentes de donantes añosos, de niños o mujeres de pequeño tamaño o de donantes con patología renal de cualquier tipo contienen de entrada menor cantidad de nefronas útiles. La agresión sufrida durante la fase de agonía del donante, el daño por tiempos de isquemia prolongados o una conservación inadecuada, o la lesión adicional durante la cirugía, pueden igualmente reducir de manera irreversible la masa de



parénquima útil.

**1.2.2.2. Reacción del receptor ante el órgano.** Fundamentalmente es de carácter inmunológico. Básicamente, la tolerancia al órgano está predeterminada en el receptor por factores previos al trasplante. De forma tradicional se ha reconocido la importancia del grado de parentesco, similitud en el complejo mayor de histocompatibilidad, transfusiones recibidas o la existencia de anticuerpos preformados. Más recientemente se ha resaltado la "reactividad inmunológica" relacionada con otras características del receptor, como la raza (menor supervivencia del trasplante renal en receptores de raza negra) o edad del receptor (menos pérdidas inmunológicas en los receptores de más edad). Estos factores modulan esencialmente la respuesta inmunitaria inmediata y a largo plazo frente al injerto; toda la estrategia inmunosupresora va dirigida en definitiva a modificar esa respuesta, en contra de los condicionamientos biológicos. Sin embargo, los mecanismos lesionales del riñón en el trasplante renal no se limitan a la reacción de rechazo. Así por ejemplo, la recidiva de la enfermedad primitiva en el órgano trasplantado o la nefrotoxicidad de la ciclosporina A, pueden llegar a causar la pérdida del riñón. Pero sobre todo se está dando especial importancia a los factores funcionales no inmunológicos, como analizaremos después.

La influencia de la masa nefronal ofrecida y la reacción inicial del receptor es más patente en la función inicial del órgano y en el nivel máximo de función alcanzado durante el período postoperatorio inmediato. Pero además la existencia de una reserva funcional reducida tras los primeros meses de evolución, hace al órgano más vulnerable a agresiones posteriores de diversa índole. De esta manera, en igualdad de condiciones respecto a otros factores, la supervivencia del órgano a largo plazo puede resultar decisivamente influida por los factores que actuaron en una fase muy precoz del trasplante renal. Un razonamiento de este tipo explicaría la asociación de la supervivencia a medio-largo plazo del órgano con variables descriptivas del estado del órgano en el período inmediato a la intervención, como la necesidad de diálisis, o la creatinina en la primera semana o el primer mes.

**1.2.2.3. Mortalidad del receptor con riñón funcionante.** Las características del receptor en cuanto a edad y patología asociada son determinantes de su esperanza de vida con independencia del trasplante y, por lo tanto, de la supervivencia esperable para el órgano a medio y largo plazo. Los informes sobre evolución a largo plazo, después de los 10 años del trasplante, indican que las principales causas de muerte son la patología cardiovascular, las hepatopatías y el cáncer, procesos todos ellos de incidencia mayor en relación con la edad.

Los distintos factores pueden actuar a través de más de una de estas tres vías, a veces en sentido contrario. Por ejemplo, la edad avanzada en el receptor representa un inconveniente para la supervivencia del órgano, debido a una mayor mortalidad del paciente; pero al mismo tiempo, la menor reactividad inmunológica de estos pacientes proporciona una ventaja que puede llegar a compensar lo anterior.

El análisis pormenorizado de todos y cada uno de los factores reseñados en la tabla 1 excede los objetivos de esta revisión, por lo que nos limitaremos a algunos de los aspectos actualmente en debate.

### **1.2.3. Factores más importantes**

Los resultados del registro UNOS analizados anualmente por Cecka y Terasaki sobre miles de pacientes trasplantados en los Estados Unidos han señalado reiteradamente la importancia de algunos factores sobre la supervivencia a corto y largo plazo del trasplante renal. En una revisión reciente de estos autores sobre la influencia relativa de algunas variables a lo largo de los años, los factores más relevantes en el pronóstico del injerto a corto y largo plazo fueron los donantes añosos, el tiempo de isquemia fría prolongado, la compatibilidad HLA, la edad del receptor, el uso de ciclosporina A y de anticuerpos antilinfocitarios. Los episodios precoces de rechazo y la creatinina sérica al año mostraron en estos mismos estudios ser buenos índices pronósticos de la supervivencia del injerto.

Sin embargo, existen numerosas controversias sobre la influencia de muchas de las variables analizadas en la literatura, incluso sobre las señaladas como más

importantes.

Así, Darmady y Morling encuentran peor supervivencia del injerto de donante añoso, mientras que Solheim, Van der Vliet, Rao o Pallardó no hallan diferencias entre los donantes menores o mayores de 50 años, y Salvatierra tampoco encuentra diferencias significativas en donantes entre 6 y 60 años.

La influencia de la compatibilidad HLA parecía ser, desde los trabajos de Joysey importante para el HLA-DR, modesta para el HLA-B y más discutible para el HLA-A, como han referido también Villechenous y Gjertson. Contrariamente, Fryd no encuentra ventajas de la selección HLA, mientras Ciccicarelli y Opelz encuentran una mejoría significativa de los resultados en relación con la compatibilidad tanto para los antígenos de clase I como para los de clase II. Persijn halla un diferente efecto en función del tiempo, de tal forma que el HLA-DR sería relevante en la evolución precoz del injerto mientras que los HLA-A y B influirían sobre la supervivencia a largo plazo.

En lo que se refiere a la edad del receptor, Sommer y Ost señalan una mayor mortalidad en los receptores de más de 60 años, sin embargo en una revisión de Okiye esta diferencia parece ser pequeña.

En cuanto a la inmunosupresión, la mejoría de los resultados del trasplante de donante cadáver con el empleo de ciclosporina A respecto a la pauta clásica están fuera de toda duda desde los trabajos de Starzl, Hakala, Johnson y otros. No obstante persisten muchos aspectos controvertidos. Morris y D'Apice describieron que el uso de bajas dosis de esteroides para reducir sus efectos secundarios podría llevar a una menor supervivencia del injerto si el resto de la inmunosupresión no es suficientemente

intensa. Starzl, Cosimi o Monaco obtienen resultados contradictorios del empleo de globulinas antilinfocito y antilinfoblasto en el tratamiento de inducción y Hardy, Streen y Shield también hallan resultados divergentes en el tratamiento del rechazo. Algo parecido ocurrió respecto a la efectividad del primero de los anticuerpos monoclonales, el OKT3 (anti-CD3).

El advenimiento de toda una generación de nuevos inmunosupresores, en distinta fase de desarrollo clínico, como el tacrolimus, el mofetil micofenolato, la rapamicina o sirolimus y los nuevos anticuerpos monoclonales, como los anti-receptor de la interleuquina-2, abren una nueva fase de controversias sobre su efecto en la supervivencia. Grinyó revisa recientemente la cuestión, concluyendo que la eficacia de los nuevos inmunosupresores en la prevención del rechazo agudo está suficientemente probada, pero que por ahora no se han demostrado mejoras evidentes en la supervivencia. No obstante existen fundadas esperanzas de que tanto la reducción de los episodios de rechazo agudo como la acción beneficiosa de las nuevas drogas sobre los mecanismos lesionales crónicos conduzcan a una mejor evolución a largo plazo. En este sentido, Gjertson observa mejores tasas de vida media entre los pacientes del registro UNOS tratados con tacrolimus con respecto a los tratados con ciclosporina A.

#### **1.2.4. Otros factores**

Otras variables analizadas han sido objeto de debate. La sensibilización frente a antígenos de la clase I como consecuencia de embarazos, trasplantes previos o, más frecuentemente, de transfusiones pretrasplante implican para Keown un peor pronóstico

del trasplante, mientras que Pérez Calderón por el contrario observa iguales resultados que en no hiperinmunizados

Otros aspectos controvertidos son la influencia del retrasplante; la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B o de anticuerpos a la hepatitis C y la presencia de anormalidades anatómicas.

El hallazgo por Kissmeyer-Nielsen de que la positividad de la prueba cruzada de citotoxicidad (*cross-match*) entre suero del receptor y linfocitos del donante se asociaba frecuentemente a rechazo inmediato, permitió, al descartar los receptores con resultado positivo, la práctica eliminación de pérdidas por este motivo (más tarde se han descrito por Harmer y otros anticuerpos preformados contra otras líneas celulares, que pueden dar lugar también a rechazo rápido del injerto). Frente a ello, han surgido opiniones que relativizan la imposibilidad de trasplantar contra una prueba cruzada positiva. Por un lado, Cardella pone en duda la importancia de la prueba cruzada con sueros antiguos, en presencia de una prueba cruzada actual negativa. Algunos grupos como el de Matas trasplantan ignorando la prueba cruzada histórica, con resultados comparables a los obtenidos en pacientes no sensibilizados. Por otra parte, Guerin ignora el resultados de las pruebas cruzadas con suero actual contra linfocitos B, con resultados igualmente aceptables. En oposición a estos resultados de un solo centro, Opelz, en análisis de un grupo numeroso perteneciente a diversos centros, observa peor supervivencia en relación con una prueba cruzada positiva con sueros antiguos, o suero actual con linfocitos B, especialmente en pacientes hipersensibilizados o retrasplantados. Para aclarar la cuestión Taylor ha propuesto recurrir a estudios

complejos en que se tenga en cuenta la especificidad y clase de inmunoglobulina del anticuerpo implicado.

El efecto de las transfusiones sanguíneas previas al trasplante ha estado sujeto a un amplio debate científico que no ha concluido en la actualidad. En los primeros años del desarrollo del trasplante renal, existía la convicción de que era necesario evitar las transfusiones sanguíneas en el candidato a receptor ya que estas inducirían el desarrollo de anticuerpos citotóxicos que llevarían a un rechazo acelerado. Terasaki demostró que la mayoría de los injertos perdidos por rechazo en los primeros meses postrasplante lo eran por una reacción inmune acelerada en receptores presensibilizados y que existía una peor evolución en pacientes con anticuerpos preformados a expensas de una mayor frecuencia de rechazos en los primeros meses, lo que parecía confirmar que no se debía transfundir a los pacientes en lista de espera salvo por verdadera necesidad clínica. Opelz en 1973 halló por el contrario un efecto beneficioso de las transfusiones pretrasplante sobre la supervivencia del riñón. Estudios posteriores, tanto clínicos realizados por el propio Opelz y otros como Spees, como los experimentales realizados por Van Es y Vanderlinden confirmaron esta hipótesis, explicando la mejoría de supervivencia del órgano por múltiples mecanismos como la inducción de un estado de tolerancia inmunológica frente a los antígenos del donante, bien por anticuerpos facilitadores o por anticuerpos antiidiotipo. Van Rood considera que el efecto se debería a múltiples factores incluyendo la selección de los pacientes no respondedores o la inmunización del paciente antes del trasplante con supresión posterior de las clonas celulares reactivas por la inmunosupresión en el postrasplante como sugieren McLeod,

Mickey y Terasaki. Sin embargo, en estudios posteriores a la introducción de la ciclosporina A existen importantes discrepancias: mientras Opelz halla inicialmente un efecto aditivo de las transfusiones y la ciclosporina, Lundgren, Ortuño e incluso el propio Opelz en otra serie posterior, no encuentran diferencias en los trasplantes realizados desde su introducción. Este último autor, en un estudio reciente, de nuevo encuentra un papel favorable de las transfusiones pretrasplante sobre la supervivencia del órgano.

Entre los estudios que han considerado la influencia del sexo del donante y receptor sobre la supervivencia del trasplante existen notorias contradicciones. Mientras Parsons no encuentra relación entre el sexo del receptor y la evolución del injerto, Descamps halla mejor evolución en los trasplantes de mujer a mujer que de hombre a mujer sin encontrar significación en receptores masculinos y Opelz y Terasaki sólo encuentran ligera disminución de la supervivencia en los trasplantes de mujer a hombre. En nuestro país, en un estudio realizado por la asociación Madrid-Trasplante se halla una peor evolución en los trasplantes de mujer a mujer.

En varios estudios multicéntricos, las diferencia de supervivencia a un año entre los distintos centros participantes alcanza el 30%. Gjertson analizó las posibles causas de esta diversidad de resultados, observando notables diferencias en otros factores conocidos como número de transfusiones, compatibilidad HLA, etc. Sin embargo gran parte de esta variabilidad parece que sólo podría explicarse por una mayor experiencia, capacidad diagnóstica o excelencia técnica de unos centros con respecto a otros. Este llamado "efecto Centro" se ha considerado por Gjertson el factor aislado más



importante en la supervivencia del injerto en varios estudios del registro internacional de trasplante de la Universidad de California - Los Angeles (UCLA) y del registro UNOS.

Sanfilippo y Cho mostraron una mayor supervivencia a largo plazo de los riñones trasplantados con buena función inicial y Canafax encontró igual resultado en pacientes bajo tratamiento con ciclosporina. Sin embargo, aunque Kahan ha señalado que puede existir una relación entre la de ausencia de función inicial con una mayor pérdida precoz de los injertos, autores como Hall y el propio Kahan hallan una supervivencia similar del injerto a largo plazo.

#### **1.2.5. Factores no inmunológicos**

En los últimos años se ha prestado especial atención a la relevancia de los factores no inmunológicos en la supervivencia del injerto a largo plazo. Bia ha revisado recientemente este aspecto, haciendo hincapié sobre la hipertensión glomerular en relación con la "dosis nefronal", la hipertensión arterial, el daño renal isquémico, la toxicidad por fármacos y la hiperlipidemia. En este mismo sentido, Frei encuentra peor evolución en los pacientes hipertensos antes del trasplante renal, y Merion halla una ligera peor evolución en pacientes obesos, no significativa.

#### **1.2.6. Variación de los factores a lo largo del tiempo**

Una revisión reciente de Terasaki analiza la importancia relativa de alguna de las variables a lo largo de 30 años y destaca que, ante la mejoría progresiva de

resultados, varios factores han reducido considerablemente su importancia, como la raza del receptor, la sensibilización, la enfermedad renal primaria, la compatibilidad HLA en donantes vivos, el sexo de donante y receptor, el intercambio de órganos y las transfusiones. Por el contrario, el tiempo de isquemia fría, la incompatibilidad HLA y la edad de donante y receptor continúan proporcionando una variación de aproximadamente un 10% de supervivencia a un año.

### **1.2.7. Aspectos metodológicos**

Aunque no existen dudas sobre la importancia de algunos factores sobre el pronóstico del injerto renal, existen muchos otros aspectos confusos y con datos contradictorios en la literatura. Esto puede deberse a la multiplicidad de variables implicadas y su difícil delimitación por su imprecisión (por ejemplo, la ausencia de criterios estables para definir el rechazo o la necrosis tubular aguda) produciéndose de esta manera un "sesgo de clasificación"; a la complejidad del conjunto de factores influyentes, muy numerosos y con asociaciones en su presencia o en su efecto (sinergias) y a la continua aparición de nuevos factores, que no sólo actúan por sí mismos, sino que también modifican la acción o la percepción de la influencia de otros relacionados con ellos (*v. gr.* el efecto transfusional y la compatibilidad HLA desde la introducción de la ciclosporina).

Por otra parte, existe una gran variabilidad entre los diversos estudios, tanto en lo que se refiere a los pacientes (poblaciones con marcadas diferencias raciales,

culturales y de otra índole), como a la metodología, con gran heterogeneidad en algunos diseños experimentales (grandes análisis multicéntricos con importante diversidad de sus componentes) y presencia de determinados sesgos en estudios concretos (p. ej., cuando se obtiene una supervivencia global muy elevada puede resultar imposible detectar la influencia de ciertas variables).

Además, la mayor parte de los trabajos que han abordado este problema lo han hecho analizando factores de forma aislada y mediante métodos de análisis estadístico bivariante generalmente basados en curvas de supervivencia, lo que proporciona una visión con frecuencia incompleta de las circunstancias involucradas. Sólo en los últimos años, la disponibilidad de un soporte informático de gran potencia y versatilidad para trabajos estadísticos ha permitido realizar estudios multivariados, dado que el enorme volumen de operaciones matemáticas que suponen estas técnicas de análisis era un obstáculo prácticamente insalvable para su aplicación a las ciencias biológicas hace escasamente una década. Debido a ello las referencias en la literatura especializada sobre la supervivencia de injerto y paciente en trasplantados renales con esta metodología han sido relativamente escasas hasta fecha reciente, destacando los estudios de Tiwari, Kahan, Mickey, Sanfilippo, Vereerstraeter, Rao, Spees o Sirchia. Salvo algunas series como la de Rementería, la mayoría de los estudios citados se han realizado en países con características muy distintas al nuestro y en los que se recogen únicamente algunas de las circunstancias implicadas. Además, estos últimos generalmente abordan el problema partiendo de un número muy limitado de variables, a las que se supone previamente influencia importante sobre el pronóstico.

### 1.2.8. Interés del estudio

Se ha señalado por diversos autores como Monaco, Robertson o Spital la importancia de que los escasos riñones disponibles produzcan resultados óptimos, dada la enorme dificultad de obtención de órganos suficientes para el trasplante y el continuo incremento del número de pacientes en situación de espera.

La influencia relativa de uno o varios factores puede hacer modificar los criterios básicos de un programa de trasplantes en uno u otro sentido. Así, por ejemplo, basándose en trabajos como los de Cardella, Opelz o Bellinger, que apoyaban una fuerte influencia de la compatibilidad HLA tanto para los antígenos de clase I como II se recomendó la generalización en Estados Unidos del programa de intercambio de órganos con el fin de obtener una mayor compatibilidad entre órgano y receptor.

Por tanto, y a pesar de todas las dificultades, el conocimiento preciso de la influencia de cada factor, aún dentro del medio peculiar que es cada programa de trasplante, resulta como indica Matesanz, de extraordinario interés, ya que permite con frecuencia la modificación de diversos criterios para establecer en cada caso los procedimientos óptimos de selección, manejo y tratamiento de los pacientes y alcanzar de esta manera resultados progresivamente mejores.

**Tabla 1:** Factores pronósticos más frecuentemente asociados en la literatura a la supervivencia del trasplante renal de cadáver.

---

### I. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE Y ÓRGANO

Edad  
Sexo  
Raza  
Patología (hipertensión arterial, diabetes)  
Causa de muerte cerebral  
Citomegalovirus  
Situación hemodinámica  
Uso de drogas vasoactivas  
Número y anomalías en vasos sanguíneos  
Lado del riñón

### II. MANEJO DEL ÓRGANO

Técnica de extracción  
Técnica de conservación: líquido de perfusión, uso de bomba.  
Tiempos de isquemia: caliente, fría, reperfusión.  
Técnica de implantación: sutura vascular, implante ureteral

### III. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

Edad  
Sexo  
Raza  
Etiología de la insuficiencia renal crónica  
Tiempo en diálisis  
Técnica de diálisis previa  
Nivel de educación  
Status socio-económico  
Hepatopatía (hepatitis B, hepatitis C, otros)  
Citomegalovirus  
Hiperlipemia  
Tabaquismo  
Patología cardiovascular  
Otra patología asociada  
Numero de transfusiones  
Anticuerpos preformados: tipo y amplitud.  
Trasplantes previos  
Duración y causa de fracaso del trasplante renal previo

**Tabla 1 (continuación): Factores pronósticos más frecuentemente asociados en la literatura a la supervivencia del trasplante renal de cadáver.**

---

IV. INTERACCIÓN DONANTE/RECEPTOR

- Relación de edad
- Relación de raza
- Compatibilidad de sexos
- Relación tamaño corporal
- Parentesco
- Compatibilidad HLA
- Compatibilidad ABO
- Otros grupos sanguíneos (Rh, Lewis)

V. FACTORES POSTRASPLANTE

- Función inicial
- Rechazo agudo
- Pauta de inmunosupresión
- Cumplimiento del tratamiento
- Infección por citomegalovirus

**OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

Pretendemos analizar la evolución de los injertos renales de la serie de pacientes adultos que han recibido un trasplante renal procedente de un donante cadáver en el Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla, desde el inicio de su programa de trasplante renal en 1978 hasta el momento actual, en lo que se refiere a la supervivencia del órgano trasplantado.

Para ello, mediante la aplicación de métodos estadísticos bivariados y multivariados asistidos por ordenador, evaluaremos de forma panorámica y exhaustiva todos los factores que, en base a nuestra propia experiencia y a los hallazgos de otros investigadores, puedan de alguna manera incidir sobre el pronóstico a corto y largo plazo, de la supervivencia del injerto renal.

Puesto que no sólo nos interesa conocer cuales son estos factores, sino también su importancia relativa, intentaremos caracterizar qué variables tienen, en nuestro medio, una mayor influencia, positiva o negativa, sobre la función del trasplante renal para establecer una "jerarquía" u orden de importancia en las mismas que pueda proporcionar una referencia práctica en la toma de decisiones tanto en la fase de aceptación del donante como en la de selección del receptor.



Inversamente a lo anterior, resulta también esencial establecer qué factores no alcanzan en nuestra serie ninguna significación, o sólo lo hacen en escasa medida, sobre la supervivencia del injerto o receptor, pues la caracterización precisa de estos factores permitirá su exclusión de los árboles de decisión y el empleo racional de sólo los aspectos verdaderamente relevantes.

Además, sobre todo en las variables continuas, resulta crucial conocer entre qué valores su influencia es nula o despreciable, y a partir de que punto se produce una influencia significativa sobre la variable principal del estudio. Intentaremos, por tanto, con la aplicación de diversos métodos estadísticos, hallar los tramos de mejor y peor supervivencia del injerto para definir con precisión la significación de estos factores.

Analizaremos, cuando el número de pacientes permita un estudio estadístico apropiado, la repercusión clínica real de cada variable en diferentes situaciones o grupos de riesgo en que se produce. Adicionalmente buscaremos establecer criterios firmes basados en evidencias científicas para clasificar los pacientes en grupos según su evolución o influencia en ellos de cada factor de riesgo.

El estudio multivariable nos permitirá asimismo revisar de forma pormenorizada la relación de distintos factores entre sí, con objeto de descartar colinealidades o interferencias entre variables.

Estudiaremos también el tiempo de supervivencia del paciente en relación con algunos factores que presumimos ejercen su efecto sobre la supervivencia del injerto, favorable o desfavorablemente, a través de su influencia sobre la mortalidad del paciente.

El análisis de todos estos resultados podría permitir sentar criterios de individualización de medidas concretas, sugerir las líneas de conducta sobre las cuales han de dirigirse los esfuerzos de los equipos de trasplante en aras de alcanzar el nivel óptimo de resultados considerando las peculiaridades de nuestro medio en el momento actual y predecir la eficacia de posibles actuaciones a cada nivel, valorando además la relación coste/beneficio de acuerdo a criterios objetivos.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

### 3. PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio longitudinal de todos los pacientes adultos trasplantados renales de donante cadáver en nuestro hospital con un período de seguimiento de al menos un año.

Hemos considerado para nuestro estudio todos los casos en que se completó la fase vascular de la intervención, aunque se procediera a la nefrectomía inmediata por cualquier causa. No hemos incluido en cambio los casos de intento fallido de trasplante renal: intervenciones en las que la revascularización del órgano no llegó a culminarse debido a dificultades técnicas insalvables (generalmente vasos del receptor en muy mal estado). Excluimos también los trasplantes de donante vivo emparentado, los realizados en otros centros aunque su seguimiento posterior fuera en el nuestro, y los trasplantes realizados en receptores de edad infantil (realizados en el Hospital Infantil).

### **3.1. PACIENTES**

Se han obtenido un total de 500 pacientes trasplantados, que incluyen 315 casos revisados retrospectivamente (los trasplantes realizados desde el 12 de abril de 1978 hasta enero de 1991) y 185 analizados prospectivamente hasta el cierre del estudio (16 de enero de 1996).

### **3.2. FUENTES Y CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN RECOGIDA**

Obtuvimos a partir de las historias clínicas y de las revisiones periódicas en consulta todos los datos demográficos, clínicos y analíticos considerados relevantes, así como los referentes a la evolución del injerto y del paciente (tabla 2), agrupados en:

- I. Datos del donante y órgano.
  - II. Datos del receptor.
  - III. Datos de la interacción de la pareja donante-receptor.
  - IV. Datos de la intervención quirúrgica.
  - V. Datos de la evolución postrasplante inmediata (3 primeros meses).
  - VI. Datos de la evolución a largo plazo.
  - VII. Datos del esquema inmunosupresor de inducción y de
  - VIII. mantenimiento.
- Datos de la evolución final.

Para obtener el mayor número de datos se consultaron además otras fuentes de información accesorias como las bases de datos de los Servicios de Inmunología y Microbiología, los archivos del Departamento de Anatomía Patológica y de la Coordinación Hospitalaria de Trasplantes y otros archivos secundarios cuyo contenido no estaba integrado en la historia clínica convencional.

La exhaustividad de la información válida en cada caso fue diferente,

dependiendo sobre todo de la antigüedad del mismo; en promedio las variables se completaron en un 91.6% de casos. Analizando más en detalle, en promedio se obtuvieron el 82.9% de los datos referentes al donante, el 89.4% de los referentes al órgano, el 87.5% de la intervención quirúrgica, el 91.8% de los datos del receptor, el 92.7% de la evolución a corto plazo, el 98.6% de la evolución a largo plazo, el 98.7% de la interacción donante-receptor, el 99.2% de la inmunosupresión y en el 100% de los pacientes de dispuso de datos ciertos acerca de su evolución final. Debe señalarse la insuficiencia de los datos referentes a los anticuerpos frente al VHC y al citomegalovirus de los donantes (24.6% y 21%, respectivamente) y de los receptores (69% y 70.6%, respectivamente); sin los cuales el porcentaje de exhaustividad es superior al 87% en los datos del donante y al 93% en los del receptor.

La información se codificó y almacenó en una base de datos mediante la aplicación informática Data Base IV<sup>®</sup> que, tras un examen descriptivo pormenorizado variable a variable con el programa SPSS<sup>®</sup>, se depuró de errores e incongruencias en varias fases sucesivas .

### 3.3. ESTRUCTURACIÓN DE LOS DATOS

A partir de los datos disponibles se definen:

#### 3.3.1. Factores pronósticos

Se consideran variables independientes determinantes o predictivas de las variables dependientes. Para una mejor comprensión los agrupamos en:

**3.3.1.1. Factores pretrasplante:** vienen dados antes de establecer el contacto entre donante y receptor :

3.3.1.1.1. Caracteres del donante: demográficos, clínicos y evolutivos de la fase final.

3.3.1.1.2. Características del órgano y conservación.

3.3.1.1.3. Caracteres del receptor: demográficos, clínicos e inmunológicos. Incluye los datos referentes al tratamiento sustitutivo previo al trasplante en estudio (tipo de diálisis y duración; trasplantes previos y su evolución).

3.3.1.1.4. Cirugía.

3.3.1.1.5. Interacción donante/receptor: se refiere a los factores resultantes de poner en relación caracteres del donante y el receptor, por ejemplo, el grado de histocompatibilidad o la igualdad de sexos.



**3.3.1.2. Factores postrasplante:** inciden o se registran de forma posterior a la intervención:

3.3.1.2.1. Inmunosupresión empleada.

3.3.1.2.2. Función inicial y en momentos posteriores

3.3.1.2.3. Rechazo

3.3.1.2.4. Otros datos clínicos: hipertensión, dislipemias, proteinuria, citomegalovirus

Con la excepción de la pauta de tratamiento, que puede ser manipulada de manera independiente o experimental, los factores postrasplante no guardan siempre una relación tan nítida de causa-efecto con las variables dependientes como los factores pretrasplante. En cualquier caso, siempre puede admitirse su aplicación como *indicadores o marcadores* de la evolución.

### **3.3.2. Variables finales de estudio**

**3.3.2.1. Tiempo de supervivencia del injerto:** Es la variable principal. Se computa como el tiempo transcurrido desde la fecha del implante hasta la del fracaso final del riñón injertado, definido por uno de estos tres eventos:

- Primera sesión de diálisis tras el retorno definitivo al tratamiento dialítico.
- Nefrectomía en casos de fracaso primario del injerto.

- Muerte del receptor con riñón funcionante.

**3.3.2.2. Proporción de casos nunca funcionantes (o, inversamente, proporción de casos con función en algún momento) y proporción de casos funcionantes al primer año del trasplante.** Estas variables se han empleado, por su simplicidad y fácil interpretación, de forma auxiliar a la anterior para la comparación del uso de las distintas pautas de inmunosupresión en períodos de tiempo concretos.

**3.3.2.3. Tiempo de supervivencia del paciente trasplantado.** Se trata de una variable secundaria, no directamente objeto del estudio. La computamos, con la modificación propuesta por Rodríguez Algarra y cols., como el tiempo transcurrido desde la fecha del trasplante hasta el momento del fallecimiento del paciente, siempre que este suceda con el injerto funcionante o en los 120 días posteriores al paso a diálisis. Esta variable generalmente se calcula interrumpiendo el seguimiento del paciente en el momento de la transferencia a diálisis, de forma que las muertes posteriores no se atribuyen al trasplante. Rodríguez Algarra ha observado, sin embargo, que la mayor parte de los fallecimientos producidos en las primeras semanas tras el paso a diálisis son debidas a complicaciones directamente relacionadas con la intervención del trasplante o la inmunosupresión, por lo que se produce un sesgo de "transferencia de mortalidad" entre procedimientos de tratamiento sustitutivo.

Este autor propone prolongar el tiempo de seguimiento del paciente hasta 120 días tras el paso a diálisis, considerando como muertes atribuibles al trasplante todas los fallecimientos ocurridos en ese intervalo. Aunque al aplicar este método pueden atribuirse al trasplante algunos fallecimientos por causas ajenas al mismo, su número resulta despreciable comparado con el sesgo antes descrito, que se consigue evitar. La elección del intervalo de 120 días se basó en que en su serie todas las muertes claramente relacionables con el trasplante se produjeron dentro de ese período y a que, una vez superado el mismo, los pacientes estaban plenamente estabilizados en diálisis en la gran mayoría de casos.

### 3.4. MÉTODO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa informático SPSS<sup>®</sup>.

Todas las variables se tabularon y analizaron en relación con la supervivencia del órgano y, en los casos en que se consideró preciso, con la supervivencia del paciente de acuerdo con el siguiente esquema:

#### 3.4.1. Análisis previo estratificado por épocas y esquemas terapéuticos

Dada la probable importancia *a priori* del factor tiempo y del uso de diferentes esquemas de inmunosupresión, realizamos, previamente al estudio general, un análisis estratificado de supervivencia agrupando los pacientes de acuerdo con el período de tiempo en que recibieron el trasplante y con el protocolo terapéutico empleado.

Se compararon todos los grupos entre sí analizando la supervivencia inmediata y al año mediante el test de Chi cuadrado. La supervivencia actuarial se realizó mediante el método de Kaplan y Meier.

#### 3.4.2. Análisis bivariante

Analizamos la supervivencia del injerto según el método de Kaplan y Meier. El efecto de cada variable se evaluó comparando la igualdad las curvas de supervivencia mediante los tests de Log-rank, Breslow y Tarone-Ware.

Debido a la importancia de los cambios detectados en el estudio preliminar (ver 4.2.2.), el estudio de supervivencia se realizó por separado para la totalidad de los

pacientes y para el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A.

### 3.4.3. Análisis multivariable:

Probamos a definir un modelo mediante el método de riesgos proporcionales de Cox por el procedimiento paso a paso hacia delante ("*forward*"), en el que se trata de añadir al modelo las distintas variables en función de que mejoren o no el ajuste global dentro de ciertos límites.

Las variables iniciales se escogieron por su influencia en la supervivencia del injerto según múltiples publicaciones de la literatura especializada y según nuestros propios resultados en los estudios bivariables. La estratificación se basó igualmente en nuestros propios hallazgos en los estudios bivariable, tratando en general de alcanzar la máxima simplicidad mediante la dicotomización siempre que fue posible.

El análisis se llevó a cabo en pasos sucesivos, introduciendo nuevas variables con o sin retirada de otras con las que guardasen una asociación previamente detectada, para evitar colinealidades. Pretendemos con ello, evitar la reducción de casos en estudio por no disponerse de alguno de los datos. No obstante se mantuvieron las variables básicas más relevantes en todo momento.

#### 3.4.3.1. *Modelo básico.* Las variables en el primer intento fueron:

Donante/ órgano:

- Edad (mayor o menor de 50 años)
- Sexo

- Causa muerte cerebral (accidente vascular cerebral/resto de causas)
- Tiempo de isquemia caliente ( 0'/mayor)
- Tiempo de isquemia fría (mayor o menor de 36 horas)

Receptor:

- Edad (mayor o menor de 50 años)
- Sexo
- Etiología de la insuficiencia renal crónica (en 7 grupos)
- Transfusiones previas al trasplante (si/no)
- Hiperinmunización histórica (mayor o menor del 50% PRA)
- Hiperinmunización pretrasplante (mayor o menor del 50% PRA)
- Técnica de diálisis previa (hemodiálisis/diálisis peritoneal)

Número de incompatibilidades en HLA-A, HLA-B Y HLA-DR

**3.4.3.2. Incorporación seriada de nuevas variables.** Una vez elaborado el modelo básico probamos la significación estadística de las variables que enumeramos a continuación, una a una o en distintas combinaciones. Así, vuelven a probarse algunos de los factores, pero con un mayor número de casos, al evitar los casos con omisiones en variables no estudiadas en ese paso.

- Sexo del donante
- Sexo del receptor
- Interacción entre el sexo del donante y el sexo del receptor
- Edad del receptor (mayor o menor de 50 años y clasificada en 3 grupos)

- Compatibilidad de edad entre donante y receptor
- Diálisis peritoneal como técnica previa al trasplante
- Talla del receptor < 165 cm o superficie corporal del receptor < 1.73 m<sup>2</sup>
- Grupo etiológico de la insuficiencia renal crónica
- Diabetes como etiología de la insuficiencia renal crónica frente al resto
- Enfermedad sistémica o diabetes como etiología de la insuficiencia renal crónica frente al resto
- Antecedente de cardiopatía isquémica previa al trasplante
- Anticuerpos frente al panel > 50% en el pico máximo
- Isquemia caliente > 0'
- Isquemia fría > 36 horas
- Extracción en el propio centro
- Extracción en centro trasplantador
- Compatibilidad/identidad de grupos sanguíneos
- Incompatibilidades en HLA A + B
- Incompatibilidades en DR
- Incompatibilidades en B + DR
- Incompatibilidades totales
- Sustitución de las incompatibilidades por locus por la suma de incompatibilidades en A+B y DR, dicotomizadas en 0-1 frente a 2 ó más.

- Compatibilidad o identidad de grupo sanguíneo entre donante y receptor.



**Tabla 2: Variables recogidas en el estudio****Datos generales**

Filiación  
 Fecha del trasplante  
 Centro extractor

**I. Datos del donante y órgano**

Edad  
 Sexo  
 Peso  
 Grupo sanguíneo ABO y Rh  
 Fenotipo HLA locus A, B, DR  
 Causa de muerte  
 Patología asociada  
 Elevación de creatinina o urea  
 Proteinuria  
 Uso de drogas vasoactivas  
 Infecciones  
 Parada cardiorrespiratoria y duración (minutos)  
 Extracción (simple o multiorgánica)  
 Órgano (derecho o izquierdo)  
 Número de arterias  
 Número de venas  
 Método de conservación  
 Líquido de perfusión y aditivos  
 Tiempo de isquemia caliente (minutos)  
 Tiempo de isquemia fría (horas)

**II. Datos del receptor.**

Edad  
 Sexo  
 Peso, talla  
 Grupo sanguíneo ABO y Rh  
 Fenotipo HLA locus A, B, DR  
 Enfermedad renal primaria  
 Fecha de inicio de la diálisis  
 Última técnica de diálisis  
 Enfermedades concomitantes  
 Hepatitis B pretrasplante  
 Hepatitis C pretrasplante  
 Citomegalovirus pretrasplante  
 Número de transfusiones  
 Número de embarazos

**Tabla 2 (continuación): Variables recogidas en el estudio**

Nefrectomía bilateral pretrasplante  
 Anticuerpos citotóxicos últimos sueros pretrasplante  
 Nivel máximo anticuerpos citotóxicos y fecha  
 Tipo y especificidad HLA  
*Cross-match* en B y T actual y en B y T históricos  
 Si retrasplante:  
     Fenotipo HLA del primer injerto  
     Fecha del 1<sup>er</sup> injerto  
     Fecha de pérdida del 1<sup>er</sup> injerto  
     Causa de la pérdida

**III. Datos de la interacción la pareja donante-receptor.**

Nº de incompatibilidades HLA en A, B, DR y totales  
 Compatibilidad de sexos  
 Compatibilidad de edad

**IV. Datos de la intervención quirúrgica**

Duración intervención  
 Tipo (ortotópico o heterotópico)  
 Sutura vascular (simple, parche o compleja)  
 Arteria de implantación y tipo de implantación  
 Vena de implantación y tipo de implantación  
 Transfusiones intraoperatorias  
 Técnica implantación uréter  
 Técnica antirreflujo  
 Nefrectomía riñones propios intraoperatoria  
 Hemodinámica intraoperatoria

**V. Datos de la evolución postrasplante inmediata (3 primeros meses)**

*Días 1, 7, 30*: función renal  
 Creatinina días 30 y 90  
 Aclaramiento de creatinina corregido para la superficie corporal días 30 y 90  
*Días 1, 7, 30 y 90*:  
     Proteinuria  
     Glucosuria  
     Hematuria  
     Tensión arterial  
     Calcemia, fosforemia  
     iPTH  
     Tratamiento con calcio  
     Tratamiento con fósforo  
     Tratamiento con Vitamina D

**Tabla 2 (continuación): Variables recogidas en el estudio**

---

Número de episodios de rechazo en el primer mes  
 Número de episodios en los 3 primeros meses  
 Creatinina máxima en las crisis de rechazo  
 Problemas clínicos  
 Creatinina mínima (óptima) en los 3 primeros meses  
 Citomegalovirus postrasplante

**VI. Datos de la evolución a largo plazo***Años 1 al 15:*

    Creatinina y aclaramiento de creatinina corregido para la superficie corporal  
     Tensión arterial al año y promedio  
     Colesterol total al año y promedio  
     HDL colesterol  
     Triglicéridos  
     Tratamiento con dieta  
     Tratamiento con hipolipemiantes  
     Calcemia, fosforemia e iPTH  
     Tratamiento con calcio, fósforo y vitamina D  
 Problemas clínicos  
 Número de episodios de rechazo entre el tercer mes y 1 año  
 Número de episodios de rechazo después del primer año  
 Número total de episodios de rechazo  
 Hepatitis B postrasplante  
 Hepatitis C postrasplante

**VII. Datos referentes al esquema inmunosupresor de inducción y de mantenimiento.**

Tratamiento de inducción, modificaciones y causas  
 Tratamiento del rechazo, modificaciones y causas  
 Tratamiento de mantenimiento  
 Inmunosupresión pretrasplante  
 Inmunosupresión intraoperatoria  
 Antibióticos pretrasplante  
 Antibióticos intraoperatorios

**VIII. Datos de la evolución final**

*Status* al cierre de la base de datos  
 Creatinina y aclaramiento de creatinina al cierre  
 Si *exitus*, fecha y causa del *exitus*  
 Si pérdida, fecha y causa de la pérdida del injerto

**RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de la totalidad de los 500 trasplantes renales de donante cadáver realizados de forma consecutiva en el Hospital Universitario "Virgen del Rocío" en el período comprendido entre el 12 de abril de 1978, fecha en que se realizó el primer trasplante renal, y el 16 de enero de 1996.

Realizaremos primero un análisis descriptivo extenso de los datos obtenidos para a continuación centrarnos en los estudios de supervivencia bivariados y multivariados.

## 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

### 4.1.1. Datos de los Donantes y órganos

Los donantes fueron en su mayoría varones (70%), jóvenes (edad media 31 años), fallecidos por traumatismo craneoencefálico (58%) y generalmente sin otra patología previa conocida (84% de los casos).

La procedencia del donante fue en un 43% de los casos de nuestro propio hospital y en un 17% de otros hospitales de nuestra área no trasplantadores pero con capacidad para extracción de órganos. Un 35% de órganos provino de otros Hospitales de Andalucía, con los que se ha mantenido en algún período intercambio de órganos. El 3% de los órganos fueron enviados desde otros lugares de España, y un 2% del extranjero.

Las características demográficas y clínicas más relevantes de los donantes se detallan en la tabla 3. Los datos referentes a la serología frente al citomegalovirus no se recogen en la tabla por haberse obtenido de forma irregular y muy insuficiente.

En lo que se refiere a los órganos (tabla 4), la mayoría de ellos no tenían anomalías vasculares; así en 326 casos (72%) el injerto tenía una sola arteria y en lo que se refiere al número de venas renales, 399 (91%) tenían una sola vena.

La conservación del órgano se realizó en todos los casos mediante hipotermia simple, y en la mayoría de extracciones con líquido de preservación hiperosmolar *Eurocollins* (64%, 319 casos). El 19% (83 casos) se realizó con solución de la Universidad de Wisconsin y el 4% (18 casos) con otros líquidos de conservación. La

solución de la Universidad de Wisconsin se empleó en las donaciones con extracción multiorgánica por ser este el fluido de preservación utilizado para otros órganos como hígado y corazón.

El 17% de los órganos precisaron cirugía de banco, y en 32 casos (7%) fue preciso suturar una arteria polar de pequeño calibre.

El tiempo de isquemia caliente fue en promedio de  $2.7 \pm 6.6$  minutos (0 a 50 minutos), mientras que el tiempo medio de isquemia fría fue de  $24 \pm 8$  horas (3 a 55 horas).

La distribución de las frecuencias del fenotipo HLA para los locus A, B y DR se muestra, junto con el mismo dato de los receptores, en el apéndice I.

#### **4.1.2. Datos del Receptor**

En 475 pacientes se trató de un primer trasplante y en 25 de un segundo trasplante. Los receptores fueron mujeres en el 42% de los casos y varones en el 58%, proporción similar a la existente en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y en lista de espera de trasplante. Un 93% de pacientes recibían hemodiálisis como tratamiento sustitutivo antes del trasplante, y el tiempo promedio de espera en diálisis hasta recibir el trasplante fue de 46 meses. La causa más frecuente de insuficiencia renal crónica fue la glomerulonefritis crónica (33.2% de los casos). Un 14.6% de pacientes tuvo anticuerpos frente al panel superiores al 50% en algún momento de su estancia en diálisis, pero sólo un 4.5% mantenían este nivel de anticuerpos en los seis meses previos al trasplante.

Otros datos demográficos y clínicos se muestran en la tabla 5.

#### **4.1.3. Datos de la interacción de la pareja Donante-Receptor**

El 95% de los trasplantes se llevaron a cabo con *cross-match* negativo para linfocitos T y B actuales y sus controles históricos; 5 pacientes (1.1%) se trasplantaron con B y T actuales negativos y ausencia de sueros históricos; y sólo 18 pacientes recibieron el injerto con alguna positividad en sueros históricos o en B actual.

La media de incompatibilidades HLA en promedio fue menor de 2.5; en cifras similares para los locus A y B (sobre 1 incompatibilidad en cada locus en promedio) y claramente mejor para el locus DR. Las cifras referidas reflejan la política de selección del receptor basada en la compatibilidad HLA, sobre todo para el locus DR. Igualmente los datos de la distribución de grupo sanguíneo ABO vienen dado por la forma de selección del receptor (exigencia de compatibilidad, no de identidad), por lo que hay un menor número de receptores del grupo O con incremento relativo de A, B y ,sobre todo, de AB comparados con los donantes de los grupos respectivos. El resto de datos de este apartado figuran en la tabla 6.

#### **4.1.4. Datos de la Intervención Quirúrgica**

En todos los casos el trasplante se realizó en posición heterotópica, en la mayoría de los pacientes (91%) en la fosa ilíaca derecha, por lo que un porcentaje importante de órganos (el 37%), se colocó en posición invertida.

La duración de la cirugía fue en promedio fue de 230 minutos, con un rango de



105 a 485 minutos. El tiempo de revascularización fue de 72 minutos con valores extremos de 25 y 210 minutos.

La anastomosis vascular más común fue a arteria iliaca común (72%), y a vena iliaca común (84%). En los 126 casos en que existía más de una arteria se usó mayoritariamente una sutura en parche (65%) aunque en 43 casos se prefirió una sutura compleja. Se observaron macroscópicamente ateromas en 21 donantes y 55 receptores (en 4 casos en ambos).

La implantación ureteral se realizó en la mayoría de casos mediante una ureteroneocistostomía extravesical según la técnica de Woodruff (74%) o de Alférez (19%). En 31 casos se realizó algún procedimiento quirúrgico asociado, en la mayoría de los casos técnica antirreflujo en uréter propio (14 casos) o nefrectomía de riñón propio (8 casos). En 337 casos no se produjo ninguna incidencia técnica durante la intervención, mientras que en 72 (16%) se produjeron problemas menores, en 40 (9%) problemas moderados, en 11 graves y en 3 casos fue precisa la trasplantectomía en el mismo acto operatorio.

La hemodinámica intraoperatoria fue estable en 334 pacientes (74%), en 93 (21%) hubo hipotensión leve o moderada y en 21 (5%) hubo hipotensión severa.

Esta información sobre la cirugía puede consultarse más detalladamente en la tabla 7.

#### **4.1.5. Datos de la evolución a corto plazo (3 meses)**

Para analizar la función inicial de los riñones trasplantados clasificamos a los

injertos en 3 grupos: con buena función (definida como la suficiente para evitar la necesidad de diálisis), funcionantes (con algún grado de función renal pero insuficiente para evitar la diálisis) y sin función.

La evolución de la función inicial se muestra en la figura 1. Un total de 234 pacientes (48.3%) presentaron una función retrasada del injerto, entre los que se incluyen 22 riñones nunca funcionantes. De aquellos, 129 injertos (27%) no presentaban ninguna función significativa el primer día postrasplante, por 53 (11%) que no la tenían el séptimo día postrasplante y 27 (6%) que al día 30 de evolución carecían de función renal. De forma opuesta 250 injertos (51.7%) tenían una buena función el primer día del postrasplante, que pasó a 317 (66%) a la semana y 432 (91%) al mes.

El día 30 postrasplante se alcanzó una cifra de creatinina promedio de 2.16 mg/dl  $\pm$  1.88 (DS) con un rango de 0.6 a 11.2 mg/dl. El aclaramiento de creatinina corregido para la superficie corporal en ese mismo día fue en promedio de 56.49 ml/min  $\pm$  28.27 (DS), con unos valores extremos de 0 a 161 ml/min.

La cifra de creatinina que se alcanzó el día 90 postrasplante en promedio fue de 1.54 mg/dl  $\pm$  0.94 (DS), y el aclaramiento de creatinina corregido en ese mismo día fue en promedio de 67.43 ml/min  $\pm$  28.26 (DS), con un rango de 4 a 235 ml/min.

La creatinina mínima u óptima que se alcanzó por cada paciente fue en promedio de 1.31 mg/dl  $\pm$  0.66 (DS), y el día que se alcanzó esta cifra fue, en promedio el 48  $\pm$  27 (DS), con un rango de 4 a 120 días.

259 pacientes (56%) no presentaron ningún episodio de rechazo en el primer mes, por 232 (51%) que quedaron libres de esta complicación en los 3 primeros meses.

En promedio, la presentación del primer episodio de rechazo fue a los 37 días  $\pm$  97 (DS) con valores desde 0 a 908 días.

Se produjo toxicidad severa atribuida a la ciclosporina A en 14 pacientes, moderada en 22, leve en 6 y no se observaron efectos tóxicos importantes en los restantes 303 trasplantados tratados con este fármaco. La azathioprina se empleó en todos los pacientes excepto uno, y causó problemas graves en 80, moderados en 34 y leves en 4. De los 388 pacientes tratados con globulinas antilinfocitarias se observaron problemas graves atribuidos a las mismas en 69, por 50 casos de problemas moderados y 56 leves.

Otros datos clínicos relevantes de este período se detallan en la tabla 8.

#### **4.1.6. Datos de la evolución a largo plazo**

La creatinina promedio de los injertos funcionantes se mantuvo cada año próxima a 1.5 mg/dl (Figura 2). Una vez pasada la fase inicial, apareció proteinuria en 184 pacientes en algún momento de su evolución, en la mayoría de los casos en los 3 primeros años (77 en el primero, 34 en el segundo y 22 en el tercero).

Sólo 112 enfermos (28%) se mantuvieron normotensos en todo el período de seguimiento postrasplante, mientras 140 (35%) presentaron hipertensión arterial leve (controlada con un sólo fármaco), 122 (30%) moderada y 30 (7%) severa. Los fármacos hipotensores más frecuentemente utilizados fueron los antagonistas del calcio (165 casos) y los betabloqueantes (146 casos).

Después del período postrasplante inicial, 75 pacientes presentaron algún

episodio de rechazo en el primer año por 73 enfermos que presentaron algún episodio de rechazo con posterioridad al primer año de trasplante. En total, sólo 175 pacientes (42%) no han sufrido ningún episodio de rechazo en su evolución.

El 58% de los pacientes con injerto funcionante al menos un año presentaban un colesterol plasmático total inferior a 250 mg/dl, mientras que un 29% tenían cifras entre 250 y 300 mg/dl y en un 13% la cifra era superior a los 300 mg/dl.

Aparecieron problemas urológicos en 92 pacientes; los más frecuentes fueron la obstrucción de vías urinarias (26 pacientes), la estenosis de arteria renal -que consideramos dentro de este grupo- (32 pacientes), la urolitiasis (17 pacientes) y el reflujo vesicoureteral (12 pacientes).

En 32 pacientes apareció al menos una neoplasia en el período de seguimiento, 16 de ellas de piel y 4 de riñón o vías urinarias.

Las complicaciones cardiovasculares fueron frecuentes destacando 11 casos de infarto agudo de miocardio, 12 de accidente vascular cerebral, 12 de insuficiencia cardíaca congestiva, 10 de trombosis venosa profunda, 12 de claudicación intermitente, 12 arritmias, 4 casos de miocardiopatía dilatada y 1 aneurisma de aorta.

De las infecciones de cierta importancia destacan 59 casos de pielonefritis aguda, 18 de neumonía, 10 de sepsis, 1 meningoencefalitis y 4 SIDA. Las infecciones por el virus herpes simple fueron muy frecuentes, apareciendo en 129 casos, casi todas ellas leves.

Se diagnosticó eritrocitosis en 87 casos.

La aparición de hepatopatía sucedió en 84 pacientes, de los cuales en 16 casos

el diagnóstico fue de cirrosis y en 52 de hepatitis crónica activa.

El efecto secundario de la medicación inmunosupresora más frecuente fue la hipertrofia gingival (137 casos), encontrando además 67 casos de cataratas y 46 de diabetes esteroidea.

En la tabla 9 se describen estos aspectos con mayor exhaustividad.

#### **4.1.7. Datos de la inmunosupresión**

Se han realizado 5 esquemas diferentes de inmunosupresión de inducción; 48 pacientes (10%) recibieron la llamada inmunosupresión clásica (prednisona y azathioprina) y otros 104 pacientes (21%) recibieron la clásica con globulina antilinfocitaria; 60 (12%) la triple (prednisona, azathioprina y ciclosporina A) y 284 (57%) la cuádruple secuencial (prednisona, azathioprina globulina antilinfocitaria y ciclosporina A). En un sólo paciente se empleó una pauta de prednisona y ciclosporina A desde el inicio.

En la inmunosupresión de mantenimiento se emplearon básicamente dos esquemas: prednisona + azathioprina (185 pacientes; 38%) o prednisona + azathioprina + ciclosporina A (282 pacientes, 60%). En 9 pacientes se realizó monoterapia con ciclosporina, en 5 biterapia con prednisona y ciclosporina, y en 8 triple terapia con retirada programada de la ciclosporina antes de la finalización del primer año postrasplante.

El tratamiento de mantenimiento hubo de modificarse de forma relevante en 139 casos, de los cuales 66 se debieron a supresión de la azathioprina por toxicidad, 8 a

supresión de la ciclosporina por igual motivo y 5 a la prednisona. En 24 casos se suspendió o redujo la inmunosupresión de forma importante por sepsis o neoplasia, y en 36 casos hubo de añadirse alguna droga inmunosupresora por mala evolución con el esquema de intención.

En los rechazos agudos se emplearon bolos de metilprednisolona en 606 episodios, globulinas antilinfocíticas en 63, anticuerpos monoclonales antiCD3 en 11 y otros fármacos en 20 episodios.

En 75 casos se realizó algún intento de inmunosupresión del donante, generalmente con ciclofosfamida.

La antibioterapia profiláctica previa al trasplante se realizó en la mitad (51.6%) de los casos con cloxacilina, ampicilina y tobramicina (214 casos), con cloxacilina, ampicilina y aztreonam en 57 casos, cefuroxima en 106 casos y otras combinaciones en 37 pacientes.

#### **4.1.8. Datos de la evolución final**

La supervivencia global del injerto a los 1, 3, 5 y 10 años fue del 81.6, 74.1, 66.2 y 47.1% (figura 3), mientras que la del paciente fue respectivamente del 95.6, 93.5, 89.2 y 75.9% (figura 4).

Considerando sólo los casos tratados con ciclosporina A, la supervivencia del injerto en los mismos períodos citados fue del 87.8, 81.4, 74.6 y 53.1% (figura 5), y la supervivencia del paciente para esos puntos fue del 98.5, 96.6, 93.8 y 82.0% (figura 6).

Las causas más frecuentes de pérdida del injerto fueron el rechazo crónico

(31.9%) y el *exitus* con riñón funcionante (28.9%). Las causas más frecuentes de fallecimiento fueron la cardiovascular (36 pacientes) y la infecciosa (27 enfermos).

En el momento de concluir el estudio 205 pacientes (42%) mantenían su injerto funcionante con función renal estable en el nivel óptimo, 47 mantenían función renal estable pero por debajo del nivel óptimo y en 36 había un deterioro progresivo de la función renal. 85 estaban vivos en diálisis tras la pérdida del injerto y 13 habían recibido un trasplante con éxito; 57 habían fallecido con el riñón funcionante y 41 habían fallecido después de retornar a diálisis. 5 enfermos habían fallecido desconociéndose con precisión si funcionaba el injerto o no en el momento del *exitus* y 5 pacientes estaban perdidos para el seguimiento.

La función renal en el momento de concluir el estudio era de  $1.39 \text{ mg/dl} \pm 0.81$  (DS) de creatinina y  $78 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \pm 35$  (DS) de aclaramiento de creatinina.

**Tabla 3: Características epidemiológicas y clínicas de los donantes**

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
Edad, años			31 ± 16 (1-72)
Sexo (varones/mujeres)	346 ♂/150 ♀	70/30	
Causa de muerte			
Traumatismo craneoencefálico	261	58.1	
Accidente vascular cerebral	154	34.3	
Neoplasia Sist. nervioso central	5	1.1	
Otros	28	6.5	
Procedencia órgano			
Propio hospital	215	43	
Área hospitalaria	85	17	
Otros centros Andalucía	173	34.6	
Otros centros resto España	15	3	
Extranjero	12	2.4	
Grupo sanguíneo ABO			
O	191	38.2	
A	242	48.4	
B	43	8.6	
AB	24	4.8	
Grupo Rh			
+	343	87.5	
-	49	12.5	
Antígeno de superficie VHB +	6	1.7	
Anticuerpos frente al VHC +	2	1.6	
Patología asociada			
Ninguna	369	83.5	
Hipertensión arterial	15	3.4	
Otra cardiovascular	11	2.5	
Otros	47	10	
Complicaciones finales			
Hipotensión/aminas	153	35.3	
Fracaso renal	56	12.9	
Parada cardíaca	46	10.6	
Proteinuria	16	3.7	
Infección	22	5.1	



**Tabla 4: Características de los órganos**

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
Lado			
Derecho	222	48.2	
Izquierdo	239	51.8	
Número de Arterias			
1	326	72	
2	107	23.6	
>2	20	4.4	
Número de Venas			
1	399	91.1	
2	31	7.1	
3	8	1.8	
Líquido de preservación			
<i>Eurocollins</i>	319	72.8	
Wisconsin	83	18.9	
Otros	36	8.3	
Cirugía de banco	76	17.1	
Sutura de arteria polar	32	7.2	
Tiempo de isquemia caliente (min)			2.7±6.6 (0-50)
Tiempo de isquemia fría (horas)			23.8±7.9 (3-55)

**Tabla 5:** Características epidemiológicas y clínicas de los receptores

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
Edad, años			38 ± 12 (13-66)
Enfermedad renal			
Desconocida	96	19.8	
Glomerulonefritis primitiva	162	33.2	
Sin control histológico	88	18.1	
Esclerosis focal (niños)	7	1.4	
Nefropatía IgA	20	4.1	
Nefropatía membranosa	6	1.2	
GN membranoprolif. tipo II	4	0.8	
GN membranoprolif. tipo I	20	4.1	
Otras con control histológico	17	3.5	
Nefropatía tubulointersticial	82	17	
No especificada	43	8.9	
Vejiga neurógena	1	0.2	
Uropatía obstructiva congénita	13	2.7	
Uropatía obstructiva adquirida	1	0.2	
Reflujo sin obstrucción	13	2.7	
Urolitiasis	11	2.3	
Nefropatía analgésicos	1	0.2	
Poliquistosis adulto	41	8.5	
Enfermedad medular quística	1	0.2	
Nefropatía familiar no especificada	14	2.9	
Síndrome de Alport	6	1.2	
Hipoplasia renal congénita	2	0.4	
Displasia renal congénita	1	0.2	
Enf. vascular no especificada	1	0.2	
HTA maligna	9	1.9	
HTA	28	5.8	
Poliarteritis	1	0.2	
Otras vasculares	1	0.2	
Diabetes tipo I	9	1.9	
Amiloidosis	1	0.2	
Lupus eritematoso	16	3.3	
Púrpura Schönlein-Henoch	1	0.2	
Síndrome hemolítico-urémico	2	0.4	
Necrosis cortical	1	0.2	
Tuberculosis	4	0.8	
Gota	1	0.2	
Nefrocalcinosis	2	0.4	
Otros trastornos	2	0.4	

**Tabla 5 (continuación): Características epidemiológicas y clínicas de los receptores**

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
Sexo			
varones	292	58	
mujeres	208	42	
Técnica de diálisis			
Hemodiálisis	458	93	
Diálisis Peritoneal	33	7	
Tiempo en diálisis (meses)			46 ± 30 (0-266)
Peso (kg)			63 ± 13 (23-114)
Talla (cm)			163 ± 10 (121-184)
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )			1.69±0.2 (0.9-2.4)
Grupo sanguíneo ABO			
O	124	24.8	
A	287	57.4	
B	48	9.6	
AB	41	8.2	
Rh			
+	371	86	
-	63	14	
Anticuerpos citotóxicos			
Pico máximo			
0	239	50	
+	107	22.4	
++	59	12.3	
+++	25	5.2	
++++	44	9.2	
Últimos 6 meses			
0	386	82.5	
+	41	8.8	
++	16	3.4	
+++	8	1.7	
++++	13	2.8	
Transfusiones pretrasplante			13.3±21.6 (0-196)
Diuresis residual (ml/24 horas)			400±473 (0-2100)

**Tabla 5 (continuación):** Características epidemiológicas y clínicas de los receptores

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
Marcadores virales			
HBsAg +	28	6	
VHC +	82	23.8	
CMV +	255	72.2	
Embarazos previos	90	59.6	
Patología asociada			
1: Hipertensión arterial			
No	209	43.9	
Leve	75	15.8	
Moderada	141	29.6	
Severa	51	10.7	
2: Hepatopatía crónica			
No	371	78.1	
Hipertransaminasemia leve	63	13.3	
Hepatitis crónica persistente	35	7.4	
Hepatitis crónica activa	6	1.2	
3: Diabetes	14	2.8	
4: Cardiopatía isquémica	27	5.7	
5: Antecedente de tuberculosis	20	4.6	
6: Tabaquismo	198	58.9	

**Tabla 6: Datos referentes a la interacción donante-receptor**

Parámetro	N°	%	Media ± DS
<b>Compatibilidad HLA</b>			
Incompatibilidades HLA A			1±0.66 (0-2)
Incompatibilidades HLA B			0.97±0.66 (0-2)
Incompatibilidades HLA DR			0.48±0.60 (0-2)
Incompatibilidades totales HLA			2.48±1.12 (0-6)
<b>Cross-Match</b>			
Negativo T y B actual/histórico	437	95	
Positivo B histórico	9	2	
Positivo B actual	1	0.2	
Positivo B actual e histórico	3	0.7	
Positivo T y B históricos	5	1.1	
Negativo actual/sin sueros históricos	5	1.1	
<b>Compatibilidad de sexo</b>			
Donante varón-Receptor varón	204	41.1	
Donante mujer-Receptor varón	85	17.1	
Donante varón-Receptor mujer	142	28.6	
Donante mujer-Receptor mujer	65	13.1	
<b>Compatibilidad de edad</b>			
Donante <50 años-Receptor <50 años	292	65.3	
Donante <50 años-Receptor >50 años	71	15.9	
Donante >50 años-Receptor <50 años	62	13.9	
Donante >50 años-Receptor >50 años	22	4.9	
<b>Compatibilidad grupo ABO</b>			
Donante O - Receptor O	123	24.6	
Donante O - Receptor A	55	11.0	
Donante O - Receptor B	12	2.4	
Donante O - Receptor AB	1	0.2	
Donante A - Receptor A	232	46.4	
Donante A - Receptor AB	9	1.8	
Donante A - Receptor O	1	0.2	
Donante B - Receptor B	36	7.2	
Donante B - Receptor AB	7	1.4	
Donante AB - Receptor AB	24	4.8	

**Tabla 7: Datos referentes a la intervención quirúrgica**

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
Fosa ilíaca			
Derecha	393	90.6	
Izquierda	41	9.4	
Sutura vascular (si > 1 arteria)			
Parche de Carrel	69	64.5	
Compleja	38	35.5	
Arteria de implantación			
Ilíaca común	332	71.6	
Ilíaca externa	87	18.8	
Ilíaca interna	41	8.8	
A más de una arteria	4	0.9	
Sutura arterial			
Término-lateral	423	91.2	
Término-terminal	41	8.8	
Vena de implantación			
Ilíaca común	388	84.3	
Ilíaca externa	60	13	
Ilíaca interna	1	0.2	
Otra	10	2.2	
A más de una vena	1	0.2	
Riñones invertidos	157	36.8	
Ateromas			
Donante	17	5.3	
Receptor	51	15.8	
Ambos	4	1.2	
Técnica de implantación ureteral			
Woodruff	321	74.1	
Alfárez	80	18.5	
Politano	4	0.9	
Otra	16	3.7	
Uréter propio	8	1.8	
Uréter doble	4	0.9	

**Tabla 7 (continuación): Datos referentes a la intervención quirúrgica**

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
Hemodinámica intraoperatoria			
Estable	334	74.1	
Hipotensión leve-moderada	94	20.8	
Hipotensión severa	21	4.2	
Otros incidentes anestésicos	2	0.4	
Otros procedimientos intraoperatorios			
Ninguno	428	93.2	
Antirreflujo riñón propio	14	3.1	
Nefrectomía riñón propio	8	1.7	
Otros	9	1.9	
Duración de la cirugía (minutos)			230 ± 49 (105-485)
Tiempo de revascularización (minutos)			72 ± 25 (210-356)
Transfusiones intraoperatorias			1 ± 1.42 (0-12)
Problemas quirúrgicos			
Ninguno	337	72.8	
Menores	72	15.6	
Medios	40	8.6	
Severos	11	2.4	
Retirada del injerto en el mismo acto	3	0.6	

**Tabla 8:** Aspectos de la fase inicial (3 meses) del postrasplante

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
Función renal día 30			
Creatinina (mg/dl)			2.16 ± 1.88 (0.6-11.2)
Aclaramiento (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )			56.5 ± 28.3 (0-161)
Función renal día 90			
Creatinina (mg/dl)			1.54 ± 0.94 (0.6-10.0)
Aclaramiento (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )			67.4 ± 28.3 (4-235)
Creatinina óptima (mg/dl)			1.31 ± 0.66 (0.6-7.0)
Día que se alcanza la creatinina óptima			48 ± 27 (4-120)
Episodios de rechazo primer mes			
0	259	55.6	
1	126	27.0	
2	64	13.7	
3	17	3.6	
Episodios de rechazo 3 primeros meses			
0	232	51.2	
1	101	22.3	
2	70	15.5	
3 o más	50	11.0	
Creatinina máxima en los rechazos			5.92 ± 6.41 (1.3-11.1)
Proteinuria 1ª semana	249	65.2	
Proteinuria 1er. mes	128	33.5	
Glucosuria 1ª semana	151	35.4	
Glucosuria 1er. mes	136	32.0	
Duración de la necrosis tubular (días)			5.4 ± 9.3 (0-77)
Transfusiones peritrasplante			3.5 ± 5.1 (0-61)
Día de retirada de la sonda vesical			12 ± 7 (0-120)
Hipertensión arterial 1ª semana			
No	116	26.7	
Leve	135	31.1	
Moderada	58	13.4	
Severa	94	21.7	
Incontrolada	31	7.1	



**Tabla 8 (continuación): Aspectos de la fase inicial (3 meses) del postrasplante**

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
Hipertensión arterial 1 mes			
No	137	31.9	
Leve	145	33.8	
Moderada	107	24.9	
Severa	39	9.1	
Incontrolada	1	0.2	
Complicaciones urológicas			
Infección herida quirúrgica	43	9.1	
Dehiscencia herida quirúrgica	53	11.4	
Linfocele	37	7.8	
Fuga urinaria	54	11.4	
Rotura renal	5	1.1	
Estenosis pieloureteral	25	6.0	
Complicaciones infecciosas (excl. ITU)			
Ninguna	346	73.5	
Neumonía	27	5.7	
Sepsis	29	6.2	
Meningoencefalitis	2	0.4	
Pielonefritis	21	4.5	
Infección Citomegalovirus	60	17.2	
Infección <i>Pneumocistis Carinii</i>	5	1.5	
Infección hongos	12	2.8	
Bacteriemias	16	3.4	
Absceso intraabdominal	10	2.1	
Otros	50	10.5	
Infecciones urinarias			
0	107	23.1	
1	128	27.6	
>1	227	49.3	
Citomegalovirus			
No seroconversión	100	28.7	
Seroconversión, no enfermedad	189	54.2	
Enfermedad general	49	14.0	
Afectación órganos	11	3.2	

**Tabla 8 (continuación): Aspectos de la fase inicial (3 meses) del postrasplante**

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
Problemas cardiovasculares			
No	381	81.6	
Flebitis vía venosa	37	7.9	
Trombosis venosa profunda	8	1.7	
Insuficiencia cardíaca	16	3.4	
Hemorragia lecho vascular	2	0.4	
Arritmia	20	4.3	
Otros	3	0.6	

**Tabla 9: Datos de la evolución a largo plazo**

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
Aparición de Proteinuria	184	46.5	
Aparición de Glucosuria	52	13.1	
<b>Hipertensión arterial 1 año</b>			
No	129	32.2	
Leve	130	32.4	
Moderada	107	26.7	
Severa	34	8.5	
Incontrolada	1	0.2	
<b>Hipertensión arterial todo el seguimiento</b>			
No	112	27.7	
Leve	140	34.7	
Moderada	122	30.2	
Severa	30	7.4	
<b>Hipotensores utilizados</b>			
Antagonistas del calcio	167	41.3	
Beta-bloqueantes	147	36.4	
Diuréticos	56	13.9	
Inhibidores de la ECA	40	9.9	
Alfa-bloqueantes	87	21.5	
Otros	46	11.4	
<b>Episodios de rechazo en el primer año (excluidos 3 primeros meses)</b>			
0	335	81.7	
1	43	10.5	
2	20	4.9	
3 o más	12	2.9	
<b>Ep. de rechazo después del primeros año</b>			
0	334	81.9	
1	39	9.6	
2	21	5.1	
3 o más	14	3.4	
<b>Total de episodios de rechazo</b>			
0	175	42.1	
1	83	20.0	
2	62	14.9	
3 o más	96	22.8	
Trombosis fistula arteriovenosa	116	23.2	

**Tabla 9 (continuación): Datos de la evolución a largo plazo**

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
Eritrocitosis	87	17.4	
Problemas urológicos			
No	317	77.5	
Litiasis	17	4.2	
Estenosis arteria renal	32	7.8	
Obstrucción vía urinaria	26	6.4	
Reflujo vesicoureteral	12	2.9	
Problemas infecciosos			
No	162	39.5	
Ptiriasis	58	14.4	
Herpes	129	31.2	
Acné/foliculitis	50	12.3	
Neumonía	18	4.4	
Meningoencefalitis	1	0.2	
Sepsis	10	2.5	
Pielonefritis	59	14.5	
SIDA	4	0.9	
Problemas cardiovasculares			
No	341	84.0	
Cardiopatía isquémica (no IAM)	9	2.2	
Infarto agudo de miocardio	11	2.7	
Accidente vascular cerebral	12	3.0	
Insuficiencia cardíaca congestiva	12	3.0	
Trombosis venosa profunda	10	2.5	
Claudicación intermitente	12	3.0	
Arritmias	12	3.0	
Miocardiopatía dilatada	3	0.7	
Otros	7	1.5	
Hepatopatía			
No	326	79.5	
Hipertransaminasemia leve-HCP	14	3.4	
Hepatitis crónica activa	52	12.7	
Cirrosis	16	3.9	
Otros	2	0.5	
Marcadores hepáticos			
HBsAg +	26	6.7	
VHC +	111	31.3	

**Tabla 9 (continuación): Datos de la evolución a largo plazo**

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
<b>Lípidos</b>			
Colesterol total (mg/dl)			244±56 (128-557)
Colesterol HDL (mg/dl)			65±32 (28-148)
Triglicéridos (mg/dl)			167±81 (52-675)
<b>Neoplasias</b>			
No	377	92.4	
Piel	15	3.7	
Genital	2	0.5	
Tiroides	1	0.2	
Laringe	1	0.2	
Riñón/vías urinarias	4	1.0	
Digestivo	1	0.2	
Mama	1	0.2	
Pulmón	1	0.2	
Linfoma	1	0.2	
Transferida	2	0.4	
Sarcoma de Kaposi	1	0.2	
Otros	1	0.2	
<b>Efectos secundarios inmunosupresión</b>			
Hirsutismo	51	12.5	
Hepatotoxicidad	16	3.9	
Nefrotoxicidad	28	6.9	
Diabetes esteroidea	47	11.5	
Cataratas esteroideas	67	16.5	
Hipertrofia gingival	138	33.9	
Temblor	41	10.1	
Osteonecrosis aséptica	9	1.8	

**Tabla 10:** Datos referentes a la inmunosupresión (Abreviaturas: PRED: Prednisona; AZA: Azathioprina; CsA: Ciclosporina A).

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
<b>Inmunosupresión de inducción</b>			
PRED+AZA	48	9.7	
PRED+AZA+GLOBULINA	104	20.9	
PRED+AZA+CsA	60	12.1	
PRED+AZA+CsA+GLOBULINA	284	57.2	
PRED+CsA	1	0.2	
<b>Inmunosupresión de mantenimiento</b>			
CsA	9	1.8	
PRED+AZA	185	37.8	
PRED+CsA	5	1.0	
PRED+AZA+CsA	282	57.7	
PRED+AZA+CsA con retirada CsA	8	1.6	
<b>Inmunosupresión episodios de rechazo</b>			
Bolos de metil-prednisolona	606	86.6	
Globulinas antilinfocitarias	63	9.0	
OKT-3	11	1.6	
Otros	20	2.9	
<b>Modificación tratamiento inducción</b>			
Causa:	212	46.2	
Toxicidad azathioprina	65	30.5	
Toxicidad ciclosporina	15	7.0	
Toxicidad globulinas	86	40.4	
Toxicidad varios fármacos	39	18.3	
Aumento inmunosupresión	2	0.9	
Reducción inmunosupresión	4	1.9	
<b>Modificación tratamiento mantenimiento</b>			
Causa:	141	34.3	
Toxicidad azathioprina	66	47.1	
Toxicidad ciclosporina	8	5.7	
Toxicidad prednisona	5	3.6	
Aumento inmunosupresión	36	25.7	
Reducción inmunosupresión	25	17.9	
Dosis promedio globulinas (mg)			7165±4992 (900-31100)

**Tabla 10 (continuación): Datos referentes a la inmunosupresión**

<b>Parámetro</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
Día de inicio ciclosporina A			3.3±3.1 (0-32)
Creatinina sérica al inicio CsA (mg/dl)			6.3±2.8 (1.1-13.2)
Diuresis al inicio CsA (ml/24 h)			2530±1558 (0-13275)
Inmunosupresión del donante	76	23.4%	
Antibióterapia pretrasplante			
Cloxacilina+Ampicilina+Tobramicina	214	51.6	
Curoxima	106	25.5	
Cloxacilina+Ampicilina+Aztreonam	57	13.7	
Cloxacilina+Ampicilina	4	1.0	
Vancomicina+Tobramicina	10	2.4	
Vancomicina+Aztreonam	9	2.2	
Otros	15	3.6	

**Tabla 11: Datos referentes a la evolución final.**

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
Situación al cierre del estudio			
1: Pacientes con riñón funcionante			
Función renal nivel óptimo	205	41.5	
Función renal estable nivel subóptimo	47	9.5	
Deterioro progresivo función	36	7.3	
2: Pérdidas			
Paciente vivo en diálisis	85	17.2	
Paciente vivo retrasplantado	13	2.6	
<i>Exitus</i> con injerto funcionante	57	11.5	
<i>Exitus</i> tras pérdida injerto	41	8.3	
<i>Exitus</i> se desconoce función injerto	5	1.0	
Pérdida de seguimiento	5	1.0	
Causa de pérdida del injerto			
Complicaciones urológicas	4	2.0	
Complicaciones vasculares	27	13.2	
Rechazo Agudo	38	18.6	
Rechazo crónico	65	31.9	
Recidiva nefropatía	3	1.5	
<i>Exitus</i> con riñón funcionante	59	28.9	
Otras causas	8	3.9	
Causa de fallecimiento			
Desconocida	4	3.9	
Infarto agudo de miocardio	5	4.9	
Accidente cerebrovascular	3	2.9	
Otra cardiovascular/muerte súbita	23	22.5	
Neoplasia	10	9.8	
Infección	27	26.5	
Hepática	9	8.8	
Accidental	2	2.0	
Otra	19	18.6	
Creatinina sérica al fin del estudio (mg/dl)			1.39±0.81 (0.4-9)
Aclaramiento de creatinina al fin del estudio (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )			78±35 (6-222)



## **4.2. ESTUDIO PRELIMINAR DE SUPERVIVENCIA**

Para intentar deslindar la importancia del uso de los inmunosupresores (particularmente la ciclosporina A y las globulinas antilinfocíticas) del llamado efecto tiempo (mejoría progresiva de los resultados en función de la experiencia y de las mejoras técnicas) realizamos un estudio de supervivencia estratificado por épocas y protocolos de inmunosupresión.

### **4.2.1. Efecto de la época en que se realizó el trasplante**

En primer lugar, establecimos 5 períodos en base a los esquemas de inmunosupresión utilizados:

- 1: 1978-84: Fase anterior a la introducción de la ciclosporina A
- 2: 1985-86: Fase de transición: Protocolos con y sin ciclosporina A
- 3: 1987: 3 protocolos diferentes, todos con ciclosporina A
- 4: 1988-1990: Cuádruple con globulina antitimocito ó antilinfocito
- 5: 1991 y posteriores: Cuádruple con globulina antitimocito

Clasificamos a cada paciente según el tratamiento de intención especificando si han recibido ciclosporina A, globulinas antilinfocitarias, alguna de ellas o ninguna. En 3 casos no se pudo establecer cual fue el tratamiento de intención, y estos pacientes se excluyeron del estudio. La tabla 12 muestra la distribución de pacientes por épocas y esquemas de tratamiento.

**Tabla 12:** Distribución de pacientes trasplantados por la época en que se realizó el trasplante y protocolo inmunosupresor asignado. P: Prednisona, A: Azathioprina, C: Ciclosporina A, Gl: Globulina antilinfocítica, Gt: Globulina antitimocítica, 3: Prednisona+Azathioprina+Ciclosporina A.

	P+A	P+A+Gl	P+A+Gt	P+A+C	3+Gl	3+Gt	P+C	Total
1978-84	48	58	2				1	109
1985-86		39	5	42	1	3		90
1987				13	4	18		35
1988-90					52	37		89
1991-96				5		169		174
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>97</b>	<b>7</b>	<b>60</b>	<b>57</b>	<b>227</b>	<b>1</b>	<b>497</b>

Analizamos la supervivencia del injerto según la época en que se realizó el trasplante por el método de Kaplan y Meier (figura 7). Existe una clara diferencia entre los dos períodos iniciales (1978-1986) y el resto, que alcanza significación estadística ( $p = 0.0000$ ). Entre los períodos posteriores las curvas de supervivencia son muy similares, aunque parece existir un escalonamiento con progresiva mejoría de resultados con el paso del tiempo, aunque con diferencias muy pequeñas entre los esquemas de tratamiento, que incluyen todos ciclosporina A.

El efecto de la época también se analizó con respecto a la función inicial (injertos que nunca alcanzan función suficiente para abandonar la diálisis, tabla 13) y a la supervivencia del injerto al año (tabla 14):

**Tabla 13:** Porcentaje de injertos que nunca alcanzan función suficiente, agrupados por épocas. Se observa una tendencia a la mejoría progresiva de resultados, estadísticamente significativa ( $p = 0.025$ )

Período	1978-84	1985-86	1987	1988-90	1991-96
% nunca func. (no func/total)	8.1 (9/111)	5.5 (5/91)	0.0 (0/35)	4.5 (4/89)	2.3 (4/174)

**Tabla 14:** Porcentaje de pacientes con injerto funcionante al año, agrupados por épocas. Se observa una diferencia significativa entre el primer y segundo periodos, y entre éste y el tercero ( $p = 0.000$ ); sin diferencia en los 3 últimos.

Período	1978-84	1985-86	1987	1988-90	1991-96
Sv. a 1 año	66.7 (74/109)	76.9 (70/91)	88.6 (31/35)	88.8 (79/89)	88.1 (111/126)

#### 4.2.2. Efecto de la ciclosporina A

Agrupamos los pacientes en función de que su tratamiento inmunosupresor incluyera ciclosporina A (345 pacientes) o no (152 pacientes), y analizamos la supervivencia del injerto, observando una diferencia significativa ( $p = 0.0000$ ) favorable a los pacientes que recibieron ciclosporina (figura 8).

Al estudiar sólo los 90 pacientes trasplantados entre 1985 y 1986, período de tiempo en que se simultanean tratamientos con y sin ciclosporina A, y analizar los riñones nunca funcionantes y la supervivencia inicial al año (tabla 15) y de forma global (figura 9) observamos que el número de fracasos precoces es similar en ambos grupos, mientras que al año hay una mejor evolución de los tratados con ciclosporina A, que está cerca de la significación estadística, pero sin alcanzarla ( $p = 0.102$ ), al igual que sucede al comparar la supervivencia de ambos grupos ( $p = 0.121$ ), lo que parece

deberse al insuficiente número de casos en este período.

**Tabla 15:** Porcentaje de riñones nunca funcionantes y supervivencia del injerto al año de los pacientes trasplantados en el período 1985-86 clasificados en función de que recibieran o no ciclosporina A.

	No CsA	CsA		No CsA	CsA
% nunca func. (no func/total)	6.8 (3/44)	4.3 (2/46)	% Sv a 1 año	70.5 (31/44)	84.8 (39/46)

#### 4.2.3. Efecto de las globulinas

En tercer lugar, agrupamos los pacientes en función de que su tratamiento inmunosupresor incluyera globulinas antilinfocitarias (388 pacientes) o no (109 pacientes), y analizamos la supervivencia del injerto, observando una diferencia significativa ( $p = 0.0265$ ) favorable a los pacientes que recibieron globulinas antilinfocitarias (figura 10).

**4.2.3.1. Efecto de las globulinas estratificado por Ciclosporina A:** Para intentar discriminar si al menos parte del efecto atribuido al uso de las globulinas se debe realmente al uso de ciclosporina A, estratificamos a los pacientes por ambas variables y las comparamos de acuerdo a los injertos nunca funcionantes y la supervivencia al año. En los pacientes tratados con ciclosporina A, no existe diferencia en los órganos no funcionantes y hay una ligera mejoría en la supervivencia al año en el grupo de las globulinas (85.2 frente a 88.1), que no alcanza significación estadística (tabla 16). En los pacientes sin ciclosporina A

la diferencia en la supervivencia favorable a los pacientes que han recibido las globulinas parece ser mayor (63.3% frente a 71.7% de supervivencia al año), aunque tampoco alcanza significación estadística (tabla 18). Comparando la supervivencia de los pacientes del período 1985-1988 que sí recibieron ciclosporina A, de los cuales aproximadamente la mitad recibieron globulinas, no encontramos ninguna diferencia significativa con los que no las recibieron en el mismo período (tabla 19).

**Tabla 17:** *Porcentaje de riñones nunca funcionantes y supervivencia del injerto al año en los pacientes que han recibido ciclosporina A en relación con el tratamiento con globulinas antilinfocitarias. El número de fracasos precoces es similar en ambos grupos y la diferencia en la supervivencia al año no alcanza significación estadística.*

	Glob NO	Glob SI		Glob NO	Glob SI
% nunca func. (no func/total)	3.3 (2/61)	2.8 (8/284)	% Sv a 1 año	85.2 (52/61)	88.1 (208/236)

**Tabla 18:** *Porcentaje de riñones nunca funcionantes y supervivencia del injerto al año de los pacientes del período 1978-84, que no han recibido ciclosporina A, en relación con el tratamiento con globulinas antilinfocitarias. Las diferencias en el número de fracasos precoces y en la supervivencia al año no alcanzan significación estadística.*

	Glob NO	Glob SI		Glob NO	Glob SI
% nunca func. (no func/total)	10.2 (5/49)	5.0 (3/60)	% Sv a 1 año	63.3 (31/49)	71.7 (43/60)

**Tabla 19:** Porcentaje de riñones nunca funcionantes y supervivencia del injerto al año en los pacientes del período 1985-88, que han recibido ciclosporina A, en relación con el tratamiento con globulinas antilinfocitarias. No existe diferencia significativa en el número de fracasos precoces ni en la supervivencia al año.

	Glob NO	Glob SI		Glob NO	Glob SI
% nunca func. (no func/total)	3.6 (2/55)	3.4 (2/58)	% Sv a 1 año	85.5 (47/55)	86.2 (50/58)

**4.2.3.2. Por el tipo de globulinas:** Intentamos discriminar si existe alguna diferencia entre los dos tipos de globulinas antilinfocitarias usadas (globulina antilinfocítica, GAL y globulina antitimocítica, GAT), para lo cual comparamos los pacientes trasplantados en el período 1986-1990, ya que en esta fase se emplearon ambas globulinas de forma indistinta (en el período previo al uso de ciclosporina A no es posible analizar este aspecto por el número escaso de pacientes con globulina antitimocito, y después de 1990 sólo se empleó ésta). Al comparar ambos grupos para la función inicial y la supervivencia al año no encontramos diferencias significativas (tabla 20).

**Tabla 20:** Porcentaje de riñones nunca funcionantes y supervivencia del injerto al año en los pacientes del período 1986-90 en relación con el tipo de globulinas antilinfocitaria empleada. La diferencia en el número de fracasos precoces y en la supervivencia al año no alcanza significación estadística.

	GAL	GAT		GAL	GAT
% nunca func. (no func/total)	2.1 (1/47)	5.4 (2/37)	% Sv a 1 año	91.5 (43/47)	83.8 (31/37)

Observamos, por tanto, que existe una diferencia dramática en los resultados de supervivencia del injerto desde la introducción de la ciclosporina A, diferencia que se sitúa entre el 15 y el 20% de supervivencia al primer año. Otras modificaciones posteriores no muestran en ningún caso una influencia tan poderosa en los resultados, como, por otra parte, sucede en la mayoría de series publicadas.

En definitiva, del análisis preliminar básicamente se puede concluir que para el análisis de supervivencia se puede realizar una estratificación simple consistente en el uso o no de ciclosporina A como inmunosupresor (dos estratos).

#### **4.2.4. Características de los grupos con y sin ciclosporina A**

Puesto que realizamos una estratificación separando los pacientes que han recibido o no ciclosporina A, efectuamos una comparación entre ambos grupos (tabla 21).

En el grupo sin ciclosporina los donantes fueron más jóvenes y la causa de muerte del donante fue relativamente más frecuentemente por causas distintas al traumatismo craneoencefálico o el accidente vascular cerebral; hubo menor porcentaje de riñones invertidos pero más intervenciones en fosa iliaca izquierda (selección de la fosa iliaca izquierda para los riñones derechos). Por el contrario hubo más riñones con vasos múltiples, se empleó más la sutura termino-terminal (y por tanto la arteria iliaca interna), la hemodinámica intraoperatoria fue peor y los tiempos de cirugía e isquemia caliente más largos en el grupo sin ciclosporina, aunque no hubo diferencia en los tiempos de isquemia fría ni revascularización. Los receptores del grupo sin ciclosporina

habían recibido más transfusiones y tenían menos incompatibilidades HLA; pero más antecedentes de cardiopatía isquémica y tabaquismo. También tenían en más casos antecedentes de tuberculosis, con más frecuencia habían recibido diálisis peritoneal, y tenían menos peso y superficie corporal, aunque la talla era muy similar, por lo que el índice de masa corporal era significativamente menor en el grupo sin ciclosporina, reflejando probablemente una peor situación nutricional.

Los receptores del grupo sin ciclosporina tenían más hepatopatía, tanto por virus de la hepatitis B como C.

En la evolución postrasplante observamos menos casos de riñones nunca funcionantes en el grupo que recibió ciclosporina, así como menos funciones retrasadas, menos necrosis tubulares y mayor supervivencia al año. Tanto la creatinina óptima como al año fueron también mejores en el grupo tratado con ciclosporina A.



**Tabla 21:** *Pacientes con y sin ciclosporina A (CsA). Datos del donante*

Variable	Sin CsA	Con CsA	p
Extracción local	61.4	54.8	NS
Edad del donante	26.7	32.9	0.000
Sexo ♂ del donante	71.8	68.7	NS
Causa muerte			0.015
Traumatismo craneoencefálico	54.1	59.8	
Accidente vascular cerebral	31.2	34.9	
Otra	14.6	5.3	
Patología del donante			
Hipotensión	34.9	35.5	NS
Fallo renal	10.4	13.8	NS
Infecciones	2.8	5.8	NS
Proteinuria	1.9	4.3	NS
Parada cardíaca	11.3	10.4	NS
Líquido preservación (Wisconsin)	0	24.5	0.000
Donación multiorgánica	0	51.6	0.000
Nº arterias > 1	37.6	24.5	0.02
Nº venas > 1	14.0	7.2	0.18
Cirugía banco	14.8	18.1	NS
Sutura de arteria polar	12.3	5.6	0.021
Fosa ilíaca izquierda	22.6	5.9	0.000
Riñón invertido	29.1	38.7	0.098
Sutura arterial término-terminal	28.6	2.0	0.000
Arteria implantación (hipogástrica)	28.6	2.0	0.000
Sutura compleja	51.5	28.4	0.021
Vena implantación (ilíaca externa)	6.9	15.1	0.20
Ateromas	27.9	20.9	NS
Hemodinámica intraoperatoria	35.5	22.4	0.0027
Tiempo de isquemia caliente, seg.	4.6	2.1	0.001
Tiempo de isquemia fría, horas	24.7	23.5	0.18
Tiempo de revascularización, min	70.0	72.3	NS
Duración de la cirugía, minutos	240	225	NS
Grupo sanguíneo ABO			NS
O	35.3	39.4	
A	48.4	48.7	
AB	8.5	2.9	
B	7.8	9.0	

**Tabla 21 (continuación):** Pacientes con y sin ciclosporina A. Datos del receptor.

Variable	Sin CsA	Con CsA	p
Sexo ♂	55.6	59.4	NS
Edad, años	36.4	38.6	NS
Tiempo en diálisis, días	1343	1393	NS
Peso, Kg	58.9	64.2	0.000
Talla, cm	161.8	163.1	NS
Superficie corporal, m <sup>2</sup>	1.64	1.70	0.004
Índice de Masa Corporal, Kg/m <sup>2</sup>	22.0	24.1	0.000
Anticuerpos frente al panel, pico 3-4+	18.0	23.1	0.16
Anticuerpos frente al panel, 6 m. 3-4+	5.9	3.9	NS
Nº de transfusiones pretrasplante	19.5	10.7	0.000
Compatibilidad HLA			
Incompatibilidades totales	2.056	2.615	0.000
Incompatibilidades A	0.901	1.041	0.093
Incompatibilidades B	0.836	1.029	0.000
Incompatibilidades DR	0.319	0.545	0.000
Cross-match negativo	96.6	94.5	NS
Grupo sanguíneo ABO			0.028
O	17.6	27.8	
A	63.4	55.1	
AB	11.1	6.7	
B	7.8	10.4	
Retrasplante	3.9	5.5	NS
Hipertensión arterial pretrasplante			0.101
No	48.5	42.1	
Leve	11.2	17.5	
Moderada	26.1	31.0	
Severa	14.2	9.4	
Cardiopatía isquémica	9.0	4.4	0.05
Diabetes	2.1	3.2	NS
Serología +a citomegalovirus	74.6	71.8	NS
Hepatopatía	29.3	18.1	0.007
Tabaquismo	73.4	55.5	0.009
Antecedente de tuberculosis	8.7	2.9	0.009
Diálisis Peritoneal	11.1	4.9	0.012

*Tabla 21 (continuación): Pacientes con y sin ciclosporina A. Datos del receptor.*

Variable	Sin CsA	Con CsA	p
HBsAg +	14.5	2.9	0.000
VHC +	37.9	20.9	0.005

### 4.3. ANÁLISIS BIVARIANTE

Realizamos un análisis estadístico bivalente que consistió en un estudio de supervivencia del injerto para cada uno de los factores potencialmente implicados en la evolución del trasplante.

Analizamos para el total de los pacientes (tablas 22 a 28):

- 22 aspectos referidos al tipo de donante
- 27 aspectos referidos al tipo de receptor
- 10 aspectos de la interacción de la pareja donante-receptor
- 15 aspectos referidos al procedimiento quirúrgico
- 22 aspectos de la evolución inicial
- 20 aspectos de la evolución a largo plazo
- 6 aspectos relacionados con la inmunosupresión

Basándonos en los datos del estudio preliminar estratificado, el análisis de supervivencia se realizó con los mismos factores, además de para el total de los pacientes, de forma separada para el grupo con ciclosporina A como inmunosupresor (tablas 29 a 35).

No obstante, los resultados obtenidos para la mayoría de las variables son, como se expone a continuación, similares en cuanto a la significación estadística tanto en el total de los enfermos como en la fracción de pacientes tratados con ciclosporina, por lo que los aspectos que se describen en los apartados siguientes pueden aplicarse a ambos grupos, salvo que expresamente se indique lo contrario.

#### 4.3.1. Tipo de donante

Hemos encontrado una reducción significativa en la supervivencia del injerto cuando el donante fue mayor de 50 años (figura 11), el tiempo de isquemia caliente mayor de 30 minutos o el tiempo de isquemia fría superior a 36 horas (figura 12). La diferencia también es significativa cuando el tiempo de isquemia fría es mayor de 24 horas, aunque en menor medida.

Los injertos procedentes de un donante de sexo femenino parecen tener una menor supervivencia, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

#### 4.3.2. Tipo de receptor

El estudio bivariante mostró una reducción significativa en la supervivencia del injerto cuando los anticuerpos frente al panel en los 6 meses previos al trasplante eran de superiores al 50% (figura 13), cuando la enfermedad renal primitiva era una enfermedad sistémica, en los pacientes diabéticos, en los portadores de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (figura 14), y en los pacientes con antecedentes de tuberculosis, cardiopatía isquémica o hepatopatía.

También los pacientes que provenían de diálisis peritoneal mostraron peor supervivencia que los de hemodiálisis, aunque el grupo de pacientes de diálisis peritoneal centra la mayoría de sus trasplantes en períodos iniciales (60% antes de 1982, frente a 11.6% de los hemodializados), en los que no se empleaba la ciclosporina (60% frente a 29% de los hemodializados), y además la edad del donante (36.2 frente a 31.23) y receptor (40.6 frente 37.9) fueron también más elevadas en el grupo de

diálisis peritoneal.

Parece existir una peor evolución en los portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), aunque se trata de pocos casos.

Los pacientes con grupo sanguíneo AB tuvieron una menor supervivencia del injerto, si bien la significación se pierde al analizar el grupo de ciclosporina.

Los injertos en receptores no transfundidos evolucionan peor que aquellos que recibieron de 1 a 5 transfusiones y esta diferencia está al límite de la significación estadística, y es menor, aunque persiste, cuando se analiza a los pacientes que recibieron ciclosporina (figura 15).

Hemos encontrado también una diferencia significativa con supervivencia del injerto menor en los enfermos con diuresis residual nula o mayor de 500 ml/24 horas y en enfermos con talla menor de 165 cm o superficie corporal menor de 1.73 m<sup>2</sup>.

La edad del receptor no modifica significativamente la supervivencia del injerto, aunque la supervivencia del paciente es menor en enfermos que tenían más de 50 años de edad al momento del trasplante (figura 16).

#### **4.3.3. Factores de la pareja donante-receptor**

Estudiamos la supervivencia del injerto en función del número de incompatibilidades HLA en cada locus (A, B y DR) y en función de las sumas de A+B, B+DR y A+B+DR. En los pacientes sin ciclosporina no encontramos gradación de la supervivencia en función de ninguno de los locus o sus combinaciones.

En los pacientes tratados con ciclosporina A, no hallamos influencia de los locus

A ni B, y aunque los pacientes con 0 incompatibilidades en DR tenían mejor supervivencia, esta diferencia era sólo a corto plazo y sin alcanzar significación estadística. De igual manera, en este grupo, se observa gradación al considerar el número de incompatibilidades en B+DR; en especial los casos con 0-1 incompatibilidades parecen tener una mejor evolución, pero como en el análisis anterior, sólo a corto plazo y sin alcanzar significación estadística.

Cuando se repiten estas comparaciones seleccionando sólo los casos con bajo nivel de anticuerpos preformados (< 50% PRA actual), los resultados son similares a los obtenidos en el conjunto.

En cambio, en los pacientes hiperinmunizados actuales, los casos con 0 incompatibilidades en A+B tenían significativamente mejor supervivencia que aquellos que tenían 1 ó más incompatibilidades, sin influencia del DR. Cuando se consideran los pacientes tratados con ciclosporina para la suma total de incompatibilidades y estas se clasifican en 0, 1 a 3 y 4 ó más incompatibilidades HLA, existe una gradación en los resultados de supervivencia del injerto, pero las diferencias no alcanzan significación estadística.

Igual sucede con la compatibilidad de sexo, en la que la supervivencia del órgano de donante varón y receptor mujer es superior al de donante mujer y receptor varón, pero sin alcanzar significación estadística (figura 17).

En lo que se refiere a la edad de donante y receptor, existe una supervivencia más prolongada del injerto cuando donante y receptor son menores de 50 años y más corta cuando ambos superan esa edad, aunque la significación estadística en la

comparación global de los cuatro grupos posibles sólo se alcanza en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina, quedando próxima a la misma en el total de enfermos (figura 18).

#### **4.3.4. Factores de la técnica quirúrgica**

Hemos encontrado una reducción significativa en la supervivencia del injerto cuando se observaron ateromas macroscópicamente durante la cirugía ( $p = 0.0000$ ).

La anastomosis termino-terminal o el uso de la arteria iliaca interna se asociaron igualmente a una supervivencia reducida del injerto ( $p = 0.0000$ ).

Como es previsible, una peor hemodinámica intraoperatoria o la presencia de complicaciones quirúrgicas se relacionan también con una peor supervivencia del injerto.

La realización de cirugía de banco y la sutura de una arteria polar parecen tener también una peor supervivencia, pero no alcanzan significación estadística.

El uso de la anastomosis ureterovesical de Alférez frente a la de Woodruff muestra una peor supervivencia, aunque esta diferencia probablemente se deba a que esta técnica fue la empleada en la mayoría de trasplantes realizados en épocas iniciales (78.8% antes de 1985 frente al 5.9% de los Woodruff).

#### **4.3.5. Factores de la evolución a corto plazo (3 meses)**

La presencia de rechazos y su número, la ausencia de función inicial, a la semana o a los 30 días y la presencia de hipertensión arterial severa se correlacionan



con una peor supervivencia del riñón trasplantado.

La creatinina plasmática  $> 1.2$  mg/dl a los 30 o 90 días (figura 19), la ausencia de diuresis inmediata postrasplante y la presencia de glucosuria o proteinuria al mes también muestran una supervivencia del injerto significativamente peor.

La cifra de creatinina óptima también predice la evolución (a menor creatinina, mejor supervivencia del injerto), al igual que, en sentido contrario, la cifra de creatinina máxima en los rechazos.

La aparición de complicaciones infecciosas, cardiovasculares, o de enfermedad por citomegalovirus en el postrasplante inmediato conduce a una supervivencia disminuida del órgano.

La presencia de necrosis tubular aguda parece asociarse a peor evolución, aunque no alcanza significación estadística ( $p = 0.0643$ ).

#### **4.3.6. Factores de la evolución a largo plazo**

La hipercolesterolemia (figura 20), la hipertensión arterial (figura 21), la presencia o el número de rechazos (figura 22) y la aparición de proteinuria o glucosuria se asociaron a una peor supervivencia del injerto.

Cuando, para analizar la influencia de la hipercolesterolemia *per se* sobre la supervivencia del injerto, se excluyen los casos con proteinuria (en los que la hiperlipidemia probablemente sea un reflejo del daño renal más que un factor lesivo para el órgano trasplantado) persiste una diferencia entre los grupos con menos o más de 250 mg/dl de colesterol en sangre (supervivencia media 5193 días frente a 4242),

aunque esta diferencia pierde la significación estadística ( $p = 0.1944$ ) que tenía en el análisis global.

La presencia de problemas urológicos, de estenosis de arteria renal, de diabetes esteroidea o de hepatopatía por el virus de la hepatitis C también se asociaron a una reducida supervivencia del órgano trasplantado.

La aparición de neoplasia igualmente se asocia a una reducida duración del injerto y, lógicamente, de la supervivencia del paciente.

#### **4.3.7. factores relacionados con la inmunosupresión**

Como ya describimos en el estudio preliminar, hemos encontrado una reducción significativa en la supervivencia del injerto cuando el protocolo de inmunosupresión de inducción o de mantenimiento no incluía ciclosporina A. La necesidad de modificar el protocolo inmunosupresor de mantenimiento se relaciona también con una menor supervivencia del injerto.

**Tabla 22:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Todos los pacientes. Factores del Donante/Órgano.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Riñón área/fuera	NS	
Centro extractor/no	NS	
Causa muerte	NS	
Edad	0.0301	Peor supervivencia donante > 50 años
Sexo	NS	
Simple/multiórgano	NS	
Tº isquemia caliente	0.0078	Peor supervivencia tiempo isquemia > 30'
Tº isquemia fría	0.0025	Peor supervivencia tiempo isquemia > 36 h
Nº arterias	NS	
Nº venas	NS	
Hipotensión/aminas	NS	
Elevación urea	NS	
Proteinuria	NS	
Infección	NS	
Parada cardíaca	NS	
Líquido preservación	-	Ningún caso con solución de Wisconsin
Grupo ABO	NS	
Grupo Rh	NS	
Título citomegalovirus	NS	
Virus Hepatitis B	-	Sólo 6 donantes HBsAg+
Virus Hepatitis C	-	Sólo 2 donantes VHC+
Riñón derecho/izqdo	NS	

**Tabla 23:** Análisis bivalente de supervivencia del injerto. Todos los pacientes. Factores del Receptor.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Edad	NS	Supervivencia del paciente peor en > 50 años (p = 0.0000)
Sexo	NS	
Pico de anticuerpos Ac últimos 6 meses	0.0471 0.0000	Peor supervivencia PRA > 50% Peor supervivencia PRA > 50%
Embarazos previos Transfusiones preTR	NS 0.0697	<i>Peor supervivencia no transfundidos</i>
Enfermedad renal	0.0308	Peor supervivencia enf. sistémicas
Patología asociada		
Diabetes	0.0000	Peor supervivencia diabetes
Tabaquismo	NS	
Hepatopatía	0.0001	Peor supervivencia hepatopatía
Cardiop. isquémica	0.0000	Peor supervivencia cardiopatía isquémica
Tuberculosis	0.0369	Peor supervivencia tuberculosis
Tiempo en diálisis	NS	
Técnica de diálisis	0.0002	Peor supervivencia Diálisis Peritoneal
Grupo ABO	0.0503	<i>Peor supervivencia grupo AB&gt;A/B&gt;0</i>
Grupo Rh	NS	
Título CMV preTR	NS	
VHB	0.0487	Peor supervivencia HBsAg +
VHC	NS	
Hipertensión arterial	NS	
Peso inicial	NS	
Talla	NS	
Superficie corporal IMC	0.0492 NS	Peor supervivencia pacientes < 1.73 m <sup>2</sup>
Diuresis residual	0.0343	Peor supervivencia diuresis = 0 ó >500 ml/24 hs
Retrasplante	NS	
iPTH	NS	

**Tabla 24:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Todos los pacientes. Pareja Donante-Receptor.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Incompatibilidad HLA-A	NS	
Incompatibilidad HLA-B	NS	
Incompatibilidad DR	NS	
Incompatibilidad HLA A+B	NS	
Incompatibilidad HLA B+DR	NS	
Total incompatibilidades HLA	NS	
Compatibilidad ABO	NS	
Compatibilidad sexo	NS	
Compatibilidad edad	0.0826	Peor supervivencia si donante y receptor >50 años frente a ambos ≤50 años
<i>Cross-match</i>	NS	

**Tabla 25:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Todos los pacientes. Factores técnicos (cirugía).

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Cirugía de banco	NS	
Tº revascularización	NS	
Duración cirugía	NS	
Riñón invertido	NS	
Sutura arteria polar	NS	
Ateromas	0.0000	Peor supervivencia si ateromas
Anastomosis arterial	0.0000	Peor supervivencia termino-terminal
Arteria implantación	0.0001	Peor supervivencia arteria iliaca interna
Sutura si >1 arteria	0.0013	Mejor supervivencia parche de <i>Carrel</i>
Vena de implantación	NS	
Técnica ureteral	0.0077	Peor supervivencia técnica de <i>Alfárez</i>
Hemodinám. intraop.	0.0209	Peor supervivencia hipotensión severa
Transfusiones intraop.	NS	
Problemas intraoperatorios	0.0000	Peor supervivencia si problemas quirúrgicos
Fosa ilíaca	NS	

**Tabla 26:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Todos los pacientes. Factores de la evolución inicial a corto plazo (3 meses).

<b>Variable</b>	<b>p (Log-rank)</b>	<b>Observaciones</b>
Rechazos 1er mes	0.0000	Peor supervivencia si algún rechazo
Rechazos < 3 meses	0.0000	Peor supervivencia si algún rechazo
Cr. máxima rechazos	0.0000	Peor supervivencia Cr > 4.8
Función día 1	0.0000	Peor supervivencia no función inicial
Función día 7	0.0000	Peor supervivencia no función día 7
Función día 30	0.0000	Peor supervivencia no función al mes
NTA	0.0643	Peor supervivencia presencia de NTA
Duración NTA	0.0441	Peor supervivencia NTA > 1 semana
Creatinina día 30	0.0000	Peor supervivencia creatinina > 1.2
Creatinina día 90	0.0000	Peor supervivencia creatinina > 1.2
Creatinina óptima	0.0000	Peor supervivencia creatinina > 1.2
Diuresis inmediata	0.0000	Peor supervivencia ausencia diuresis
Transfusiones periop.	0.0002	Peor supervivencia si transfusiones
Proteinuria 1 mes	0.0016	Peor supervivencia si proteinuria
Glucosuria 1 mes	0.0073	Peor supervivencia si glucosuria
HTA semana 1	0.0131	Peor supervivencia si HTA severa
HTA mes 1	0.0001	Peor supervivencia si HTA severa
Título máximo CMV	0.0000	Peor supervivencia títulos bajos
CMV postrasplante	0.0000	Peor supervivencia enfermedad CMV
Complicaciones urológicas	0.0005	Peor supervivencia presencia de alguna complicación urológica
Complicaciones infecciosas	0.0000	Peor supervivencia si alguna infección
Complicaciones cardiovasculares	0.0054	Peor supervivencia si alguna complicación cardiovascular

**Tabla 27:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Todos los pacientes. Factores de la evolución a largo plazo.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Colesterol año 1	0.0804	Peor supervivencia colesterol > 250
Colesterol promedio	0.0002	Peor supervivencia colesterol > 250
HTA año 1	0.0001	Peor supervivencia HTA severa
HTA promedio	0.0000	Peor supervivencia HTA severa frente a moderada y ambas frente a no HTA
Rechazos 3 mes-1 año	0.0000	Peor supervivencia a más rechazos
Rechazos > 1 año	0.0000	Peor supervivencia a más rechazos
Total rechazos	0.0000	Peor supervivencia a más rechazos
Proteinuria	0.0001	Peor supervivencia aparición proteinuria
Glucosuria	0.0522	Peor supervivencia aparición glucosuria
Problemas urológicos	0.0603	Peor supervivencia problemas urológicos
Estenosis arteria renal	0.0290	Peor supervivencia si estenosis arterial
Neoplasia	0.0048	Peor supervivencia si neoplasia ≠ piel Supervivencia del paciente p = 0.0000
Problemas cardiovasc	0.0078	Peor supervivencia problemas cardiovasc.
Problemas infecciosos	0.0039	Peor supervivencia problemas infecciosos
Hepatopatía	0.0278	Peor supervivencia si hepatopatía
VHC posTR	NS	Peor supervivencia VHC+
VHB posTR	0.0326	Peor supervivencia HBsAg +
Diabetes esteroidea	NS	
Embarazos posTR	NS	
ITU	NS	



**Tabla 28:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Todos los pacientes. Factores de la inmunosupresión.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Protocolo inducción	0.0000	Mejor supervivencia cuádruple secuencial
Modificación induce	NS	
Protocolo mantenim	0.0000	Mejor supervivencia protocolos con CsA
Modificación manten	0.0000	Peor supervivencia si necesidad de cambio
Dosis globulinas	0.0000	Peor supervivencia dosis > 10.000 mg
Antibióticos preTR	0.0183	Peor supervivencia Ampicilina+Cloxacilina+Tobramicina

**Tabla 29:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Solo pacientes tratados con ciclosporina A. Factores del donante/órgano.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Riñón área/fuera	NS	
Centro extractor/no	NS	
Causa muerte	NS	
Edad	0.0044	Peor supervivencia donante > 50 años
Sexo	NS	
Simple/multiórgano	NS	
Tº isquemia caliente	0.0087	Peor supervivencia tiempo isquemia > 30'
Tº isquemia fría	0.0076	Peor supervivencia tiempo isquemia > 36 h
Nº arterias	NS	
Nº venas	NS	
Hipotensión/aminas	NS	
Elevación urea	NS	
Proteinuria	-	Pocos casos
Infección	-	Pocos casos
Parada cardíaca	NS	
Líquido preservación	NS	
Grupo ABO	NS	
Grupo Rh	NS	
Título CMV	NS	
VHB donante	-	Sólo 6 donantes VHB+
VHC donante	-	Sólo 2 donantes VHC+
Riñón derecho/izqdo	NS	

**Tabla 30:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Solo pacientes tratados con ciclosporina A. Factores del receptor.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Edad receptor	NS	Supervivencia del paciente peor en > 50 años (p=0.0008)
Sexo	NS	
Pico de anticuerpos Ac últimos 6 meses	NS 0.0004	Peor supervivencia PRA > 50%
Embarazos previos	NS	
Transfusiones preTR	NS	
Enfermedad renal	0.0289	Peor supervivencia enf. sistémicas
Patología asociada		
Diabetes	0.0056	Peor supervivencia diabetes
Tabaquismo	NS	
Hepatopatía	0.0386	Peor supervivencia hepatopatía
Cardiop. isquémica	0.0151	Peor supervivencia cardiopatía isquémica
TBC	NS	
Tiempo en diálisis	NS	
Técnica de diálisis	0.0005	Peor supervivencia Diálisis Peritoneal
Grupo ABO	NS	
Grupo Rh	NS	
Título CMV preTR	NS	
VHB	NS	
VHC	0.0112	Peor supervivencia VHC +
Hipertensión arterial	NS	
Peso inicial	NS	
Talla	0.0264	Peor supervivencia talla < 165 cm
Superficie corporal	0.0622	Peor supervivencia sc < 1.73 m <sup>2</sup>
IMC	NS	
Diuresis residual	0.0085	Peor supervivencia diuresis 0 y > 500 ml/24 h
Retrasplante	NS	
iPTH	NS	

**Tabla 31:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Solo pacientes tratados con ciclosporina A. Pareja donante-receptor.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Incompatibilidad HLA-A	NS	
Incompatibilidad HLA-B	NS	
Incompatibilidad DR	NS	
Incompatibilidad HLA A+B	NS	
Incompatibilidad HLA B+DR	NS	
Total incompat HLA	NS	
Compatibilidad ABO	NS	
Compatibilidad sexo	NS	
Compatibilidad edad	0.0191	Mejor supervivencia ambos ≤ 50 años frente a ambos >50 años
<i>Cross-match</i>	NS	Muy pocos casos sin Xmatch -

**Tabla 32:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Solo pacientes tratados con ciclosporina A. Factores técnicos (cirugía).

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Cirugía de banco	NS	
Tº revascularización	NS	
Duración cirugía	NS	
Riñón invertido	NS	
Sutura arteria polar	NS	
Ateromas	0.0083	Peor supervivencia presencia de ateromas
Anastomosis arterial	0.0411	Peor supervivencia término-terminal
Arteria implantación	0.0434	Peor supervivencia arteria ilíaca interna
Sutura si >1 arteria	NS	
Vena de implantación	NS	
Técnica ureteral	0.0939	Peor supervivencia técnica de Alférez
Hemodinámica intraop.	NS	
Transfusiones intraop.	NS	
Problemas intraop.	0.0000	Peor supervivencia si problemas
Fosa ilíaca	NS	

**Tabla 33: Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Solo pacientes tratados con ciclosporina A. Factores de la evolución inicial a corto plazo (3 meses).**

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Rechazos 1er mes	0.0000	Peor supervivencia si rechazos
Rechazos < 3 meses	0.0000	Peor supervivencia si rechazos
Cr. máxima rechazos	0.0111	Peor supervivencia creatinina > 4.8 > 2.4 > 1.2
Función día 1	0.0028	Peor supervivencia no función
Función día 7	0.0000	Peor supervivencia no función
Función día 30	0.0000	Peor supervivencia no función
NTA	NS	
Duración NTA	NS	
Creatinina día 30	0.0010	Peor supervivencia creatinina > 1.2
Creatinina día 90	0.0115	Peor supervivencia creatinina > 1.2
Creatinina óptima	0.0001	Peor supervivencia creatinina > 4.8 > 2.4 > 1.2
Diuresis inmediata	0.0037	Peor supervivencia no diuresis inicial
Transfusiones periop.	NS	
Proteinuria 1 mes	0.0567	Peor supervivencia si proteinuria
Glucosuria 1 mes	0.0004	Peor supervivencia si glucosuria
HTA semana 1	0.0026	Peor supervivencia si HTA severa
HTA mes 1	0.0000	Peor supervivencia si HTA severa
Título máximo CMV	0.0002	Peor supervivencia si títulos bajos
CMV postrasplante	0.0000	Peor supervivencia enfermedad CMV
Complicaciones urolog	NS	
Complicaciones infecc.	0.0000	Peor supervivencia si alguna infección
Complicaciones cardio.	0.0129	Peor supervivencia si alguna complicación

**Tabla 34:** Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Solo pacientes tratados con ciclosporina A. Factores de la evolución a largo plazo.

Variable	p (Log-rank)	Observaciones
Colesterol año 1	0.1144	Peor supervivencia si colesterol > 250
Colesterol promedio	0.0000	Peor supervivencia si colesterol >300>250
HTA año 1	0.0004	Peor supervivencia si HTA severa
HTA promedio	0.0000	Peor supervivencia si HTA severa<moderada
Rechazos 3 mes-1 año	0.0000	Peor supervivencia a mayor nº de rechazos
Rechazos > 1 año	0.0000	Peor supervivencia a mayor nº de rechazos
Total Rechazos	0.0000	Peor supervivencia a mayor nº de rechazos
Proteinuria	0.0003	Peor supervivencia si proteinuria
Glucosuria	0.0001	Peor supervivencia si glucosuria
Problemas urológicos	0.0816	Peor supervivencia si problemas urológicos
Estenosis arteria renal	0.0503	Peor supervivencia si estenosis
Neoplasia	0.0150	Peor supervivencia si neoplasia ≠ piel Peor supervivencia del paciente (p = 0.0000)
Problemas cardiovasc	NS	
Problemas infecciosos	NS	
Hepatopatía	0.0100	Peor supervivencia si hepatopatía
VHC posTR	0.0694	Peor supervivencia si VHC +
VHB posTR	NS	Sólo 9 casos HBsAg +
Diabetes esteroidea	0.0260	Peor supervivencia si diabetes esteroidea
Embarazos posTR	NS	
ITU	NS	

**Tabla 35:** *Análisis bivariante de supervivencia del injerto. Solo pacientes tratados con ciclosporina A. Factores de la inmunosupresión.*

<b>Variable</b>	<b>p (Log-Rank)</b>	<b>Observaciones</b>
Protocolo inducción	0.0048	Mejor supervivencia terapia cuádruple
Modificación inducc	NS	
Protocolo mantenim	0.0139	Peor supervivencia P+AZA que P+AZA+CsA
Modificación manten	0.0000	Peor supervivencia si necesidad de cambio
Dosis globulinas	0.0145	Peor supervivencia si dosis > 10.000 mg
Antibioterapia preTR	NS	



## **4.4. ESTUDIO MULTIVARIABLE DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

Centraremos el estudio multivariable fundamentalmente en los casos con ciclosporina, debido a la escasa relevancia práctica en la actualidad de los esquemas de inmunosupresión previos a la introducción de este fármaco.

### **4.4.1. Pacientes tratados con Ciclosporina A en el tratamiento inmunosupresor de inducción**

Intentamos definir un modelo satisfactorio mediante el método de riesgos proporcionales de Cox por el procedimiento paso a paso hacia delante ("*forward*"), en el que se trata de añadir al modelo las distintas variables en función de que mejoren o no el ajuste global dentro de ciertos límites.

Las variables iniciales se escogieron por su influencia en la supervivencia según la bibliografía consultada. La estratificación se basó en nuestros propios hallazgos de los estudios bivariados, tratando en general de alcanzar la máxima simplicidad mediante la dicotomización cuando fue posible.

El análisis se llevó a cabo en pasos sucesivos, introduciendo nuevas variables con o sin retirada de otras con las que guardasen una asociación previamente detectada, para evitar colinealidades. Se mantuvieron las variables básicas más relevantes en todo momento.

**4.4.1.1. Estudio con variables pretrasplante:** Elaboramos primero un modelo básico en el que se incluían las variables siguientes:

- Variables del donante/órgano: edad, sexo, causa de muerte cerebral, tiempo de isquemia caliente y tiempo de isquemia fría
- Variables del receptor: edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal crónica, transfusiones pretrasplante, hiperinmunización histórica, hiperinmunización pretrasplante, técnica previa de diálisis y número de incompatibilidades en HLA A, B y DR.

Con este modelo básico, resultan como variables significativas (tabla 36) el donante de 50 o más años y la hiperinmunización pretrasplante; quedando cerca de la significación estadística la diálisis peritoneal como técnica substitutiva previa ( $p=0.097$ ) y el tiempo de isquemia fría superior a 36 horas ( $p=0.12$ ).

**Tabla 36:** Modelo básico de regresión de riesgos proporcionales de Cox con los factores pretrasplante que inicialmente se incluyen. Pacientes tratados con ciclosporina A.

Variable	$\beta \pm ES$	Wald	p	R	Exp ( $\beta$ )
Donante > 50 años	0.7723 $\pm$ 0.2411	10.2621	0.0014	0.0965	2.1648
H3 actual	1.4068 $\pm$ 0.3760	14.0010	0.0002	0.1163	4.0829

En intentos sucesivos se añaden como posibles factores, sin que alcancen significación ni modifiquen sensiblemente el modelo inicial, las

siguientes variables:

- Sustitución de las incompatibilidades en cada locus por la suma de incompatibilidades en A+B y DR, dicotomizadas en 0-1 frente a 2 ó más. Estas variables se mantienen en lo sucesivo.
- Compatibilidad de edades entre donante receptor (mayor o menor de 50 años, en 4 categorías).
- Compatibilidad o identidad de grupos sanguíneos de donante y receptor.
- Presencia de cardiopatía isquémica pretrasplante.

El modelo básico referido, parece identificar como factores más claramente influyentes la edad del donante y la inmunización actual. Por ello, para evitar la pérdida de casos por ausencia de datos, partimos de un modelo conteniendo estas dos variables y realizamos una incorporación seriada de nuevas variables, probando la significación estadística de la lista de variables que se enumera a continuación, en distintas combinaciones. Entre paréntesis se indica la probabilidad mejor alcanzada, cuando es inferior a 0.20:

Sexo del donante

Sexo del receptor

Interacción entre el sexo donante y el sexo del receptor

Edad del receptor (Mayor/menor de 50 años y en 3 grupos)

Compatibilidad de edad donante/receptor. *No es significativa como*

*variable categórica, pero considerada variable continua (donante joven/receptor joven - donante joven/receptor viejo - donante viejo/receptor joven - donante viejo/receptor viejo), desplaza al factor donante viejo aisladamente. Esto sugiere una cierta influencia de la edad del receptor, no obstante es muy discutible el empleo de esta variable como continua.*

Grupo etiológico de la insuficiencia renal crónica

Diabetes como etiología de insuficiencia renal crónica/resto (0.048)

Enfermedad sistémica o diabetes como etiología/resto (0.027)

Cardiopatía isquémica pretrasplante

PRA >50% en el pico

Isquemia caliente > 0'

Isquemia fría >36 horas (0.068)

Extracción en el propio centro

Extracción en centro trasplantador

Compatibilidad/identidad de grupos sanguíneos

Incompatibilidades en HLA A + B

Incompatibilidades en DR

Incompatibilidades en B + DR

Incompatibilidades totales

Diálisis peritoneal pretrasplante (0.15)

Talla < 165 cm (0.075) o superficie corporal < 1.73 m<sup>2</sup> (0.074)

Año del trasplante (disminución del riesgo, 0.007)

Hasta este punto el modelo alcanzado era el recogido en la tabla 37:

**Tabla 37:** Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con la inclusión de nuevos factores sobre el análisis básico. Pacientes tratados con ciclosporina A.

Variable	$\beta \pm ES$	Wald	p	R	Exp ( $\beta$ )
Donante > 50 años	0.7951 $\pm$ 0.2329	11.6603	0.0006	0.0998	2.2147
H3 actual	1.2700 $\pm$ 0.3786	11.2528	0.0008	0.0977	3.5607
Enf. sistémica	0.7215 $\pm$ 0.3116	5.3624	0.0206	0.0589	2.0575
Año de trasplante	-0.0989 $\pm$ 0.0404	5.9924	0.0144	-0.0642	0.9058

La adición del factor VHC+ pretrasplante es significativa, sin desplazar ninguno de los factores anteriores, pero elimina el signo negativo del coeficiente del factor año de trasplante, es decir lo convierte en un factor de riesgo en lugar de protector (deterioro de resultados en el tiempo, una vez tenido en cuenta el factor VHC+ pretrasplante). En este modelo se prueban las siguientes variables:

Hepatopatía crónica pretrasplante

VHB+ pretrasplante

Antecedente de tuberculosis pretrasplante

Cirugía de banco

Problema intraoperatorio moderado-severo.

Transfusión pretrasplante (disminución del riesgo, 0.045)

**Tabla 38:** Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox tras la inclusión del VHC+ pretrasplante. Pacientes tratados con ciclosporina A.

Variable	$\beta \pm ES$	Wald	p	R	Exp( $\beta$ )
Donante > 50 años	0.6483 $\pm$ 0.3026	4.5890	0.0322	0.0674	1.9122
H3 actual	1.1627 $\pm$ 0.4932	5.5590	0.0184	0.0790	3.1987
Enf. sistémica	1.1819 $\pm$ 0.3792	9.7139	0.0018	0.1163	3.2604
Año de Trasplante	0.1194 $\pm$ 0.0646	3.4111	0.0648	0.0498	1.1268
VHC	0.9039 $\pm$ 0.2841	10.1200	0.0015	0.1194	2.4691
Transfusiones	-1.0118 $\pm$ 0.5051	4.0119	0.0452	-0.0594	0.3636

El influjo de la presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C es de difícil interpretación, por dos grupos de razones:

- Inseguridad respecto al dato en sí mismo: existen muchos casos perdidos para el análisis ("*missing*"); en los casos anteriores al año 1990 se ignora el resultado del marcador excepto en una parte de los supervivientes en los que se determinó sobre sueros congelados; los casos de 1991 se realizaron con la técnica ELISA 1, que presenta un porcentaje no despreciable de falsos negativos.
- Colinealidades: bien con el tiempo, ya que los pacientes con VHC+ tienden a disminuir hacia el final del período de estudio, lo que coincide con los años de mejores resultados; o bien con las transfusiones, ya que el 98% de los VHC+ se habían transfundido alguna vez a lo largo de su estancia en diálisis mientras que el 88% de los VHC- se habían transfundido en alguna ocasión ( $p = 0.017$ ).

Por tanto, la peor supervivencia del injerto en pacientes con anticuerpos circulantes frente al virus de la hepatitis C podría deberse a que este grupo incluiría casos más antiguos, lo que podría afectar también al modelo dando una significación falsa a las transfusiones. Alternativamente, podría aducirse que la aparente mejoría de resultados en el tiempo se debería en realidad al número cada vez menor de pacientes anti VHC +. Igualmente se podría argumentar que al excluir el efecto negativo del virus de la hepatitis C, es cuando se pone de manifiesto un posible efecto beneficioso de las transfusiones.

En cualquier caso, la confusión de factores hace difícil sentar conclusiones ciertas sobre este aspecto

El modelo final (Tabla 39) que consideramos satisfactorio, incluye como factores con influencia significativa sobre la supervivencia del injerto a la edad del donante superior a 50 años, la presencia de una reactividad frente al panel de anticuerpos superior al 50% en los 6 meses previos al trasplante (H3 actual), la enfermedad sistémica como causa de insuficiencia renal crónica y el año en que se realizó el trasplante.

**Tabla 39:** Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con los factores pretrasplante en los pacientes tratados con ciclosporina A.

Variable	$\beta \pm ES$	Wald	p	R	Exp ( $\beta$ )
Donante > 50 años	0.7951 $\pm$ 0.2329	11.6603	0.0006	0.0998	2.2147
H3 actual	1.2700 $\pm$ 0.3786	11.2528	0.0008	0.0977	3.5607
Enf. sistémica	0.7215 $\pm$ 0.3116	5.3624	0.0206	0.0589	2.0575
Año de trasplante	-0.0989 $\pm$ 0.0404	5.9924	0.0144	-0.0642	0.9058

Como hemos visto, otros factores ensayados que no alcanzan significación ni modifican sensiblemente el modelo inicial, son la suma de incompatibilidades en A + B y DR, la compatibilidad de edades entre donante receptor, la compatibilidad o identidad de grupos sanguíneos donante/receptor y la presencia de cardiopatía isquémica pretrasplante.

Sin embargo, al analizar la significación estadística de las diversas variables en distintas combinaciones, algunos factores quedan próximos a la significación estadística, como la diabetes como etiología de insuficiencia renal (0.048), el tiempo de isquemia fría superior a las 36 horas (0.068), las incompatibilidades en DR (0.23), las incompatibilidades en B + DR (0.16), o las Incompatibilidades totales (0.19). También la diálisis peritoneal como técnica sustitutiva previa al trasplante (0.15), la talla inferior a los 165 cm (0.075) o la superficie corporal menor de 1.73 m<sup>2</sup> (0.074) y la realización de al menos una transfusión pretrasplante (disminución del riesgo, 0.045) quedan cerca de la significación o la alcanzan, aunque no en el modelo final.

Debemos insistir en que la adición del factor VHC+ pretrasplante es



significativa, sin desplazar ninguno de los factores anteriores, pero introduce alguna distorsión en el modelo (elimina el signo negativo del coeficiente del factor año de trasplante) por lo que no lo consideramos en el modelo final

**4.4.1.2. Estudio con variables postrasplante:** A partir del estudio previo con factores pretrasplante, añadimos las variables representativas de la función inicial y de la incidencia de rechazo precoz. Mantuvimos la dicotomización como en el análisis anterior, y no incluimos inicialmente la variable VHC pretrasplante por la dificultad encontrada en su interpretación.

En los diversos intentos, en modalidad paso a paso hacia delante encontramos que permanece la significación de tres de las variables ya vistas en el estudio de los factores pretrasplante (donante mayor de 50 años, hiperinmunizado actual y enfermedad sistémica como causa de la insuficiencia renal crónica), se añaden el tiempo de isquemia fría mayor de 36 horas y el número de rechazos en el primer mes y el factor tiempo deja de tener significación (tabla 40). En lo que se refiere a la influencia de los episodios de rechazo, varios ensayos con el número de rechazos en el primer mes o en los tres primeros meses nos muestran que la diferencia significativa se produce entre presentar o no algún episodio de rechazo en este período, y no entre 1 ó más crisis. No obstante, cuando se consideran los rechazos en los tres primeros meses, se mantiene la significación de el donante añoso, el tiempo prolongado de isquemia fría y la enfermedad sistémica como causa de la insuficiencia renal,

pero no la hiperinmunización reciente ni la función inicial. Esto podría explicarse en primer lugar porque la hiperinmunización mediaría su efecto a través de la producción de crisis de rechazo y por otro lado la presencia de función inicial también se asociaría fuertemente al rechazo bien porque su ausencia favorecería la aparición de rechazo, o bien por la posibilidad de falsos diagnósticos de rechazo en casos de necrosis tubular.

**Tabla 40:** Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con introducción de los factores postrasplante. Pacientes tratados con ciclosporina A.

Variable	$\beta \pm ES$	Wald	p	R	Exp ( $\beta$ )
Donante > 50 años	0.7579 $\pm$ 0.2528	8.9857	0.0027	0.0933	2.1338
H3 actual	0.9720 $\pm$ 0.4340	5.0167	0.0251	0.0613	2.6432
Enf. sistémica	0.8127 $\pm$ 0.3266	6.1932	0.0128	0.0723	2.2540
T° isquemia fría	0.7102 $\pm$ 0.3256	4.7581	0.0292	0.0586	2.0343
Rechazo 1er mes	0.3989 $\pm$ 0.1259	10.0448	0.0015	0.1001	1.4902

La presencia de función el día 1 postrasplante no alcanza significación, mientras que sí lo hace la función renal al día 7 postrasplante ( $p=0.05$ ), pero saliendo del modelo el tiempo de isquemia fría (queda con una  $p=0.068$ ). Puesto que existe una relación obvia entre un tiempo de isquemia fría prolongado y la presencia de función inicial, ensayamos nuevos modelos para evitar la colinealidad, que en este caso puede oscurecer la influencia de cada uno de los factores implicados. Al reducir el límite de significación ( $< 0.10$ ), ambos factores alcanzan una  $p$  cercana a 0.05.

**Tabla 41:** Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con introducción de los factores postrasplante incluyendo la función inicial. Pacientes tratados con ciclosporina A.

Variable	$\beta \pm ES$	Wald	p	R	Exp ( $\beta$ )
Donante > 50 años	0.7388 $\pm$ 0.2529	8.5352	0.0035	0.0902	2.0935
H3 actual	1.0891 $\pm$ 0.4379	6.1864	0.0129	0.0722	2.9717
Enf. sistémica	0.9436 $\pm$ 0.3233	8.5172	0.0035	0.0901	2.2692
T° isquemia fría	0.6317 $\pm$ 0.3275	3.7199	0.0538	0.0463	1.8808
Rechazo 1er mes	0.7811 $\pm$ 0.2313	11.4030	0.0007	0.1082	2.1840
Función día 7	-0.4595 $\pm$ 0.2371	3.7550	0.0527	-0.0468	0.6316

Sobre el modelo anterior, la cifra de creatinina óptima alcanza significación estadística independiente, pero esta variable desplaza al donante añoso y al tiempo de isquemia fría prolongado. Interpretamos que el efecto del donante viejo y la isquemia fría muy prolongada se media a través de la creatinina óptima alcanzada, aunque manteniendo la influencia de la enfermedad sistémica y de la presencia de rechazos. Hay que señalar que no obstante el tiempo de isquemia fría y la hiperinmunización actual quedan muy cerca de la significación y quizás con una muestra mayor tuvieran efecto independiente.

Las variables hipertensión arterial al mes y proteinuria al mes producen variaciones en el modelo que parecen deberse a colinealidades entre estas variables y la creatinina óptima en relación con el grado de función renal.

De hecho, en las comparaciones realizadas de las medias se comprueba

que la creatinina óptima es significativamente distinta (inferior) en los donantes viejos, en los sujetos con proteinuria al mes y varia con la hipertensión arterial (de forma proporcional al grado de hipertensión arterial). Por tanto parece lógico darle significación a la función óptima alcanzada (en relación con la edad del donante) y las relaciones con la hipertensión arterial y la proteinuria serían asociaciones válidas pero secundarias a lo anterior.

Ni el uso de globulinas antilinfocitarias ni el tipo de inmunosupresión de mantenimiento entran como significativos en el modelo anterior.

La introducción del virus de la hepatitis C de nuevo es significativa aunque introduce alteraciones del modelo que son difíciles de explicar.

#### **4.4.2. Estudio multivariable postrasplante con todos los pacientes (con y sin CsA)**

El modelo final (tabla 42) es en su desarrollo y conclusión básicamente igual al realizado para el grupo de pacientes tratados con Ciclosporina A, alcanzando significación las variables donante mayor de 50 años de edad, enfermedad sistémica como causa de la insuficiencia renal, tiempo de isquemia fría superior a la 36 horas y presencia de episodios de rechazo en los 3 primeros meses, pero se añaden uso de ciclosporina A (como protector) y la sensibilización frente a más del 50% del panel alcanza de nuevo la significación que había perdido en el análisis anterior.

**Tabla 42:** Todos los casos. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Variable	$\beta \pm ES$	Wald	p	R	Exp ( $\beta$ )
Rechazos 3 meses	0.3158 $\pm$ 0.0694	20.7157	0.0000	0.1182	1.3713
Isquemia fría > 36 h	1.2082 $\pm$ 0.2826	18.2757	0.0000	0.1103	3.3476
Donante > 50 años	0.6578 $\pm$ 0.2243	8.5993	0.0034	0.0702	1.9306
H3 actual	1.1636 $\pm$ 0.3775	9.5021	0.0021	0.0749	3.2014
Enf. sistémica	0.9911 $\pm$ 0.3065	10.4586	0.0012	0.0795	2.6942
Ciclosporina A	-0.5949 $\pm$ 0.2067	8.2833	0.0040	-0.0685	0.5516

**DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

Analizamos en este trabajo un grupo de 500 trasplantes renales de donante cadáver realizados de forma consecutiva en un sólo centro.

Aunque a lo largo del tiempo se han empleado 5 protocolos de inmunosupresión, el estudio estadístico preliminar nos ha permitido establecer razonablemente dos grupos coherentes según hayan recibido o no ciclosporina A, de igual forma a como realizan Tiwari y Mickey en su estudio multivariante del registro de la UCLA.

No obstante, en el segundo grupo, la gran mayoría de los 345 pacientes que lo integran constituyen un conjunto homogéneo con un régimen de inmunosupresión de inducción secuencial con globulina antilinfocitaria o antitimocítica como profilaxis del rechazo, prednisona, azathioprina e introducción de ciclosporina A cuando el injerto alcanza un mínimo de función renal. El tratamiento de mantenimiento en este grupo fue en su casi totalidad triple terapia con prednisona, azathioprina y ciclosporina A.

## 5.1. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Los resultados globales de supervivencia del injerto de nuestro grupo son comparables a series similares publicadas de otros centros y registros multicéntricos.

El estudio de Mickey en 1986 sobre 7072 trasplantes realizados entre 1983 y 1984 en centros que comunicaban sus resultados al registro internacional de trasplantes de la UCLA mostraba diferencias importantes entre los distintos centros respecto a la supervivencia del injerto. Este autor clasificó a los centros de trasplante de acuerdo a sus resultados en la supervivencia del injerto a un año y en la supervivencia del injerto a un año en los trasplantes que habían alcanzado 3 meses.

Los resultados de nuestra serie en ese período situarían a nuestro hospital en el tercer grupo en lo que se refiere a la supervivencia a un año (67.39% en nuestra serie; 68.5% el grupo "3"; ) y en el primer grupo cuando se consideran sólo los injertos que alcanzan los 3 primeros meses (93.75% nuestra serie; 90.2% el grupo "1").

Gjertson analizó los resultados de los trasplantes de cadáver entre 1988 y 1992 de 223 centros norteamericanos y los clasificó en cuatro categorías según los resultados de supervivencia del injerto a los 3 meses y a los dos años de los riñones que superaron el primer año. Incluyó 65 centros en la categoría IV (centros de excelencia) por tener una supervivencia del injerto a los 3 meses superior al 88% y una supervivencia a los dos años, de los injertos que superaron el año, mayor del 93%.

La supervivencia en estos puntos de los riñones trasplantados en nuestra institución en los años referidos fue del 87.32% al tercer mes y del 97.54% al segundo



año de los injertos que superaron el primer año.

Cho en 1996 en otro estudio comparativo entre centros a partir de los trasplantes de cadáver realizados entre 1991 y 1995, asignó a los centros con una supervivencia del injerto al año superior al 86% al grupo de "excelentes" (grupo I).

En este mismo período, la supervivencia al año en nuestra serie fue del 90.06%, por lo que podemos considerar los resultados de al menos este período, comparables a los de los centros internacionales con mejores tasas de supervivencia.

## 5.2. MODIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS A LO LARGO DEL TIEMPO

Observamos en nuestros pacientes, como en otras series, una mejoría progresiva de los resultados con el paso de los años.

Candinas divide arbitrariamente en cuatro épocas los pacientes trasplantados en su centro, observando un incremento de la supervivencia del órgano, que pasó del 58% en el período 1964-1971 a un 65% en los años 1972-1982, a un 80% para los trasplantes realizados entre 1982-1991 y un 81% para los posteriores a 1991. La época inicial la denomina "era experimental"; en el segundo período incluye los trasplantes realizados bajo la pauta de inmunosupresión "clásica"; en la tercera se produce la introducción de la ciclosporina y la cuarta representa la época actual caracterizada por el incremento de receptores añosos y el uso frecuente de donantes subóptimos o marginales. Como sucede en otros centros, las mejorías de supervivencia en los últimos años son mínimas o inexistentes.

Smits comunica los resultados a largo plazo de la fundación internacional *Eurotrasplante* sobre 11.495 trasplantes de cadáver realizados entre 1987 y 1990 y no encuentra ninguna mejoría en las tasas anuales de supervivencia en este período.

Nuestro grupo muestra una clara mejoría de los resultados del período 1978-84 (inmunosupresión clásica) al período 1985-86 (fase de transición) y a 1987 (inmunosupresión con ciclosporina A). En estos intervalos de tiempo, la supervivencia del injerto al primer año pasó de un 66.7% a un 76.9% y a un 88.6% respectivamente.

Como en las otras series referidas, el incremento de la supervivencia es patente

coincidiendo con el uso generalizado de la ciclosporina A, mientras que en los períodos posteriores las diferencias son escasas manteniéndose la supervivencia al primer año del injerto en niveles próximos al 90%.

### 5.3. FACTORES DE RIESGO

Los resultados de nuestros análisis señalan que los aspectos que de forma más relevante influyen sobre la supervivencia del injerto en nuestra serie son la edad avanzada del donante (mayor de 50 años), la hipersensibilización frente a más del 50% del panel en los 6 meses previos al trasplante, la enfermedad sistémica o la diabetes como causa de la enfermedad renal primaria del receptor, el tiempo de isquemia fría prolongado (mayor de 36 horas) y el uso de la ciclosporina A.

Predicen la evolución posterior del injerto el número de rechazos en el primer mes, la cifra de creatinina óptima alcanzada, el grado de hipertensión arterial al mes y la presencia de proteinuria al mes postrasplante.

Otros factores que no alcanzan significación estadística en el análisis multivariable pero que quedan próximos, lo que podría deberse a un problema de muestra, y que podrían asociarse a una peor supervivencia del injerto son la diálisis peritoneal como técnica sustitutiva, la ausencia de transfusiones pretrasplante y el número de incompatibilidades HLA.

La presencia pretrasplante de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en el receptor se asocia de forma significativa a una peor supervivencia del injerto en el grupo tratado con ciclosporina A, aunque el análisis de este factor en el modelo multivariable resulta confuso y de difícil explicación.

Aunque esencialmente los resultados coinciden con los publicados por otros autores, cabe destacar, aparte de los comentados, la ausencia de significación

estadística en nuestros datos del sexo de donante y receptor, del uso de los anticuerpos linfocitarios y de la edad del receptor.

### 5.3.1. Edad del donante

La edad del donante parece ser en algunos estudios uno de los factores de mayor importancia en el pronóstico del injerto.

Gjertson encuentra una supervivencia a un año disminuida tanto en injertos de donantes menores de 12 años como en mayores de 65 años comparados con las edades intermedias. Sin embargo, al considerar sólo los injertos que sobreviven más de un año, únicamente los riñones procedente de donantes añosos tienen un peor pronóstico, alcanzando una supervivencia próxima al 50% por un 76.4% del global. Según los datos de esta serie, la edad del donante mayor de 65 años es el factor aislado más importante en la supervivencia a largo plazo de los injertos que han superado el primer año postrasplante.

Friedrich ha comunicado también en un análisis retrospectivo de 814 pacientes que la edad avanzada del donante es un factor de riesgo independiente tanto precoz como a largo plazo. Este autor encuentra un 28% de injertos que nunca alcanzan función suficiente en el grupo de donantes mayores de 60 años frente a un 8% del grupo de 16 a 40 años; mientras que el porcentaje de riñones funcionantes a los 5 años es del 47% en los donantes añosos por un 78% en el de edad intermedia.

Feduska refiere una diferencia de un 10% en la supervivencia al primer año en los injertos procedentes de donantes de más de 50 años.

Vianello evalúa la supervivencia de 169 pacientes clasificados de acuerdo a la edad del donante en baja (12-25 años), media (26-50) y alta (51-66 años), no encontrando, contrariamente a los anteriores, diferencias en la supervivencia del injerto ni del receptor.

En nuestro análisis, y a partir de una estratificación previa, hemos considerado donantes añosos a los mayores de 50 años. La supervivencia del órgano es significativamente peor en los receptores de estos órganos frente a los de donantes de 16 a 50 años, tanto de forma inmediata (7.2% de riñones nunca funcionantes frente a 3.0%;  $p = 0.09$ ), a corto plazo (76.8% de supervivencia al año frente al 90.7%;  $p = 0.001$ ) como a largo plazo ( $p = 0.004$ ).

En el estudio multivariable, la edad del donante superior a los 50 años es el factor que alcanza mayor significación sobre la supervivencia del injerto, con un riesgo relativo (Odds *ratio*) de 2.2147.

Este aspecto es de enorme importancia práctica con vistas a los resultados futuros de los trasplantes de cadáver en nuestro medio, ya que, como señala un informe reciente de Matesanz y Miranda a partir de los datos de la Organización Nacional de Trasplantes de nuestro país, existe una fuerte tendencia a incrementarse la edad del donante registrada en los últimos años.

### **5.3.2. Hiperinmunización > 50% en los 6 meses pretrasplante**

La sensibilización del receptor a los aloantígenos linfocitarios medida por el porcentaje de anticuerpos reactivos frente al panel puede reducir la supervivencia del

injerto al primer año según algunos estudios.

Gjertson analizando los datos del registro UNOS encuentra que esta diferencia es especialmente importante a partir de una reactividad superior al 50%, y que tras el período inicial, no parece que ejerza efectos a largo plazo. Los datos anuales de los registros de la UNOS y de la UCLA atribuyen a la hiperinmunización una variación entre el 4.5 y el 7.8% de supervivencia al año.

Sin embargo Troppmann no encuentra significación estadística en un estudio sobre 457 trasplantes de cadáver en un solo centro tratados con inmunosupresión secuencial incluyendo ciclosporina.

Estas diferencias podrían deberse a los métodos de detección de anticuerpos citotóxicos; así Diethelm encuentra que el uso de citometría de flujo para la detección de incompatibilidades históricas permite mejorar la supervivencia del injerto.

Otra posible razón sería la consideración del momento del pico de anticuerpos en relación al trasplante. Nosotros hemos diferenciado el pico máximo histórico de anticuerpos frente al panel en cualquier momento de la evolución del grado de sensibilización de los 6 meses pretrasplante. En el análisis bivariante, mientras que el pico máximo de anticuerpos está al límite de la significación estadística ( $p = 0.047$ ) en el total y no la alcanza ( $p = 0.10$ ) en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A, la inmunización frente a más del 50% del panel en los 6 meses inmediatamente anteriores al trasplante predice claramente la supervivencia del injerto ( $p = 0.0000$ ).

El modelo de Cox del análisis multivariante confirma que la sensibilización frente a más de un 50% del panel en los sueros 6 meses pretrasplante es un factor

independiente de gran importancia, para el que el riesgo relativo (*Odds ratio*) de pérdida del injerto de es de 3.5607.

### 5.3.3. Diabetes o Enfermedad sistémica del receptor

Terasaki analiza en 1996 los datos de supervivencia de los registros de la UCLA y la UNOS, y observa que los pacientes cuya enfermedad renal primaria era la diabetes u otras enfermedades sistémicas presentan una peor supervivencia del injerto a largo plazo, comparados con los pacientes con poliquistosis renal o pielonefritis crónica. Sin embargo, al analizar la supervivencia del paciente, encuentra unas curvas básicamente paralelas a las anteriores, lo que indicaría que la diferencia en la supervivencia del injerto sería atribuible fundamentalmente a las muertes de los enfermos y no a las pérdidas por rechazo.

Los resultados de nuestra serie son comparables a los referidos por Terasaki, observando en el análisis bivariante una diferencia significativa en la supervivencia del injerto según la enfermedad renal primaria, que es máxima entre los enfermos con poliquistosis renal autosómica dominante, que alcanzan la mejor supervivencia, y los enfermos con diabetes u otras enfermedades sistémicas que tienen la peor evolución.

De igual forma, las pendientes de las curvas de supervivencia de los pacientes son similares a las anteriores, sugiriendo que al menos una parte de las diferencias en la supervivencia del injerto relacionadas con la enfermedad renal primaria podrían explicarse por las diferencias en la mortalidad del paciente.

En el análisis multivariable tanto la diabetes como el grupo de las enfermedades



sistémicas se muestran como factores con influencia significativa en la supervivencia del injerto, con un riesgo relativo de 2.0575.

#### 5.3.4. Tiempo de isquemia fría

El tiempo de isquemia fría representa, en los informes de los registros de la UNOS y la UCLA, un porcentaje de variación de la supervivencia a un año del injerto entre un 1.4% y un 4.9%.

En el análisis realizado en 1996 por Gjertson la supervivencia del órgano tanto al año como a los 5 años de los riñones que superan el año, es mejor cuando la isquemia fría está por debajo de las 24 horas.

En un estudio sobre 298 trasplantes renales de cadáver con buena función al año postrasplante, Troppmann encuentra que un tiempo de isquemia fría superior a 24 horas se correlaciona muy significativamente a la presencia de función retrasada del injerto, la cual, a su vez, cuando se asocia a rechazo agudo, predice fuertemente el pronóstico a largo plazo del injerto.

En un estudio retrospectivo, Franco encuentra que el tiempo prolongado de isquemia fría es el único factor que determina la presencia de necrosis tubular aguda severa, que a su vez se correlaciona con una supervivencia disminuida del injerto a largo plazo.

En nuestro grupo, el tiempo de isquemia fría superior a 36 horas predice significativamente la supervivencia del injerto en el análisis bivariante de Kaplan-Meier. Cuando se evalúa esta misma variable para un tiempo superior a 24 horas

también se alcanza diferencia estadísticamente significativa aunque de menor rango.

En el estudio multivariable se confirma como variable pronóstica independiente cuando se analiza la totalidad de enfermos, quedando próxima a la significación estadística en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A ( $p = 0.12$ ).

### 5.3.5. Ciclosporina A

Los regímenes de inmunosupresión han evolucionado a lo largo de los años con la incorporación de nuevos agentes y la experiencia acumulada en su uso óptimo. De ellos la importancia clínica del uso de la ciclosporina ha sido tal que se emplea habitualmente el término "era de la ciclosporina" para referirse a los trasplantes realizados después de la introducción de este fármaco en la inmunosupresión rutinaria del trasplante renal a mediados de los años 80.

Cicciarelli, analizando los datos del registro de la UCLA en 1986, estima que la introducción de la ciclosporina A se manifiesta por una mejoría de un 10% de la supervivencia del injerto que en combinación con otras medidas puede alcanzar el 20%.

Belitsky comunica la experiencia de un solo centro de Canadá separando tres grandes épocas (pre-ciclosporina A, ciclosporina A precoz y ciclosporina A tardía), observando una mejoría progresiva y significativa de la supervivencia del injerto y del paciente era a era.

Candinas ha revisado recientemente la evolución de 1703 pacientes realizados en su institución en Zurich, observando que la supervivencia del injerto a un año pasó del 65% en la era pre-ciclosporina al 80% tras la introducción de este inmunosupresor.

Los resultados de nuestra serie muestran un comportamiento similar, con una mejoría progresiva de los resultados con el paso del tiempo. El uso de ciclosporina en los regímenes inmunosupresores en nuestros pacientes mejoró de forma significativa la supervivencia del injerto pasando la supervivencia al año de un 66.7% en el período 1978-84 (era pre-ciclosporina A) a un 88.6% en 1987 (totalidad de los pacientes con ciclosporina A).

### **5.3.6. Número de rechazos agudos**

La aparición de algún episodio de rechazo agudo en los 3 primeros meses postrasplante se ha asociado en diversos estudios a un peor pronóstico en la supervivencia del injerto.

Cecka, en un estudio sobre datos de 16.473 primeros trasplantes procedentes del registro UNOS, encuentra una supervivencia del injerto al año del 85.1% en los pacientes sin episodios de rechazo en el periodo inicial, frente a un 67.2% en los pacientes con 1 episodio de rechazo agudo y a un 56.6% de supervivencia del órgano en los pacientes con más de un episodio de rechazo agudo precoz. El mismo análisis realizado sobre 3.052 retrasplantes mostró unos resultados superponibles a los anteriores, con una diferencia de supervivencia del injerto al año superior al 25% entre los pacientes sin episodios de rechazo y los que tuvieron múltiples crisis.

Otros autores como Lindholm o Gulanikar obtienen resultados comparables a los del registro UNOS.

Giral encuentra que la presentación de algún episodio de rechazo es el factor

más predictivo tanto en el primer año como a lo largo de toda la evolución.

Sin embargo, Vanrenterghem, analizando la evolución de 721 trasplantes de cadáver no encuentra diferencias significativas en la supervivencia del injerto al año ni a los 5 años entre 379 pacientes que no sufrieron ningún episodio de rechazo en el primer año postrasplante y 340 que tuvieron uno o más episodios ( 91.8% frente a 86.2% de supervivencia al año; NS y 78.8% frente a 77.3% a los 5 años; NS). En un análisis más detallado de sus propios datos, este autor encuentra que sólo aquellos pacientes con más de un episodio de rechazo en el primer año postrasplante tienen una reducción significativa de la supervivencia del injerto, mientras que la presencia de una sola crisis de rechazo agudo no empeoraría el pronóstico posterior.

Vereerstraeten clasifica los episodios de rechazo agudo en el primer año en benignos (los que tienen recuperación funcional completa), severos (con pérdida parcial de función una vez superada la crisis) e irreversibles (con retorno a diálisis). Al estudiar la supervivencia a largo plazo, comprueba que los pacientes que han tenido algún episodio de rechazo "benigno" tienen la misma supervivencia que los que no han sufrido ninguna crisis de rechazo, mientras que existe una diferencia significativa con los pacientes que tuvieron rechazos severos (89% frente al 60%). Por ello considera que los episodios de rechazo "benigno" sucedidos en el primer año en los que no se produce pérdida de función renal, no tienen un efecto negativo sobre la supervivencia del injerto a largo plazo, mientras que el pronóstico de los órganos que han sufrido una crisis de rechazo severo en el mismo periodo tienen un pronóstico mucho más pesimista.

Sumrani, por su parte, encuentra que los rechazos tardíos (considerando como

tales los producidos después del tercer mes postrasplante) y los rechazos múltiples son los factores más importantes que determinan el desarrollo de rechazo crónico.

En nuestro grupo la aparición de alguna crisis de rechazo empeoró el pronóstico del injerto de forma fuertemente significativa en el análisis bivariable, tanto en los episodios precoces (menos de 3 meses postrasplante), como en los que se produjeron antes del primer año, después del primer año o al considerarlos en conjunto. La supervivencia del injerto se correlacionó tanto con la presencia o no de alguna crisis de rechazo agudo, como con el número de éstas, y esta significación se mantuvo en el análisis multivariable.

### **5.3.7. Cifra de creatinina óptima**

Un bajo aclaramiento de creatinina al primer año también se asoció fuertemente en el estudio ya referido de Giral a una reducida supervivencia del injerto a largo plazo.

Por su parte Cecka, Cho y Terasaki, considerando el valor de la creatinina sérica en el momento del alta tras el ingreso inicial postrasplante, y dicotomizando entre pacientes con creatinina sérica menor de 2.6 mg/dl o mayor de 2.5 mg/dl, comunica una supervivencia del riñón trasplantado al año del 88.6% para los primeros y de un 59.1% para los segundos. Esta diferencia, junto a otros datos, refleja -en opinión de este autor- que el curso del trasplante durante la hospitalización inicial y la calidad de la función renal al alta son poderosos determinantes de la supervivencia del injerto al año.

Halloran, en un estudio multivariable sobre 200 trasplantes renales de cadáver consecutivos tratados con cuádruple terapia (prednisona a dosis bajas, ciclosporina,

azathioprina y globulina antilinfoblasto) encontró que el factor que se relacionó más intensamente con la supervivencia al año fue la función renal inicial, y que el grupo de pacientes cuyos injertos tuvieron una función renal retrasada alcanzó una creatinina promedio al mes postrasplante significativamente más elevada que el grupo con buena función inicial. Es destacable que, en este mismo estudio, las cifras elevadas de creatinina al mes se correlacionaron fuertemente con el riesgo de pérdida del injerto con independencia de la existencia de función inicial o no.

La cifra de creatinina óptima (mejor cifra de creatinina sérica alcanzada en los 3 primeros meses postrasplante) tuvo en nuestro grupo un elevado poder predictivo de la evolución del injerto, con una supervivencia claramente más desfavorable en el grupo que no alcanzó la cifra de 1.2 mg/dl o menor.

El resto de indicadores de función renal (creatinina sérica al día 30 y 90 postrasplante) también se correlacionaron claramente con una peor supervivencia cuanto más alta la cifra de creatinina.

### **5.3.8. Hipertensión arterial y proteinuria**

Una revisión reciente de las causas de pérdida no inmunológica del injerto realizada por Bia, considera la presencia de hipertensión arterial sistémica en el paciente trasplantado un factor potencial que podría contribuir al daño renal.

Cheigh encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre la presencia de hipertensión arterial y la supervivencia del injerto renal.

Sin embargo, en la hipertensión arterial del paciente trasplantado influyen

numerosos factores, por lo que no resulta sencillo diferenciar cuando la hipertensión arterial es causa por sí misma de daño del injerto renal de cuando es consecuencia de una función deteriorada del mismo o incluso de cuando es consecuencia por ejemplo del efecto nefrotóxico de la ciclosporina A.

En nuestra serie, el grado de hipertensión arterial y la presencia de proteinuria al mes postrasplante, que influyen significativamente sobre la supervivencia del injerto en el estudio bivariado, presentan en el estudio multivariado colinealidad con la cifra de creatinina óptima. Así la cifra de creatinina óptima es más elevada cuanto mayor es el grado de hipertensión arterial y en los sujetos que presentan proteinuria. Se precisarían por tanto otros estudios para intentar definir mejor el papel de la hipertensión arterial sistémica sobre la función a largo plazo del trasplante renal.

#### **5.3.9. Efecto del sexo**

Series recientes como las de Thorogood y Neugarten encuentran una influencia del sexo como variable predictiva de la supervivencia a largo plazo del injerto.

Giral encuentra un mejor supervivencia a largo plazo significativa en mujeres que recibieron un riñón de un varón comparada con varones que recibieron un riñón de una mujer y con los varones que recibieron un riñón de un varón.

Se ha sugerido por Brenner que este efecto se debería a la relación entre el volumen del injerto y el volumen corporal del paciente, de acuerdo a la teoría general de este autor referente a la reducción de la masa nefronal.

En nuestros pacientes encontramos una ligera mejor supervivencia del injerto

en mujeres receptoras de un injerto procedente de un varón que en varones receptores de un injerto procedente de una donante mujer, pero la diferencia está lejos de alcanzar significación estadística.

### **5.3.10. Incompatibilidad HLA**

En nuestra serie, es de destacar que el grado de incompatibilidad HLA, tanto A, B, como DR o sus combinaciones, no predice la evolución del injerto, aunque existe una tendencia tanto en el análisis bivariante como en el multivariable que no alcanza significación estadística.

La influencia de la compatibilidad HLA es uno de los factores más ampliamente debatidos en la literatura.

Estudios recientes de un sólo centro como el comunicado por Giral tampoco encuentran un efecto beneficioso significativo de la compatibilidad HLA.

Cho por el contrario a partir de los datos del registro UNOS de 1994 sostiene que la compatibilidad HLA continua siendo un factor mayor en el trasplante renal que mejora la supervivencia del injerto y, en los riñones que continúan funcionando, la calidad de la función renal medida por el nivel sérico de creatinina. Asimismo encuentra mayor número de rechazos y de pérdidas inmunológicas cuanto peor compatibilidad HLA.

Gjertson, sobre 83.867 pacientes, también del registro UNOS, encuentra que cada incompatibilidad adicional de los antígenos HLA de clase I produce una reducción constante de aproximadamente un 1% de la tasa de supervivencia del injerto a un año.



Al analizar este efecto sobre la supervivencia a 5 años, observa que sólo los que tienen 0 incompatibilidades con el donante alcanzan una supervivencia a largo plazo significativamente mejor que el resto (un 5% más). En lo que se refiere a los antígenos de histocompatibilidad de clase II, la presencia de una o dos incompatibilidades tiene un efecto claro en la supervivencia a un año (86% vs. 84% y 82% respectivamente, a pesar de lo cual las diferencias son escasas a largo plazo (5 años).

En nuestro grupo de pacientes tratados con ciclosporina A, la supervivencia al año de los pacientes con 0 incompatibilidades en el locus DR es del 91% mientras que en los que tienen 1 ó 2 incompatibilidades es del 85%; sin embargo esta diferencia no alcanza significación estadística ( $p = 0.171$ ), probablemente porque el tamaño de la muestra sea insuficiente para definir el valor real de esta variable.

Otros estudios multicéntricos atribuyen a la compatibilidad HLA-A, B y DR una variación en la supervivencia a un año del injerto entre un mínimo del 4.0% (1990 UCLA, 30.274 trasplantes) y un máximo del 7.1 (UNOS 1994, 57.303 trasplantes de cadáver). La influencia de la compatibilidad más allá del primer año parece ser más reducida alcanzando en estos mismos estudios entre un 1.1.% y un 2.9% de variación en la supervivencia del injerto.

Zantvoort encuentra un importante efecto de la compatibilidad HLA-A sobre la supervivencia del injerto que aparece tardíamente y se mantiene o incluso aumenta con el tiempo, a diferencia de los efectos precoces de la compatibilidad HLA-B y DR.

En nuestro grupo de pacientes la supervivencia a muy largo plazo es virtualmente idéntica para los que tienen una o ninguna incompatibilidad en este locus

y apenas existen diferencias con los que tienen dos.

### **5.3.11. Anticuerpos antilinfocitarios**

En un estudio prospectivo randomizado muy reciente Thibaudin encuentra un efecto beneficioso del uso de dosis bajas de globulina antitimocito en el tratamiento de inducción, observando una mayor supervivencia del injerto y un menor porcentaje de rechazos sin incremento de los efectos adversos significativos.

Sin embargo, Cecka sólo encuentra un modesto incremento de la supervivencia en pacientes de alto riesgo.

En nuestra serie, aunque en el estudio bivariante globalmente existe una mejor supervivencia de los injertos de los pacientes en cuyo tratamiento inmunosupresor se incluyó alguna globulina antilinfocitaria, cuando se analiza sólo a los pacientes tratados con ciclosporina A, el efecto favorable de las globulinas no alcanza significación estadística, de igual manera que sucede en el estudio multivariable.

### **5.3.12. Edad del receptor**

La edad del receptor no es un factor relevante en la supervivencia del injerto en los últimos informes de los registros UCLA y UNOS, salvo en los valores extremos.

En la supervivencia al primer año, Gjertson sólo encuentra un importante reducción de la supervivencia en los receptores menores de un año de edad. Del resto, la mejor supervivencia se da entre los 42 y 65 años. La supervivencia a los 5 años de los riñones que han superado un año es mejor en los receptores de 1 a 12 años y peor en los

de 13 a 23 años de edad, con mejoría progresiva en los tramos de edad siguientes hasta los 65 años en que se produce un ligero empeoramiento.

Friedrich tampoco encuentra influencia de la edad del receptor en la supervivencia del injerto a uno y cinco años.

Tesi revisa 1222 pacientes trasplantados en un período de 10 años con una inmunosupresión uniforme y encuentra la misma tasa de supervivencia del injerto a cinco años en menores y mayores de 60 años. En este estudio, aunque la supervivencia del paciente fue significativamente menor en el grupo de más edad, las pérdidas inmunológicas fueron también significativamente menores.

En nuestro grupo, como en las series anteriores, la supervivencia del injerto no está influida significativamente por la edad del receptor, a pesar de que la supervivencia del paciente es claramente peor para los mayores de 50 años ( $p = 0.0000$ ).

### **5.3.13. Virus de la Hepatitis C**

En nuestra serie, un 23.8% de los receptores de un riñón de cadáver presentaban anticuerpos frente al virus de la hepatitis C antes del trasplante, mientras que sólo el 1.6% de los donantes en los que se determinó la presencia de anticuerpos frente al VHC eran positivos.

El impacto de la presencia de anticuerpos frente al VHC en el receptor de un trasplante renal ha suscitado amplias controversias en la literatura científica.

Varios autores como Goffin o Roth no observan diferencias a largo plazo en la supervivencia del paciente con infección por el virus de la hepatitis C.

Sin embargo Morales encuentra que, aunque a corto plazo no parece haber diferencias, a largo plazo un 50% de los pacientes con anticuerpos positivos presentan enfermedad hepática crónica.

Fritsche encuentra que la presencia de anticuerpos frente al VHC es un factor de riesgo significativo para una menor supervivencia del injerto en receptores de raza negra, y también aumenta el riesgo de desarrollar hepatitis crónica postrasplante.

Por otro lado Cosio encuentra una mayor prevalencia de hallazgos anatomopatológicos agudos severos en biopsias precoces y un mayor desarrollo de rechazo vascular más frecuente y precoz en los receptores de un trasplante renal con anticuerpos positivos frente al virus de la hepatitis C.

En nuestro grupo de pacientes tratados con ciclosporina A, la supervivencia del injerto a largo plazo es significativamente peor en los enfermos con anticuerpos positivos frente al virus de la hepatitis C antes del trasplante. También existe una diferencia en la supervivencia del paciente, pero que no alcanza la significación estadística ( $p = 0.0775$ ).

En el estudio multivariable también alcanza significación estadística, aunque se produce alguna distorsión en el modelo por lo que la interpretación de este resultado no puede ser concluyente.

En los pacientes que no han recibido ciclosporina A los resultados no son claros, pero en este grupo los datos sobre la presencia previa de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C son muy incompletos, por tratarse de trasplantes realizados con anterioridad a la disponibilidad de marcadores serológicos de este virus y en los que

sólo en algunos casos se ha podido determinar *a posteriori* la presencia de anticuerpos en sueros congelados de banco.

**CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

1. Los resultados de supervivencia del injerto a corto y largo plazo de nuestra serie en los últimos años pueden considerarse comparables a los de los centros con mejores resultados de registros internacionales como el *United Network for Organ Sharing Registry (UNOS)* o el *UCLA International Transplant Registry*.
2. Encontramos un incremento progresivo de las tasas de supervivencia del injerto entre 1978 y 1987, globalmente superior al 20%, con estabilización de los resultados en los años posteriores.
3. El uso de Ciclosporina A como inmunosupresor mejoró significativamente la supervivencia del órgano trasplantado comparado con los regímenes sin ciclosporina.
4. La compatibilidad HLA no parece ser, en nuestra experiencia, un factor mayor de supervivencia del injerto renal. No obstante, en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A, una elevada compatibilidad, especialmente en el locus DR o en los locus B+DR, tiende a mejorar el pronóstico funcional del órgano. En pacientes hiperinmunizados, la ausencia de incompatibilidades en los locus A+B supone una ventaja significativa para la supervivencia del riñón trasplantado

5. La sensibilización frente a los antígenos de histocompatibilidad es, en nuestro grupo, un factor de primer orden en el riesgo de pérdida del riñón trasplantado, cuando la presencia de anticuerpos citotóxicos sucede en los 6 meses inmediatos al trasplante renal. Esta influencia es mucho más dudosa o quizá inexistente cuando se considera la presencia de anticuerpos preformados en cualquier momento de la evolución pretrasplante.

6. La edad del donante mayor de 50 años es un factor independiente de gran importancia en el pronóstico del injerto que incrementa en más de dos veces el riesgo de pérdida del mismo. Esto podría condicionar nuestros resultados futuros dado el progresivo aumento del número de donantes añosos y de la edad límite de aceptación para la donación en nuestro medio.

7. La enfermedad renal primaria del receptor parece tener una importante influencia en la supervivencia del órgano a largo plazo, aunque, al menos en parte, ésta podría deberse a la mortalidad del paciente relacionada con su enfermedad de base. La diabetes y las enfermedades sistémicas son los grupos que tienen peor supervivencia tanto de injerto como de receptor, mientras que los enfermos con poliquistosis renal autosómica dominante constituyen el grupo con mejor pronóstico.

8. El tiempo de isquemia fría del injerto prolongado más allá de 24 ó 36 horas se asocia a una menor supervivencia del órgano.



9. Los pacientes transfundidos en alguna ocasión antes del trasplante renal parecen mostrar una mejor supervivencia del órgano trasplantado que los que nunca se han transfundido, tanto en el global como en la era de la ciclosporina.

10. La función del riñón trasplantado a los 7 días de la intervención se muestra como un buen indicador de la evolución posterior del injerto, aunque este dato se asocia estrechamente al tiempo de isquemia fría.

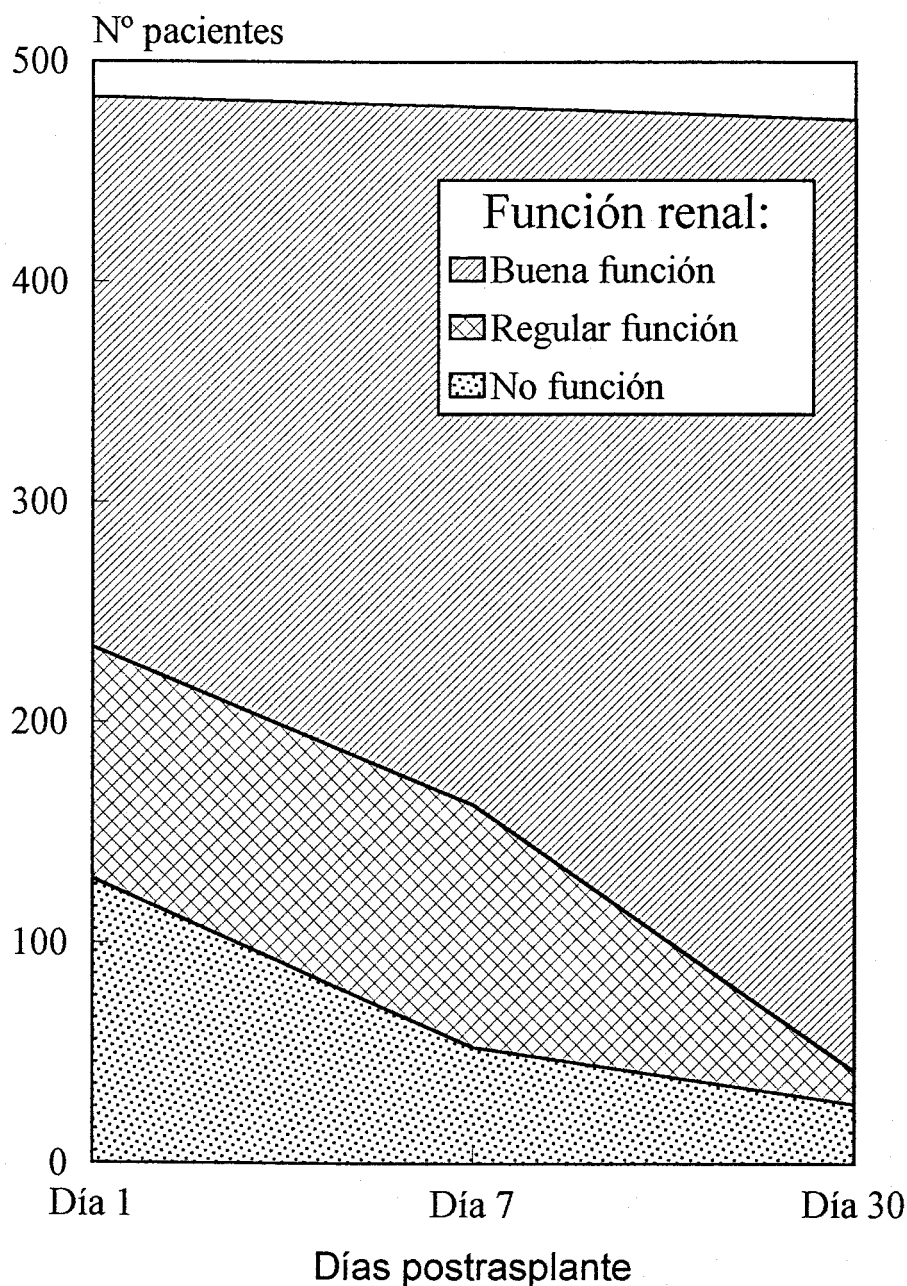
11. La cifra más baja de creatinina sérica alcanzada en los 3 primeros meses del postrasplante predice de forma significativa la supervivencia del injerto, observando una evolución desfavorable en aquellos pacientes que no alcanzan los 1,2 mg/dl.

12. La aparición de una o más crisis de rechazo agudo, tanto en el periodo inicial como en la evolución posterior, se asocia de forma significativa a una disminución de la supervivencia del riñón trasplantado.

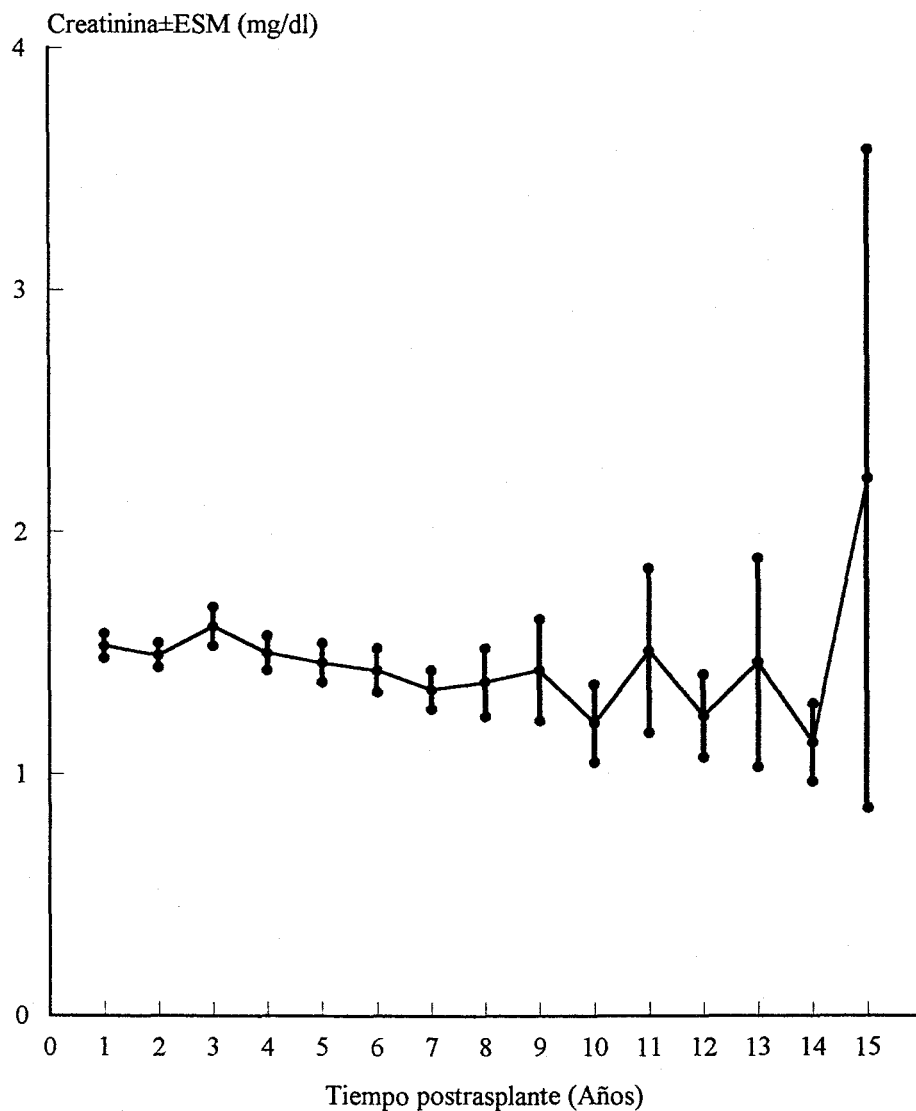
13. El grado de hipertensión arterial y la aparición de proteinuria también muestran una relación estadística con una peor supervivencia del injerto, aunque esta asociación parece estar mediada a través de la creatinina sérica óptima alcanzada.

14. La presencia de infección por el virus de la Hepatitis C en el receptor antes del trasplante se asocia a una peor evolución del injerto en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A. La supervivencia del paciente en este grupo también parece estar reducida con respecto a los pacientes sin anticuerpos frente al virus, aunque la diferencia no alcanza significación estadística .

**FIGURAS**



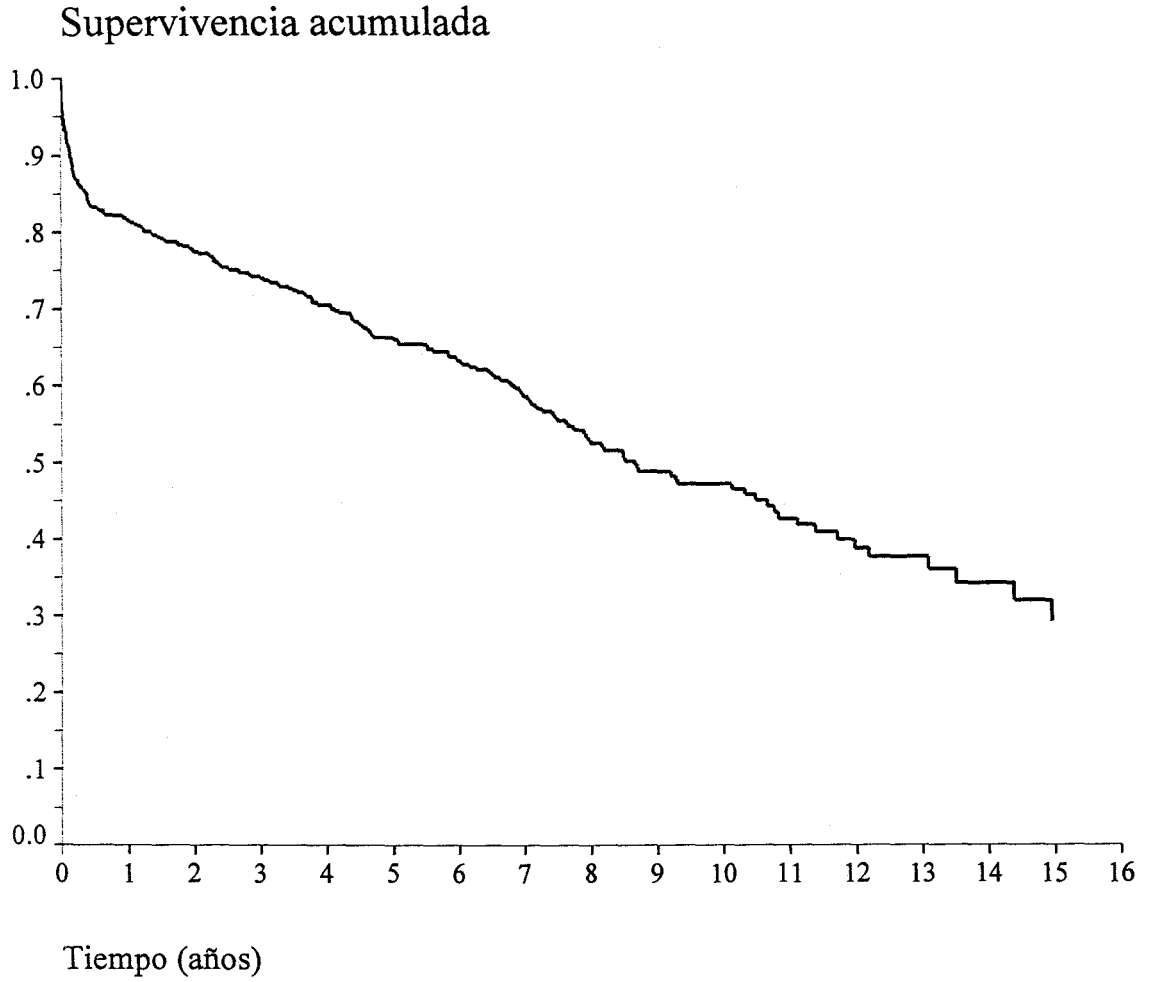
**Figura 1:** Evolución de la función inicial del injerto a lo largo del primer mes posttrasplante: En punteado se representan aquellos riñones que no tenían función valorable; en rayado los que tenían buena función, no precisando soporte dialítico, y en cuadrículado los que tenían algún grado de función renal, pero insuficiente para abandonar la diálisis.



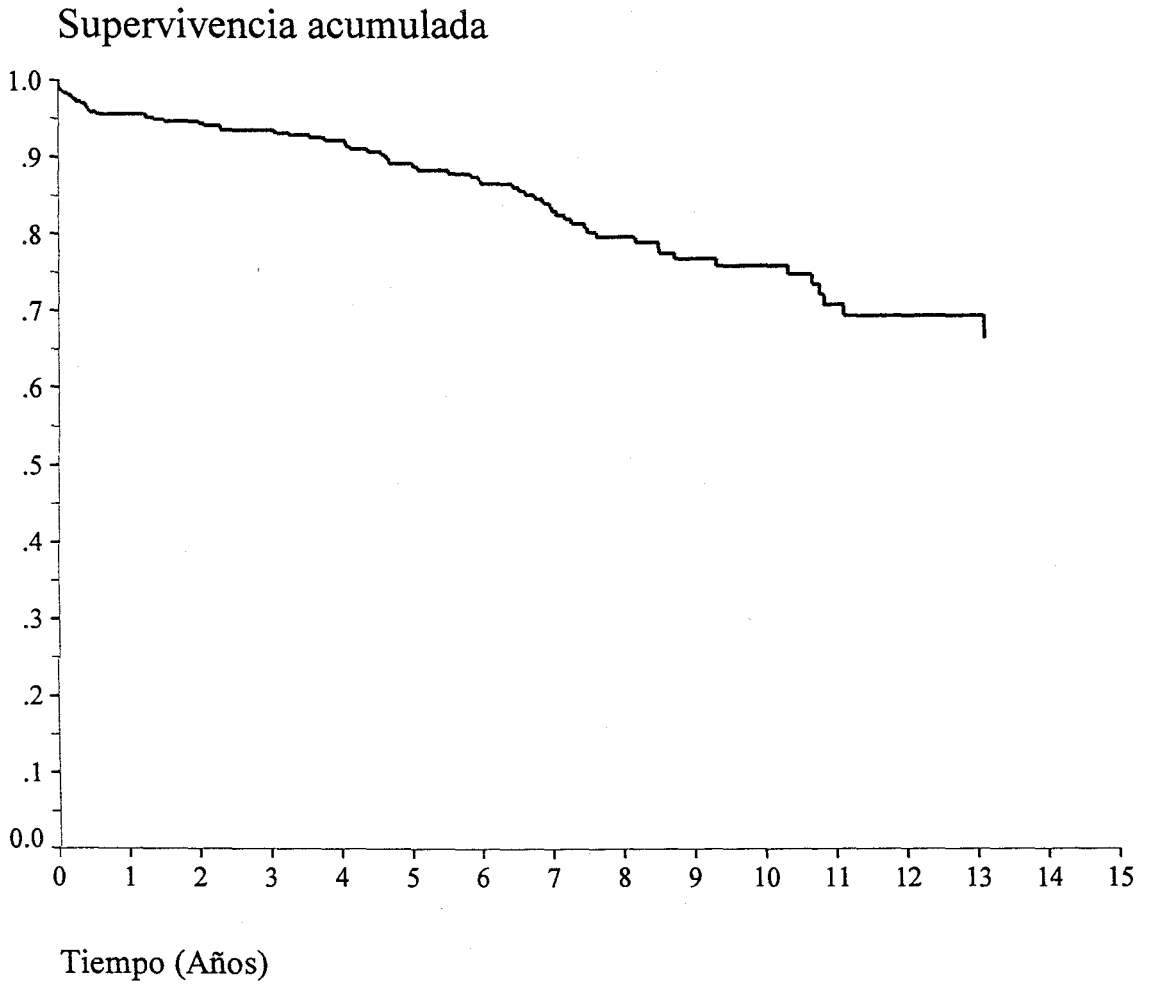
Nº de pacientes en cada año:

401-327-259-188-145-113-90- 65 -45 - 33 - 24 -16 - 11 - 7 -5

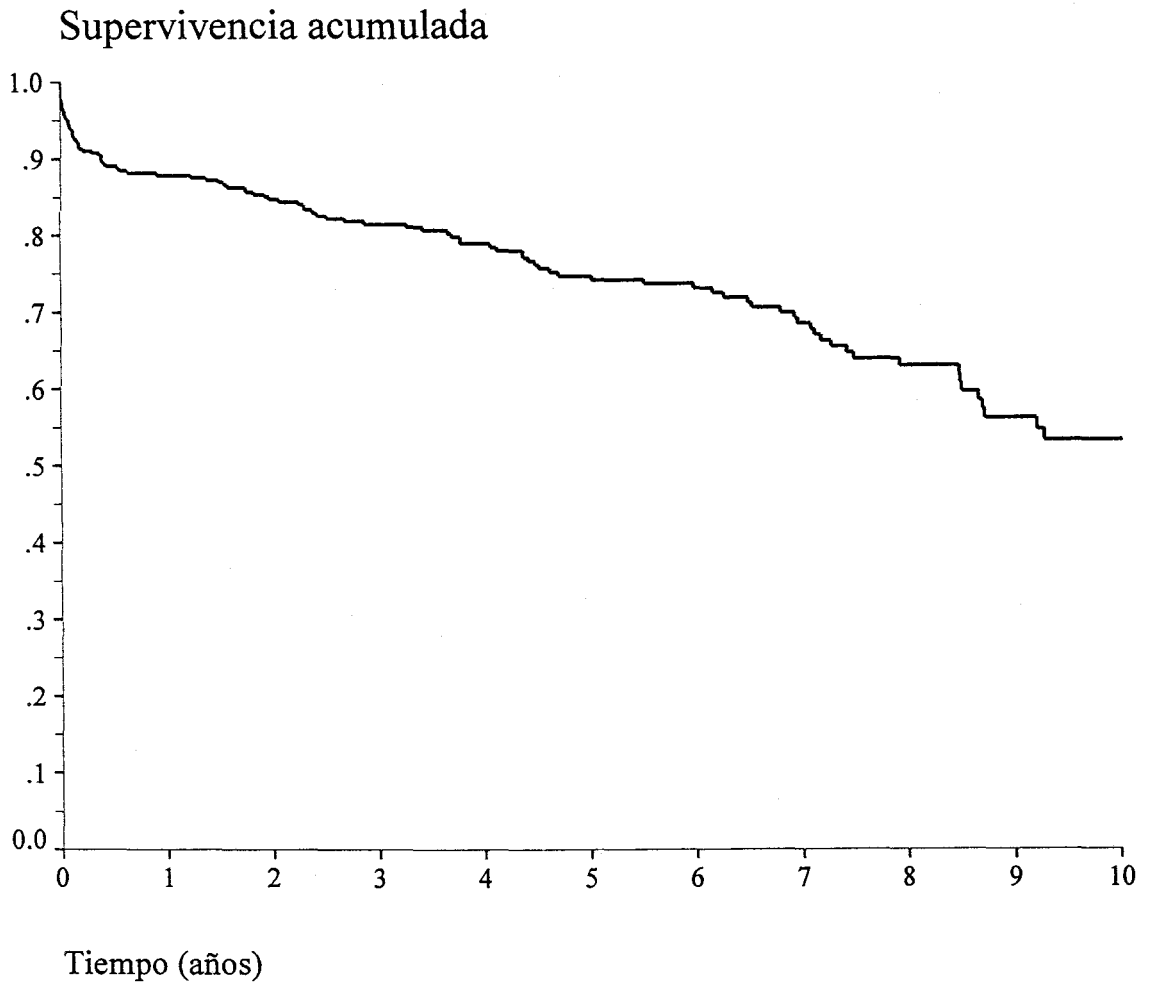
**Figura 2:** Evolución del promedio de la creatinina en los pacientes con injerto funcionando en cada año de la evolución. Bajo la gráfica se detallan el número de pacientes en cada año postrasplante.



**Figura 3:** Curva de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en la totalidad de pacientes del estudio.

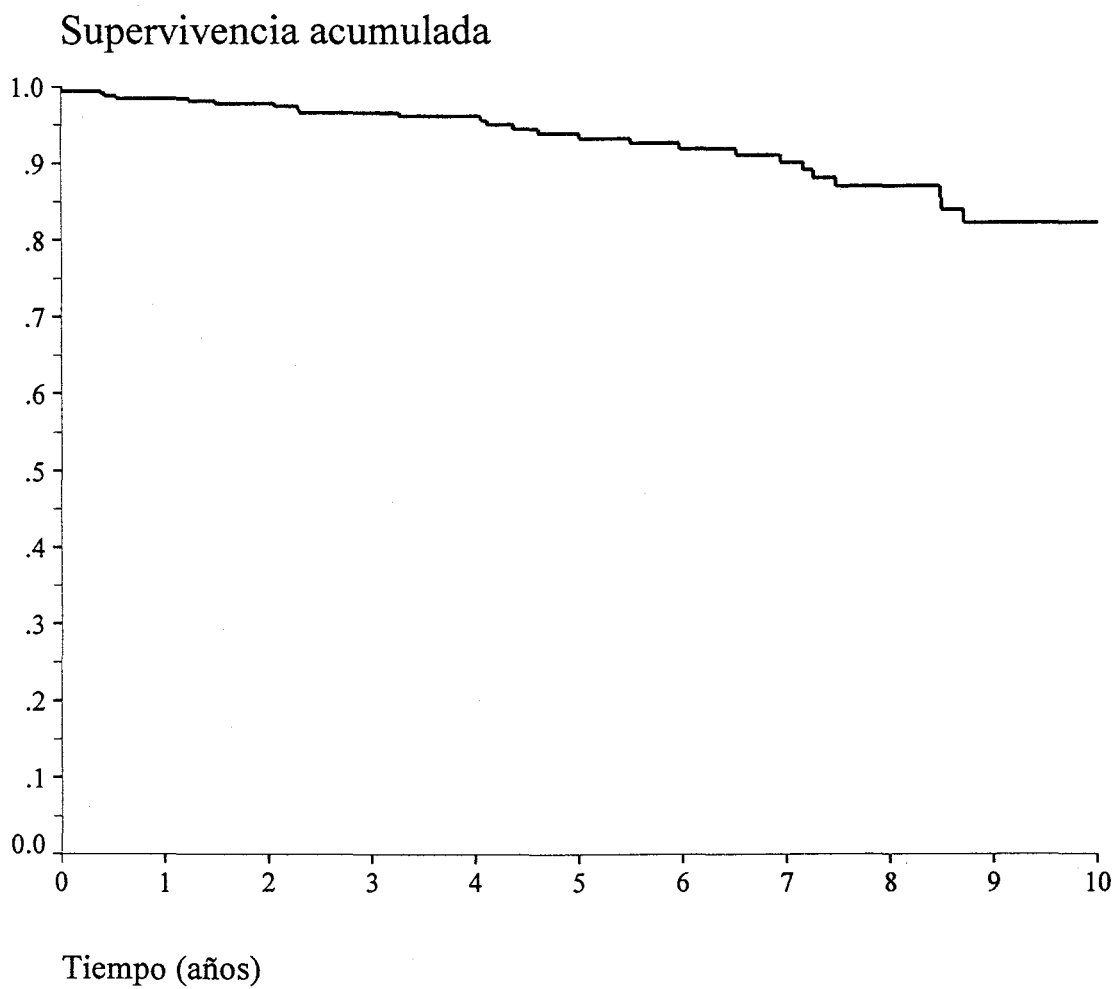


**Figura 4:** Curva de supervivencia acumulada del paciente (Kaplan-Meier) en la totalidad de enfermos del estudio.

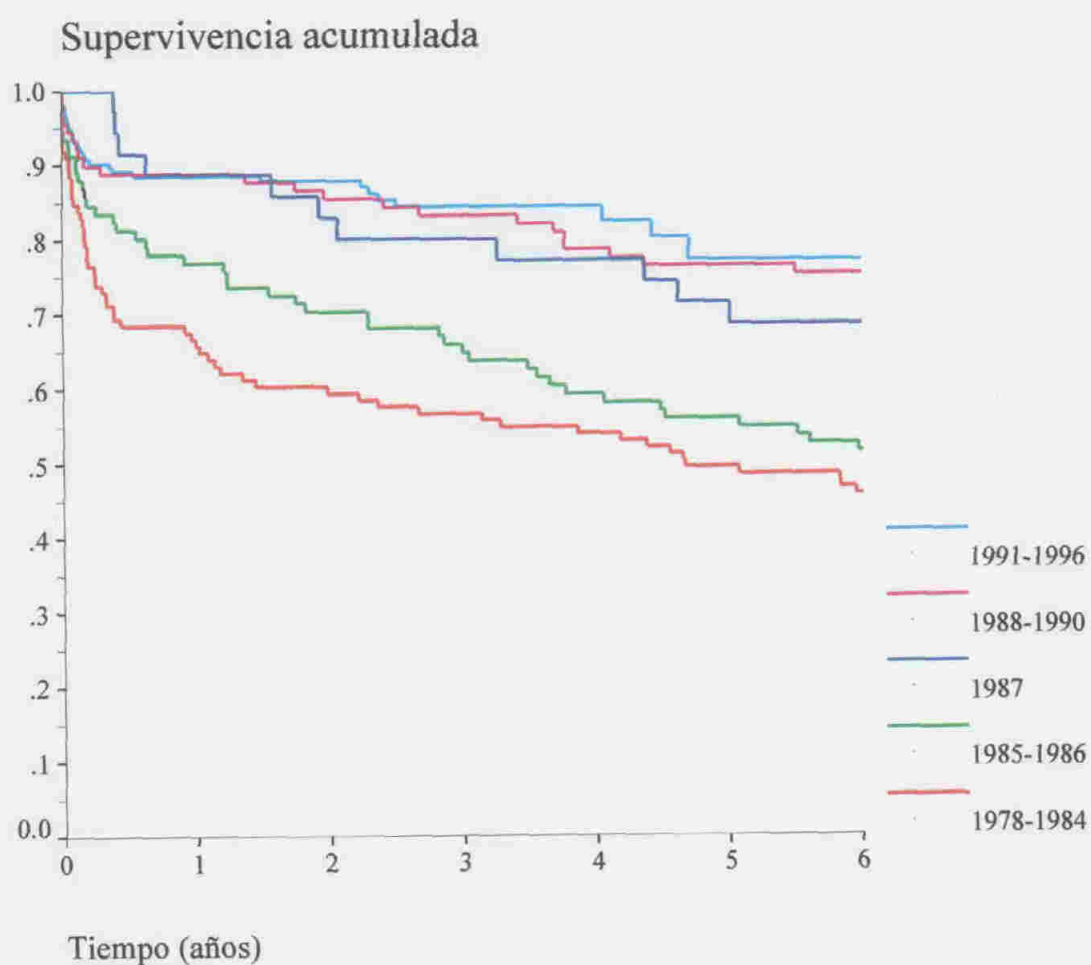


**Figura 5:** Curva de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A.

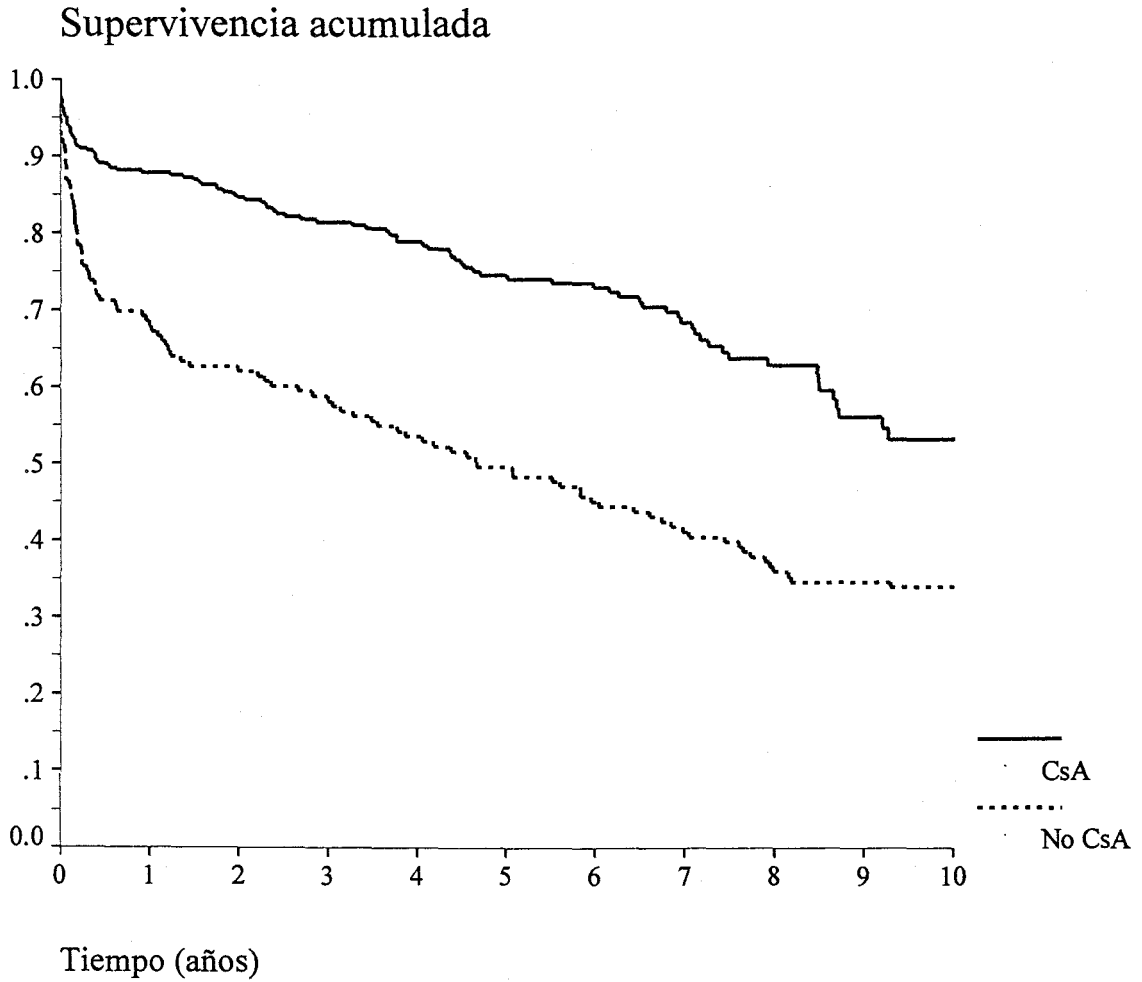




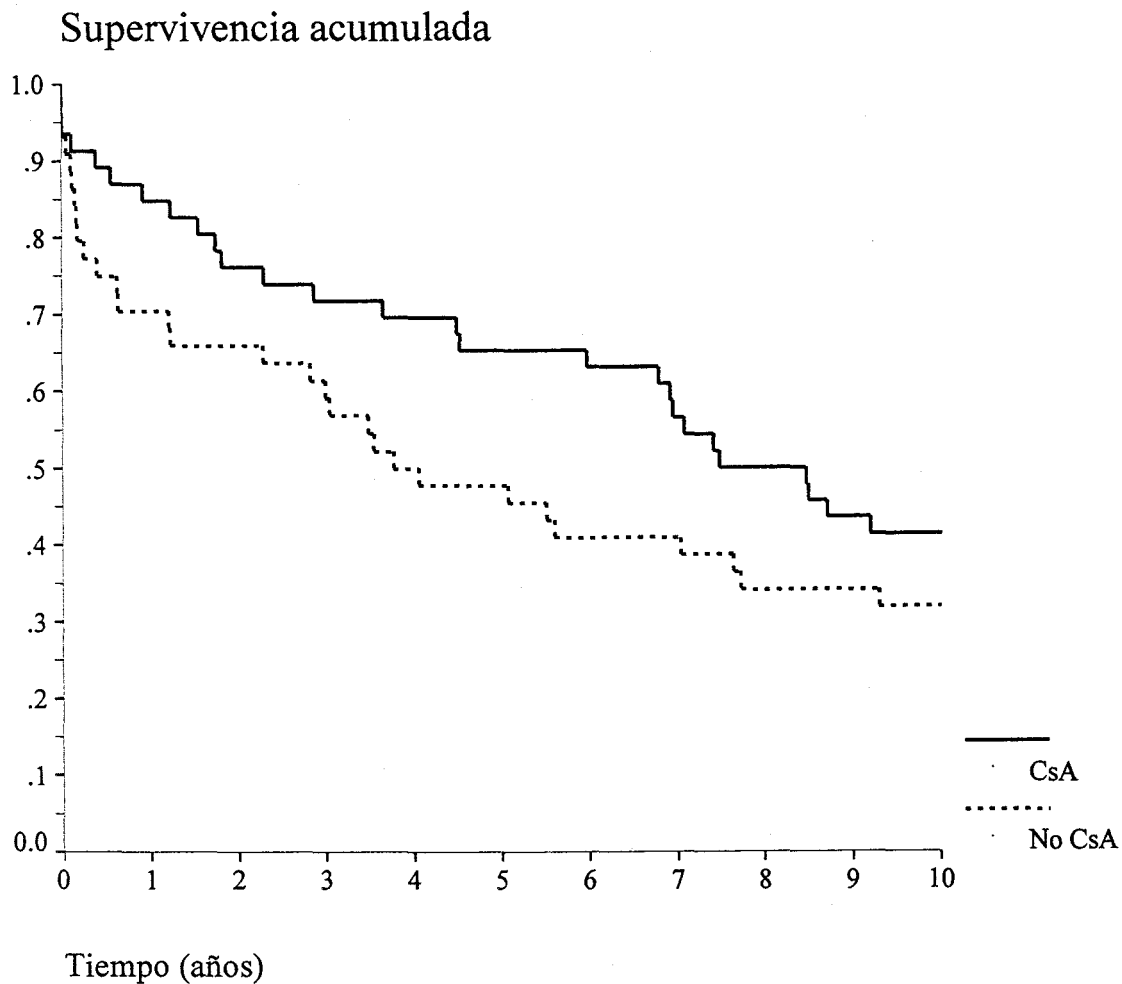
**Figura 6:** Curva de supervivencia acumulada del paciente (Kaplan-Meier) en el grupo de enfermos tratados con ciclosporina A.



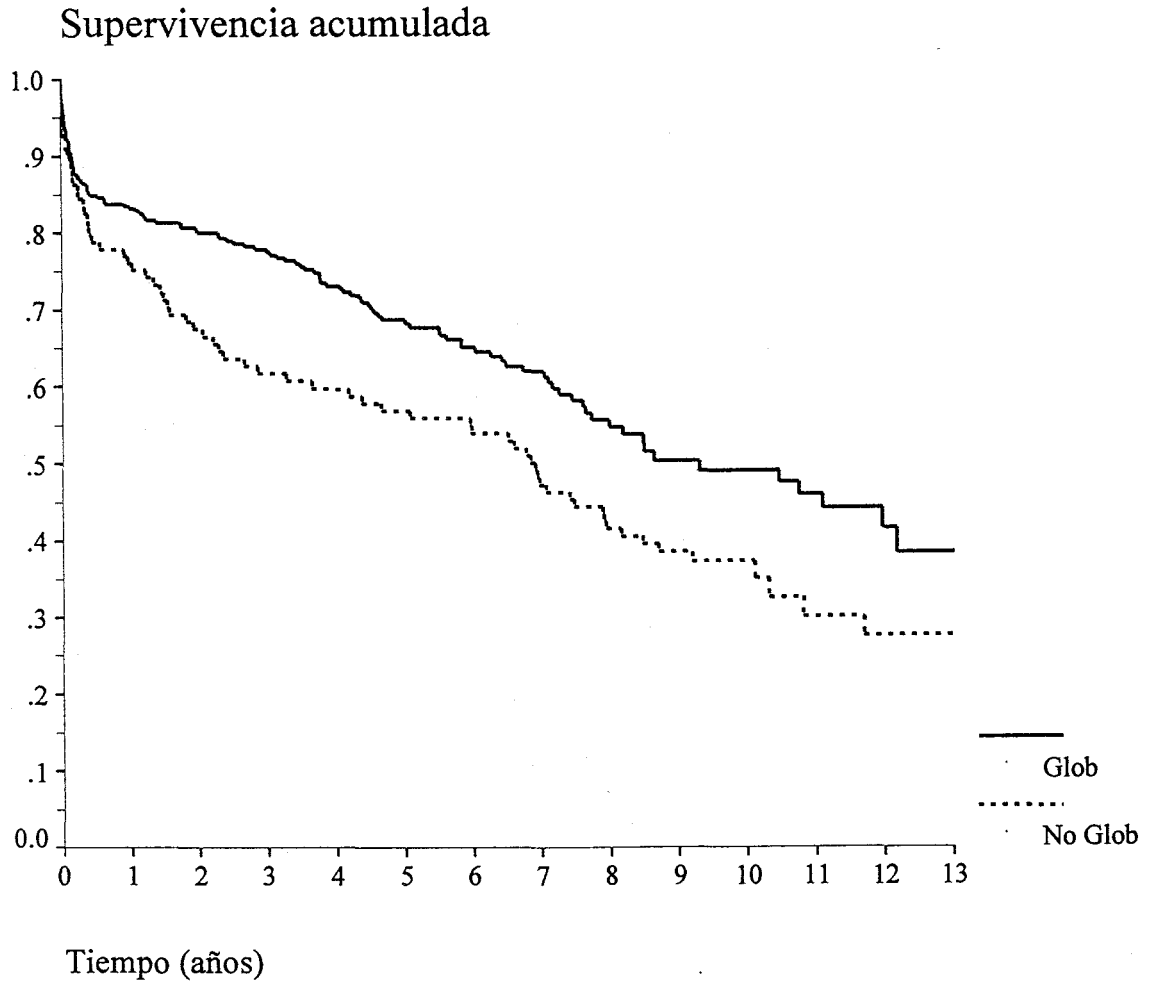
**Figura 7:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en la totalidad de pacientes del estudio distribuidos según la época en que se realizó el trasplante.  $p = 0.000$  (Log-rank).



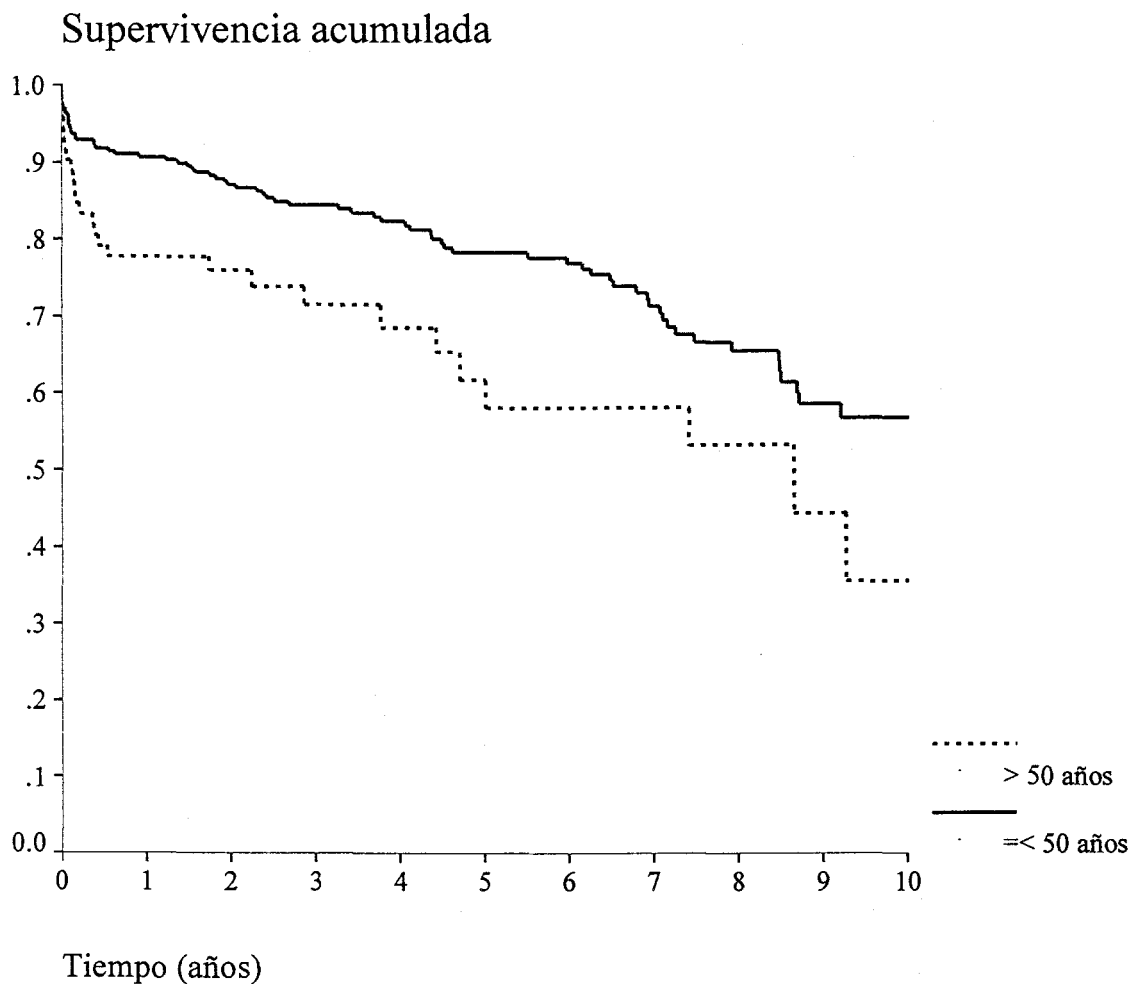
**Figura 8:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes a los que se administró ciclosporina A en el tratamiento inmunosupresor de inducción (—) frente a los que no emplearon este fármaco (.....).  $p = 0.0000$  (Log-rank).



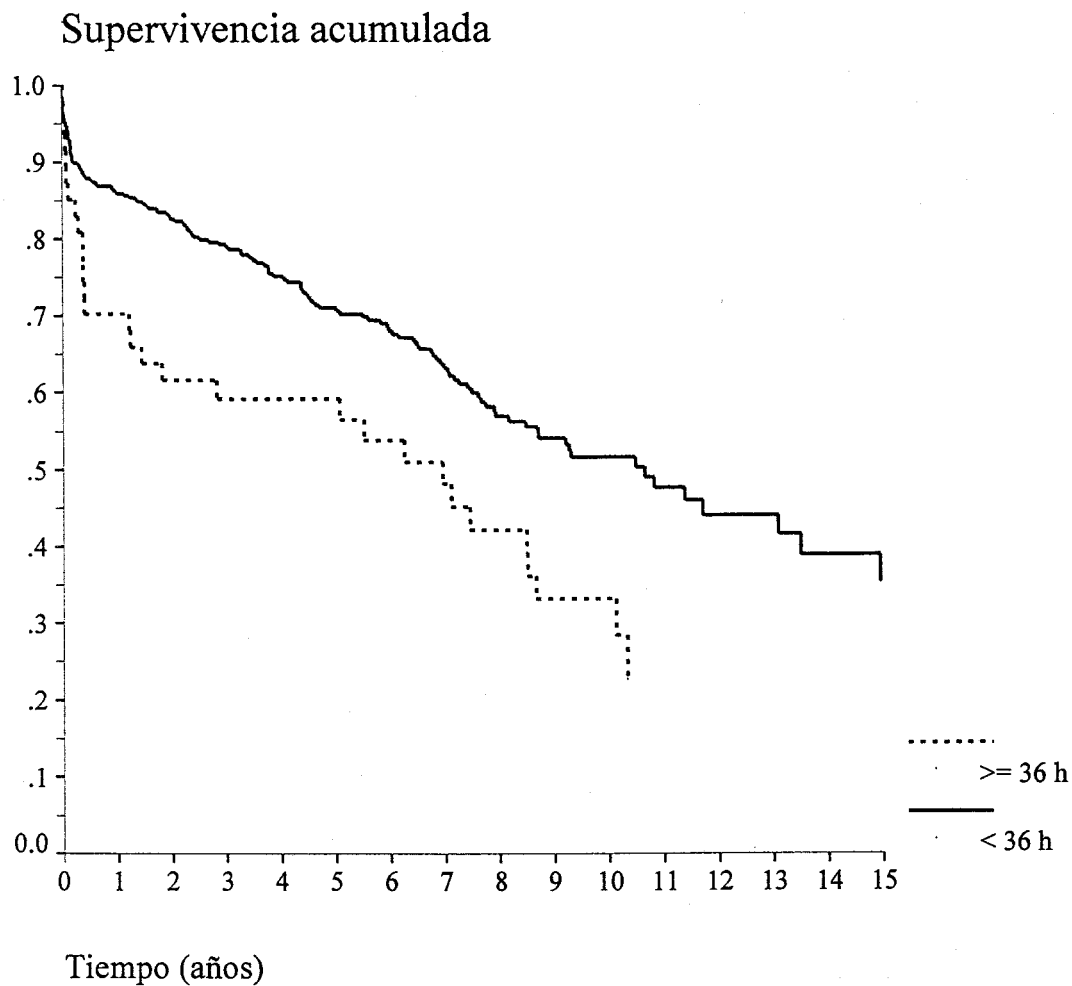
**Figura 9:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados en el periodo de 1985 a 1986 (tiempo en el que se simultanearon protocolos con y sin ciclosporina A), en función del uso de ciclosporina A como inmunosupresor en el tratamiento de inducción: pacientes a los que se administró ciclosporina A en el tratamiento inmunosupresor de inducción (—) frente a los que no emplearon este fármaco (.....).  $p = 0.121$  (Log-rank).



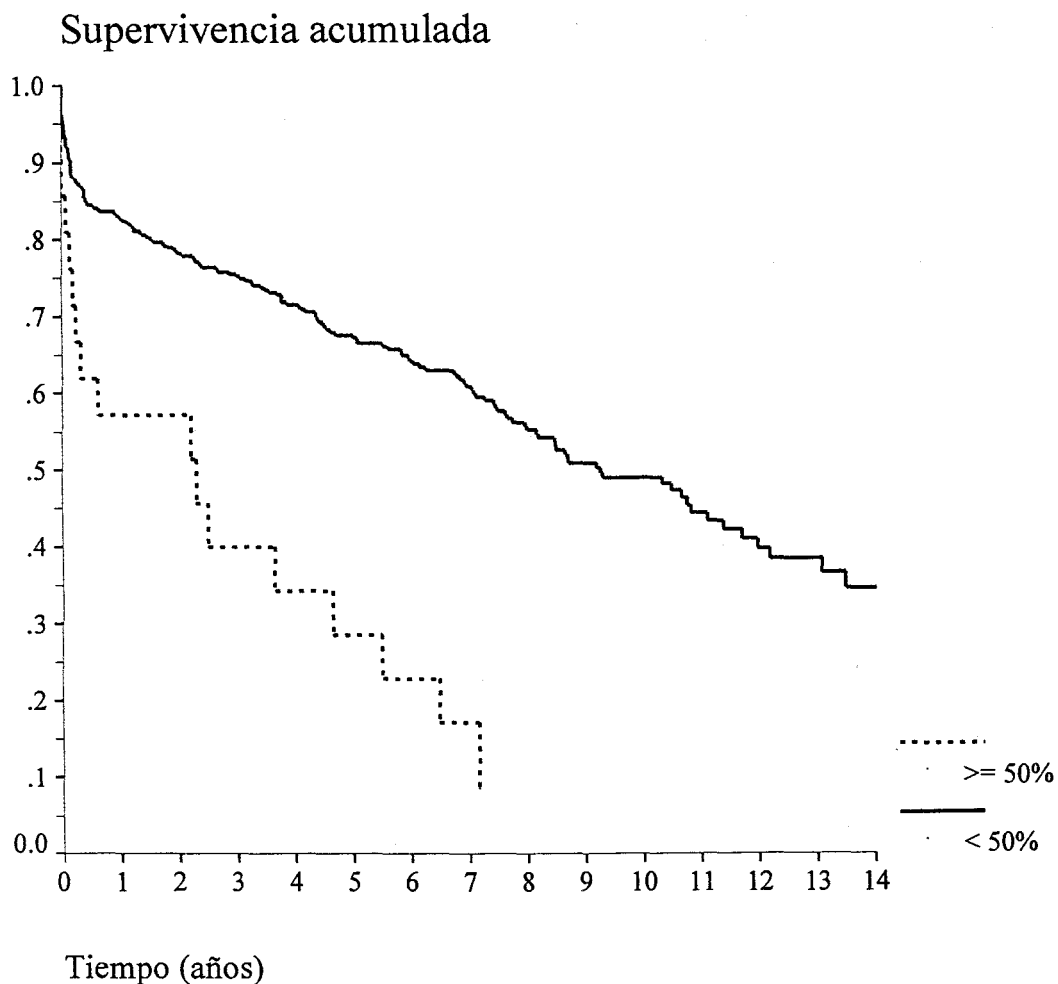
**Figura 10:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes a los que se administró globulinas antilinfocitarias en el tratamiento inmunosupresor de inducción (—) frente a los que no emplearon este fármaco (.....).  $p = 0.0265$  (Log-rank).



**Figura 11:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados tratados con ciclosporina A, comparando los que recibieron un injerto procedente de un donante de 50 años de edad o menos (—) frente a los que recibieron un órgano procedente de un donante de más de 50 años (.....).  $p = 0.0044$  (Log-rank).

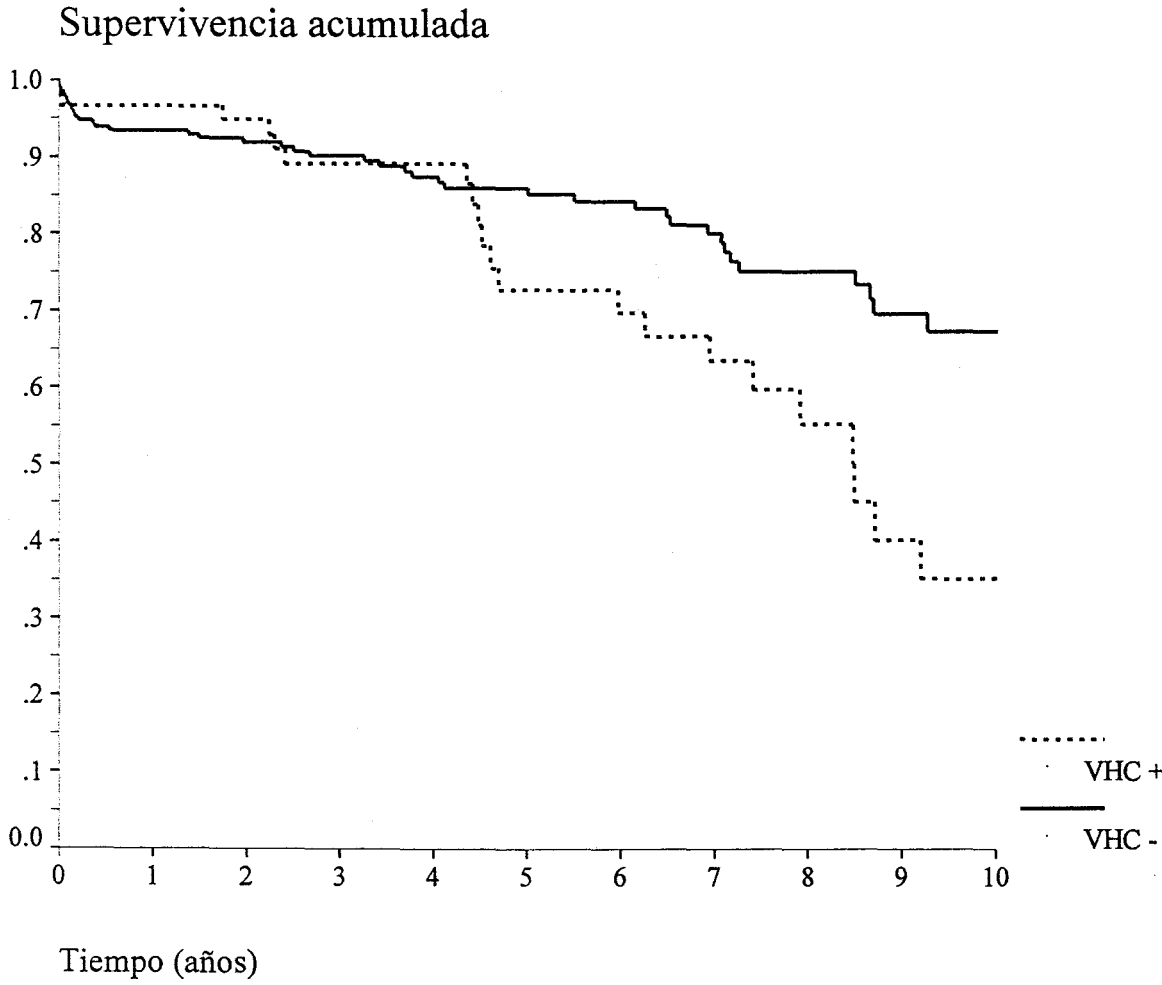


**Figura 12:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) comparando los pacientes a los que se trasplantó un órgano tras un período de isquemia fría menor de 36 horas (—) frente a los que recibieron un trasplante tras una isquemia fría de 36 o más horas (.....).  $p = 0.0025$  (Log-rank).

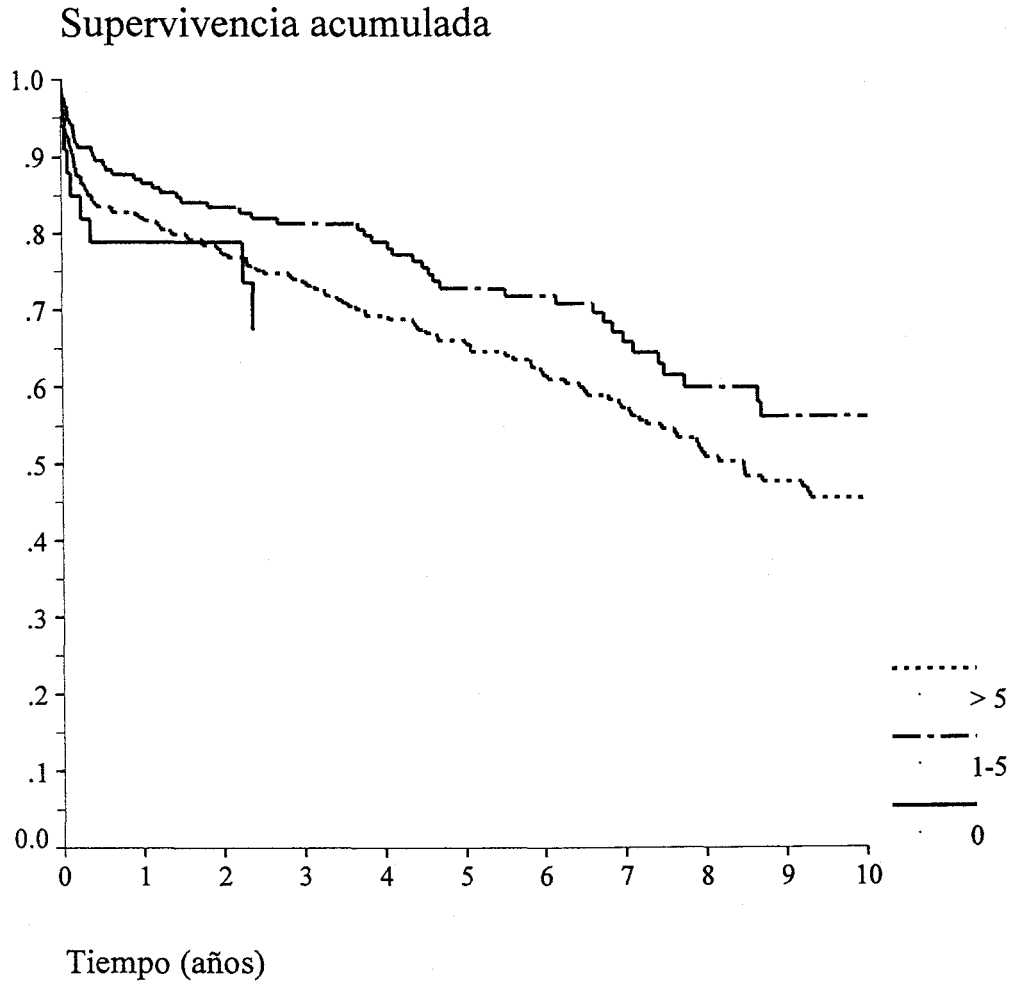


**Figura 13:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) de los pacientes que presentaban anticuerpos preformados frente a más de un 50% del panel en los 6 meses previos al trasplante (....) frente a los que no alcanzaban este nivel de anticuerpos (—).  $p = 0.0000$  (Log-rank).

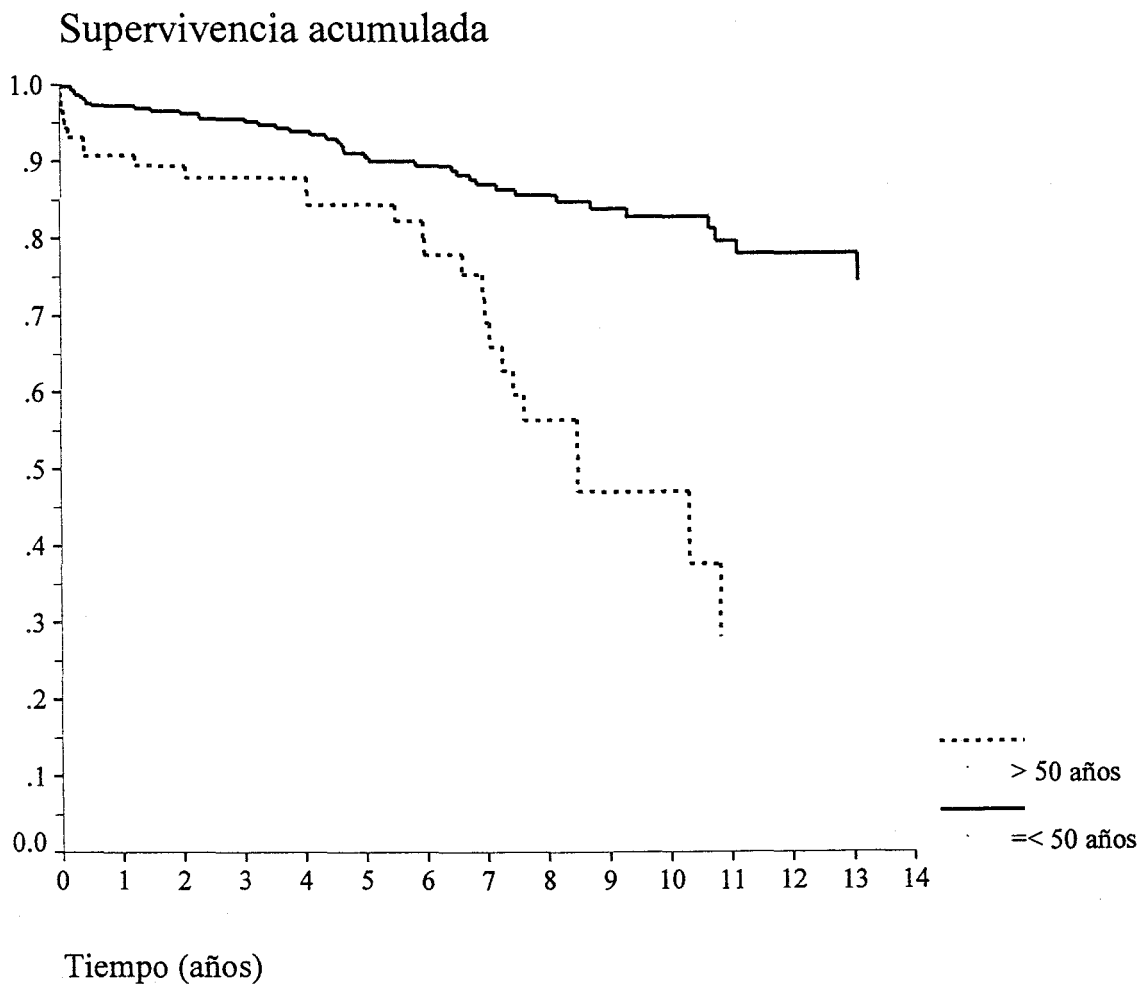




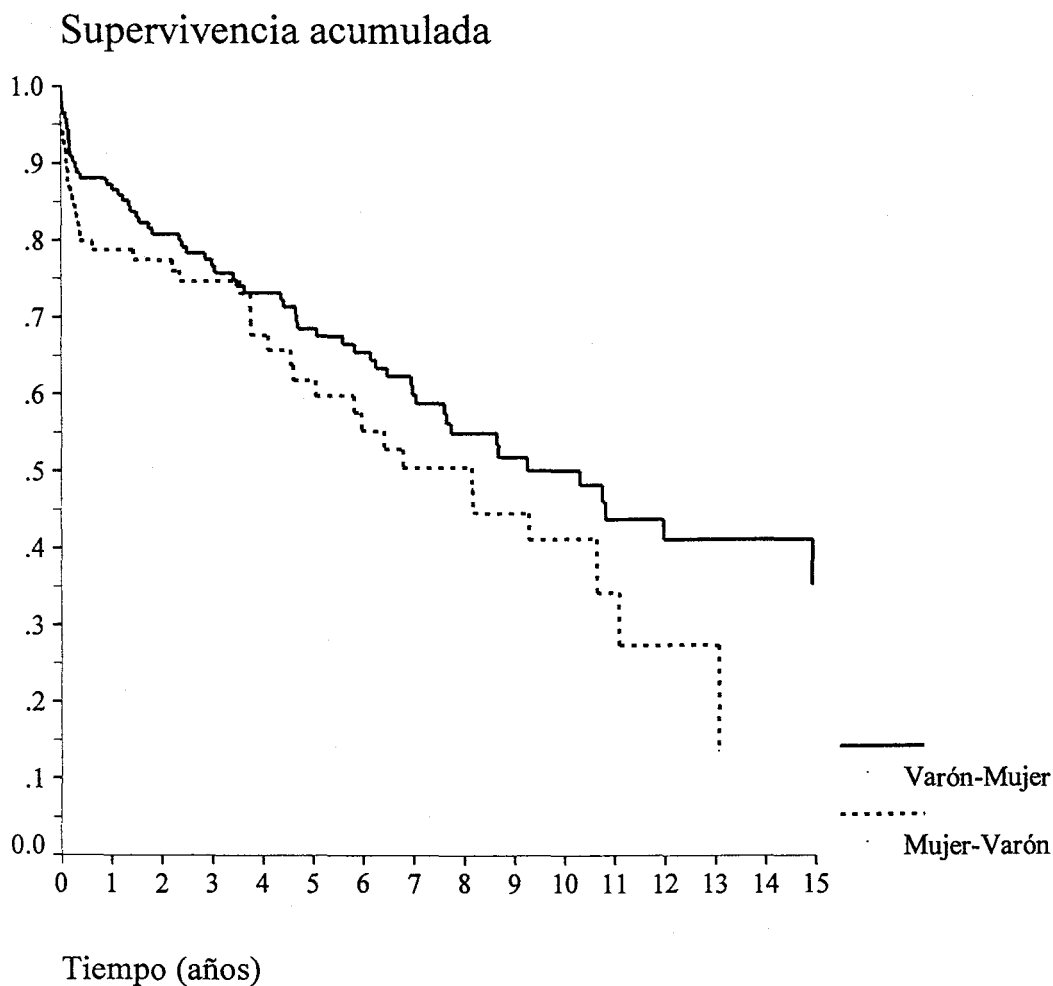
**Figura 14:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados tratados con ciclosporina A, comparando los que tenían determinaciones negativas de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C antes del trasplante (—) frente a los que sí tenían anticuerpos frente a este virus (.....).  $p = 0.0112$  (Log-rank).



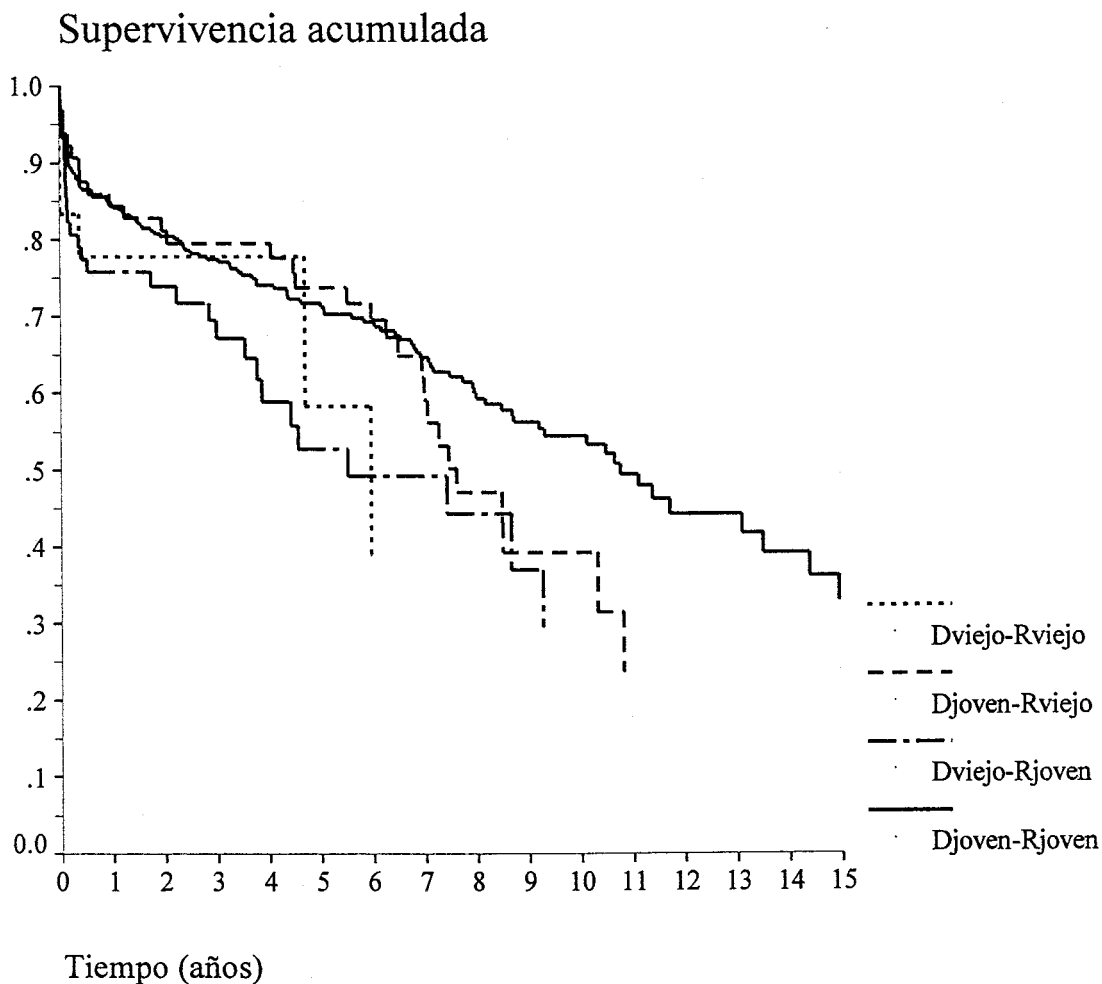
**Figura 15:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier), comparando los pacientes que no habían recibido ninguna transfusión sanguínea previa durante su estancia en diálisis (—) frente a los que habían recibido entre 1 y 5 (-.-) y a los que habían recibido más de 5 unidades de sangre (....).  $p = 0.0697$  (Log-rank).



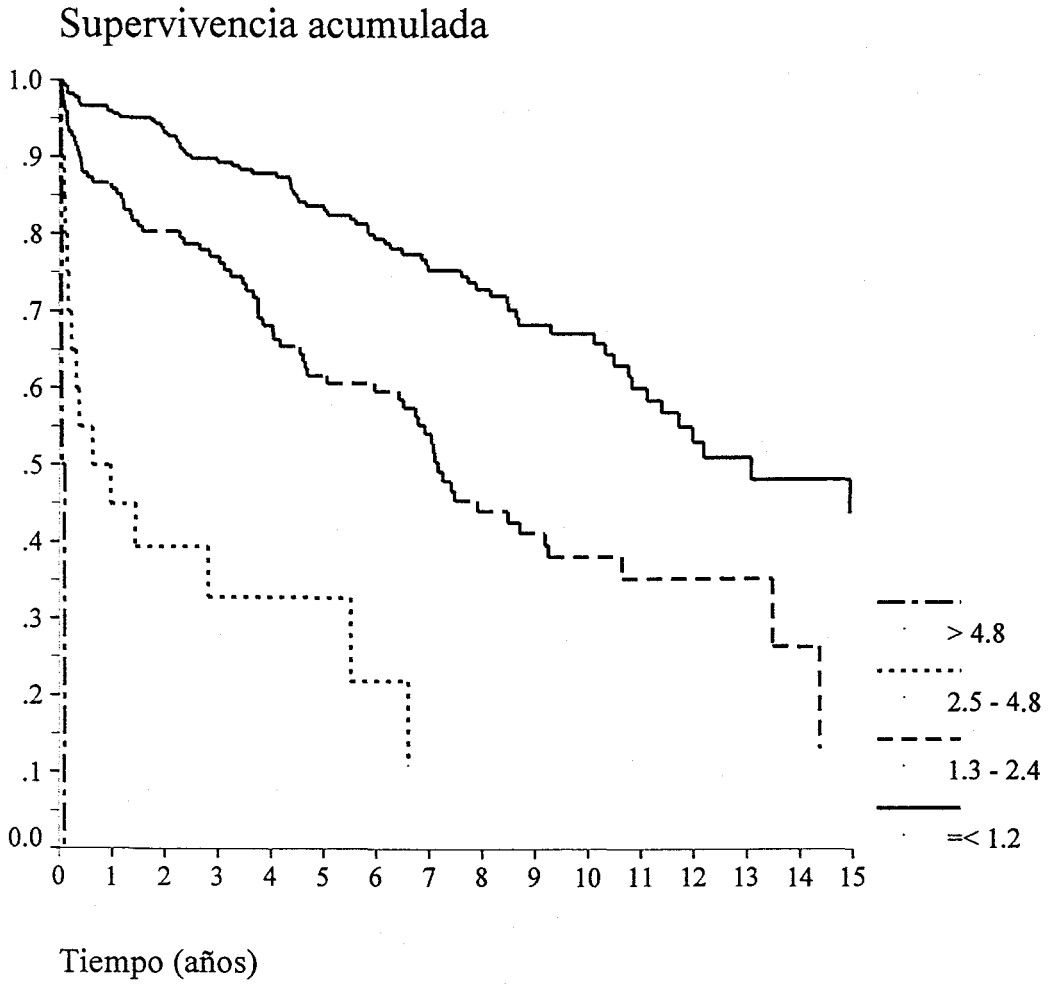
**Figura 16:** Curvas de supervivencia acumulada del paciente (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados que tenían 50 años de edad o menos en el momento de recibir el trasplante (—) frente a los que se trasplantaron con más de 50 años de edad (....).  $p = 0.0000$  (Log-rank).



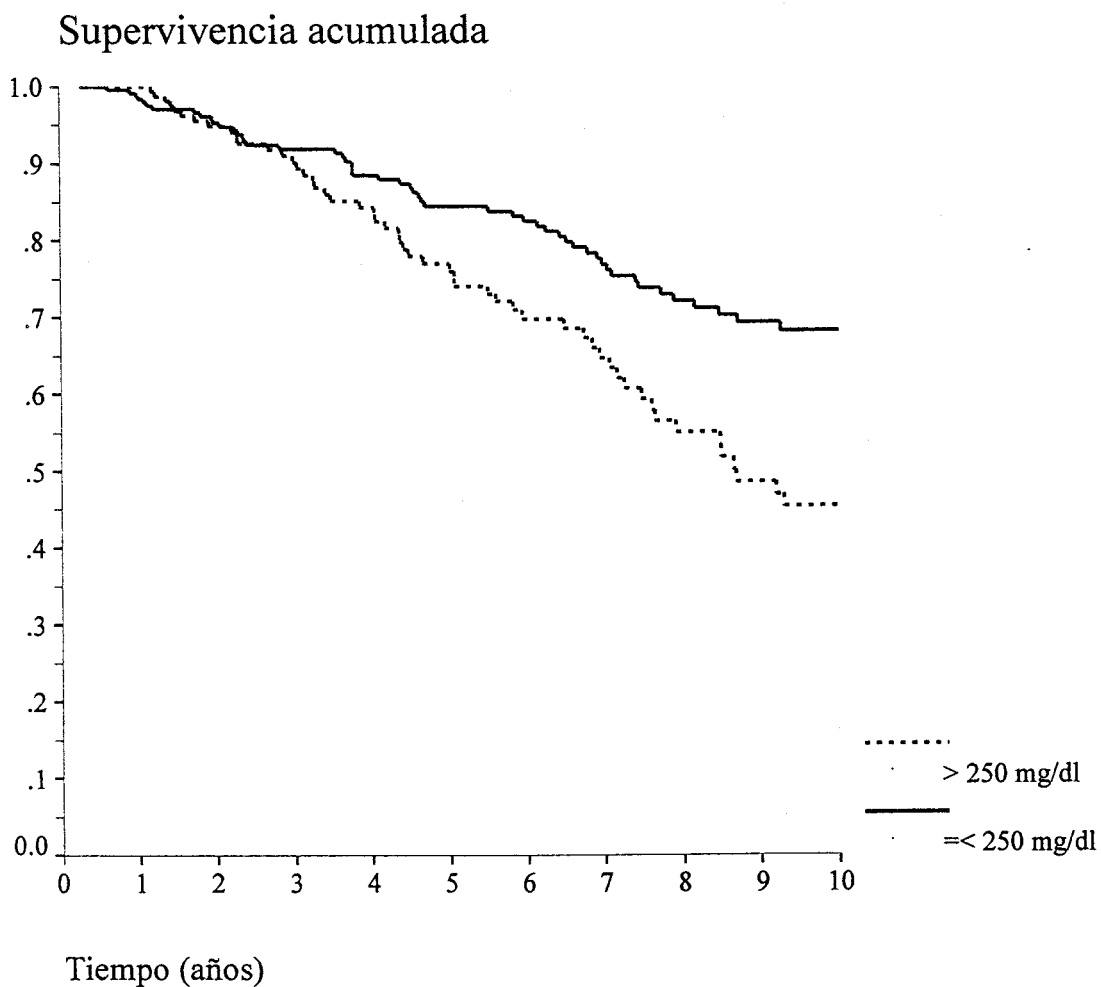
**Figura 17:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) comparando la evolución de los pacientes de sexo femenino que recibieron un riñón procedente de un donante varón (—) frente a los receptores masculinos que recibieron un órgano procedente de una donante mujer (.....).  $p = 0.1383$  (Log-rank).



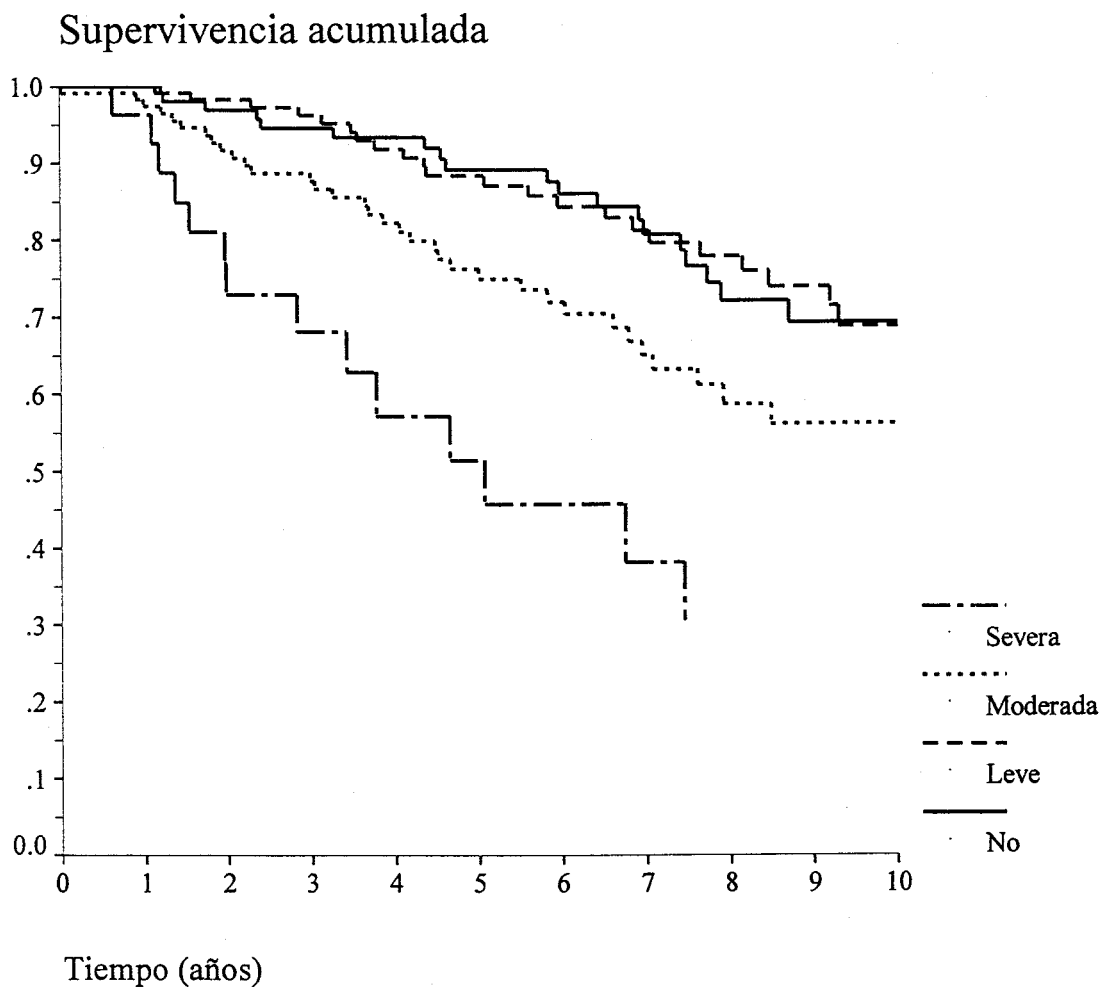
**Figura 18:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados en función de la edad de donante y receptor: donante joven (de 50 años de edad o menos) y receptor también joven (—) frente a donante viejo (de más de 50 años) y receptor joven (-.-.), donante joven y receptor viejo (-----) y donante y receptor viejos (.....).  $p = 0.0826$  (Log-rank).



**Figura 19:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados en función de la creatinina más baja (óptima) alcanzada en la evolución inicial: 1.2 mg/dl o menos (—), de 1.3 a 2.4 mg/dl (---), de 2.5 a 4.8 mg/dl (...) y más de 4.8 mg/dl (-.-).  $p = 0.0000$  (Log-rank).

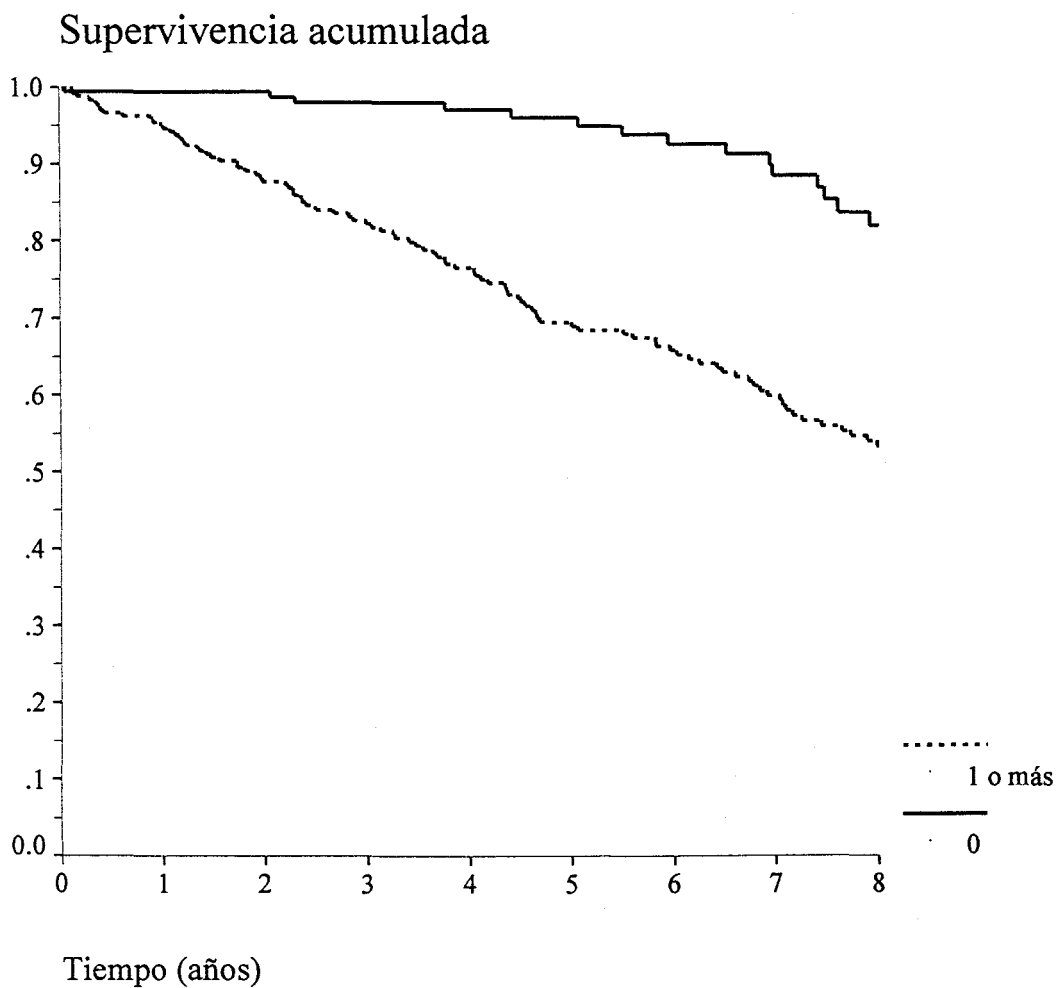


**Figura 20:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados cuyo injerto ha funcionado al menos durante un año, según que la cifra de colesterol total en sangre sea de 250 mg/dl o menor (—) frente a más de 250 mg/dl (.....).  $p = 0.0002$  (Log-rank).



**Figura 21:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados cuyo injerto ha funcionado al menos durante un año, en función del grado de hipertensión arterial: normotensos (—), hipertensos con buen control con medidas higiénico-dietéticas o un sólo fármaco hipotensor (---), hipertensos con necesidad de más de un fármaco para un control satisfactorio (....) y pacientes hipertensos a pesar de la medicación (-.-.).  $p = 0.0000$  (Log-rank).





**Figura 22:** Curvas de supervivencia acumulada del injerto (Kaplan-Meier) en los pacientes trasplantados, comparando los que no han sufrido ninguna crisis de rechazo agudo (—) con los que han sufrido al menos un episodio de rechazo (...).  $p = 0.0000$  (Log-rank).

**APÉNDICES**

*Apéndice I: Distribución de frecuencias, expresada en porcentajes, del fenotipo HLA en los locus A, B y DR de donantes y receptores.*

A	Donante	Receptor	B	Donante	Receptor	DR	Donante	Receptor
-	6.3	4.9	-	5.8	4.2	-	16.5	14.5
1	9.8	10.5	4	0.0	0.3	1	10.2	10.6
2	20.6	22.2	5	2.0	1.2	2	12.4	11.8
3	10.6	10.6	7	9.7	8.0	3	12.5	13.5
9	1.3	0.4	8	4.9	5.6	4	10.9	10.9
10	1.1	0.6	11	0.0	0.2	5	9.1	11.0
11	6.1	6,8	12	0.6	0.5	6	9.1	9.0
13	0.2	0.0	13	2.0	1.4	7	13.8	14.1
19	0.0	0.1	14	6.2	7.7	8	0.1	0.6
21	0.0	0.1	15	1.6	1.7	9	0.8	0.2
22	0.0	0.1	16	0.6	0.1	10	1.3	1.6
23	2.3	2.7	17	4.3	2.9	11	2.1	1.3
24	8.4	10.8	18	7.8	8.8	12	0.1	0.0
25	2.2	1.2	21	0.6	0.3	13	0.5	0.4
26	4.4	4.1	22	0.1	0.9	14	0.0	0.2
28	4.2	3.2	27	1.9	3.1	15	0.4	0.0
29	7.6	7.8	31	0.1	0.0	17	0.2	0.0
30	8.2	5.5	34	0.0	0.2	18	0.0	0.1
31	1.0	1.3	35	8.9	10.5	41	0.0	0.1
32	3.4	4.1	37	1.3	1.3	51	0.0	0.1
33	2.0	2.1	38	2.3	2.7			
34	0.0	0.2	39	1.7	0.8			
36	0.1	0.0	40	2.2	2.3			
38	0.0	0.1	41	1.5	1.3			
68	0.0	0.6	44	15.2	14.2			
69	0.2	0.0	45	1.5	1.7			
			46	0.1	0.0			
			47	0.4	0.1			
			49	3.3	3.5			
			50	1.6	2.1			
			51	5.7	7.3			
			52	0.7	0.5			
			53	1.3	0.4			
			55	0.5	0.6			

*Apéndice I (continuación): Distribución de frecuencias, expresada en porcentajes, del fenotipo HLA en los locus A, B y DR de donantes y receptores.*

<b>A</b>	<b>Donante</b>	<b>Receptor</b>	<b>B</b>	<b>Donante</b>	<b>Receptor</b>	<b>DR</b>	<b>Donante</b>	<b>Receptor</b>
			<b>56</b>	0.2	0.1			
			<b>57</b>	0.7	1.4			
			<b>58</b>	0.2	0.2			
			<b>59</b>	0.0	0.1			
			<b>60</b>	0.7	0.6			
			<b>61</b>	0.2	0.1			
			<b>62</b>	0.9	0.5			
			<b>63</b>	0.1	0.1			
			<b>64</b>	0.1	0.0			
			<b>65</b>	0.5	0.4			
			<b>70</b>	0.0	0.1			

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

### I. REVISION HISTÓRICA

BELZER FO, ASHBY BS, DUNPHY JE: 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 2:536-538, 1967.

BOREL JF, FEURER C, GUBLER HU, et al: Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Action* 6:468-475, 1976.

CALNE RY: The rejection of renal homografts, inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1:417-418, 1960.

CALNE RY, MURRAY JE: Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by *Borroughs-Wellcome* 57-322. *Surg Forum* 12:118, 1961.

CALNE RY, ROLLES K, WHITE DJG, et al: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 2:1033-1036, 1979.

CALNE RY, COLLIER D, LIM S et al: Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 2:227, 1989.

CARREL A. *Lyon Med* 98:859-864, 1902.

COLLINS GM, BRAVO-SHUGARMAN M, TERASAKI PI: Kidney preservation for transportation: Initial perfusion and 30 hours'ice storage. *Lancet* 2:1219-1220, 1969.

COSIMI AB, BURTON RC, COLVIN RB, et al: Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 32:535-539, 1981.

DAUSSET J. *Immunogenetics* 10:1-5, 1980

DECASTELLO A VON. *Wien Klin Wschr* 15:317, 1902.

DEMPSTER WJ, LENNOX B, BOAG JW: Prolongation of survival of skin homotransplant in the rabbit by irradiation of the host. *Br J Exp Pathol* 31:670-679, 1950.

DEMPSTER WJ. Kidney homotransplantation. *Brit J Surg* 40:447-465, 1953.

DUBOST C, OECONOMOS N, NENNA A, et al. Resultats d'une tentative de greffe renale. *Bull Soc Med Hop Paris* 67:1372-1382, 1951.

ELKINTON JR: Moral problems in the use of borrowed organs artificial and transplanted. *Ann Intern Med* 60:309-313, 1964.

GOODWIN WE, MARTIN DC, KAUFMAN JJ, et al. Kidney transplantation in the USA. *Proc 14th Intl Cong Urol, Munich, July 9-14, 1967.*

HAMBURGER J, VAYSSE J, CROSNIER J et al: Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes apres irradiation du receveur. Bon fonctionnement au quatrieme mois. Note preliminaire. *Presse Med* 67:1771-1775, 1959.

HAMBURGER J, VAYSSE J, CROSNIER J, AUVERT J, LALANNE CLM, HOPPER J. *Am J Med* 32:854-871, 1962.

HOPEWELL J, CALNE RY, BESWICK I. Three clinical cases of renal transplantation. *Brit Med J* 1:411-413, 1964.

HUME DM, MERRILL JP, MILLER BF, et al: Experience with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 31:640, 1952.

JABOULAY M: Greffe du reins au pli du coude par soudures arterielles et veineuses. *Lyon Med* 107:575-577, 1906.

KINO T, HATANAKA H, MIYATA S et al: FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomycetes. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot* 40:1256-1265, 1987.

KISSMEYER-NIELSEN F, OLSEN S, PETERSON VP, et al: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with preexisting humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 2:662-665, 1966.

- KÜSS R, TEINTURIER J, MILLIEZ P. Quelques essais de greffe du rein chez l'homme. Mémoires Académie de Chirurgie 77, n° 22-23:755-768, 1951.
- KÜSS R, LEGRAIN M, MATHÉ G et al. Prémices d'une homo-transplantation rénale de soeur à frère non jumeaux. La Presse Médicale 68è année 20:755-760, 1960.
- KÜSS R, LEGRAIN M, MATHÉ G, NEDEY R AND CAMEY M. Homologous human kidney transplantation expérience with six patients. Postgraduate Medical Journal 38:528-532, 1962.
- LAWLER RH, WEST JW, MCNULTY PH et al: Homotransplantation of the kidney in the human. JAMA 144:844-845, 1950.
- MEDAWAR PB: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. J Anat 78:176-199, 1944.
- MERRILL JP, MURRAY JE, HARRISON JH: Successful homotransplantation of human kidney between identical twins. JAMA 160:277-282, 1956.
- MICHON L, HAMBURGER J, OECONOMOS N et al: Une tentative de transplantation renale chez l'homme. Aspects médicaux et biologiques. Presse Med 61:1419-1423, 1953.
- MOLLARET P AND GOULON M. Le coma dépassé. Revue Neurol 101:3-15, 1959.
- MOORE FD: Give and take the development of tissue transplantation, p.14. Saunders, Philadelphia, 1966.
- MURRAY JE, MERRILL JP, DAMMIN GJ et al: Study of transplantation immunity after total body irradiation: Clinical and experimental investigation. Surgery 48:272-284, 1960.
- OPELZ G, SENGAR DPS, MICKEY MR, TERASAKI PI: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. Transplant Proc 5, 253-259, 1973.
- SERVELLE M, SOULIE P, ROUGEULLE J: Greffe d'une rein de supplicie a une malade avec rein unique congenital, atteinte de nephrite chronique hypertensive azatemique. Bull Soc Med Hop Paris 67:99-104, 1951
- SCHWARTZ R, DAMESHECK W: Drug-induced immunological tolerance. Nature 183:1682-1683, 1959



SIMONSEN M, BUEMANN J, GAMMELTOFT A et al. Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. *Acta Pathol Microbiol Scand* 32:1-35 y 36-84, 1953.

STARZL TE, MARCHIORO TL, WADDELL WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 117:385-395, 1963.

STARZL TE. Experience in renal transplantation. Philadelphia, PA, Saunders, 1964, pp 1-383

STARZL TE, MARCHIORO TL, PORTER KA, et al: The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation, and in human renal homotransplantation. *Surg gynecol Obstet* 124:301-318, 1967.

STARZL TE, TODD S, FUNG J, et al: FK-506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 2:1000-1004, 1989.

TERASAKI PI, MARCHIORO TL, STARZL TE. Sero-typing of human lymphocyte antigens: Preliminary trials on long-term kidney homografts survivors, in Russell PS, Winn HJ, Amos DB (eds): *Histocompatibility testing 1965*. Washington DC, National Academy of Science, 1965, pp 83-96.

TERASAKI PI, PORTER KA, MARCHIORO TL, et al: Serotyping for homotransplantation. VII. Selection of Kidney donors for thirty-two recipients. *Ann NY Acad Sci* 129:500-520, 1966.

TING A: The lymphocytotoxic crossmatch test in clinical renal transplantation. *Transplantation* 35:403-407, 1983.

TING A, MORRIS PJ: Matching for B-cell antigens of the HLA-DR (D-related series) in cadaver renal transplantation. *Lancet* i:575-577, 1978.

ULLMANN E: *Wien Klin Wschr* 15:281 y 707, 1902.

ULLMANN E: *Ann Surg* 60:195-219, 1914.

UNGER E. *Berl Klin Wschr* 1:1057-1060, 1909.

UNGER E: Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 47:573-578, 1910.

VORONOV YY: Sobre bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. Siglo Médico 97: 296-298, 1937.

WERTHEIMER P, JOUVET M, DESCOTES J. Presse Med 67:87-88, 1959.

ZUKOSKI CF, LEE HM, HUME DM: The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. Surgical Forum 11:470-472, 1960.

**II. BIBLIOGRAFÍA GENERAL**

BARRY JM, NORMAL DJ Y BENNET WM: Pediatric cadaver kidney transplants into adults. *J Urol* 134:651-653, 1985.

BELITSKY P, MACDONALD AS, LAWEN J et al. Kidney transplantation. The Halifax experience. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1996*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp 231-240.

BELLINGER RR, VAUGHN W, SANFILIPPO F et al: Results of the South-Eastern procurement foundation strategy for transplanting sensitized patients. *Transplant Proc* 19:1964, 1987.

BIA MJ. Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* 47:1470-1480, 1995.

BRADLEY B.A., SELWOOD N.H., KLOUDA P.T., GILKS W.R., GORE S.M., RAY T.R., MORAS D., RIGGULSFORD M. Kidney transplants in the United Kingdom. En En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1986*. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles 1987, pp.:47-51.

BRAUN WE: Laboratory and clinical management of the highly sensitized organ transplant recipient. *Human Immunology* 26:245-260, 1989.

BRENNER BM, MILFORD EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 21:66, 1993.

BRUNNER F.P., BROYER M., BRYNGER H., CHALLAH S., DYKES S.R., FASBINDER W., OULES R., RIZZONI G., SELWOOD N.H., WING A.J. Survival on renal replacement therapy: Data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 2:109-122, 1988.

CANAFAX DM, TORRES A, FRYD DS et al: The effects of delayed function on recipients of cadaveric renal allografts. A study of 158 patients randomized to cyclosporine or ALG-Azathioprine. *Transplantation* 41:177, 1986.

CANDINAS D, SCHLUMPF R, RÖTHLIN MA, BINSWANGER U, LARGIADÈR F. Thirty-two years of renal transplantation in Zurich. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1996*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp 241-247.

CARDELLA CJ, NICHOLSON MJ, FALK JA, HARDING M, COOK GT: Successful cadaver kidney transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet* 2:1240, 1982.

CARDELLA CJ, FALK JA, HALLORAN P, ROBINETTE M, ARBUS G, BEAR R: Renal transplantation in patients with a positive cross-match on non current sera: long-term follow-up. *Transplant proc* 17:626, 1985.

CARPENTER CB, GOGUEN JE, BRADLEY JW, TURKA LA, CHO SI, MILFORD EL. HLA-B, DR matching and cadaver renal allograft survival in New England. *Transplant Proc*, 21:663-664, 1989.

CARRIAZO A, GENTIL MA, ROSADO M et al: Supervivencia del trasplante renal de cadaver. Influencia de las características del paciente y centro de trasplante. Resúmenes de la XXI reunión nacional de la SEN, Playa de Aro, 1989. *Nefrología*, 19 (Supl 1):84, 1989.

CATS S AND GALTON J: Effect of original disease on kidney transplant outcome. En Terasaki PI (Ed): *Clinical kidney transplants 1985*. UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles 1985, p 111.

CECKA JM AND CICCARELLI J: The transfusion effect. En Terasaki PI (Ed): *Clinical kidney transplants 1985*. UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles 1985, p 73.

CECKA JM: ABO groups antigens and kidney transplants. En Terasaki PI (Ed): *Clinical kidney transplants 1985*. UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles 1985, p 179.

CECKA JM, CICCARELLI J, TERASAKI PI: The effect of cyclosporine A in cadaver donor retransplant: a surprising effect of the sex of the donor. *Transplant Proc* 19:1842, 1987.

CECKA JM, CHO YW, TERASAKI PI. Analyses of the UNOS scientific renal transplant registry at three years-early events affecting transplant success. *Transplantation* 53:59-64, 1992.

CECKA JM, GJERTSON D, TERASAKI PI. Do prophylactic anti-lymphocyte globulins (ALG and OKT3) improve renal transplant survival in recipient and donor high risk groups?. *Transplant Proc* 25:548-549, 1993.

CHEIGH JS, HASCHEMEYER RH, WANG JCL, RIGGIO RR, TAPIA L, STENZEL KH, RUBIN AL. Hypertension in kidney transplant recipients-effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 2:341-348, 1989.

- CHO SI et al: The influence of acute tubular necrosis on kidney transplant survival. *Transplant Proc* 17:16, 1985.
- CHO YW, CECKA JM, TERASAKI PI. HLA matching effect: better survival rates and graft quality. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1994*; UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1994, pp 435-449.
- CHO YW, CECKA JM. Organ procurement organization and transplant center effects on cadaver renal transplant outcomes. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1996*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp 427-441.
- CICCIARELLI J: Transplant center and kidney graft survival. En Terasaki PI (Ed): *Clinical kidney transplants 1985*. UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles 1985, p 93.
- CICCIARELLI J. Cyclosporine and trends in kidney transplantation. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1986*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1986, pp 223-230.
- CICCIARELLI J, TERASAKI PI: Arguments against HLA-A, B, DR mismatching in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, 21:659-612, 1989.
- COLLINS GM: The best method for renal preservation: Cold storage. *Transplant Proc* 15:1518, 1985.
- COSIMI AB, et al: Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 32:535, 1981.
- COSIMI AB: The clinical usefulness of antilymphocyte antibodies. *Transplant Proc* 15:583, 1983.
- COSIMI AB: Treatment of rejection: Anti-thymocyte globulin versus monoclonal antibodies. *Transplant Proc* 17:1526, 1986.
- COSIO FG, SEDMACK DD, HENRY ML, AL-HADDAD C, FALKENHAIN ME, ELKHAMMAS EA, DAVIES EA, BAUMGARDNER GL, FERGUSON RM. The high prevalence of severe early posttransplant renal allograft pathology in hepatitis C positive recipients. *Transplantation* 62:1054-1059, 1996.

D'APICE AJF, et al: A prospective randomized trial of low-dose versus high-dose steroids in cadaveric transplantation. *Transplantation* 37:373, 1984.

D'APICE AJF: Non-specific immunosuppression: Azathioprine and steroids. En Morris, PJ (Ed): *Kidney transplantation*, ed 2. Grune & Stratton, London, 1984, p 239.

DARMADY EM: Transplantation and the aging Kidney. *Lancet* 2:1046, 1974.

DESCAMPS B et al: New insights into immunologic selection of human cadaver renal allograft recipients based on immune response capacities. *Transplant proc* 10:497, 1978.

DESCAMPS B, N'GUYEN AT, KREIS H: Tests of immunological competence. New insights into immunological selection of human cadaver renal allograft recipients based on immune response capacity criteria. *Transplant Proc* 10:497, 1978.

DICKERMAN RM, VERGUE-MARINI P, LANGLEY J et al: The results of renal transplantation with cyclosporine in immunologically high risk patients. *Transplant Proc* 19: 1846, 1987.

DIETHELM AG, DEIERHOI MH, HUDSON SL et al. Progress in renal transplantation. A single center study of 3359 patients over 25 years. *Ann Surg* 1995; 221:446-457.

DISNEY A.P.S. Progress in renal transplantation in Australia during 1975 to 1988. En Terasaki PI (Ed) *Clinical Transplant* 1989. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California 1989, pp:165-173.

EDTA registry centre survey 1985. Report from the European Dialysis and Transplantation registry. *Nephrol Dial Transplant* 2:475, 1987.

FALK JA, CARDELLA CJ, HALLORAN PF, BEAR R, ARBUS GS: Graft outcome in the multiple transplant patient with a positive donor cross-match with non-current sera. *Transplant Proc* 19:720, 1987.

FAUCHALD P, LEIVESTAD T, ALBRECHTSEN D, WILLASSEN Y, JACOBSEN A, FLATMARK A: Plasma exchange and immunoabsorption prior to renal transplantation in allosensitized patients. *Transplant Proc* XXII:149-150, 1990.

FEDUSKA NJ, PERKINS HA, MELZER J et al: Observations relating to the incidence of acquired immune deficiency syndrome and other possibly associated conditions in a large population of renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:2161, 1987.

FEDUSKA NJ Jr. Donor factors in renal transplantation. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1993*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1993, pp.: 351-357.

FEHRMAN I, GROTH CG, LUNDGREN G, MAGNUSSON G, MOELLER E: Pretransplant dialysis and blood transfusion correlation with cadaveric kidney graft survival. *Transplant Proc* 11:152, 1979.

FEHRMAN I, RINGDEN O, MOLLER E: Blood transfusions as pretreatment for kidney transplantation: immunization rate on cellular immunoresponse in vitro. *Transplantation*, 35:339-343, 1983.

FRANCO A, GAS JM, GASSO M, PERDIGUERO M, PELLUCH A, OLIVARES J. Factores predisponentes al desarrollo de necrosis tubular aguda severa en el postrasplante inmediato. *Actas Urol Esp* 16:228-232, 1992.

FREI U, MARGREITER R, HARMS A et al: Preoperative graft reperfusion with a calcium antagonist improves initial function: preliminary results of a prospective randomized trial in 110 kidney recipients. *Transplant proc* 19:3539, 1987.

FREI U, SCHINDLER R, WIETERS D, GROUVEN U, BRUNKHORST, KOCH M. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction?. *Nephrol Dial Transplant* 10:1206-1211, 1995.

FRIEDRICH J, ALBRECHT KH, CLAUS M, EIGLER FW. Einfluss von spender und empffangeralter auf die ergebnisse der nierentransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 120:467-471, 1995.

FRISK B, BRYNGER H, SANDBERG L: Two random transfusions before primary renal transplantation. Four year experience from a single center. *Transplant Proc* XIV: 386, 1982.

FRISK B, SMITH L, SANDBERG L, BRYNGER H: Prognostic factors at the time of renal retransplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 20:280, 1983.

FRITSCHÉ C, BRANDES JC, DELANEY SR, GALLAGHER-LEPAK S, MENITOVE JE, RICH L, SCANNELL C, SWANSON P, LEE HH. Hepatitis C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. *Transplantation* 55:1283-1287, 1993.

FRYD DS, SO SKS, KRUIZE L et al: A comparison of three immunosuppressive protocols in patients aged over 50 years. *Transplant Proc* 19:1530, 1987.

FRYD DS, MIGLIORI RJ, ASCHER NL and cols: Can renal transplantation be done safely without prior dialysis therapy?. *Transplant Proc* 19:1557, 1987.

FRYD DS, CANAFAX DM, MATAS AJ et al: Comparison of two Cyclosporine protocols at the University of Minnesota. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1988*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1988, pp.: 79-90.

GALTON J: Racial effect on kidney transplantation. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Kidney Transplants 1985*. UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles 1985, pp.: 153.

GARCÍA-VALDECASAS JC, GONZÁLEZ FJ, GRANDE L et al: Estudio sobre la preservación hepática. Efecto de la adición de la solución UW a la de Eurocollins. *Nefrología XI (Supl 1):102-106*, 1991.

GILKS WR, BRADLEY BA, GORE SM, SELWOOD NH: immunogenetic and clinical factors affecting renal transplantation. *Transplantation* 42:39-45, 1986.

GILKS WR, GORE SM, BRADLEY BA: Analyzing transplant survival data. *Transplantation* 42:46-49, 1986.

GIRAL M, TADDEI C, NGUYEN JM et al. Single-center analysis of 468 first cadaveric kidney allografts with a uniform ATG-CsA sequential therapy. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1996*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp.: 257-264.

GJERTSON DW: Short and long term effects of HLA matching. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1989*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1989, pp.: 353-360.

GJERTSON DW. Center-dependent transplantation factors: an analysis of renal allografts reported to the united network for organ sharing registry. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1993*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1993, pp.: 445-468.



- GJERTSON DW, CECKA JM, TERASAKI PI. The relative effects of FK506 and cyclosporine on short and long term kidney graft survival. *Transplantation*, 60:1384-1388, 1995.
- GJERTSON DW. A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years posttransplantation: 1996 UNOS update. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1996*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp.: 343-360.
- GOFFIN E, PIRSON Y, VAN YPERSELE DE STRIHOUC. Implications of chronic hepatitis B or hepatitis C infection for renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 10 [suppl 6]:88-92, 1995.
- GOLDMAN MH et al: A twenty-year survey of arterial complications of renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 141:758, 1975.
- GRINYO J.M. Inmunosupresión: hacia el 2000. *Nefrología*, 28: 1-9, 1998.
- GUERIN C, POMIER G, FLEURU H, LAVERNE S, LE PETIT JC, BERTHOUC FC. Renal transplantation with positive allocrossmatch (B/T; historical/current) but current T negative. *Transplant Proc*, 23:417-418, 1991.
- GULANIKAR AC, MACDONALD AS, SUNGURTEKIN U, BELITSKY P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 53:323-328, 1992.
- GUTTMANN RD, LINDQUIST RR, OCKNER SA: Renal transplantation in the inbred rat. IX Hematopoietic origin of an immunogenic stimulus of rejection. *Transplantation* 8:472-484, 1969.
- HAKALA TR, et al: Cadaveric renal transplantation with cyclosporin-A and steroids. *Transplant proc* 15:465, 1983.
- HALL BM, TILLER DJ, DUGGIN DG, et al: Post-transplant acute renal failure in cadaver recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int* 28:178, 1985.
- HALLORAN PF, APRILE MA, FAREWELL V, et al. Early function as the principal correlate of graft survival. *Transplantation* 46:223-228, 1988.
- HARDY MA et al: Use of ATG in treatment of steroids resistant rejection. *Transplantation* 29:162, 1980.

- HARMER AW, HASKARD D, KOFFMAN CG, WELSH KI. Novel antibodies associated with unexplained loss of renal allografts. *Transplant Int*, 3:66-69, 1990.
- HENDRICKS GFJ, DE LANGE P, PERSIJN GG, VAN ROOD JJ: Cyclosporine A, hyperimmunized patients, and renal retransplantation. *Transplant Proc* 19:733, 1987.
- HONG JH, SHIRANI K, ARSHAD A, et al: Influence of cadaver donor age on the succes of kidney transplants. *Transplantation* 32:532-534, 1981.
- IGURO T, IWAKI Y AND TERASAKI PI: Donor factors and preservation. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Kidney Transplants 1985*. UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles 1985, p 167.
- JOHNSON RWG, et al: A four-year prospective study of cyclosporone in cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 17:1197, 1985.
- JOYSEY VC, et al: Kidney graft survival and matching for HL-A and ABO antigens. *Nature* 246:163, 1973.
- KAHAN BD, MICKEY R, FLECHNER SM: Multivariate analysis of risk factors impacting on immediate and eventual cadaver allograft survival in cyclosporine treated recipients. *Transplantation* 43:65, 1987.
- KAHAN BD, MICKEY R, FLECHER SM, et al: Risk factors for cadaveric donor allograft survival in cyclosporine-prednisone-treated recipients. *Transplant Proc* 19:1835, 1987.
- KATZ DV, et al: The immune response and HLA. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Kidney Transplants 1985*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1985, p 205.
- KEOWN PA: The highly sensitized patient: etiology, impact and management. *Transplant Proc* 19:74, 1987.
- KISSMEYER-NIELSEN F., OLSEN S., PETERSEN V.P., FJELDBORG O. Hyperacute rejection of renal allograft associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet*, 1:662, 1966.
- KRAKAUER H, SPEES EK VAUGHN WK et al: Assessment of prognostic factors and projection of outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 36:372-378, 1983.

KRAKAUER H, GRAUMAN JS, MACMULLAN MR, CREDE OC: The recent US experience in the treatment of end stage renal disease by dialysis and transplantation. *N Engl J Med* 308:1558, 1983.

KYRIAKIDES GK et al: Pretransplant bilateral nephrectomy in renal transplantation. *Transplant Proc* 17:144, 1985.

LINDHOLM A, OHLMAN S, ALBRECHTSEN D, TUFVESON G, PERSSON H, PERSSON NH. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 56:307-315, 1993.

LINDSTROM BL et al: Surgical complications in 500 kidney transplantations. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 14: 353, 1977.

LEE PC, TERASAKI PI: Effect of age on kidney transplant. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Kidney Transplants*. UCLA Tissue typing Laboratory, Los Angeles, 1985, p 123.

LOUGHLIN KR, TILNEY NL AND RICHIE JP: Urologic complications in 718 renal transplant patients. *Surgery* 95:297, 1984.

LUNDGREN G, GRATH CG, ALBRECHTSEN D, et al: HLA-matching and pretransplant blood transfusions in cadaveric renal transplantation. A changing picture with Cyclosporine. *Lancet* II:66, 1986.

LUNDGREN G, GROTH CG, ALBRECHTSEN D, BRYNGER H, FLATMARK A, FRODIN L, GABEL H, HUSBERG B, KLINTMALM G, MAURER W. HLA matching in cyclosporine treated renal transplant recipients. A prospective swedish-norwegian multicenter study. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplant 1986*. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California 1987, pp.: 79-85.

MACLEOD AM, et al: Possible mechanism of action of transfusion effect in renal transplantation. *Lancet* 2:486, 1982.

MATAS AJ, SIMMONS RL, BUSELMEIER NJ, NAJJARIAN JS, KJELLSTRAND CM: Lethal complications of bilateral nephrectomy and splenectomy in hemodialyzed patients. *Am J Surg* 129: 616, 1975.

- MATAS A.J., TELLIS V.A., QUINN T.A., GLICKLICH D., SOBERMAN R., VEITH F.J. Successful transplantation of highly sensitized patients without regard to HLA matching. *Transplantation*, 45:338-342, 1988.
- MATESANZ R: Controversias en Nefrología. *Nefrología* 8:9-10, 1988.
- MATESANZ R, MIRANDA B. Evolution of the characteristics of transplant donors in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 10 [Suppl 6]:100-104, 1995.
- MERION RM, TWORK AM, ROSENBERG L, et al. Obesity and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 172:367-376, 1991.
- MICKEY MR et al: Transfusion and selection in cadaveric donor kidney grafts. *Transplant Proc* 15:965, 1983.
- MICKEY MR: Multivariate analysis of one-year graft survival. En Terasaki PI (Ed): *Clinical kidney transplants 1985*. UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles 1985, pp.: 27-44.
- MICKEY MR: Center effect. En Terasaki PI (ed): *Clinical Transplants 1986*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1986, pp.: 165-173.
- MITTAL VK AND TOLEDO-PEREYRA LH: Cadaver Transplantation results. En Toledo-Pereyra LH (Ed): *Kidney Transplantation*. FA Davis Company 1988, p 252.
- MONACO AP: Antilymphocyte globulin: A clinical transplantation opportunity. *Am J Kidney Dis* 2:67, 1982.
- MONACO AP: Comment: A transplant surgeon's views on social factors in organ transplantation. *Transplant Proc* 21:3403-06, 1989.
- MORALES JM. Hepatitis C and renal transplantation: outcome of patients. *Nephrol Dial Transplant* 10 [suppl 6]:125-128, 1995.
- MORAN M, et al: Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E<sub>1</sub> analogue misoprostol in renal transplant recipients treated with cyclosporine and prednisone. *N Engl J Med* 322:1183-8, 1990.

- MORLING N, et al: Kidney transplantation and donor age. *Tissue antigens* 6:163, 1975.
- MORRIS PJ et al: Low dose oral prednisolone in renal transplantation. *Lancet* 1:525, 1982.
- MOZES MF et al: Comparison of cold storage and machine perfusion in the preservation of cadaver kidneys. A prospective randomized study. *Transplant proc* 17:1474, 1985.
- OKIYE SE: Primary renal transplantation in patients 50 years of age or older. *Transplant proc* 15:1046,1983.
- OM A, BAGUERO A, RAJA R, KIM P, BANNETT AD: The prognostic significance of the presence of monocytes in glomeruli of renal transplant allografts. *Transplant Proc* 19: 1622, 1987.
- OPELZ G, TERASAKI PI: Influence of sex on histocompatibility matching in renal transplantation. *Lancet* 2:419, 1977.
- OPELZ G, MICKEY MR, TERASAKI PI: Influence of race on kidney transplant survival. *Transplant Proc* 9:137, 1977.
- OPELZ G, TERASAKI PI: Absence of immunization effect in human kidney retransplantation. *N Engl J Med* 299:369, 1978.
- OPELZ G, TERASAKI P, GRAVER B, COHN M, CHUNG G: Blood transfusions and transplantation. *Transplant Proc* XI:1889, 1979.
- OPELZ G, GRAVER B, MICKEY MR, TERASAKI PI: Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 32:177, 1981.
- OPELZ G, MICKEY MR, TERASAKI PI: Blood Transfusions and kidney transplants. Remaining controversies. *Transplant proc* XIII: 136, 1981.
- OPELZ G, TERASAKI PI. International study of histocompatibility in renal transplantation. *Transplantation*, 33:87-95, 1983.
- OPELZ G: Effect of HLA matching, blood transfusions and presensitization in cyclosporine-treated kidney transplants recipients. *Transplant Proc* 17:2179, 1985.

- OPELZ G: Improved kidney graft survival in non-transfused recipients. *Transplant proc* XIX:149, 1987.
- OPELZ G: The role of HLA matching and blood transfusions in the cyclosporine Era. *Transplant Proc* 21:609-612, 1989.
- OPELZ G: Relevance of "remote positive" crossmatches and positive B-cell crossmatches in renal transplantation. *Transplant Proc*, 22:1878-1880, 1990.
- OPELZ G, VANRENTERGHEM Y, KIRSTE G et al: Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 63:964-967, 1997.
- ORTHO MULTICENTER TRANSPLANT STUDY GROUP: A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 313:337, 1985.
- ORTUÑO J, PELÁEZ E, TERUEL JL, et al: ¿Están justificadas las transfusiones pretrasplante en la era ciclosporina?. *Nefrología* 8 (Supl 1):68-71, 1988.
- OST L, et al: Cadaveric renal transplantation in patients 60 years of age and above. *Transplantation* 30:339, 1980.
- PALLARDÓ PL, ORERO E, SÁNCHEZ J, et al: Influencia de la edad del donante sobre la función del injerto y la supervivencia del trasplante renal. *Nefrología* 11 (Supl 1):127-132, 1991.
- PARSONS FM et al: Statistical review. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 12:3, 1975.
- PÉREZ CALDERÓN R, DEL CASTILLO D, ESPINOSA M et al: Pronóstico y evolución del trasplante renal en los pacientes hiperinmunizados. *Nefrología* 11:349-354, 1991.
- PERSIJN GG, COHEN B, LANDSBERGEN Q, VAN ROOD JJ: Retrospective and prospective studies on the effect of blood transfusions in renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation*, 28:396, 1979.
- PERSIJN G.G., COHEN B. Eurotransplant. Part I. Organizational aspects. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplant* 1986. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1987, pp.:35-45.

PERSIJN GG, D'AMARO J, DE LANGE P, et al: The effects of mismatching and sharing of HLA-A, B and DR antigens on kidney graft survival in Eurotransplant 1982 to 1988. En Terasaki PI (Ed): Clinical Transplants 1988. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1988, pp.: 237-248.

PERSIJN GG, D'AMARO J, DE LANGE P, SCHREUDER GMT Y VAN ROOD JJ: Modulation of the HLA-A,-B, -DR matching effect by cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 21:656-658, 1989.

PLOEG RJ, VISSER MJT, STIJNEN TH, PERSIJN G, VAN SCHILFGAARDE R: Impact of donor age and quality of donor kidneys on graft survival. *Transplant Proc* 19:1532, 1987.

RAO KV, UMAN AJ: Relative influence of risk variables associated with graft survival in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 17:2269-72, 1985.

RAO KV, KASISKE BL, ODLUND MK, NEY AL, ANDERSEN RC: Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 49:91-95, 1990.

REMENTERÍA MC, MORENO ME, KREISLER JM: Supervivencia del trasplante renal a largo plazo: variables relevantes. *Nefrología* 11 (Supl 1):139-149, 1991.

RIVOLTA E, DE VECCHI A, TARANTINO A, CASTELNOVO C, BERARDINELLI L, PONTICELLI C: Prognostic significance of hepatitis B surface antigenemia in cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:2153, 1987.

ROBERTSON JA: Patient selection for organ transplantation: age, incarceration, family support and other social factors. *Transplant Proc* 21: 3397-3402, 1989.

RODRÍGUEZ ALGARRA G, PEREIRA P, GENTIL MA, ROCHA JL, GIL L, GARCÍA-SIERRA F, MATEOS J. Mortalidad en pacientes de trasplante renal (Abstr) XIX Reunión de la Sociedad Sur de Nefrología. Sevilla, 1991.

ROTH D, ZUCKER K, CIROCCO R ET AL. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 45:238-244, 1994.

SALMELA K, et al: The association of HLA-DR antigens with acute steroid-resistant rejection and poor kidney graft survival. *Transplantation* 51: 768-771, 1991.

- SALVATIERRA OS, BELZER FO: Pediatric cadaver kidneys. Their use in renal transplantation. *Ann Surg* 110:181-183, 1975.
- SANFILIPPO F, VAUGHN WK, SPEES EK: The association of pretransplant native nephrectomy with decreased renal allograft rejection. *Transplantation* 37:256, 1984.
- SANFILIPPO F, VAUGHN WK, LE FOR WM, SPEES EK: Multivariate analysis of risk factors in cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation* 42:28-31, 1985.
- SANFILIPPO F ET AL: The effects of delayed graft function on renal transplantation. *Transplant Proc* 17:13, 1985.
- SANFILIPPO F, VAUGHN WK, LE FOR WM, SPEES EK: The relative influence of variables associated with cadaver renal transplant outcome. *Transplant Proc* 17:2256-2258, 1985.
- SANFILIPPO F, VAUGHN WK, LE FOR WM: HLA matching for cadaver renal transplantation in S.E.O.P.F.: the impact of cyclosporine. En Teraki PI (Ed): *Clinical Transplant 1986*. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1987, pp.:109-120.
- SANFILIPPO F, GOEKEN N, NIBLACK G, SCORNICK J, VAUGHN WK: The impact or HLA-A,B match of primary renal allografts subsequents to transplant failure. *Transplant Proc* 19:669, 1987.
- SCHNEIDER A, TOLEDO-PEREYRA LH, ZEICHNER W, ALLABEN R Y WHITTEN J: Effect of dopamine and pitressin on kidney procured and harvested for transplantation. *Transplantation* 36, 1:110-111, 1982.
- SCHROEDER TJ et al: The efficacy of OKT3 in vascular rejection. *Transplantation* 51:312-315, 1991.
- SCOTT D, MIJCH A, LUCAS CR, MARSHALL V, THOMSON N, ATKINS R: Hepatitis B and renal transplantation. *Transplant Proc* 19: 2159, 1987.
- SHAFFER D, PEARL RH, JENKINS RL et al: HTLV-III/LAV infection in kidney and liver transplantation. *Transplant Proc* 19:2176, 1987.
- SHIELD CF et al: Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection. *Transplantation* 28:461, 1979.



SIRCHIA G, MERCURIALI F, SCALAMOGNA M ET AL: Factors influencing the cadaver kidney transplant program of North Italy. *Transplant Proc* 17:2259-2264, 1985.

SIRCHIA G, MERCURIALI F., SCALAMOGNA M., PIZZI C., POLI F. The cadaver kidney transplant program of North Italy before and after cyclosporine. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplant 1986*. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1987, pp.:69-77.

SMITH AI, VAN BUREN SCT, LEWIS RM, KERMAN RH, KAHAN BD: Short term and long-term function of cadaveric kidneys from pediatrics donors in recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 45: 360-367, 1988.

SMITS JMA, DE MEESTER J, PERSIJN GG, CLAAS FHJ, VANRENTERGHEM Y. Long-term results of solid organ transplantation. Report from the Eurotrasplant International Foundation. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants 1996*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp 109-127.

SOLHEIM BG, et al: Donor age and cumulative kidney graft survival. *Tissue antigens* 7:251, 1976.

SOMMER BG et al: Renal transplantation in patients over 50 years of age. *Transplant Proc* 8:33, 1981.

SOULILLOU JP, BARON D, ROUXEL A, GUENEL J: Steroid-cyclophosphamide pretreatment of kidney allograft donors. A control study. *Nephron* 24:193-197, 1979.

SOULILLOU JP, et al: Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 322:1175-82, 1990.

SPEES EK, VAUGHN WK, WILLIAM GM: Effects of blood transfusions on cadaver renal transplantation. *Transplantation*,30:455, 1980.

SPEES EK, KRAKAUER H, HODGES JF, MILAM R: The current experience with cyclosporine in the United States: Cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 17:2660-2662, 1985.

SPITAL A: The shortage of organs for transplantation. Where do we go from here?. *N Engl J Med* 325:1243-1246, 1991.

STARZL TE et al: The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 124:310, 1967.

STARZL TE et al: The use of Cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 151:17, 1980.

STREEN SB, et al: Antilymphoblast globulin for treatment of acute renal allograft rejection. *Transplant Proc* 15:590, 1983.

STERIOFF S, ZINCKE H, WALTZER WC, MOORE SB, FROHNERT PP, OXFORD KP: Factors influencing outcome of kidney allografts from pretreated cadaveric donors. *Arch Surg*, 116:73-77, 1981.

SUMRANI N, CACCIARELLI TV, GEORGI B, DASKALAKIS P, MILES AM, GLODBERG K et al: Contribution of acute rejection to renal allograft loss from chronic rejection. *Transplant Proc* 25:2259-2260, 1993.

TALSETH T, WESTRE B, BONDEVIK H, ALBRECHTSEN D: Prognostic information in biopsies of transplanted kidney with insatisfactory response to antirejection therapy. *Transplant Proc* 19:1623, 1987.

TAUBE D: Immunoabsorption in the sensitized transplant recipient. *Kidney Int* 38:350-358, 1990.

TAYLOR CJ, CHAPMAN JR, TING A, MORRIS PJ: Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. *Transplantation*, 48:953-958, 1989.

TERASAKI PI, KREISLER M, MICKEY RM: Presensitization and kidney transplant failures. *Postgrad Med J* 47:89, 1971.

TERASAKI PI: The beneficial effect on kidney graft survival attributed to clonal deletion. *Transplantation* 37:119, 1984.

TERASAKI PI, HIMAYA NS, CECKA JM, et al: Overview. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplant* 1986. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles, California, 1987, pp.:367-392.

TERASAKI PI, YUGE J, CECKA JM, GJERTSON DW, TAKEMOTO S, CHO Y. Thirty-year trends in clinical kidney transplantation. En Terasaki PI (Ed): *Clinical Transplants* 1993. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1993, p.: 553.

TERASAKI PI, CECKA JM, GJERTSON DW, TAKEMOTO S, CHO YW, YUGE J. Risk rate and long-term kidney transplant survival. En Terasaki PI (Ed): Clinical Transplants 1996. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp 443-458.

TESI RJ, ELKHAMMAS EA, DAVIES EA, HENRY ML, FERGUSON RM. Renal transplantation in older people. *Lancet* 343:461-464, 1994.

THE CANADIAN MULTICENTRE TRANSPLANT STUDY GROUP: A randomized trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Analysis of three years. *N Engl J Med* 314:1219, 1986.

THIBAUDIN D, ALAMARTINE E, DE FILIPPIS JP, DIAB N, LAURENT B, BERTHOUX F. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 13:711-715, 1998.

THISTLEWAITE R, et al: Evolving use of OKT3 monoclonal antibody for treatment of renal allograft rejection. *Transplantation* 38:695, 1984.

TIWARI J, MICKEY MR. Univariate and multivariate analyses of cadaver kidney graft survival data. En Terasaki PI (Ed): Clinical Transplants 1986. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1986, pp.: 231-248.

TIWARI JL: Blood transfusions and kidney graft survival: a review. En Terasaki PI (Ed): Clinical Transplants 1986 UCLA tissue typing laboratorie, Los Angeles 1986, pp.: 341-344.

TIWARI J, TERASAKI PI, MICKEY MR: Factors influencing kidney graft survival in the cyclosporine era: A multivariate analysis. *Transplant Proc* 19:1839, 1987.

TROPPMANN C, GILLINGHAM KJ, BENEDETTI E, et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 58:962-968, 1995.

TROPPMANN C, GILLINGHAM KJ, GRUESSNER RW, et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation* 61:1331-1337, 1996.

UNOS DIRECTORY: Bylaws United Network for organ sharing, May 31, 1988.

- VALDERRÁBANO F, ANAYA F, PÉREZ GARCÍA R, JOFRE R, TORRABADELLA P: Delayed type hypersensitivity as a predictive factor for the outcome of renal transplantation. *Transplant Proc* 17:2789, 1985.
- VAN DER VLIET JA et al: Result of renal transplantation using grafts from cadaveric donors over 50 years of age. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)*64:132, 1981.
- VANDERLINDEN CJ, BUURMAN WA, VEGT PA, GREEP JM, JEEKEL J: Effect of blood transfusions on canine renal allograft survival. *Transplantation* 30:400, 1982.
- VAN ES AA, MANGUETT RL, VAN ROOD SJ: Blood transfusions induce prolonged kidney allograft survival in Rhesus monkey. *Lancet* 1:506, 1977.
- VANRENTERGHEM YFCH. Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 10 [suppl 1]: 29-31, 1995.
- VAN ROOD JJ: Pretransplant blood transfusions. Sure but how and why?. *Transplant Proc* 15:915-916, 1983.
- VEREERSTRAETEN P, MAGREZ P, KINNAERT P, et al: Comparison between actuarial and multivariate methods for analysis of kidney graft prognosis. *Transplant Proc* 17:2279-2282, 1985.
- VEREERSTRAETEN P, ABRAMOWICZ D, DE PAUW L, KINNAERT P. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival on rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation* 63:1739-1743, 1997.
- VIANELLO A, MASTROSIMONE S, CALCONI G, DA PORTO A, PALMINTERI G, D'ANNIBALE A, CALDATO C, MARESCA MC. Influence of donor age on cadaver kidney graft function and survival: univariate and multivariate analyses. *Nephron* 65:541-548, 1993.
- VILLECHENOUS E, NÚÑEZ A: Trasplante renal en Andalucía: Informe 1984. Ed. Junta de Andalucía, Sevilla, 1985.
- WHELCHER JD, DIETHELM AG, PHILLIPS MG, RYDER WR, Y SCHEIN LG: The effect of high dose dopamine in cadaver donor management on delayed graft function and graft survival following renal transplantation. *Transplant Proc* 18, 3:523-527, 1986.

WHELCHER JD, HYMES LC, HOCHGELERENT EL et al. Evolving strategies in immunosuppressive therapy: The Emory experience. En Terasaki PI (Ed): Clinical Transplants 1996. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996, pp.: 249-255.

WENGERTER K, MATAS AJ, TELLIS VA, QUINN T, SOBERMAN R Y VEITH K: Transplantation of pediatric donor kidney to adult recipients: Is there a critical donor age?. Ann Surg 204:172-175, 1986.

ZANTVOORT FA, D'AMARO J, PERSIJN GG, COHEN B, SCHREUDER GM, VAN ROOD JJ, THOROGOOD J. The impact of HLA-A matching on long-term survival of renal allografts. Transplantation 61:841-844, 1996.

ZEICHNER WD et al: Lack of correlation between cadaver kidney transplant survival and the number of pretransplant transfusions. Transplantation 35:500, 1983.

JOSE LUIS ROCHA CASTILLA  
Factores pronósticos en el Trasplante renal

Subsistema curricular

3

Febrero

Alfonso Palma



Alfonso Palma

19

Vitoria

