

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

APLICACIÓN DE LAS REDES NEURONALES
ARTIFICIALES A LA PREDICCIÓN DEL RESULTADO A
CORTO, MEDIO Y LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE
RENAL PEDIÁTRICO

AGUSTÍN SERRANO DURBÁ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2004

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 27 de Setembre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Jesús Romero Maroto
- D. Francisco Boronat Tormos
- D. Óscar Pastor López
- D. Enrique Jaureguizar Moreneo
- D. Antonio J. Serrano López

Va ser dirigida per:

D. M. Gil Salom

D^a. Magdalena Bedito

D. J. Simón González

©Copyright: Servei de Publicacions
Agustín Serrano Durbá

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6091-5

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

VNIVERSITAT D VALÈNCIA

Facultad de Medicina.
Departamento de Cirugía.



“APLICACIÓN DE LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES
A LA PREDICCIÓN DEL RESULTADO A CORTO, MEDIO Y
LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO.”

Memoria que, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía,
presenta:

AGUSTÍN SERRANO DURBÁ.

Valencia, 9 de abril de 2004.

Departamento de Cirugía.
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA.

Los que suscriben, **Manuel Gil Salom**, profesor titular de Urología del Departamento de Cirugía, de la Facultad de Medicina de Valencia y Facultativo Especialista de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valencia; **José Simón González**, Jefe de la Unidad de Nefrología Infantil del Hospital Universitario la Fe de Valencia y **José Rafael Magdalena Benedito**, Profesor del Departamento de Electrónica de la Escuela Técnica Superior de Ingenierías de Valencia,

CERTIFICAN:

que la Memoria para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía, realizada por **Agustín Serrano Durbá** y cuyo título es:

“Aplicación de las redes neuronales artificiales a la predicción del resultado a corto, medio y largo plazo del trasplante renal pediátrico”

ha sido realizada bajo su dirección y reúne todos los requisitos para su juicio y calificación.

Lo que suscriben en Valencia, a 2 de mayo de 2004.

Fdo.: M. Gil Salom

Fdo.: J. Simón González

Fdo.: J. R. Magdalena Benedito

Agradecimientos.

Han sido muchísimas las personas que de una u otra forma han contribuido en este trabajo y por tanto, no sería justo presentarlo sin reconocer previamente su labor, pues a ellos debo todo lo positivo que en esta tesis se pueda encontrar.

Ante todo, Rafa Magdalena, promotor de la tesis, principal colaborador y director de la misma, y cuya AMISTAD ni las redes neuronales pueden abarcar.

Igualmente a Antonio Serrano, el neurocirujano de las Redes Neuronales, que con sus conocimientos, su trabajo y su paciencia ha participado intensamente en la parte neuronal. Por igual motivo y proporción a Vicent Modesto, imprescindible en el desarrollo de la Regresión Logística e inmejorable y paciente compañero. Junto a ellos, a cada uno de los miembros de GPDS del Departamento de Electrónica de la Universitat de Valencia.

Deseo además, expresar mi gratitud a la Doctora Isabel Zamora, que ha colaborado en la corrección, ha aportado muchísimas ideas y ha sido además, alma infatigable del Programa de Trasplante y su base de datos desde sus orígenes.

Agradezco a todos los miembros de los Servicios de Nefrología (Octavio Berbel, Santiago Mendizábal y Maria José Sanahuja) y de Urología Infantil (Carlos Domínguez, Paco Estornell y Mario Martínez Verduch) de la Fe y especialmente a sus respectivos Jefes, los Doctores José Simón y Fernando García Ibarra, por ser parte fundamental e indispensable en el Programa de Trasplante Renal Infantil que ahora cumple sus primeros 25 años. Todos ellos, además de ser insuperables profesionales de los cuales me he formado y formo, son sobre todo AMIGOS.

Al personal de enfermería del Hospital Infantil la Fe, pues no por ostentar menos protagonismo dejan de ser importantes en la evolución de nuestros pacientes y en el resultado de nuestro trabajo.

A todos los pacientes, que sufridamente y sin saberlo han sido objeto de esta tesis, pues nuestro conocimiento, al igual que el de las Redes, se basa en la experiencia adquirida con cada uno de ellos y de la cual nos beneficiamos tanto los profesionales como los pacientes que les siguen.

A todos los que me han formado y educado desde mi infancia y especialmente a mis Padres y a mis Hermanas.

A Amaya, la persona que más merece.

Por todos ellos, doy infinitas gracias a Dios, a quien en definitiva debo esta tesis y todo lo que soy.

*A mis hijos, por el Amor y la Gracia
que mediante ellos se nos regala.*

INDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS.....	11
3. ANTECEDENTES.....	15
3.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA MÉDICO.....	15
3.2. ANÁLISIS TRADICIONAL DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN EL TRASPLANTE RENAL.....	18
3.2.1. FACTORES PRE-TRASPLANTE RELACIONADOS.....	19
3.2.1.1. La experiencia del centro trasplantador.....	20
3.2.1.2. El efecto de las transfusiones pre-trasplante.....	23
3.2.1.3. Histocompatibilidad.....	26
3.2.1.3.1. Sistema DR.....	27
3.2.1.3.2. Loci A y B del sistema HLA.....	28
3.2.1.3.3. El sistema genético ABO.....	30
3.2.1.3.4. El sistema Lewis.....	30
3.2.1.3.5. Antígeno específicos del endotelio.....	31
3.2.1.3.6. La respuesta inmune.....	31
3.2.1.3.7. Cuantificación del efecto de distintos factores en centros con buenos resultados y en centros con malos resultados.....	33
3.2.1.4. Factores independientes de la histocompatibilidad.....	35
3.2.1.4.1. Enfermedad de origen.....	35
3.2.1.4.2. Grupo étnico y nivel sociocultural.....	37
3.2.1.4.3. Edad del receptor.....	38
3.2.1.4.4. Edad del donante.....	40
3.2.1.4.5. Sexo.....	45
3.2.1.4.6. Tipo de donante.....	45
3.2.1.4.7. Tiempo de isquemia fría del órgano.....	48
3.2.1.4.8. Número de trasplante para el receptor.....	50
3.2.1.4.9. Diálisis pre-trasplante.....	52
3.2.1.4.10. Episodios de rechazo agudo.....	54
3.2.1.4.11. El problema de la inmunosupresión en el trasplante renal.....	56
3.2.1.4.12. Otros factores.....	58
3.2.2. MÉTODOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DE LOS FACTORES.....	58

3.3.	SISTEMAS DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA.....	59
3.3.1.	LA NATURALEZA DE LA DECISIÓN CLÍNICA.....	60
3.3.2.	FUNCIONES DE UN SISTEMA DE AYUDA A LA DECISIÓN.....	62
3.3.2.1.	Gestión de la información.....	62
3.3.2.2.	Supervisión de las actuaciones clínicas.....	62
3.3.2.3.	Sugerencias en la actuación.....	63
3.3.3.	ÁREAS DE APLICACIÓN.....	64
3.3.4.	APLICACIÓN DE LOS SISTEMAS DE DECISIÓN AL TRASPLANTE RENAL.....	64
3.3.5.	MÉTODOS INFORMÁTICOS DE SOPORTE A LA DECISIÓN.....	65
3.3.5.1.	Métodos basados en conocimiento.....	65
3.3.5.2.	Métodos basados en ejemplos.....	65
3.3.6.	INCERTIDUMBRE Y PROBABILIDAD.....	65
3.3.7.	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	66
3.3.7.1.	Caracterización de las pruebas diagnósticas.....	67
3.3.7.2.	Rendimiento de la prueba.....	69
3.3.7.3.	Estrategias de decisión.....	71
3.3.7.4.	Validez de una prueba diagnóstica.....	72
3.4.	REDES NEURONALES.....	73
3.4.1.	INTRODUCCIÓN A LAS REDES NEURONALES.....	74
3.4.2.	DEFINICIÓN.....	78
3.4.3.	REDES NEURONALES EN CIENCIAS DE LA SALUD.....	79
3.4.3.1.	Potencial de las redes en la medicina.....	79
3.4.3.2.	Aplicaciones en la medicina clínica.....	82
3.4.3.3.	Ayuda al diagnóstico clínico.....	83
3.4.3.4.	Modelización y predicción.....	84
3.4.3.5.	Análisis de laboratorio.....	85
3.4.3.6.	Análisis de imágenes médicas.....	86
3.4.3.7.	Monitorización y Cuidados Intensivos.....	88
3.4.3.8.	Perspectiva de las redes neuronales en ciencias de la salud.....	89

3.4.4.	ESTRUCTURA DE UNA RED NEURONAL ARTIFICIAL.....	90
3.4.4.1.	Neurona.....	90
3.4.4.2.	Arquitectura de redes neuronales.....	95
3.4.5.	CARACTERÍSTICAS.....	98
3.4.6.	APRENDIZAJE.....	100
3.4.6.1.	Aprendizaje Supervisado.....	101
3.4.6.2.	Aprendizaje no supervisado.....	103
3.4.7.	ELECCIÓN DE LA RED MÁS ADECUADA.....	106
4.	PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.....	111
4.1.	DISEÑO.....	111
4.2.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES.....	111
4.3.	TÉCNICA DE TRASPLANTE RENAL INFANTIL.....	112
4.4.	METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN DE DATOS.....	112
4.5.	SELECCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	114
4.5.1.	VARIABLES SELECCIONADAS.....	115
4.6.	ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	119
4.6.1.	REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	119
4.6.1.1.	Software empleado.....	119
4.6.1.2.	Diseño del modelo logístico.....	119
4.6.1.3.	Validación del modelo logístico	121
4.6.2.	RED NEURONAL.....	122
4.6.2.1.	Software empleado.....	122
4.6.2.2.	Diseño del modelo neuronal.....	123
4.6.2.3.	Validación del modelo neuronal	124
4.6.3.	COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	125
4.6.4.	IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO DEL TRASPLANTE.....	127
4.6.5.	EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS.....	127
4.7.	SOPORTE INFORMÁTICO DE AYUDA A LA DECISIÓN.....	128

5. RESULTADOS.....	131
5.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE RENAL INFANTIL.....	131
5.1.1. FACTORES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR.....	131
5.1.2. FACTORES DEPENDIENTES DEL DONANTE.....	135
5.1.3. FACTORES DEPENDIENTES DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR.....	139
5.2. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.....	141
5.3. MODELOS PREDICTIVOS AL MES POST-TRASPLANTE.....	143
5.3.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	143
5.3.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.....	148
5.3.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	151
5.3.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO AL MES DEL TRASPLANTE.....	154
5.4. MODELOS PREDICTIVOS A LOS 6 MESES POST-TRASPLANTE.....	155
5.4.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	155
5.4.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.....	160
5.4.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	162
5.4.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 6 MESES DEL TRASPLANTE.....	165

5.5.	MODELOS PREDICTIVOS A LOS 12 MESES POST-TRASPLANTE.....	166
5.5.1.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	166
5.5.2.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.....	171
5.5.3.	COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	173
5.5.4.	IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 12 MESES DEL TRASPLANTE.....	176
5.6.	MODELOS PREDICTIVOS A LOS 18 MESES POST-TRASPLANTE.....	177
5.6.1.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	177
5.6.2.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.....	182
5.6.3.	COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	184
5.6.4.	IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 18 MESES DEL TRASPLANTE.....	187
5.7.	MODELOS PREDICTIVOS A LOS 24 MESES POST-TRASPLANTE.....	188
5.7.1.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	188
5.7.2.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.....	193
5.7.3.	COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	195
5.7.4.	IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 24 MESES DEL TRASPLANTE.....	198

5.8.	MODELOS PREDICTIVOS A LOS 60 MESES POST-TRASPLANTE.....	199
5.8.1.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	199
5.8.2.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.....	204
5.8.3.	COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	206
5.8.4.	IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 60 MESES DEL TRASPLANTE.....	209
5.9.	MODELOS PREDICTIVOS A LOS 120 MESES POST-TRASPLANTE.....	210
5.9.1.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	210
5.9.2.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.....	215
5.9.3.	COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.....	217
5.9.4.	IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 120 MESES DEL TRASPLANTE.....	220
5.10.	EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS.....	222
5.10.1.	EVOLUCIÓN DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA Y LAS REDES NEURONALES.....	222
5.10.2.	EVOLUCIÓN DE LA IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES.....	224
5.11.	APLICACIÓN INFORMÁTICA DE AYUDA A LA DECISION EN LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL INFANTIL.....	225
6.	DISCUSIÓN.....	231

7. CONCLUSIONES.....	257
8. ANEXOS.....	261
8.1. ANEXO I. Abreviaturas.	263
8.2. ANEXO II. Protocolo de trasplante renal Infantil. Hospital Infantil La Fe.....	267
8.3. ANEXO III. Base de datos.	307
9. BIBLIOGRAFÍA.....	317

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El actual proceso de internacionalización de la economía está impulsando a los gobiernos de muchos países europeos a incrementar la eficacia de los servicios que prestan a sus ciudadanos. Esta circunstancia está forzando a las administraciones sanitarias a invertir crecientes recursos en evaluar la calidad de la asistencia que ofrecen[1]. Sin duda, la consecuencia más inmediata de estos hechos, y que más incertidumbre genera, es la creciente obligación de los profesionales sanitarios de documentar y evaluar los servicios que proporcionan.

En el ámbito del trasplante renal (TR) dicha circunstancia no es ajena. Más aún, a esta necesidad se le suma la de optimizar los recursos, lo que en términos de trasplante significa la búsqueda de la adecuación idónea entre injerto y receptor. Este hecho, que es de gran relevancia para el paciente adulto, lo es aún más en el TR infantil (TRI) como consecuencia de diversos factores[2-5]:

- a) el tratarse la insuficiencia renal terminal (IRT) de una enfermedad irreversible, de graves consecuencias para el paciente pediátrico, para sus familiares y para el sistema sanitario[6].
- b) el no disponer de otra alternativa terapéutica posible, pues la diálisis en cualquiera de sus modalidades es solo un método de mantenimiento y todavía menos válido para el niño que para el adulto. El TR es superior a la diálisis en términos económicos, de mortalidad y de calidad de vida[6-10].
- c) la duración limitada del injerto renal (supervivencia del injerto a los 12 meses: 80-90%; a los 5 años: 60-70%; y a los 7 años de 58%[11, 12]), lo que supone que el paciente que recibe un injerto renal en edad pediátrica, muy probablemente tendrá que ser trasplantado una o varias veces con posterioridad a lo largo de su vida.

En este sentido, los servicios de Nefrología y Urología Pediátrica del Hospital Universitario Infantil la Fe de Valencia pusieron en marcha el Programa de Trasplante Renal Infantil en abril de 1979[13], contando en la actualidad con la experiencia más extensa del Estado en este tratamiento[14].

En el afán de identificar los factores involucrados en la adecuación injerto/receptor y lograr así una mayor supervivencia del injerto, estos Servicios han venido trabajando en la recopilación y análisis de los datos, tanto del donante como del receptor, que pudieran estar implicados.

La comunidad científica ha caminado igualmente en el mismo sentido y así, desde el comienzo de la actividad trasplantadora en los años cincuenta[15] se ha aplicado todos los recursos científicos disponibles con el fin identificar los factores implicados en el fracaso a corto, medio o largo plazo en la evolución del trasplante. Ello se ha realizado fundamentalmente a base de la implementación de los métodos estadísticos, fundamentalmente la Regresión Logística[12, 16, 17] (RL).

No obstante, la preocupación del médico que se dispone a indicar un trasplante no es tanto el identificar los posibles factores de riesgo, como predecir la evolución del injerto que va a realizar, aun a costa de desconocer los factores relacionados.

Con la aparición de los ordenadores y los paquetes estadísticos, la inferencia causal y la predicción ya se perciben estrechamente unidas, y cada día es más habitual emplear potentes modelos matemáticos para dar soporte al proceso de toma de decisiones[18].

Existen diversas técnicas estadísticas que pueden ser utilizadas para abordar un problema de estas características[19]. El análisis multivariante mediante la RL se presenta tradicionalmente como la alternativa factible, pues al ofrecer resultados en forma de probabilidad y abordar el problema desde una perspectiva epidemiológica, facilita establecer relaciones entre el modelo matemático y el modelo

fisiopatológico subyacente. A pesar de que estas técnicas pueden llegar a ofrecer soluciones óptimas, en la década de los 80 emergió con fuerza la *Inteligencia Artificial* como una herramienta que amplía enormemente el horizonte predictivo de estos sistemas[20]. La Inteligencia Artificial en general, y las *Redes Neuronales Artificiales* (RNA) en particular, han demostrado ser capaces de establecer relaciones complejas entre variables y proporcionar modelos con potentes propiedades predictivas y clasificadoras.

La principal ventaja de las RNA radica en que no parten de restricciones respecto de los datos de partida, en el sentido que no imponen supuestos (ej. distribución gaussiana), permiten el tratamiento no lineal de los datos y evidencian interacciones entre variables imposibles de anticipar de acuerdo con el modelo fisiopatológico vigente[21].

Se recomienda utilizar las RNA en tareas donde[22]:

1. No es posible encontrar un conjunto de reglas sistemáticas que describan completamente el problema.
2. Se dispone de muchos casos.
3. Hay que trabajar con datos imprecisos, incoherentes o deteriorados.
4. Se tiene un gran número de variables (alta dimensionalidad del problema).
5. Las condiciones de trabajo son cambiantes.

No obstante, las Redes Neuronales (RN) no son la herramienta que permite interpretar cualquier información independientemente de su procedencia. La calidad de la información es un aspecto que es necesario señalar ya que determinará los resultados alcanzados.

La presente tesis plantea la aplicación de esta nueva herramienta en el procesado de la información, en el ámbito del estudio de un problema que aparece a la hora de indicar un trasplante renal en un paciente pediátrico.

La tesis propone el desarrollo y validación de un modelo basado en redes neuronales que permita predecir, a partir de características preoperatorias del paciente (receptor) y del órgano a implantar (donante), la evolución del trasplante a corto, medio y largo plazo. Este modelo permitirá disponer de una herramienta capaz de predecir la efectividad del conjunto de actuaciones aplicadas con el propósito de reducir la pérdida de injertos. Su aplicación más inmediata sería utilizarlo como ayuda a la toma de decisiones del médico que se dispone a indicar la realización de un trasplante. La optimización del par injerto-receptor ayudará a evitar la realización de trasplantes que van a ser fallidos, y conseguirá la realización de aquéllos con un futuro exitoso. Además, desde un punto de vista económico, la mejora en la indicación de órganos aumentará la precisión del tratamiento y su eficiencia en el paciente con la consiguiente reducción de costes innecesarios.

La presente tesis doctoral está organizada en 8 capítulos, siendo éste el primero. El segundo proporciona el objetivo del trabajo.

En el capítulo 3 se realiza una introducción al TR desde una perspectiva histórica hasta su concepción actual. Se analizan, además, los factores más relevantes implicados en su evolución, haciendo hincapié en las peculiaridades del TRI. Posteriormente, continúa con una breve introducción al campo las RN. Comienza con una introducción histórica, donde se comenta la aparición de las redes más relevantes en el desarrollo del campo de la computación neuronal. A continuación se presenta la neurona artificial, el constituyente básico de todas las redes neuronales y las clasificaciones que surgen en función de su organización, así como las propiedades que confieren estas estructuras y los distintos métodos de aprendizaje que se utilizan en sus entrenamientos. Se termina dando los distintos motivos que han llevado a la selección del perceptrón multicapa como la red neuronal más adecuada para abordar el problema. Al final del capítulo 3, se estudia la estructura del perceptrón multicapa junto con la metodología de aprendizaje. Dicho apartado comienza con una descripción del perceptrón simple que, a pesar de ser capaz de resolver un gran número de tareas, tiene una gran limitación. El perceptrón de varias capas o multicapa permite resolver este problema. Su arquitectura y

método de aprendizaje le proporcionan características idóneas para utilizarlo en gran diversidad de campos. Dentro del capítulo se desarrolla el algoritmo de aprendizaje conocido como *Backpropagation* con alguna de sus variantes. Le sigue una descripción de los parámetros que forman parte en los entrenamientos de RN y se detallan los inconvenientes que surgen a la hora de trabajar con este tipo de redes.

En el capítulo 4 se describen los pacientes objeto de estudio, las variables seleccionadas para realizar el estudio y los criterios empleados para seleccionarlas. Se detalla también la técnica de recogida de los datos a analizar, así como su procesado, tanto desde el punto de vista de la RL como desde las RNA.

El capítulo 5 presenta los resultados obtenidos con la RL y con las RNA. Seguidamente, se presenta la evolución que experimentan los resultados de ambos modelos en función del momento evolutivo considerado.

En el capítulo 6 se analizan y discuten los resultados del capítulo anterior, de cuya discusión emanan las conclusiones que quedan posteriormente plasmadas en el capítulo 7.

Se añade un octavo capítulo de anexos que recoge: las abreviaturas utilizadas en la redacción de este trabajo (Anexo I); el protocolo de estudio de los pacientes, los criterios de indicación del trasplante infantil, su técnica quirúrgica, y su manejo farmacológico (Anexo II); y un último apartado (Anexo III), consistente en la base de datos utilizada para la elaboración de esta tesis doctoral.

Finalmente, el capítulo 9 agrupa las referencias bibliográficas utilizadas en la tesis.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Así pues, el **objetivo principal** de la presente **Memoria de Doctorado**, es:

- *Desarrollar y validar un modelo matemático neuronal capaz de identificar, con la mayor sensibilidad y especificidad posibles, la evolución a corto, medio y largo plazo del trasplante renal infantil, mediante el empleo únicamente de factores pre-trasplante.*

Los **objetivos secundarios** son:

- *Contrastar la capacidad clasificatoria que presentan las redes neuronales artificiales y en concreto el perceptrón multicapa, frente a otro método predictivo clásicamente aceptado, en el problema planteado.*
- *Determinar la importancia de las variables pre-operatorias incluidas en el estudio, en el resultado del trasplante renal, según la predicción del modelo neuronal.*
- *Realizar una aplicación informática que, utilizando la red neuronal desarrollada, sirva como ayuda a la decisión para la indicación del trasplante renal infantil, proporcionando una estimación de probabilidad del fracaso/éxito del injerto renal a realizar.*

ANTECEDENTES

3. ANTECEDENTES

3.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA MÉDICO.

El sistema de bases de datos de patología renal de Estados Unidos (EEUU) considera pacientes pediátricos a aquellos de edades entre los 0 y 19 años[23]. La tasa ajustada de IRT es de 13 pacientes por millón en este grupo de población en EEUU. Es más frecuente en niños que en niñas, debido a que los varones sufren una mayor incidencia de trastornos congénitos como la uropatía obstructiva, la displasia renal y el síndrome de la tríada.

A diferencia del adulto, las causas más frecuentes de IRT en el niño son las de tipo congénito, seguidas de las glomerulonefritis primarias[8, 23, 24] (Tabla 1), lo que le generalmente le lleva a entrar en IRT antes de los 6 años. Además, en el niño muchas de las causas de la IRT se asocian también a diversos síndromes metabólicos hereditarios o esporádicos, que conllevan un desequilibrio multiorgánico (malformaciones cardíacas congénitas, alteraciones del sistema nervioso central, trastornos gastrointestinales, malformaciones esqueléticas, etc)[8].

La mayoría de los niños afectados de IRT presentan retraso en el crecimiento, trastornos nutricionales, depresión, ansiedad, pérdida de autoestima, resultando todo ello en el consiguiente estrés familiar[25].

El tratamiento sustitutivo de la IRT del niño tiene como objetivo restituir su capacidad de desarrollo físico, intelectual y emocional para conseguir alcanzar la etapa adulta con el menor número de limitaciones y, a ser posible, con igualdad de oportunidades y expectativas de futuro que otros niños sin enfermedad crónica[6]. Ello supone la puesta en marcha de un amplio equipo multidisciplinario con el fin de controlar al máximo todos los aspectos involucrados en el trasplante.

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia renal terminal en niños y en adultos[8].

<i>Etiología de la IRT</i>	<i>Niños (%)</i>	<i>Adultos (%)</i>
<i>Congénita</i>	38.7	0.2
<i>Aplasia/hipoplasia/displasia</i>	19.4	<0.1
<i>Uropatías obstructivas</i>	16.5	0.1
<i>Síndrome nefrótico congénito</i>	2.8	0.0
<i>Glomerulonefritis</i>	24.3	14.6
<i>Glomerulosclerosis focal y segmentaria</i>	11.6	1.5
<i>Enfermedad sistémica inmunológica</i>	4.7	2.5
<i>Enfermedades quísticas</i>	5.3	3.1
<i>Enfermedades metabólicas</i>	3.3	0.5
<i>Síndrome hemolítico-urémico</i>	2.7	0.2
<i>Diabetes</i>	0.1	39.5
<i>Hipertensión arterial</i>	0.0	32.4
<i>Otras</i>	25.7	9.5

El TR es, en la actualidad, el tratamiento de elección a corto, medio y largo plazo de la IRT en niños, pues es superior a la diálisis[8-10]. La diálisis, en cualquiera de sus modalidades, es solamente un tratamiento de mantenimiento hasta llegar al trasplante[6]. Además, el coste económico del mantenimiento del paciente trasplantado se estima en el 50% del coste acarreado por un paciente en diálisis[8].

El TR es el mejor tratamiento sustitutivo y el que permite el mayor grado de rehabilitación física y psicosocial[6, 8, 26], si bien, es verdad que los resultados finales se verán condicionados por factores como la existencia de otras patologías asociadas, el tipo de enfermedad renal primaria, el momento de aparición de la IRT y la funcionalidad del injerto[5].

La tasa de mortalidad es inferior en los niños que reciben un TR que en los que permanecen en diálisis[23]. Las tasas de supervivencia del riñón trasplantado en función del origen del riñón se resumen en la tabla 2[11], siendo la supervivencia de los pacientes a los 5 años de 91% y 94% para receptores de donante cadáver y vivo respectivamente.

Tabla 2. Supervivencia del órgano en el trasplante renal infantil (tomado de Tejani et al.[11]).

Donante	Número	1 año	2 años	5 años
Vivo	2.213	90%	86%	76%
Cadáver	2.502	80%	73%	60%

El primer TR humano fue realizado por Voronoy[27] en 1933 en Ucrania. El receptor fue una mujer de 26 años que había intentado suicidarse mediante ingestión de cloruro de mercurio. El donante fue un hombre de 60 años cuyo riñón se extirpó 6 horas después de su muerte. Se documentó la emisión de una pequeña cantidad de orina sanguinolenta y la paciente falleció 48 horas después del implante.

El primer éxito a largo plazo en humanos se documentó en Boston, en 1954, con el trasplante de riñón de un sujeto a su hermano gemelo con IRT[28]. En 1958 se describió el primer antígeno de histocompatibilidad.

La radioterapia con fines inmunosupresores se utilizó en 1959, la azatioprina comenzó a aplicarse en humanos en 1961 y la prednisolona comenzó a formar parte integral del régimen de inmunosupresión estándar con azatioprina en 1962.

En este mismo año se llevaron a cabo por primera vez las pruebas de compatibilidad tisular para la selección del donante y del receptor. La compatibilidad directa (cross-match) entre los linfocitos del donante y del receptor fue evaluada por primera vez en 1966 y comenzó a emplearse suero antilinfocítico heterólogo como inmunosupresor en el trasplante renal humano. A finales de la década de 1960 se logró preservar el riñón humano durante más de 24 horas con la introducción de la máquina de perfusión pulsátil[29] o mediante la simple conservación en frío después de una perfusión con una solución electrolítica intracelular[30].

El efecto beneficioso de las transfusiones sanguíneas fue descrito por Opelz y colaboradores (cols.) en 1978[31], lo que permitió el condicionamiento inmunológico con productos sanguíneos para los trasplantes renales con donantes vivos y

cadavéricos. Las transfusiones sanguíneas donante específicas finalmente se tornaron parte de protocolos de condicionamiento inmunológico pretrasplante para trasplantes renales con donante vivo[32]. Los primeros ensayos clínicos con la ciclosporina fueron publicados por Calne y cols. en 1978[33] y esta publicación fue seguida 3 años más tarde por la documentación del uso exitoso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del rechazo del trasplante renal en humanos[34]. En 1979 se inició en España el primer trasplante en niños[5, 35].

Sin embargo, tras este largo caminar hasta la actualidad, y pese a la experiencia acumulada de miles de trasplantes realizados en todo el mundo, la comunidad científica todavía no ha encontrado la manera óptima de adecuar los factores implicados en el complejo donante-receptor, para conseguir así minimizar la tasa de fracasos.

3.2. ANÁLISIS TRADICIONAL DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN EL TRASPLANTE RENAL INFANTIL.

Tradicionalmente, la medicina ha evaluado siempre sus resultados con la ayuda de la bioestadística, e igualmente lo ha hecho de esta manera con el TR, en concreto con el uso de la regresión logística[2, 12, 36-45]. Los datos analizados son siempre recogidos en bases de datos y posteriormente sometidos a tratamiento estadístico.

Los estudios más rigurosos y completos como el NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)[12, 46, 47] y otros[45] han empleado y emplean el método estadístico univariado y multivariado estándar para el análisis de sus datos, los métodos de Kaplan-Meier construidos y verificados empleando el long-rank test para estudiar la supervivencia del injerto y los episodios de rechazo agudo. Los riesgos relativos de fracaso renal y de rechazo agudo se derivan de los modelos de riesgos proporcionales de Cox que se ajustan para pacientes seleccionados y las características del evento[12, 45].

Así pues, sólo unos pocos trabajos de publicación más reciente aplican métodos novedosos al estudio del trasplante renal, pero no para evaluar sus resultados de forma rutinaria sino como métodos experimentales aplicados a este problema. Así, se han aplicado las RNA al diagnóstico por biopsia del rechazo agudo[48], a la predicción de la enfermedad causada por citomegalovirus tras el TR[49] e incluso en la predicción de la función renal (FR) en el TR{Shoskes, 1998 #600}. Ningún grupo ha comunicado, hasta el momento, el empleo de las RNA a la predicción del resultado del TR y de su evolución en el tiempo.

3.2.1. FACTORES PRE-TRASPLANTE RELACIONADOS.

El hecho concreto de la ejecución del trasplante representa un punto de inflexión importante que puede ser utilizado para clasificar los factores implicados en la evolución del injerto en tres categorías distintas: factores pre-trasplante, factores peroperatorios y factores post-trasplante. Dado que la presente tesis se centra únicamente en los factores pre-trasplante, se analizan a continuación los factores pre-trasplante aceptados universalmente por la literatura científica.

Los estudios multicéntricos sobre trasplante renal se ven influenciados por múltiples posibles factores de confusión, especialmente cuando estos estudios son comparados con estudios similares pero realizados en adultos.

El principal problema al que hay que enfrentarse siempre es el reducido número comunicado de trasplantes infantiles, en relación con el de adultos. Solamente alrededor de un 6% de los primeros trasplantes de donante cadáver y un 9% de los retrasplantes procedentes también de cadáver son realizados en pacientes menores de 18 años[50].

El efecto del centro constituye habitualmente, una dificultad añadida a la hora de realizar comparaciones de resultados, pero además, se da la circunstancia de que la mayoría de los centros que realizan trasplantes infantiles lo hacen de forma

exclusiva, e incluso los centros en que se manejan ambos tipos de trasplantes se encuentran diferenciados en servicios infantiles y de adultos, siendo diferentes facultativos (urólogos, nefrólogos, anestesistas, personal de enfermería, etc.) los que participan en la realización y seguimiento de unos y otros trasplantes.

Otro factor importante a la hora de comparar series diferentes es el momento en que los trasplantes fueron realizados, pues tanto los protocolos de inducción como de mantenimiento cambian con mayor rapidez que cualquier otro criterio[12].

El efecto de la raza representa otro aspecto a considerar al emplear series americanas como referencia pues, como es bien sabido y desarrollaremos posteriormente, los resultados son menos alentadores en la raza negra[12, 51]. Por razones exclusivamente demográficas, los receptores de color han sido hasta la fecha escasos en las series europeas o incluso ausentes como en la nuestra.

Por todo ello, debemos ser cautos a la hora de comparar los resultados entre series diferentes y de evaluar los efectos de los distintos factores de riesgo. En este sentido, se describen a continuación los factores en los cuales existe un mayor consenso para considerarlos como de riesgo en la mayoría de las series aunque alguno de éstos pudiera no mostrarse como tal en otras.

3.2.1.1. La experiencia del centro trasplantador.

En todo acto medicoquirúrgico, es lógico esperar que una mayor experiencia se traduzca en una disminución de los fracasos y, por tanto, en mejores resultados. Sin embargo, tanto los estudios americanos, como los europeos[52-55] demuestran que el injerto renal es una situación mucho más compleja, ya que los equipos que realizan más trasplantes no son forzosamente los que obtienen los mejores resultados. Además, en todos los estudios multicéntricos se observa una distribución en campana (Figura 1) de los resultados. R. Oriol[52] analizó los resultados de 24 equipos franceses, en función del número de injertos realizados por cada equipo. Si bien es cierto que hay centros que trabajaban poco y obtenían resultados pobres,

también es cierto que los mejores resultados no corresponden a los centros que realizaban mayor número de trasplantes. En la figura 1, podemos ver que los cuatro centros con mejores resultados y los dos centros con peores resultados habían realizado menos de 150 trasplantes. Mucho más impresionantes son las estadísticas basadas en más de 100 centros americanos donde cuatro de los centros más grandes de EEUU mostraron resultados inferiores al 40% a un año[56].

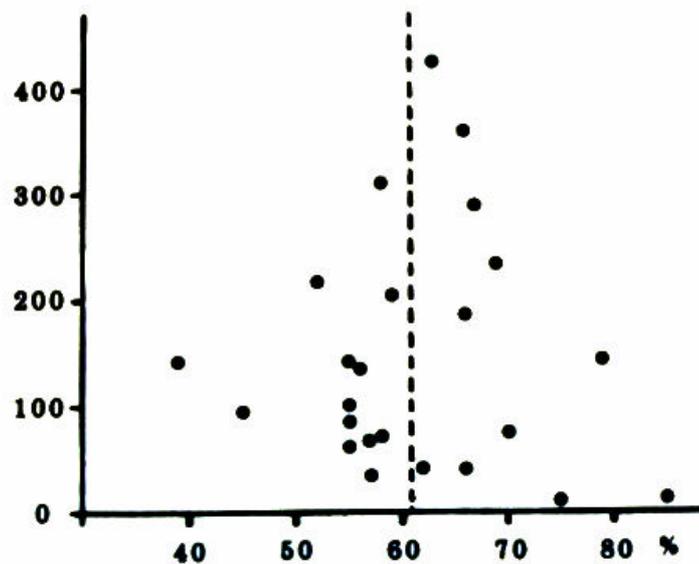


Figura 1. Resultados de los primeros trasplantes renales de cadáver en los 24 centros franceses entre 1970 y 1978. En ordenadas, el número de trasplantes efectuados por cada centro y en abscisas, el porcentaje de supervivencia del trasplante al cabo de un año. La línea punteada representa el promedio de resultados de todos los centros y cada punto los resultados de un centro individual[52].

La cúspide con dos variables (Figura 2) que sigue la respuesta inmune, no es más que un simple esbozo de la enorme complejidad del problema del resultado del trasplante renal. En realidad, este fenómeno debe estudiarse con modelos más complejos considerando varias dimensiones y todos los factores que interaccionan en distintos puntos. Por desgracia, en la actualidad, todos los parámetros son todavía

mal conocidos y los intentos de analizar en forma multifactorial los parámetros conocidos nos llevan a tratamientos matemáticos complejos cuya explotación práctica para el clínico es difícil. Sin embargo, sin necesidad de recurrir a modelos complejos, varios factores han demostrado contribuir solos o en diferentes combinaciones a la supervivencia del TR.

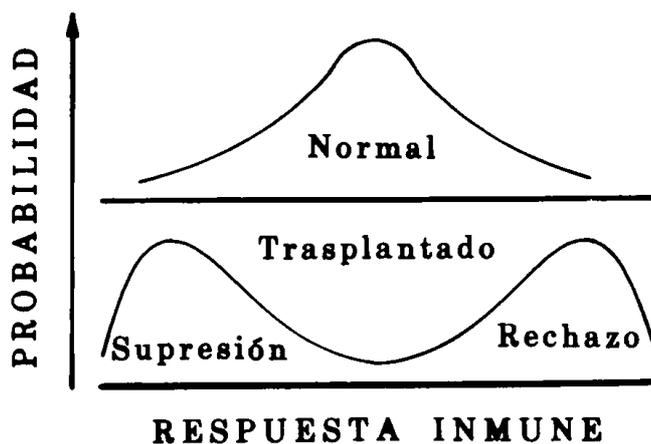


Figura 2. Distribución de la respuesta inmune. La parte superior muestra la distribución unimodal de las respuestas inmunes en sujetos normales. El modelo de la cúspide predice que el paciente trasplantado puede variar entre dos situaciones estables (distribución bimodal) y que el retorno a la posición central o de equilibrio, en que las dos fuerzas antagónicas se neutralizan exactamente, es una situación más inestable y por tanto, menos probable[52].

Desde el punto de vista cuantitativo, el efecto del centro y las transfusiones son dos factores muy influyentes en la evolución del injerto[52, 53].

El efecto negativo del centro es probablemente una acumulación de errores a distintos niveles. Comienzan en la selección de parejas donante-receptor de riesgo elevado, continúan en el acto quirúrgico o trasplante propiamente dicho y culminan en el cuidado ulterior del trasplantado[53]. En general, todo anda mal en los centros con

resultados pobres y no se ha podido identificar ningún parámetro particular que justifique, por sí sólo, una supervivencia del trasplante inferior al 40% en un año. Por el contrario, todo parece funcionar mejor en los centros con resultados superiores al 70% de supervivencia en un año. El efecto centro (~ 30%) es por tanto un parámetro difícil de modificar[52].

3.2.1.2. El efecto de las transfusiones pre-trasplante.

El efecto de las transfusiones pre-trasplante merece un estudio detallado, puesto que durante mucho tiempo han sido aceptadas como favorecedoras de la supervivencia del órgano[52], posteriormente rechazadas y en la actualidad nuevamente propuestas.

En primer lugar debe reconocerse que en nuestro caso, muchas de las transfusiones fueron y son indicadas únicamente por pura necesidad ante la anemia que sufren muchos de los niños en IRT y más aún, aquellos que se encuentran en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. En este sentido, la introducción de la eritropoyetina recombinante supuso un cambio radical que nos permitió reducir notablemente su práctica[6]. Sin embargo, en otros casos las transfusiones fueron indicadas de acuerdo con nuestro protocolo de inmunosupresión (8.2. Anexo II. Protocolo de trasplante renal Infantil), hecho que puede además comprobarse observando nuestra experiencia (8.3. Anexo III. Base de datos).

Hasta la década de los ochenta, en numerosos centros, principalmente americanos, pero también en el nuestro, las transfusiones sanguíneas aleatorias se encontraban protocolizadas según este supuesto efecto protector, de tal manera que, a mayor número de transfusiones se suponía un mayor efecto beneficioso. No en balde, Opelz et al[57], habían comunicado en 1973 una mejoría del 37% en la supervivencia del injerto en TR realizados en adultos que habían recibido múltiples transfusiones (>10) en comparación con aquellos que no habían sido transfundidos. Newton y Anderson[58] introdujeron asimismo la técnica de transfusiones prospectivas específicas del donante vivo, con la intención de mejorar este efecto. Su

aplicación obtuvo resultados en TR realizados en adultos[32] y en niños[59] similares a los conseguidos con órganos de donante vivo gemelo HLA-idéntico.

Con la introducción posterior de agentes inmunosupresores más potentes, este supuesto efecto beneficioso de las transfusiones disminuyó e incluso llegó a desaparecer entre los factores analizados en las publicaciones de series importantes. A este periodo le siguió otro donde los estudios publicados demostraron que el efecto de la transfusión sanguínea no sólo no era beneficioso, sino que era perjudicial para la supervivencia del órgano[12, 46, 47] e incluso podía llegar a inducir una activación excesiva de la respuesta inmune (hipersensibilización del receptor). Este efecto negativo de las transfusiones se manifestaría tanto en los injertos de donante cadáver como de donante vivo[12] y se vería notablemente incrementado conforme lo hace el número de las mismas (Tabla 3). Su efecto sería más evidente a corto-medio plazo que a largo plazo (Figuras 3 y 4).

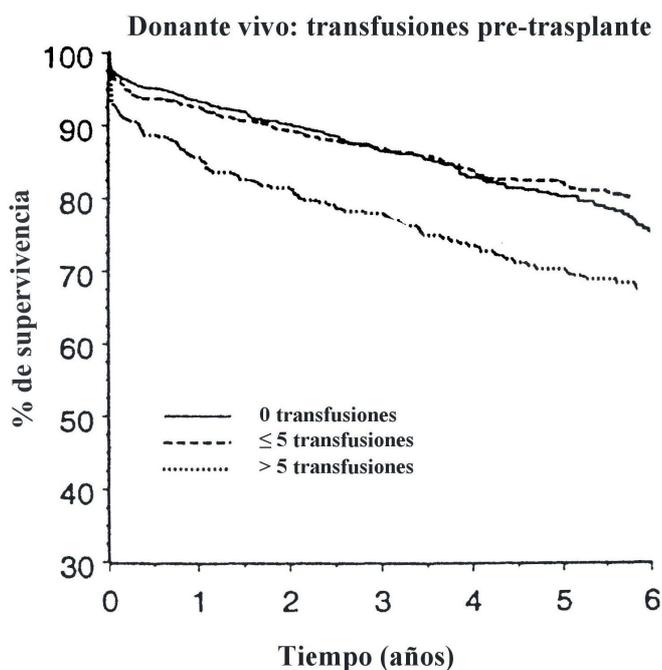


Figura 3. Supervivencia del injerto, de donante vivo en función del número de transfusiones sanguíneas[12].

El mecanismo por el que las transfusiones parecen ejercer este efecto negativo en el injerto es la inducción de episodios de rechazo agudo, de manera que, la probabilidad de sufrir un rechazo se incrementaría igualmente conforme lo hace el número de transfusiones aleatorias recibidas. Así, los pacientes que han recibido más de cinco transfusiones son los que presentarían un mayor riesgo de rechazo agudo, mientras que los que han recibido de 1 a 5 transfusiones son los que presentan menor riesgo si son comparados con los que no han recibido ninguna o más de 5 (Tablas 3 y 4). La influencia de las transfusiones en la aparición de rechazos se produciría indistintamente tanto si se trata de trasplantes de donante vivo como de cadáver[12, 60]. Por otra parte, de acuerdo con estos autores, la realización de transfusiones donante-específicas en los trasplantes de donante vivo no parece afectar a la supervivencia del órgano (P=0.169)[12].

Tabla 3. Porcentaje de pérdidas de injertos a cinco años post-trasplante[12] (IC: Intervalo de confianza).

Número de transfusiones aleatorias	Donante vivo		Donante cadáver	
	Pérdidas %	IC 95%	Pérdidas %	IC 95%
0-1	14.1	±14.0608	21.8	±21.8392
2-5	15.9	±15.9196	26.7	±26.7392
>5	29.7	±29.7392	42.2	±42.2392

No obstante, y a pesar de todos los razonamientos argüidos anteriormente, en la actualidad trabajos muy recientes como el de Higgins y cols.[61] afirman una reducción de aproximadamente el 50% en el número de episodios de rechazo agudo, en aquellos pacientes transfundidos (pre-trasplante) en tres o más ocasiones (P=0.008. Odds ratio (OR)=0.49, intervalo de confianza (IC) 95%, 0.29 - 0.83) frente a los que reciben de cero a dos transfusiones, incluso cuando han sido tratados con tacrolimus como agente inmunosupresor. Por lo que nuevamente se les supone un efecto beneficioso y se aboga por su realización.

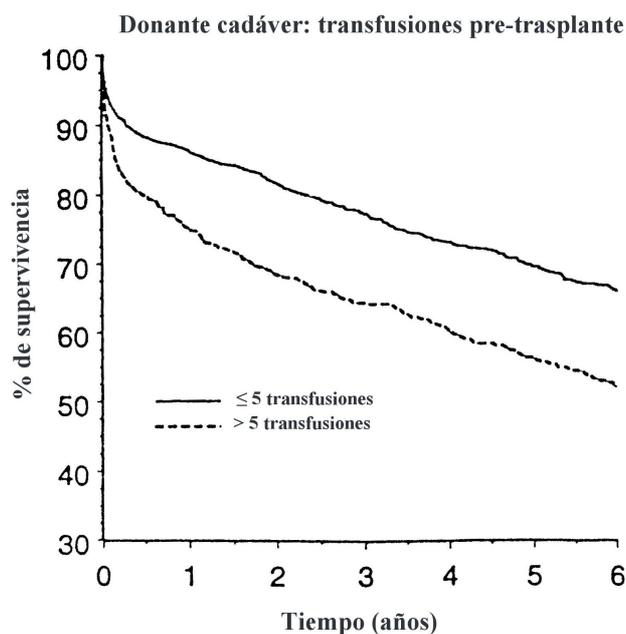


Figura 4. Supervivencia del injerto, de donante cadáver, en función del número de transfusiones sanguíneas[12].

Es decir, independientemente de la literatura y el momento de su publicación, las transfusiones ejercen algún tipo de influencia en la evolución del trasplante, y aunque su efecto sea beneficioso o no lo sea, éste es todavía un aspecto a dilucidar.

Tabla 4. Riesgo relativo de rechazo agudo en función del número de transfusiones sanguíneas aleatorias pretrasplante, a cinco años post-trasplante[12] (RR: Riesgo Relativo).

Número de transfusiones pre-trasplante	Donante vivo		Donante cadáver	
	RR	P	RR	P
1-5 versus 0	0.97	0.576	1.05	0.391
>5 versus 0	1.18	0.028	1.26	<0.001
1-5 versus >5	0.72	<0.001	0.84	0.002

3.2.1.3. Histocompatibilidad.

Se han descrito varios factores capaces de modificar la probabilidad de éxito en $\pm 10\%$ [52]:

3.2.1.3.1. Sistema DR.

Las moléculas del HLA (human leukocyte antigen) son antígenos que se expresan en la membrana celular. Existen diversos tipos, pero solamente los de tipo I y II se relacionan con la evolución del TR. Las moléculas de clase I se expresan en todas las células nucleadas, mientras que las de clase II únicamente están presentes en células de tipo dendrítico como los linfocitos B, monocitos y macrófagos, células endoteliales activadas y en los linfocitos T. Solamente las moléculas de clase I, A y B, y las de clase II DR, han mostrado estar relacionadas con la evolución del TR[62].

Tabla 5. Pérdida de órganos, a 5 años post-trasplante, en función de la compatibilidad HLA-DR[12].

Número de Incompatibilidades HLA-DR	Donante vivo		Donante cadáver	
	Pérdidas (%)	IC 95%	Pérdidas (%)	IC 95%
0	13.1	±13.1392	24.4	±24.4588
1	19.1	±19.1196	29.4	±29.4392
2	14.1	±14.1588	32.0	±32.392

La mejora de las técnicas para tipificar los antígenos DR dio nuevas esperanzas a la posibilidad de una contribución más importante del complejo HLA en el trasplante renal. La VIII Reunión Internacional de Histocompatibilidad[63] celebrada en Los Ángeles en mayo de 1980, fue proyectada y realizada con este propósito. Sin embargo, el único resultado claro de esta reunión, aparte el efecto transfusional, fue que los trasplantes tipificados antes de la operación (estudio prospectivo) dieron peores resultados que los trasplantes tipificados después de la intervención (estudio retrospectivo). Esto sugiere que consciente o inconscientemente hubo una selección de buenos resultados en el estudio retrospectivo. Este tipo de resultados debería ponernos en guardia frente a los artefactos técnicos y estadísticos que pueden presentarse cuando la doctrina oficial sostiene la eficacia de un único sistema. Otros estudios más recientes afirman que el locus DR se comporta de forma semejante a los loci A o B del complejo HLA[64]. En sentido, la compatibilidad DR ha demostrado poseer un papel importante en la supervivencia del órgano, tanto para trasplantes de donante vivo como de cadáver[12]. El duodécimo informe del NAPRTCS[12] confirma este efecto (Tabla 5) al demostrar un incremento en el

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

riesgo relativo del 1.25 ($P=0.002$) (Tabla 6) siendo por tanto uno de los factores significativos para la supervivencia del órgano en los trasplantes de donante cadáver y también para donante vivo[12, 51, 65]. Igualmente, una de las posibles explicaciones para este efecto es su asociación al incremento en el número de episodios de rechazo agudo (Tabla 7)[12, 65].

Tabla 6. Incremento en el riesgo de rechazo agudo según el número de incompatibilidades HLA (locus A y B)[66].

Número de incompatibilidades	Episodios de rechazo agudo por trasplante	% de rechazos agudos irreversibles
4	0.9	0
3	1.0	25
2	1.78	22
1	1.67	22
0	1.6	20

Tabla 7. Riesgo relativo para el primer episodio de rechazo agudo[12].

Incompatibilidad HLA-DR	Donante vivo		Donante cadáver	
	RR	P	RR	P
1 versus 0	1.57	<0.001	1.18	0.041
2 versus 0	1.13	0.208	1.32	0.001

3.2.1.3.2. Los loci B y A del sistema HLA.

Los loci A y B del sistema HLA constituyen probablemente el factor que más ha sido estudiado. En la década de los 60 parecía que el sistema HLA podía aportar la solución definitiva del TR a partir de los resultados alentadores que se habían obtenido con trasplantes familiares. En efecto, los trasplantes entre hermanos HLA idénticos presentaban una supervivencia francamente superior a los injertos entre hermanos haploidénticos o entre padres e hijos. No obstante, el análisis de los resultados de trasplantes de cadáver no mostró resultados tan taxativos. En todos los estudios multicéntricos publicados, la diferencia en la supervivencia de trasplantes HLA compatibles y HLA incompatibles fue pequeña, del orden del 10%, e incluso en varias ocasiones, los trasplantes HLA idénticos (0 incompatibilidades) mostraron supervivencias inferiores a los trasplantes con uno, dos, tres o cuatro incompatibilidades en el sistema HLA[67]. Sin embargo, el conjunto de los resultados

experimentales en animales y los resultados de trasplantes familiares en humanos probaban, sin lugar a dudas, que el sistema HLA desempeñaba un papel en el trasplante renal.

¿Por qué el efecto HLA era tan pobre en los trasplantes de cadáver? A la explicación de este hecho pueden contribuir dos factores independientes[52]: A) la importancia del sistema HLA fue sobrevalorada. Cuando se proponía un riñón HLA idéntico, los clínicos se apresuraban a realizar el trasplante, aunque hubiera otros factores de riesgo que pudieran ser iguales o más importantes que la compatibilidad HLA. B) en los trasplantes de cadáver, independientemente del grado de compatibilidad HLA, el resto de factores genéticos del organismo son distintos y, por tanto, la existencia de otros sistemas de histocompatibilidad en el cromosoma 6 ó en cualquier otro cromosoma podría inducir un rechazo inmune. Esto explica los mejores resultados en trasplantes familiares, ya que, en estos trasplantes, la mitad del conjunto del material genético es idéntico entre donante y receptor.

En la actualidad, el efecto de la compatibilidad HLA B y A está totalmente confirmado. Así, numerosos estudios, incluidos los que hacen referencia al trasplante infantil, confirman su papel en la supervivencia del injerto[12, 65, 66, 68]. Según el estudio NAPRTCS[12], que incluye todos los trasplantes realizados en EEUU y Canadá (Tabla 8), el HLA se comporta como un factor de riesgo significativo para la supervivencia del órgano, de manera que la incompatibilidad (0 compatibilidades) se asocia a un incremento en el riesgo relativo de 1.6 ($P < 0.002$) (Tabla 9) para los TR infantiles de donante vivo y de 1.21 ($P = 0.009$) para los de donante cadáver. Una posible explicación a este efecto sería el hecho de que el riesgo de padecer episodios de rechazo agudo está directamente relacionado con el incremento en el número de incompatibilidades[65, 66] (Tabla 4) y que además dichos rechazos presentan una mayor dificultad para revertirlos conforme aumenta el grado de incompatibilidad[66].

Tabla 8. Pérdida de órganos en función de la compatibilidad HLA-B[12], a 5 años post-trasplante.

Número de Incompatibilidades HLA-B	Donante vivo		Donante cadáver	
	Pérdidas %	IC 95%	Pérdidas %	IC 95%
0	15.0	±15.0392	22.4	±22.4588
1	18.1	±18.1196	29.0	±29.0392
2	14.4	±14.498	31.8	±31.8392

3.2.1.3.3. El sistema genético AB0.

Situado en el cromosoma 9, no es sólo un sistema de histocompatibilidad potente, sino que, además, todos presentamos anticuerpos anti-A o anti-B circulantes (la única excepción son los sujetos AB)[52]. Los antígenos del sistema AB0 están presentes en todos los endotelios vasculares, y por supuesto, también en el riñón, por lo cual la compatibilidad de grupo es siempre un requisito imprescindible para realizar el injerto[69].

3.2.1.3.4. El sistema Lewis.

Está íntimamente relacionado, desde el punto de vista químico, con el sistema AB0, pero está sometido a un control genético independiente (cromosoma 19)[52]. Los glucoconjugados del sistema Lewis son sintetizados en las células epiteliales de los tejidos secretores incluyendo los túbulos renales distales y colectores y el riñón trasplantado continúa sintetizando los antígenos Lewis del donante [70]. El análisis de los resultados de trasplantes en receptores Lewis positivos y Lewis negativos mostró una disminución de la probabilidad de supervivencia del trasplante en los receptores Lewis negativos del mismo orden que la incompatibilidad HLA (~ 10%)[71]. Este efecto es bastante menor que el del sistema AB0 y corresponde a los resultados de transfusiones en los que se sabe que el sistema Lewis es mucho menos peligroso que el sistema AB0. Los anticuerpos naturales anti-Lewis son más frecuentes que sus homólogos anti-HLA, pero menos

frecuentes que los anti-AB0[52].

Otro factor importante que explica en parte la poca influencia del sistema Lewis, en el trasplante renal, es que estos antígenos no están presentes en los endotelios vasculares[70] y la célula endotelial es probablemente el primer punto de ataque de la respuesta inmune o por lo menos el más expuesto a los elementos de defensa humorales.

3.2.1.3.5. Antígenos específicos del endotelio.

Estos antígenos han sido descritos en el riñón, junto con antígenos comunes a las células endoteliales y a los monocitos[72]. Los anticuerpos que reaccionan con estos antígenos han sido obtenidos de riñones que han sufrido un rechazo inmune, lo que sugiere que pueden participar en la reacción de rechazo[73]. Se trata de sistemas polimórficos con varios alelos independientes de los otros sistemas genéticos conocidos en el hombre. No contamos con estudios prospectivos que permitan evaluar cuantitativamente la influencia de estos sistemas antigénicos sobre la supervivencia del trasplante renal, pero el conjunto de resultados disponibles sugieren que los antígenos endoteliales desempeñan una función en el trasplante renal[52].

3.2.1.3.6. La respuesta inmune.

En el caso particular del trasplantado, los antígenos incompatibles entre donante y receptor son los que estimulan la respuesta inmune, pero distintas personas pueden presentar grados diferentes de respuesta al mismo estímulo antigénico. Por tanto, es lógico esperar que los individuos hipo-reactivos sufran menos problemas de histocompatibilidad que los individuos hiperreactivos. En este sentido, debe tenerse en cuenta que el estado inmunitario en los niños es siempre hiper-reactivo, aunque lo sean en diferentes grados entre ellos. Por este hecho, el TRI siempre es considerado como un trasplante de riesgo.

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

El efecto nefasto de una hiper-reactividad a un antígeno específico es fácil de demostrar en los individuos previamente sensibilizados que presentan rechazos hiperagudos debidos al sistema ABO o al sistema HLA[52], como sucede en el caso de los trasplantes en pacientes con *cross match* positivo. Sin embargo, en los pacientes que no han sido previamente inmunizados es mucho más difícil determinar a priori quiénes serán hiperreactivos o hiporeactivos después del trasplante.

La respuesta anti-HLA antes del trasplante se ha usado como indicador de la reactividad inmune general del paciente. Se ha encontrado una correlación positiva entre la amplitud (menos de 5%, de 5 a 50% y superior a 50%) de los anticuerpos citotóxicos reaccionando con los linfocitos de un panel normal, y la disminución de la probabilidad de supervivencia de primeros, segundos, o terceros trasplantes de cadáver[74]. El valor global de este efecto se estima en 15%[67].

Igualmente, se han obtenido resultados similares a partir de una respuesta celular como el cultivo mixto de linfocitos. Los pacientes con una respuesta inferior a 20.000 células/millón mostraron una probabilidad de supervivencia del trasplante superior en 20% a la de los pacientes con una respuesta superior a 20.000 células/millón[75].

El mejor ejemplo de la supervivencia de la respuesta inmune general, o grado de reactividad del paciente trasplantado, en el éxito del trasplante, es la estrecha correlación que se encontró entre la duración de primeros, segundos y terceros trasplantes de cadáver[74]. Los pacientes que rechazan rápidamente el primer trasplante tienen una mayor probabilidad (20-30%) de rechazar rápidamente los trasplantes sucesivos, mientras que, por el contrario, los pacientes que rechazaron lentamente el primero (supervivencia superior a un año) rechazan también lentamente los trasplantes sucesivos.

Estos ejemplos demuestran que la reactividad inmunológica general del paciente desempeña un papel en el rechazo, pero distintos sistemas de histocompatibilidad deben colaborar para obtener el resultado final, puesto que todos

los intentos de explicar los resultados solamente en función del sistema HLA han fracasado[74]. En efecto, los segundos o terceros injertos con incompatibilidades HLA semejantes a las del primero no presentaron resultados peores que los segundos o terceros injertos con incompatibilidades HLA distintas a las del primero.

Por último, hay que recordar que toda inmunización previa puede servir para tratar de evaluar el grado de reactividad de un paciente determinado. Las transfusiones pueden, además de los otros efectos mencionados, inducir respuestas inmunes que nos permitan reconocer a ciertos individuos de riesgo elevado o hiperreactivos, antes de practicarles el injerto.

3.2.1.3.7. Cuantificación del efecto de distintos factores en centros con buenos resultados (A) y en centros con malos resultados (B).

El efecto nocivo de la incompatibilidad HLA y de la presencia de anticuerpos citotóxicos circulantes fue siempre más evidente en los centros con resultados globales pobres que en los centros con buenos resultados[67, 76]. Los efectos edad, grupo étnico y transfusiones mostraron también diferencias mayores en los centros B (7%, 10% y 18%) que en los centros A (4%, 7%, 16%)[77], pero el fenómeno más impresionante de la figura 5 es que siempre hay una zona blanca entre las dos zonas sombreadas, es decir que más vale ser un paciente de riesgo elevado en un buen centro que un paciente de riesgo débil en un mal centro. En otros términos, el buen manejo general del trasplante es mucho más importante que cada uno de los factores por separado[52]. El conjunto de resultados estadísticos demuestra que los buenos centros son capaces de tratar de manera más eficaz los problemas del trasplantado y por tanto logran, con mayor frecuencia, conservar la función renal neutralizando, hasta cierto punto, distintos factores clínicos o de histocompatibilidad, mientras que, en los centros con resultados pobres, los mismos factores conducen con mayor frecuencia a la pérdida del trasplante.

El resultado final, se traduce en una tendencia al aumento de la influencia aparente de los distintos factores en los malos centros, acompañada de resultados generales pobres.

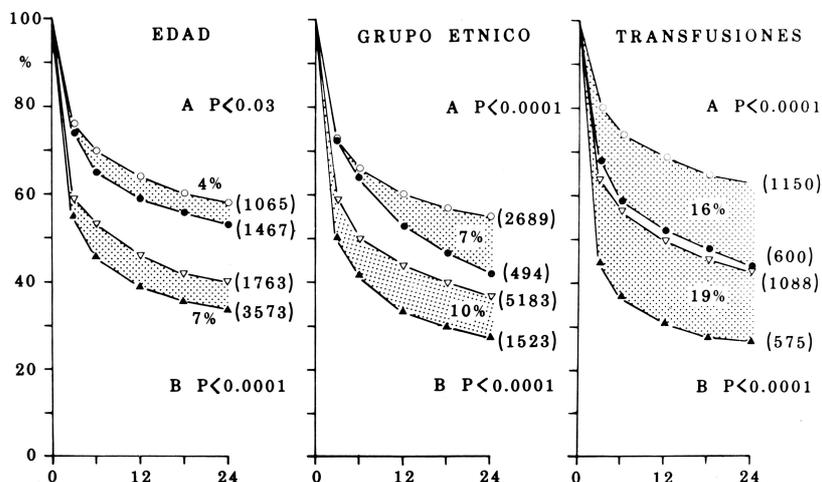


Figura 5. Efectos de la edad, grupo étnico y transfusiones en centros A(O, ?= resultados al año superiores al 50%) y en centros B(V, ? = resultados al año inferiores al 50%). Para cada parámetro se consideraron dos categorías: riesgo bajo (O, ▽) y riesgo elevado (? , ?). Receptores de menos de 30 años en centros A(O) y en centros B(▽) y receptores de más de 30 años en centros A(?) y en centros B(?). Blancos en centros A(O) y en centros B(▽) y negros en centros A(?) y en centros B(?). Una transfusión o más en centros A(O) y en centros B(▽), no transfundidos en centros A(?) y en centros B(?). Los tres efectos muestran diferencias significativas. Para los parámetros estudiados, la supervivencia del trasplante de la fracción con riesgo elevado en los centros A es superior a la supervivencia de la fracción con riesgo bajo en los centros B, confirmando que otros factores, además de los tres comentados, contribuyen a la clasificación de centros en categorías A y B (Tomado de Oriol, R.[52]). Actualmente estos resultados serían superados gracias a la mejora en la inmunosupresión.

El criterio más utilizado para evaluar los resultados del trasplante ha sido la supervivencia de la FR. Este criterio ha sido sumamente útil para definir los efectos de distintos factores. Sin embargo, a medida que los resultados mejoran, cada día parece más necesaria la utilización de otros criterios más precisos como: la intensidad de la terapia inmunosupresora necesaria para mantener la función renal, el número y la intensidad de los episodios de rechazo, o las complicaciones inducidas por el tratamiento.

Casi todo está por hacer en este terreno, y la complejidad del problema requerirá enormes esfuerzos, pero es evidente que la consecución y el mantenimiento de una FR satisfactoria son un factor necesario, pero no suficiente, para poder evaluar la calidad de vida del enfermo trasplantado.

3.2.1.4-Factores independientes de la histocompatibilidad.

Las dos fuerzas mayores de la reacción de rechazo (estimulación antigénica versus tratamiento inmunosupresor) representan dos agresiones al equilibrio homeostático del paciente y es lógico esperar que el resultado final de la lucha entre estos dos factores esté influido por el estado general del terreno en el que se desarrolla la batalla, o sea, el paciente.

3.2.1.4.1. *Enfermedad de origen.*

Los estudios del conjunto de trasplantes registrados en el banco de la UCLA (Universidad de California, Los Ángeles) (24.000 en 1980) demostraron que los pacientes con IRT debida a glomerulonefritis, riñón poliquístico o pielonefritis presentaban una probabilidad de supervivencia del injerto superior en aproximadamente el 10% a la supervivencia del trasplante en pacientes con enfermedades de repercusión sistémica más importante como la diabetes o la nefrosclerosis (hipertensión maligna)[74, 77]. Así pues, el conocimiento de la enfermedad primaria que dio origen a la IRT, mediante su confirmación histológica, es de relevancia especial a fin de prever cualquier resultado peyorativo del injerto por recurrencia de la enfermedad inicial[62] tanto en el primer trasplante como en sucesivos.

Todas las series publicadas presentan casos de pérdidas de órganos por recidiva de la patología de base que originó el fracaso renal[12, 26, 39, 78-82] y por tanto se reconoce éste como un factor de riesgo.

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Según el estudio NAPRTCS[12], el 5.7% de los niños con un primer trasplante y el 9.8% de sus trasplantes sucesivos fracasan por recidiva de enfermedad. En otro estudio europeo[39] las pérdidas secundarias a recidiva de enfermedad representaron el 5.5% del total de primeros injertos perdidos. Esta cifra se incrementa hasta el 10% cuando se trata de injertos segundos o sucesivos[46]. El tiempo medio en que ocurrieron las pérdidas fue de 3.5 años (0.01-14.2), es decir, la recurrencia de enfermedad es generalmente causa de fracaso tardío y casi nunca de fracaso precoz, excepto en la esclerosis segmentaria y focal. Además, se han publicado pérdidas a cualquier edad dentro de la edad pediátrica[12, 39, 65, 83].

En la tabla 10 se recogen la recurrencia y la pérdida de injertos de las distintas lesiones con tendencia a recidivar. Como puede observarse, tanto la recurrencia como la pérdida se expresan en forma de tasas o intervalos de probabilidad, los cuales varían en función del tiempo de evolución del trasplante, por lo que no es fácil prever qué trasplante acabará perdiéndose y cuál no, y menos aún cuándo lo hará.

Tabla 10. Recurrencia de enfermedad y pérdida de órganos[62] (Gmn : glomerulonefritis; nd: no determinado).

<i>Patología de base</i>	<i>Recurrencia</i>	<i>Pérdidas de injertos</i>
<i>Gmn. focal y segmentaria</i>	15-50% después del primer injerto 85% después del segundo trasplante	50-85% en 2 años
<i>Gmn. membranosa</i>	20-30%	En 2-6 años
<i>Gmn. membranoproliferativa (tipoll)</i>	85-100% (recurrencia histológica)	10% niños 30% adultos
<i>Gmn. IgA</i>	60% recurrencia histológica en 5 años	Muy tardías 25% en 5 años tras el diagnóstico
<i>Síndrome hemolítico-urémico</i>	10-45%	nd.
<i>Gmn. lúpica</i>	Bajo riesgo (nd)	nd
<i>Púrpura de Schönlein-Henoch</i>	Depósitos mesangiales: 50% Clínica: 18%	11% (más frecuente en niños)
<i>Fiebre mediterránea familiar (amiloidosis)</i>	Profilaxis con colchicina 1mg/día.	nd
<i>Gmn. anti-membrana basal</i>	10-30% si existen anticuerpos circulantes en el momento del trasplante	raro
<i>Oxalosis</i>	100% sin trasplante hepático	83% a los 3 años

3.2.1.4.2. Grupo étnico y nivel sociocultural.

La hipertensión maligna es 6 veces más frecuente en la población negra que en la población blanca en Estados Unidos. Además, las formas clínicas son más graves y de aparición más precoz en los negros que en los blancos americanos. Estos hechos hicieron pensar que la evolución del trasplante podría ser distinta en estos dos grupos étnicos. El análisis estadístico confirmó que la supervivencia del trasplante renal en receptores negros ($37\pm 2\%$) es distinta a la supervivencia en receptores blancos ($47\pm 1\%$)[2]. Además, la supervivencia de riñones de donantes negros fue inferior a la supervivencia de riñones de donantes blancos, independientemente del grupo étnico del receptor.

Sin embargo, la hipertensión maligna no podía ser la única causa de esta diferencia, ya que también se encontraron diferencias significativas entre negros y blancos con diabetes (21%) y con glomerulonefritis (9%)[77]. En contraste con estos datos, el mismo estudio no logró demostrar ninguna diferencia entre receptores negros y blancos con riñón poliquístico ni con pielonefritis. Las tres primeras enfermedades presentan lesiones vasculares y tendencia a la hipertensión, mientras que las dos últimas se originan en el epitelio tubular o en el tejido intersticial. Se acompañan de pérdida de agua y sales, con tendencia a la hipovolemia, y por tanto las complicaciones hipertensivas son menos frecuentes.

El conjunto de estos hechos sugiere que la diferencia en la supervivencia de trasplantes en receptores blancos o negros podría ser secundaria a una mayor susceptibilidad de estos últimos a las lesiones vasculares y complicaciones hipertensivas. Con los datos clínicos disponibles en los ordenadores de la UCLA no fue posible averiguar si esta diferencia era de origen genético o ambiental.

Por tanto, mientras se aclara la causa del problema, es evidente que el clínico debe prestar una atención particular al manejo de la hipertensión en pacientes negros, para tratar de mejorar la supervivencia del trasplante en este grupo étnico[Oriol, 1983 #140].

Un estudio europeo confirmó que los trasplantes en receptores negros muestran también una supervivencia inferior a la de los trasplantes en receptores blancos en Europa[84]. Sin embargo, este estudio demostró además una disminución de la supervivencia del trasplante del 12% en receptores de origen árabe. Puesto que estas dos minorías están sometidas, en Francia, a los mismos problemas de discriminación y tienen un nivel sociocultural bajo, es muy probable que, además de los problemas vasculares invocados en negros americanos [77], otros parámetros de tipo sociocultural contribuyan a las diferencias observadas en los resultados obtenidos en los distintos grupos étnicos, sin que por el momento se haya podido cuantificar la contribución de cada factor por separado[52].

3.2.1.4.3. Edad del receptor.

Los receptores pediátricos representan, como ya se ha comentado, una población peculiar dentro del ámbito del TR. Si bien es cierto que, comparando los resultados globales del trasplante renal infantil con los de los trasplantes en adultos, las diferencias no son especialmente notorias, el efecto de la edad se hace más llamativo si desglosamos este factor en grupos de edad, pues diversos estudios multicéntricos han demostrado una supervivencia para órgano significativamente inferior en receptores menores de 10 años[50, 85].

En general, los receptores más jóvenes obtienen peores resultados[86]. Schurman y cols.[2] consideran como punto de corte la edad de 7 años. Los menores de esta edad presentaron una supervivencia al año de 53% frente a un 72% en mayores de 7 años ($P < 0.02$). Esta diferencia es todavía más marcada si comparamos los resultados dentro del mismo tipo de donante. Así, los mismos autores comunican una supervivencia a un año, con donantes cadáver, de 36% en receptores menores de 7 años, frente a 70% con el mismo tipo de donantes pero en mayores de 7 años ($P < 0.0005$). En contraste, los resultados en cuanto a supervivencia y vida media del órgano, en los trasplantes de donante vivo, se afectan en menor proporción por el

efecto de la edad del receptor, 88% versus 75% (diferencia no significativa) y 10.8 versus 12.9 años, respectivamente (diferencia no significativa)[2].

En la tabla 11 se demuestra la diferencia en la pérdida de órganos según se trate de donante vivo o cadáver para los diferentes grupos de edad del receptor infantil.

Tabla 11. Porcentaje de pérdidas de órganos en función de la edad (en 5 años de evolución post-trasplante)[12].

	Donante vivo % fracasos	Donante cadáver % fracasos
<i>Total</i>	17.3	30
<i>Edad (años):</i>		
0-1	19	48.3
2-5	19	30.6
6-12	17.5	30.3
13-20	16.2	28.5

Este efecto de la edad en receptores muy pequeños se ve incrementado cuando coincide receptor muy joven con donante muy joven. En este sentido, el peor emparejamiento, en lo referente a supervivencia de órgano, es receptor <7 años y donante <7 años, con una supervivencia del 28% al año post-trasplante[2] y el mejor emparejamiento sería receptor ≥ 7 años y donante ≥ 7 años, con una supervivencia del 82% ($P<0.005$)[2].

La edad puede influir de tal manera, que en los receptores menores de 7 años no se encuentran diferencias significativas según se trate de primeros o de sucesivos trasplantes, respecto a la supervivencia del injerto al año (32% y 39%)[2]. Esto es, la edad del receptor inferior a 7 años es un factor más potente como condicionante de la supervivencia del órgano que el número de trasplante para el receptor. Por el contrario, a partir de los 7 años de edad sí es notorio el efecto entre primeros y sucesivos trasplantes (73% versus 67%, $P<0.001$).

Muchos de los problemas surgidos en los receptores infantiles son atribuidos al incremento de la actividad inmunitaria del paciente pediátrico, en comparación con el adulto[50, 87, 88]. Los fracasos atribuidos a causas inmunológicas son superiores a los achacados a estas mismas causas en los adultos, pero es difícil determinar si este hecho representa un aumento innato de la inmunidad[50, 87] o simplemente refleja la dificultad en el mantenimiento de una inmunosupresión adecuada, en un grupo de edad que sufre constantes y rápidos cambios fisiológicos[50].

Además, existe una metabolización más rápida de los inmunosupresores en el niño con respecto al adulto, por lo que precisan de dosis más altas de inmunosupresores y a consecuencia de ello presentan más procesos infecciosos intercurrentes y más episodios de rechazo[89].

Las dificultades técnicas en los receptores muy jóvenes predisponen igualmente a un incremento en el riesgo de trombosis vascular, particularmente en aquellos que reciben riñones de donantes muy jóvenes[2, 38, 65]. Los factores metabólicos e inmunológicos[87, 88] contribuyen asimismo, a la disminución de la supervivencia del órgano en niños pequeños.

3.2.1.4.4. Edad del donante.

Mientras que las diferencias en los resultados de TR realizados con donantes mayores o menores de 18 años son escasas, sí que existen diferencias importantes en cuanto a peores resultados en trasplantes de donante por debajo de los 5-6 años de edad[50].

El estudio del NAPRTCS[12], considera la edad del donante como uno de los factores de riesgo significativos ($P=0.025$), para la supervivencia del trasplante con donante cadáver, cuando éste es menor de 6 años (Tabla 12, Figura 6). En el mismo estudio, la edad no es un factor de riesgo cuando se trata de donantes vivos, en los cuales lógicamente la edad se sitúa siempre por encima de la mayoría de edad. Este

trabajo demuestra un incremento del 1.22% en el riesgo al realizar un TR con un órgano de menos de 6 años.

Tabla 12. Resultado del trasplante de donante cadáver en función de la edad del mismo (datos tomados de NAPRTCS[12]).

<i>Edad del donante (años)</i>	<i>% fallos</i>	<i>FR media a los 5 años</i>	<i>IC 95%</i>
0-5	42.7	0.56	±42.7588
6-10	35.7	0.60	±35.7588
>10	27.0	0.68	±27.0196

En una serie inglesa[65] de TR en menores de 5 años, la edad media de los donantes cadáver, para receptores que perdieron el órgano en los tres primeros meses post-trasplante, fue de 6.6 años (rango: 2-11), la cual fue significativamente inferior a la de aquellos donantes cuyos órganos sobrevivieron al mismo periodo de tiempo [edad media de donante 13.1 (rango: 3-50) años, $P=0.003$]. No obstante, si desglosamos la edad del donante en tres grupos, menores de 5 años, entre 5 y 10 años y mayores de 10 años, la supervivencia a los tres meses del injerto para los donantes mayores de 10 años es significativamente superior [90.5% (intervalo de confianza 95%, 77.9-100%), $\chi^2=4.7$, $P<0.05$]. La supervivencia a un año del injerto para donantes mayores de 10 años fue de 79.8% (IC 95%, 62.1-97.6%) y de 58.3% (IC 95%, 40.2-76.4%) en los menores de 10 años, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($P=0.09$). Dicha falta de significancia podría explicarse según los autores, por el reducido número de casos. Igualmente, no hubo diferencias entre la supervivencia a tres meses y un año, ni entre la supervivencia en los TR realizados con donante menor de 5 años o de 5-10 años[65].

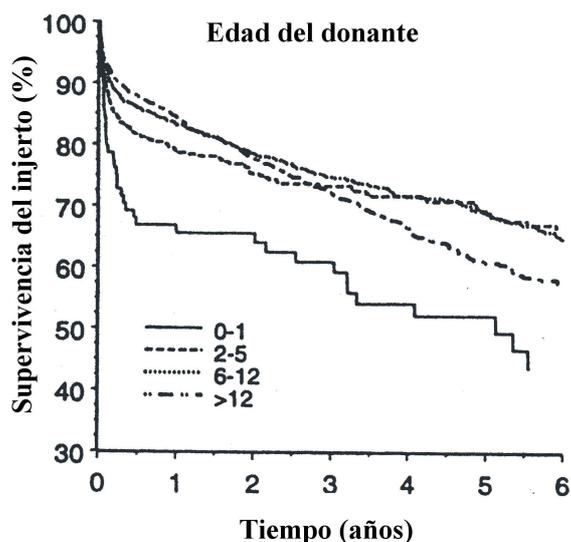


Figura 6. Evolución de la supervivencia del injerto, procedente de donante cadáver, en función de la edad del donante[12].

La explicación a este fenómeno de la edad no está todavía aclarada[90]. Se sabe que los riñones procedentes de donante adulto se adaptan al tamaño inferior del receptor infantil reduciendo su filtración glomerular absoluta[36]. Sin embargo, existe la duda sobre si los injertos adultos son capaces de incrementar la filtración glomerular absoluta conforme el niño se desarrolla o si el órgano de donante infantil es capaz de adecuarse mejor que el de adulto al crecimiento del niño. En un estudio[36] con 85 pacientes infantiles y 90 trasplantes de donantes cadáver, de edades entre 3 y 67 años y un seguimiento de 5 años, Berg y cols. estudiaron el índice de filtración glomerular (ml/min.) y el flujo plasmático renal efectivo, determinados anualmente con aclaramientos de inulina y ácido paraaminopúrico. El índice de filtración glomerular absoluto y el flujo plasmático renal efectivo en los injertos de donante de menos de 20 años aumentaron durante el seguimiento, resultando en una constante relativa ml/min./1.73 m², mientras que, estos parámetros en TR de donantes mayores de 20 años no variaron durante el seguimiento y presentaron una reducción significativa en sus valores relativos. Concluyen por tanto

estos autores[36], que los injertos de donante infantil poseen una capacidad superior a los injertos de adulto para incrementar su función conforme al desarrollo del niño. Por lo que, si en la práctica los resultados del TR infantil no son tan buenos como los del TR en adulto, podría ser atribuible a otros factores como por ejemplo, las dificultades técnicas inherentes al tamaño de los vasos y la complejidad de sus anastomosis[91]. A estos factores habría que añadir la esclerosis glomerular “fisiológica” propia de donantes añosos (más de 50-55 años) que se incrementa paulatinamente con la edad[92].

La trombosis vascular es la causa principal de fracasos en niños pequeños (menores de 5 años)[38, 93] y su incidencia varía entre 0.5 a 12% en primeros trasplantes[12, 91, 93] y 19.2% en los sucesivos[12]. Los factores responsables de la trombosis son[38, 91, 94] el aumento de resistencias vasculares, el rechazo hiperagudo y otros mecanismos inmunitarios, la hipotensión y la hipertensión del receptor, la técnica quirúrgica, la diálisis peritoneal continuada, el empleo de riñones de donante pediátrico muy joven o la implantación en receptores muy jóvenes, la torsión de los vasos, su acodamiento (“kinking”) o la compresión de los mismos, la presencia de más de una arteria o vena renales y la diferencia de calibre entre los vasos del donante y del receptor.

No obstante, la mayoría de los trabajos referentes a la influencia de la edad del donante y del receptor están basados en la supervivencia del órgano y del paciente, pero no tienen en cuenta la evolución de la FR. Diversos estudios comunican resultados inferiores para la FR en injertos de donantes por debajo de los 4-7 años y especialmente cuando éstos son implantados en receptores jóvenes (de 3-5 años)[2, 50, 87, 95].

Donnelly y cols.[96] estudiaron la diferencia entre la edad donante-receptor como factor de riesgo y concluyeron que la diferencia de edad es la variable más importante en cuanto a la supervivencia del injerto, incluso superior a la concordancia de HLA, el tiempo de isquemia, y el tiempo en diálisis. Yuge y cols.[50] establecen como donante óptimo, aquel cuya edad se sitúa entre los 16-18 años.

Este mismo efecto de la edad, ha sido también estudiado con donantes todavía más jóvenes e incluso con donantes anencefálicos. Ildstad y cols.[97] analizaron la función y la supervivencia de 36 injertos obtenidos de menores de 3 años y de anencefalos, implantados en receptores de 12 meses a 57 años y los compararon con los de donante de edad superior. La supervivencia de los injertos de donante menor de 12 meses (n=16) fue significativamente inferior comparada con la de los realizados con donantes de más de 3 años [31% a los 6 meses ($P<0.01$), 19% a los 12 meses ($P<0.001$)]. Los injertos de donante anencefalo no difirieron, ni en supervivencia ni en función, de los riñones obtenidos de donante menor de 12 meses. Además, la supervivencia de los injertos de donante entre 13 meses y 3 años fue también inferior con respecto a donantes mayores [55% a 6 meses ($P>0.01$) y 40% a 1 año ($P<0.05$)]. Sin embargo, la supervivencia de donantes entre 3 y 5 años no difirió de la de los donantes mayores de 5 años. Además, según estos autores[97], la supervivencia no varió cuando el trasplante se realizó implantando un solo órgano o implantando dos órganos en bloque, ni se vio afectada por la edad, ni por el sexo del receptor. En esta misma serie[97], la mayoría de las pérdidas fueron de tipo precoz y atribuidos todas ellas a problemas anastomóticos.

Otros autores atribuyen los peores resultados en trasplantes de donante muy joven a que la masa renal limitada de los riñones muy pequeños podría ser más susceptible a la injuria inmunológica[50, 98]. En cambio, otros autores se decantan más por achacarlos a las variaciones hemodinámicas. En este sentido, los estudios realizados por Salvatierra y cols.[99] analizando el flujo arterial aórtico demuestran que se produce un incremento de más del doble en el flujo arterial aórtico cuando se implantan órganos de “tamaño adulto” en niños. Este incremento parece que únicamente puede ser atribuido a la demanda de flujo por parte del nuevo órgano, pero en cualquier caso, el flujo en la arteria renal del injerto de “tamaño adulto” es significativamente inferior al flujo normal de la arteria renal, de lo cual se desprende que un déficit en el volumen intravascular (presión venosa central) podría ser causa de necrosis tubular aguda, trombosis vascular y en definitiva de las pérdidas precoces de órganos[94, 99, 100]. Los estudios sobre trombosis vascular de

Singh[38] demuestran un índice superior de trombosis (5.6%) cuando la IF se prolonga por encima de las 24 horas ($P=0.007$, $OR=1.79$), con respecto a tiempos inferiores (3.2%).

3.2.1.4.5. Sexo.

En la mayor parte de los estudios, no se observaron diferencias significativas entre los resultados globales obtenidos en receptores masculinos o femeninos[12, 36, 67], sólo en algunos casos se encontró una ligera diferencia (4%) a favor de los receptores femeninos[84].

Tampoco se han podido demostrar diferencias ligadas al sexo del donante, ni a las distintas combinaciones donante-receptor en humanos[101]. Asimismo, el efecto del sexo tampoco alcanza niveles de significación estadística estudiando subgrupos de TR realizado con donante vivo o donante cadáver emparentado, y si bien es cierta la existencia de una masa renal menor en los órganos de donante femenino, esta no es suficiente para justificar resultados estadísticamente inferiores[12, 101].

Por todo ello, no existen razones científicamente demostradas para considerar el sexo un factor de riesgo para la evolución del TR.

3.2.1.4.6. Tipo de donante.

El duodécimo informe del NAPRTCS[12] es tajante con respecto a esta variable. Las supervivencias de órgano para 1, 3, 5 y 7 años son, entre los donantes vivos, de 91%, 85% y 79.5% y 73% respectivamente, mientras que para los realizados con donante cadáver, para los mismos momentos, resultan de 82%, 73%, 65% y 58.7% (Figuras 7 y 8). De esta manera, mientras las variables pronóstico en cuanto a la supervivencia del órgano, en los injertos con donante vivo, son unas [la raza (afroamericana, riesgo relativo=2.0, $P<0.001$), las transfusiones (más de 5 transfusiones aleatorias, riesgo relativo=1.6, $P<0.001$) y la compatibilidad (HLA-B=0, riesgo relativo = 1.6, $P<0.002$)] resultan de distinta manera para los injertos de

donante cadáver (Tabla 9). Además, la vida media de un trasplante (entendida como supervivencia del injerto por encima del primer año post-trasplante) es superior para los órganos procedentes de donante vivo (11.2 años) que para los de cadáver (9.8 años)[2]. Por tanto, este factor posee una mayor influencia en la supervivencia del injerto a largo plazo que en la supervivencia a corto plazo.

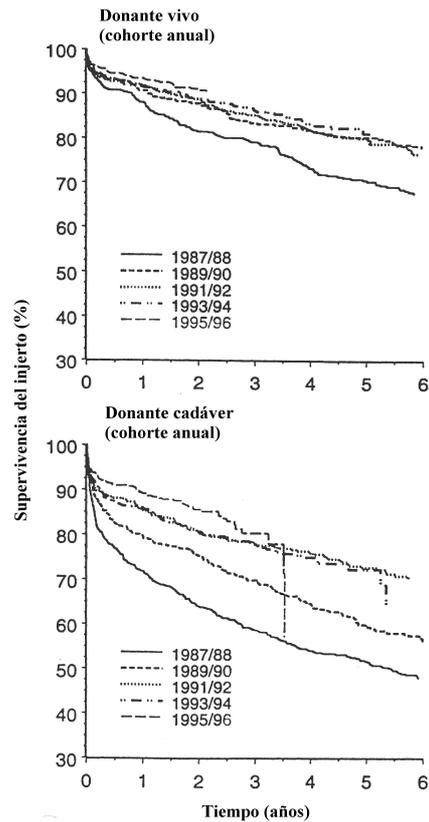


Figura 7. Supervivencia del órgano por cohortes bianuales.[12].

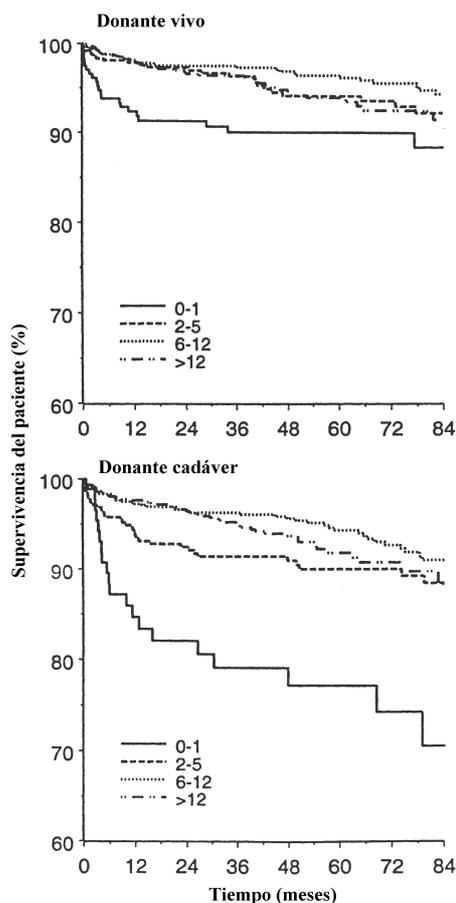


Figura 8. Supervivencia para el paciente, en los receptores de primeros trasplantes, en función de la edad en el momento de la cirugía[12].

Otro aspecto interesante a considerar con relación al tipo de donante, es la incidencia de episodios de rechazo agudo en uno y otro grupo. Así, el conocido informe NAPRTCS[12] comunica una tasa similar de rechazos entre ambos grupos en las 2 primeras semanas post-trasplante (19%), mientras que a 30 y 45 días son de 36% y 44% para los de donante cadáver e inferiores para los de donante vivo (26% y 32% respectivamente). Los resultados son todavía más llamativos a un año tras el injerto, 45% para los de vivo y 60% para los de cadáver. Singh y cols.[38] demostraron igualmente una tasa superior de trombosis en los trasplantes de

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

donante cadáver. Estos hechos, junto con lo comentado en el punto 3.2.1.4.10. con respecto al rechazo agudo, serían los responsables de la diferencia en los resultados entre los trasplantes de donante vivo y donante cadáver. Schurman y cols.[2] justifican resultados semejantes, atribuyéndolos a que la mayoría de los trasplantes de donante vivo se realizan cuando el paciente todavía no ha entrado en diálisis (menor efecto de la uremia en el receptor) y la mayoría son primeros trasplantes.

Tabla 9. Factores de riesgo significativos para la supervivencia del órgano en TR infantil de donante cadáver[12].

<i>Factores.</i>	<i>RR</i>	<i>P</i>
<i>Edad del receptor (<2 años)</i>	1.95	<0.001
<i>Edad del donante (<6 años)</i>	1.22	0.025
<i>TR previo</i>	1.32	0.003
<i>> 5 transfusiones</i>	1.29	0.001
<i>Ninguna compatibilidad HLA-B</i>	1.21	0.009
<i>Ninguna compatibilidad HLA-DR</i>	1.25	0.002
<i>Raza Afroamericana</i>	1.41	<0.001
<i>Diálisis previa</i>	1.37	0.012
<i>Isquemia fría >24 horas</i>	1.18	0.023

El efecto del tipo de donante, no afecta en cambio a la supervivencia del paciente. Es decir, no existen diferencias significativas, en lo que respecta a la supervivencia del paciente, en función del tipo de donante[12]. No obstante, la supervivencia del receptor es ligeramente más favorable para aquellos que reciben órganos de donante vivo (96.3% versus 94.3%, a 3 años) y este efecto es más marcado en receptores menores de 5 años[12].

3.2.1.4.7. Tiempo de isquemia fría del órgano.

Evidentemente, se trata de un factor implicado únicamente en los trasplantes realizados con injerto de donante cadáver, pues la isquemia fría en los TR de donante vivo es un factor muy controlado, de manera que es mínima y prácticamente homogénea entre todos casos.

Los pacientes con injertos que han sufrido un tiempo de isquemia fría (IF) superior a 24 horas presentan un riesgo aumentado de pérdida (trombosis) del órgano del 5.6%, en comparación con los receptores de injertos con tiempos de IF inferiores (3.2%, $P < 0.01$)[38].

En el duodécimo informe NAPRTCS[12], el porcentaje de fracasos en los TR con tiempos de isquemia inferiores a las 24 horas fue de 27.5%, con una FR media a los 5 años postrasplante de 0.66 (IC 95%, ± 0.6796), mientras que la tasa de fracasos en los realizados con una IF superior a las 24 horas resultó de 36.1% y la FR a los 5 años de 0.61 (IC 95%, ± 0.6492). El incremento en el riesgo relativo en esta serie cuando la IF fue superior a 24 horas fue de un 1.18 ($P=0.023$). En la figura 9 se demuestra cómo afecta la IF a la supervivencia del injerto, de tal manera que, los órganos con IF corta experimentan una supervivencia siempre superior a los de IF larga. Otros estudios muestran resultados similares, en concreto el trabajo de Boom y cols.[94] demuestra una relación entre el tiempo de IF y el retraso en el funcionamiento del órgano y a su vez con la supervivencia del órgano, pero no así, con relación a la supervivencia del paciente.

Se ha demostrado además, que el tiempo de IF se asocia a un incremento en los episodios de rechazo mediado por la participación del denominado síndrome de isquemia-reperfusión. Esto es, al incrementarse el tiempo de isquemia se producen más áreas de necrosis y de mayor extensión y estas zonas de necrosis provocan la activación de los mecanismos inmunitarios de rechazo.

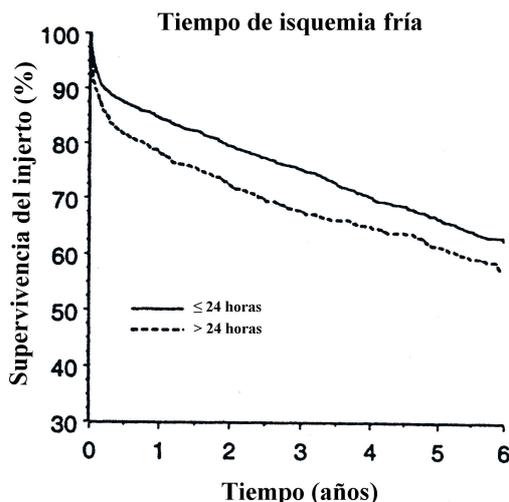


Figura 9. Supervivencia del órgano en función del tiempo de isquemia fría[12].

Por el contrario, en algunas publicaciones[97] la IF no se muestra como un factor decisivo (diferencia no significativa) aunque sí que es cierto que la IF media en los TR que presentan una evolución favorable, es superior (21.6 horas) a la de aquellos que no lo presentan (23.8 horas). Ello es posiblemente debido a que éste es un factor más fácilmente controlable que el resto y de ahí que los tiempos de IF sean muy similares en ambos grupos.

3.2.1.4.8. Número de trasplante para el receptor.

El número de trasplante para el receptor es un factor relevante a la vista de los resultados. En la serie de Schurman y cols.[2], considerando únicamente el grupo de trasplantes de donante cadáver, se pone de manifiesto cómo la vida media, de aquellos órganos que superan el primer año del trasplante, es muy significativamente superior ($P < 0.00001$) para los primeros injertos (17.8 años) que para los retrasplantes (5.0 años).

Además, este factor posee un mayor efecto a largo que a corto plazo, pues las diferencias al año post-trasplante, en la supervivencia del órgano entre los

primeros y sucesivos trasplantes, aunque también existen, no alcanzan en esta serie el nivel de significación estadística ($P < 0.05$). Los resultados del NAPRTCS[12], la serie con mayor número de retrasplantes (1098), avalan igualmente estos datos (Figura 10). El porcentaje de fallos a 5 años entre los primeros trasplantes de donante vivo fue de 17% (IC 95%, ± 17.019) y en los retrasplantes de 27.6% (IC 95%, ± 27.678) mientras que, entre los de donante cadáver de 28.1% para los primeros (IC 95%, ± 28.119) y 44.8% (IC 95%, ± 44.858) para los sucesivos. De esta manera, se atribuye un incremento en el riesgo para la supervivencia del injerto de donante cadáver de 1.32 ($P = 0.003$)[12], siendo este uno de los factores que más influyen, como se demuestra en la tabla 9. Una explicación a estos hechos es el riesgo aumentado de los retrasplantes de sufrir fenómenos de trombosis vascular en comparación con los primeros trasplantes (4.6% versus 1.6%, $P = 0.005$) así como una mayor incidencia de necrosis tubular que se relaciona con una peor FR y un mayor riesgo de rechazo[102].

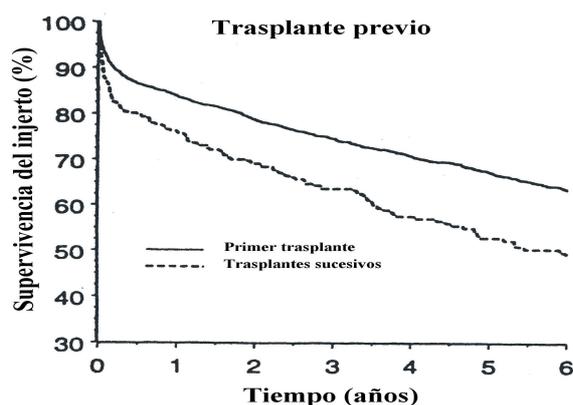


Figura 10. Supervivencia del órgano según se trate de primeros trasplantes o sucesivos[12].

Otro aspecto a considerar es la FR en los retrasplantes que continúan funcionando. En la serie de Fitzpatrick[102] con receptores menores de 5 años, todos los retrasplantes que permanecían funcionantes, a tres años de evolución, presentaban una FR alterada con un filtrado glomerular inferior a $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$

3.2.1.4.9. Diálisis pre-trasplante.

Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal son métodos de eficacia reconocida en el tratamiento de la IRT, pese a sus posibles complicaciones[3, 25, 103, 104]. No obstante, en muchos pacientes la diálisis se acompaña de una continua y progresiva morbilidad, hecho que se deja notar incluso una vez realizado el TR[2, 8, 12, 38, 46, 105].

Como ya se ha comentado, el TR es universalmente reconocido como el tratamiento de elección de la IRT y generalmente se realiza tras un periodo de tiempo variable en diálisis. Sin embargo, en muchos centros y también en el nuestro, el TR se realiza en las ocasiones en que es posible, en los estadios finales de la insuficiencia renal, pero antes de dar lugar a que el paciente entre en diálisis.

De acuerdo con un informe del grupo de trabajo de Manchester[105], con 1715 trasplantes, de los cuales 161 fueron realizados en situación de IRT “pre-diálisis”, “el TR realizado en pre-diálisis no sólo evita los riesgos, el coste y las desventajas de la diálisis, sino que se asocia a una supervivencia del injerto superior a la del TR realizado en situación de diálisis”.

De entre los múltiples resultados obtenidos de la comparación de ambos grupos comunicados en el citado trabajo[105], cabe destacar cómo el retraso en el inicio de la FR es más frecuente en el grupo post-diálisis (24.5% versus 16%, $P=0.014$); la supervivencia actuarial para el injerto en los primeros trasplantes resultó, en los pre-diálisis, de 84%, 76% y 67% a los 1, 5 y 10 años, mientras que, en los post-diálisis fue de 83%, 64% y 56%, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P=0.05$). Además, a fin de evitar los sesgos debidos a que el grupo pre-diálisis estaba mayoritariamente formado por injertos de donante vivo, se analizó por separado el grupo de donante cadáver. En los primeros años la supervivencia actuarial para el injerto es bastante semejante para los dos subgrupos (donante cadáver+pre-diálisis versus donante cadáver+post-diálisis) (Figura 11)[105]. En cambio, a más largo plazo (5 y 10 años post-injerto), la supervivencia resultó superior

en el grupo pre-diálisis (71.8% y 63% respectivamente, frente a 64.4% y 54.5% en el grupo post-diálisis).

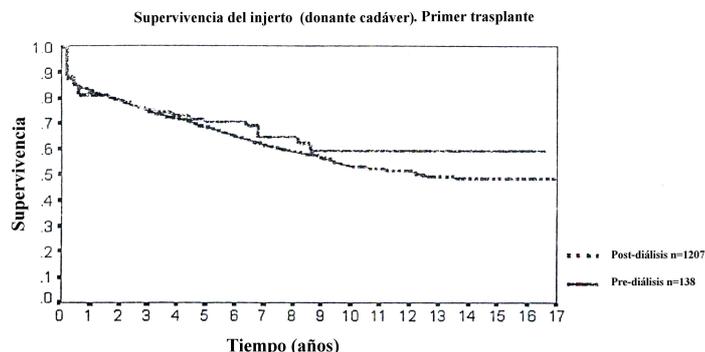


Figura 11. Evolución de la supervivencia del órgano procedente de donante cadáver, primer trasplante para el paciente, para trasplantes realizados en situación de pre- y post-diálisis[105].

El análisis de los resultados de trasplantes realizados con injerto de donante vivo realizados por este grupo[105] (Figura 12)[105]) se muestra todavía más a favor del trasplante pre-diálisis. A 10 años, solamente fracasó un injerto en el grupo de donante vivo y pre-diálisis, en comparación con el 30% de pérdidas en el grupo de donante vivo post-diálisis (P=0.01). Dentro del grupo de donante cadáver, los pre-diálisis obtuvieron una supervivencia del injerto ligeramente superior a 1, 5 y 10 años (95, 91.7 y 82% respectivamente) en comparación con la supervivencia en el grupo en diálisis (94, 86.7 y 73.6%), siendo además cada vez más divergentes las curvas de supervivencia.

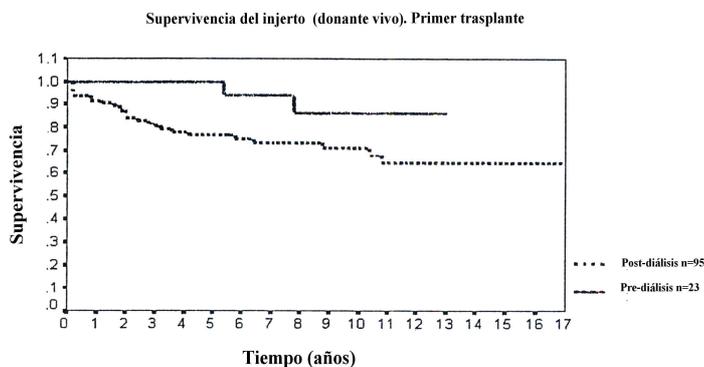


Figura 12. Evolución de la supervivencia del injerto, primer injerto para el receptor, para trasplantes realizados en situación de pre- y post-diálisis[105].

La explicación de todas estas diferencias no es bien conocida. Posiblemente se trate de la concurrencia de diversos factores favorables, como la reducción del riesgo cardiovascular, por la ausencia del efecto prolongado de la uremia que sufren los pacientes en diálisis, junto con la menor incidencia de enfermedades concurrentes en el grupo pre-diálisis y con un mayor grado de motivación personal y familiar[105].

Los trabajos publicados sobre TR infantil, que estudian este factor, comunican resultados que apuntan en el mismo sentido[38] e incluso logran resultados todavía peores para los trasplantes de donante cadáver, pero con diferencias estadísticamente significativas a favor de los pre-diálisis[12, 46]. Así, el NAPRTCS[12] calculó un incremento en el riesgo de fracaso de 1.37 (P=0.012) para los injertos infantiles procedentes de cadáver y realizados en pre-diálisis (Tabla 9). Aún más favorables son los resultados del grupo de Cincinnati, donde la diferencia continúa siendo favorable dentro del subgrupo de los realizados con donante cadáver menor de 7 años[2]. Otros estudios afirman además, que el TR pre-diálisis en niños pequeños se asocia a un mayor desarrollo intelectual[68].

Por tanto, aunque esta circunstancia no es siempre posible, la IRT en situación de pre-diálisis constituye la indicación y el momento ideal para la ejecución del TR infantil, tanto sea de donante vivo como cadáver[8, 105] y así en Estados Unidos el TR infantil en pre-diálisis constituye el 25% de los trasplantes infantiles[8] mientras que en España representa el 20% de los mismos[14].

3.2.1.4.10. Episodios de rechazo agudo.

Como se viene demostrando, el rechazo agudo es el mecanismo intermediario a través del cual actúan numerosos factores de riesgo modificando la evolución del injerto. Es decir, se trata de un factor post-trasplante pero relacionado en muchas ocasiones con factores pre-trasplante.

En primer lugar, debe tenerse en cuenta que únicamente debemos considerar un episodio como rechazo agudo o crónico, si existe la correspondiente confirmación histológica mediante el empleo de criterios histológicos estándar[106]. En este sentido, a una mayor intensidad del rechazo agudo (valorada mediante los criterios histológicos de Banff) y a una presentación más tardía, corresponde un resultado más peyorativo para el injerto[107].

Mientras que en el adulto, la principal causa de pérdida del injerto, a largo plazo, es la muerte del receptor con injerto funcionante por problemas cardiovasculares. El rechazo renal crónico, también denominada nefropatía crónica de causa inmunológica, es la principal causa demostrada de pérdidas de injerto en niños, más allá de los dos años post-trasplante [43, 68, 78, 80]. Se estima que el 50-80% de los pacientes que vuelven a entrar en diálisis lo hacen a causa de un rechazo crónico progresivo[78, 108]. Además, el rechazo crónico, una vez establecido, es refractario al tratamiento farmacológico. Los bloqueadores de los canales del calcio, los inhibidores del enzima conversor de angiotensina y la restricción proteica son capaces de retardar la progresión del rechazo crónico, pero no tienen ningún impacto en la evolución final del rechazo crónico[108-110]. Más aún, los resultados de las biopsias de pacientes con función renal estable pero que presentan cambios histológicos, son similares, aunque más moderados, a los de los pacientes con rechazo renal crónico[111], lo cual sugiere que el rechazo crónico posiblemente sea subestimado en muchos pacientes que posteriormente acaban perdiendo el injerto.

Numerosas publicaciones han demostrado una asociación fuerte ($P=0.0001$) entre el **número** de episodios de rechazo agudo y el desarrollo de rechazo crónico, de tal manera que, la presencia de episodios de rechazo agudo se considera como el factor más importantemente relacionado con la aparición de rechazo crónico[12, 37, 43, 78, 80, 108-110, 112]. En un estudio entre 424 trasplantes[37], tanto de donante vivo como de cadáver, no se demostró ninguna pérdida de órgano atribuible a un rechazo crónico que no hubiese padecido previamente al menos un episodio agudo. Por el contrario, hasta un 63% de los trasplantados que presentaron un rechazo

agudo sufrió posteriormente un rechazo crónico. Datos similares se han comunicado también para trasplantes infantiles[12, 113].

A mayor abundancia, un estudio más reciente del mismo grupo[112] ha ratificado esta asociación entre rechazo agudo y crónico, hasta el punto que estudiando la evolución de los trasplantes realizados en dos periodos distintos de tiempo, con pautas de inmunosupresión diferentes, y entre los cuales se constató una reducción significativa en la aparición de rechazos agudos a favor del grupo más reciente, se constata igualmente que la disminución en el número de episodios agudos va seguida de una disminución paralela de rechazos crónicos en este mismo grupo. El estudio NAPRTCS[12] sugiere estas mismas conclusiones.

Más aún, a este efecto del rechazo agudo sobre el crónico y por ello sobre la pérdida de órganos, hay que añadir el importante efecto inmunosupresor de la terapia utilizada como tratamiento del rechazo. La inmunosupresión favorece la sobreinfección vírica y bacteriana, así como la degeneración neoplásica, fundamentalmente síndromes linfoproliferativos, con la importantísima morbimortalidad que todos estos hechos representan[12, 113]. Por ello, el rechazo agudo además de ser una causa importante de pérdida de órganos, es también un factor decisivo en cuanto a la supervivencia del paciente[113].

3.2.1.4.11.El problema de la inmunosupresión en el trasplante renal.

La utilización de fármacos inmunosupresores tiene como finalidad prevenir o controlar la respuesta inmunológica del huésped contra el órgano trasplantado. Por tanto, su uso es paralelo al descenso en los episodios de rechazo agudo. Sin embargo este uso también se acompaña de un incremento en el riesgo para el injerto y para el receptor por incremento en el número de infecciones oportunistas y del desarrollo de neoplasias a consecuencia del estado inmunodeprimido del paciente[89].

La gran variedad de fármacos disponibles, cada uno con sus ventajas e inconvenientes, además de las diversas combinaciones entre ellos, de forma simultánea o secuencial, permite diseñar protocolos de inmunosupresión primaria cada vez más adaptados a las circunstancias clínicas de cada tipo de trasplante, los factores de riesgo particulares de cada paciente o las preferencias del clínico[69].

La inmunosupresión primaria es el tratamiento dirigido a prevenir el rechazo agudo que aparece en las primeras semanas del trasplante y establecer el régimen inmunosupresor que se mantendrá a largo plazo. Se suele emplear una combinación de varios fármacos, algunos de ellos para establecer una inmunosupresión potente durante las primeras semanas (tratamiento de inducción) y otros se van a mantener a largo plazo (inmunosupresión de mantenimiento). El objetivo del mantenimiento, una vez superada la etapa de inducción, es establecer un estado de equilibrio estacionario, con una respuesta inmunológica reducida pero mantenida, capaz de prevenir los episodios de rechazo agudo el desarrollo de un rechazo crónico[69, 89].

El hecho de la variación con el tiempo en los protocolos de inmunosupresión hace muy difícil la comparación de los resultados en cuanto a la evolución del trasplante, pues la inmunosupresión administrada es en cada momento la aceptada como mejor y no tendría sentido plantearse el empleo de terapias ya desechadas.

Desde el inicio del programa de trasplante renal infantil en nuestro Hospital, la pauta de inmunosupresión se ha ido adaptando a la incorporación de nuevas drogas y a la aportación de experiencias clínicas.

Las sucesivas pautas de inmunosupresión (y protocolo transfusional), se consignan cronológicamente en la Tabla 13, así como a los trasplantes que afectó.

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Tabla 13. Evolución del protocolo de terapia inmunosupresora en el Hospital Infantil la Fe de Valencia. (Los tratamientos subrayados corresponden a terapias de inducción. AZA: azatioprina; PRD: prednisona; CsA: ciclosporina A; MMF: mofetil micofenolato; OKT3: anticuerpos monoclonales anti-CD3; ATG/TMG pf: profilaxis con globulinas anti-timocíticas ;Ac-CD25 pf: anticuerpos monoclonales anti-CD25 .

PERIODO años	NGR trasplante	Protocolo transfus.	Edad	INMUNOSUPRESION
1979-1985	* 1 - 69	5		AZA+PRD+ <u>ATG prof.</u>
1986-1988	* 79,82,86,87 92,94,101	5	< 7a	AZA+PRD+ <u>ATG prof.</u>
	* 70 – 114 (excepto números previos)	5	> 7a	CsA+PRD+ <u>ATG prof.</u>
1989-1990	* 118	5	< 3a	AZA+PRD+ <u>ATG prof.</u>
	* 115 – 137	5	> 3a	CsA+PRD+ <u>ATG prof.</u>
	* 135	0		CsA+PRD+ <u>ATG prof.</u>
1991-1997	* 138 – 216	2		CsA+AZA+PRD+ <u>ATG prof.</u>
		2		CsA+AZA+PRD+ <u>OKT3 prof.</u>
1997-1999	* 217 -246	0		CsA+MMF+PRD+ <u>ATG/TMG pf</u>
1999-	* 247 y sucesivos	0		CsA+MMF+PRD+ <u>Ac-CD25 pf</u>

3.2.1.4.12.Otros factores.

Como ya se ha visto, la evolución del TR depende de numerosos factores, en algunos de ellos como son los anteriormente desarrollados, existe consenso en aceptar su implicación, sin embargo, se conocen otros múltiples factores los cuales o bien no son universalmente aceptados o bien se trata de factores per- o postoperatorios, pero que no se van a desarrollar por no ser objeto de análisis en esta tesis. Algunos de estos factores son: las complicaciones quirúrgicas[81, 114] y vasculares[81, 115, 116], la hipotensión arterial en el receptor durante el declampaje[100] o la muy importante falta de cumplimentación en los adolescentes[45, 81]

3.2.2. CONCLUSIÓN.

La conclusión final, a la que se llega tras el análisis del conjunto de estudios publicados, es que todos los factores contribuyen de alguna forma, por escasa que sea su influencia, en la evolución del trasplante. Pero muchos de estos factores

ejercen su influencia interrelacionándose entre si, por lo que resulta difícil determinar su verdadera participación.

De esta forma, todos los factores deben ser meticulosamente cuidados, siendo fundamental encontrar el riñón (donante) óptimo para el paciente (receptor) más adecuado, pues la variación mínima en uno de los factores podría desencadenar la catástrofe del rechazo, ya que a su variación se añadiría la modificación de la influencia del resto de factores por la interrelación antes comentada[52].

3.3. SISTEMAS DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA.

Los sistemas informáticos de soporte a la decisión clínica están diseñados para proporcionar ayuda a los profesionales, en su cometido de toma de decisiones clínicas. Su misión es mejorar los resultados en el paciente y, para ello, actúan como elementos de apoyo y, nunca, como sustitutos de las habilidades o conocimientos de los profesionales clínicos[117]. Pueden interpretarse como algoritmos informáticos que asisten a los clínicos en los diferentes pasos del proceso diagnóstico y terapéutico[118].

Indudablemente, la informática ha tenido un papel relevante en el desarrollo y evaluación de métodos y sistemas para la adquisición, procesado e interpretación de los datos de pacientes[119]. El avance en las tecnologías de la comunicación y gestión de la información, así como el conocimiento y la experiencia adquiridos en medio siglo de prototipos de sistemas de ayuda, están dando sus frutos con la incorporación, paulatina y real, de estos sistemas en los centros sanitarios. Actualmente, proporcionan sugerencias en el proceso de diagnosis, vigilan los sistemas de información hospitalarios[120] y alertan de posibles anomalías en los datos clínicos. Además pueden usarse como elementos educadores para futuros profesionales de las ciencias de la salud.

3.3.1. LA NATURALEZA DE LA DECISIÓN CLÍNICA.

Entre todas las tareas asociadas al cuidado de los pacientes, la que más complejidad entraña al profesional clínico es la toma de decisiones asociadas al diagnóstico. No sólo se debe decidir qué cuestiones, pruebas diagnósticas o procedimientos terapéuticos poner en marcha sino, también, considerar los riesgos para el paciente y, cómo no, los costes económicos asociados a cada acción[121]. Para ello, el clínico debe tener una clara representación del estado del paciente y de los procesos fisiológicos que pueden acontecerle para determinar las posibles acciones a emprender[117]. Las premisas para llevar a cabo la toma de decisiones son (Figura 13): datos precisos, un conocimiento adecuado del problema y habilidad para resolverlo.

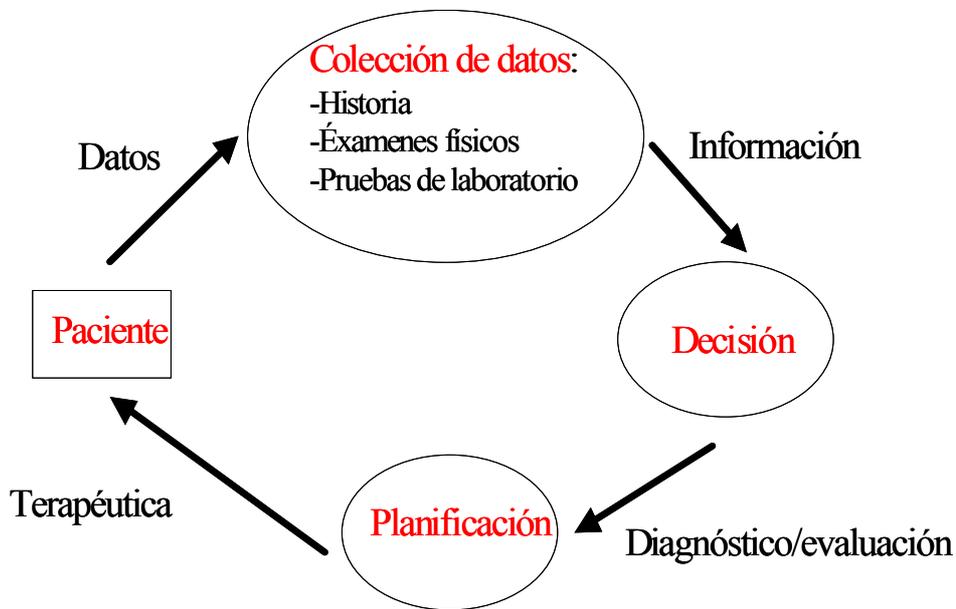


Figura 13. Ciclo simplificado del proceso de diagnóstico y terapia[122].

Generalmente, el proceso comienza con la recopilación de información sobre el estado del paciente. No obstante, el contexto puede proporcionar numerosos datos que deben ser depurados hasta encontrar la información relevante. En este

momento, el clínico se basa en su conocimiento médico para determinar si es posible tomar una decisión o es necesaria la búsqueda de más información. Finalmente, el diagnóstico conlleva una acción sobre el paciente, generalmente, en forma de terapia que necesita ser evaluada y por tanto comienza el ciclo de decisión nuevamente. Así pues, el clínico desarrolla estrategias para la selección e interpretación de pruebas, en el transcurso utiliza las nociones de sensibilidad y especificidad, y debe ser capaz de detectar las situaciones de emergencia[121].

La tecnología puede, en parte, ayudar en el proceso de evaluación y mejora de la calidad asistencial. Trabajos sistemáticos, que no conllevan complejidad alguna, pueden realizarse mediante programas informáticos con el consiguiente ahorro de tiempo y de recursos. Para ello, se han invertido grandes cantidades de esfuerzo y dinero en la informática aplicada a las ciencias de la salud. Actualmente, los beneficios de la aplicación de las nuevas tecnologías se pueden resumir en:

- Ayudan a la toma de decisiones mostrando sugerencias y alternativas razonadas.
- Estandarizan actitudes, métodos y tratamientos, respetando la autonomía del profesional de la medicina.
- Su aplicación, dentro de un marco institucional, potencia la idoneidad y efectividad de los recursos empleados en la práctica clínica.
- Facilitan la extensión del conocimiento.
- Potencian una enseñanza interactiva.
- Potencian la seguridad legal al adaptar estos sistemas a las normas y prácticas propias de diferentes instituciones.
- Ayudan en la aplicación de protocolos y estudios clínicos.

3.3.2. FUNCIONES DE UN SISTEMA DE AYUDA A LA DECISIÓN.

Un sistema de ayuda a la decisión es un programa informático diseñado para asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones. Por tanto, en su sentido más amplio es, cualquier programa que trata con datos, o conocimiento clínico, con la intención de proporcionar soporte a la decisión. Éste es un proceso complejo que se origina en el estudio y recopilación de información sobre el paciente y que no termina hasta evaluar las consecuencias de decisión y resolver la problemática asociada al enfermo. Se distinguen tres tipos de herramientas en función del tipo de ayuda que proporcionan al clínico[121]:

3.3.2.1. Gestión de la información.

Facilitan la búsqueda, acceso y visualización de la información para tomar buenas decisiones. Generalmente carecen de procesos inteligentes y no ayudan a diferenciar que datos son relevantes, por tanto, la interpretación y aplicación de los datos se deja como misión para el clínico. Ejemplos de estos sistemas son los sistemas de información hospitalarios[120]. Desde la aparición de las redes de ordenadores, estos sistemas han incrementado notablemente su valor al ser capaces de almacenar y gestionar mayores cantidades de datos de manera distribuida. Evidentemente, cuanto mayor información sea capaz de gestionar de una manera transparente para el clínico, mayor será su utilidad.

3.3.2.2. Supervisión de las actuaciones clínicas.

Son programas destinados a supervisar las actuaciones diarias que se producen en la clínica. En ningún momento intentan suplantar al clínico en su trabajo; sin embargo, en ocasiones, se hace necesario recordar posibles interacciones entre medicamentos, acciones inapropiadas con el tratamiento del paciente, etc.

Generalmente, los sistemas de supervisión usan reglas simples para detectar potenciales anomalías en los datos o en determinadas acciones del personal, en cuyo caso, notifican el hallazgo. En función del tipo de interacción del programa con el usuario se distingue entre:

a) Sistemas de alerta. Su misión es la exploración de los informes de los laboratorios y/o de los historiales de los pacientes para advertir de posibles irregularidades. En caso de producirse éstas aparece un mensaje explicativo y conciso. Un ejemplo es GermAlert[123] que analiza los datos del laboratorio de cultivos microbiológicos y genera una alerta cuando detecta un cultivo con lo que parece una infección.

b) Sistemas de crítica. Revisan las órdenes introducidas en los sistemas hospitalarios para detectar acciones inapropiadas desde el punto de vista del centro hospitalario o terapéutico. Un ejemplo es el sistema Oncofarm[124]. Este programa revisa las terapias introducidas por los médicos y responde en consecuencia.

3.3.2.3. Sugerencias en la actuación clínica.

Habitualmente se asocia el concepto de sistemas de soporte a la decisión a programas que proporcionan sugerencias o recomendaciones sobre el proceso de diagnóstico y/o sobre el tratamiento a seguir con el paciente. Proporcionan evaluaciones concretas o advertencias, generalmente, en respuesta a una consulta del personal clínico y a los datos específicos del paciente. Se han realizado diversas aproximaciones hasta el momento pero ninguna de ellas cubre la totalidad del ciclo diagnóstico (Figura 13). Esta circunstancia se debe a la complejidad de plasmar mediante algoritmos el proceso de razonamiento humano. Algunos consisten en asociaciones entre datos y enfermedades, (CASNET[125]) otros son, fundamentalmente, cálculos probabilísticos, (AAP[126]), asistentes diagnósticos basados en reglas lógicas (MYCIN[127], así como los basados en esquemas

semánticos, (Internist/QMR[128], o en probabilidad, (DXPLAIN[129]). Existen además, sistemas que interpretan y resumen los informes de los pacientes de manera apropiada a la situación, (EON[130]) y algoritmos de decisión clínica (UROPROT[131]) entre otras múltiples aproximaciones al problema.

3.3.3. ÁREAS DE APLICACIÓN.

El lugar de aplicación de los sistemas de soporte a la decisión son, fundamentalmente, los hospitales y centros de salud, dada la necesidad de reducir la carga que conlleva la gestión, análisis y decisiones de miles de pacientes al año. Los avances alcanzados con el desarrollo de sistemas capaces de proporcionar recomendaciones o sugerencias a los tratamientos proporcionados a los pacientes han dado lugar a interesantes estudios sobre su utilidad educativa. La posibilidad de emular situaciones reales con pacientes ficticios ha permitido usar estos sistemas para proporcionar una mejor preparación a los futuros clínicos.

Finalmente, el paciente también ha recibido la atención necesaria en el proceso de diagnóstico. El desarrollo de enciclopedias multimedia médicas familiares ha propiciado un excelente procedimiento para detectar o filtrar potenciales enfermedades además de mejorar el entendimiento entre médico y pacientes.

3.3.4. APLICACIÓN DE LOS SISTEMAS DE DECISIÓN AL TRASPLANTE RENAL.

En el ámbito del TR, el gran número de factores que intervienen en la evolución del TR, junto con lo confuso de las relaciones entre estos factores, obligan al facultativo a enfrentarse a menudo, a problemas de decisión para indicar un implante. En este sentido, sería de gran interés la implementación de los sistemas de ayuda a la decisión. Permitirían al clínico gestionar toda la información, tanto de los donantes como de los receptores, supervisar las actuaciones clínicas y las decisiones

terapéuticas tomadas y aportar una mayor seguridad al facultativo, representando además una forma de incrementar los conocimientos a base de la propia experiencia.

3.3.5. MÉTODOS INFORMÁTICOS DE SOPORTE A LA DECISIÓN.

El progreso de la informática médica ha estado caracterizado por el desarrollo de un amplio rango de métodos de razonamiento. Muchos de estos métodos que, actualmente son aceptados, fueron desarrollados en el contexto médico inspirados por problemas médicos[8]. Actualmente hay dos aproximaciones para la ayuda a la decisión clínica:

3.3.5.1. Métodos basados en conocimiento.

Intentan captar la totalidad del proceso de razonamiento codificando explícita y directamente el conocimiento experto. En función de la organización y relaciones existentes en el conocimiento aparecen diferentes estrategias para obtener el diagnóstico final.

3.3.5.2. Métodos basados en ejemplos.

Cuando no se dispone del conocimiento éste se puede obtener a partir del análisis de los datos. Estos métodos aprenden de los ejemplos para conseguir un determinado objetivo. Generalmente los problemas de decisión son tratados como problemas de clasificación en los que cada diagnóstico se asimila a una clase.

3.3.6. INCERTIDUMBRE Y PROBABILIDAD.

Los datos que se manejan en clínica son imperfectos por diferentes motivos. Las observaciones pueden ser inciertas, las pruebas diagnósticas pueden estar equivocadas, incluso la historia clínica del paciente puede contener errores. Además el lenguaje utilizado por los médicos para describir el estado de los pacientes agrava

el problema de la incertidumbre en el proceso de toma de decisiones. La incertidumbre llega por varias fuentes[132]:

- Errores en los datos clínicos.
- Ambigüedad en datos y variaciones en la interpretación.
- Incertidumbre sobre las relaciones entre información clínica y presencia de enfermedad.
- Incertidumbre sobre los efectos del tratamiento.

La confusión que origina al cuantificar la incertidumbre con palabras imprecisas se puede evitar hablando en términos de probabilidad. Al utilizar la probabilidad en las respuestas se evitan ambigüedades que se producen por[132]:

- Elección de diferentes palabras para expresar un mismo juicio sobre la probabilidad de un suceso futuro.
- Elección de las mismas palabras para expresar diferentes juicios sobre la probabilidad de un proceso.
- Las palabras no pueden describir precisamente el cambio de la opinión sobre una hipótesis diagnóstica conforme se vayan adquiriendo nuevas informaciones.

3.3.7. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

En el proceso de diagnóstico se generan hipótesis que hay que confirmar o descartar. En una primera etapa, se realiza una estimación inicial sobre la posibilidad de tener una enfermedad. Esta creencia se puede concretar en un valor de probabilidad a priori de la enfermedad ($P(E)$).

$$P(E) = \text{posibilidad de estar enfermo}$$

Este valor puede ser la prevalencia de la enfermedad o cualquier valor estimado por el clínico en función del examen que se realice al paciente.

La segunda etapa consiste en la adquisición de más información que modifique la creencia inicial. Generalmente, se acude a las pruebas diagnósticas (PD) para reducir dicha incertidumbre. Se entiende por prueba diagnóstica o test cualquier procedimiento para la obtención de información clínica en un paciente. Éstas pueden ser cuestionarios, informes de analíticas, exploraciones físicas, etc[133].

El resultado de la prueba modifica la probabilidad a priori. Una prueba positiva (PD+) aumenta la probabilidad y, al contrario, una prueba negativa (PD-), la reduce. El valor concreto depende de la precisión de la prueba para clasificar correctamente a los pacientes enfermos (sensibilidad, Se) y para discernir a los pacientes sanos (especificidad, Sp).

El teorema de Bayes[133] es un método que permite el cálculo de la probabilidad a posteriori $P(E|PD)$ usando la probabilidad a priori, la sensibilidad y especificidad de la prueba. Así, la probabilidad a posteriori de estar enfermo cuando la prueba diagnóstica es positiva, utilizando el teorema de Bayes:

$$P(E | PD+) = \frac{P(E) \cdot Se}{P(E) \cdot Se + (1 - P(E)) \cdot Sp}$$

Este valor de probabilidad a posteriori permite al clínico avanzar en la resolución del problema, minimizando el grado de incertidumbre en la posibilidad de que el paciente presente la enfermedad o no.

3.3.7.1. Caracterización de las pruebas diagnósticas.

Las pruebas diagnósticas deben realizarse cuando no se dispone de una línea clara de actuación. A modo de ejemplo, no hace falta realizar la prueba de alcoholemia a una persona que presenta todos los síntomas clásicos para determinar

que ha ingerido una gran cantidad de bebidas alcohólicas y actuar en consecuencia. Las pruebas diagnósticas deben cumplir unos requisitos[133, 134]:

- Deben ser expresadas en términos de variables o parámetros, es decir, deben presentar la capacidad de ser medidas en relación con una enfermedad o un estado particular.
- Se ha de establecer un punto de corte (o umbral) para dividir las patologías de las que no lo son.

Una prueba cualitativa clasifica a un paciente sano o enfermo si el valor de la prueba cae por encima o por debajo de un valor de referencia, punto de corte, etc. La ventaja de esta fragmentación de la información es que se adapta a la toma de decisiones clínicas, es decir, tratar o no tratar. La desventaja es que se pierde parte de la información que albergan resultados con un espectro de posibilidades más amplio.

Atendiendo al resultado de la prueba y al criterio para determinar la presencia o ausencia de enfermedad (umbral) se pueden establecer cuatro categorías para el resultado de la prueba (Tabla 14):

- Verdadero positivo (VP): Enfermedad presente y resultado positivo.
- Verdadero negativo (VN): Enfermedad ausente y resultado positivo.
- Falso positivo (FP): Enfermedad ausente y resultado positivo.
- Falso negativo (FN): Enfermedad presente y resultado negativo.

La prueba simplifica el análisis de la información clínica reduciendo el conjunto de probabilidades a manejar. Así, de esta manera, sólo se ha de considerar la probabilidad de la enfermedad.

Tabla 14. Resultados posibles de una prueba diagnóstica.

Prueba	Presente (E)	Ausente (/E)
Positiva (PD+)	VP	FP
Negativa (PD-)	FN	VN

Dicho contraste, además, permite la identificación de las siguientes características operativas[133, 134]:

- **Prevalencia:** Es la probabilidad que un individuo de una población tenga una enfermedad en un momento dado; es decir, se determina como el cociente entre individuos con enfermedad y el número total de individuos. Este concepto se denomina también probabilidad a priori. Significa la probabilidad de un individuo con un determinado perfil, presente la enfermedad en cuestión antes de realizarse la prueba diagnóstica. Es el grado de verosimilitud de la sospecha diagnóstica entre un conjunto de pacientes similares.
- **Sensibilidad (Se):** Es la probabilidad de que un individuo enfermo tenga un resultado de la prueba positiva. Se calcula como la relación entre los enfermos con prueba positiva y todos los enfermos.
- **Especificidad (Sp):** Es la probabilidad de que un individuo sin la enfermedad presente un resultado negativo en la prueba diagnóstica. Se calcula como la relación entre los no enfermos con prueba negativa y todos los enfermos
- **Valor predictivo positivo (VPP):** Es la probabilidad de que un individuo con una prueba positiva tenga la enfermedad.
- **Valor predictivo negativo (VPN):** Es la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo de la prueba no tenga la enfermedad.

3.3.7.2. Rendimiento de la prueba diagnóstica.

Lo que realmente interesa en la práctica clínica es conocer el valor predictivo de una prueba diagnóstica, es decir, cuál es la probabilidad que una persona con prueba positiva tenga la enfermedad sospechada. El teorema de Bayes demuestra

cómo la combinación de la sensibilidad, especificidad y prevalencia de una determinada enfermedad permiten calcular el valor predictivo o probabilidad a posteriori, valor que se utiliza para confirmar o descartar la enfermedad y actuar en consecuencia.

Se puede considerar que las pruebas diagnósticas no tienen un solo valor de sensibilidad y especificidad sino varios. Es posible observar la distribución de la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica en relación con diferentes puntos de corte. Sólo el estudio de los pares sensibilidad / especificidad aporta una imagen de la exactitud de la prueba[133, 135].

Las curvas ROC (Receiver Operation Curve)[133, 135] representan un índice de la exactitud con que una prueba discrimina los estados de salud. La curva ROC es una gráfica que se realiza a partir de los pares de valores sensibilidad / especificidad obtenidos variando el valor umbral ("punto de corte") de la prueba diagnóstica. La proporción de enfermos detectados (sensibilidad) se representa en el eje de las ordenadas y la proporción de sanos fallidos (1-especificidad) en el eje de las abscisas.

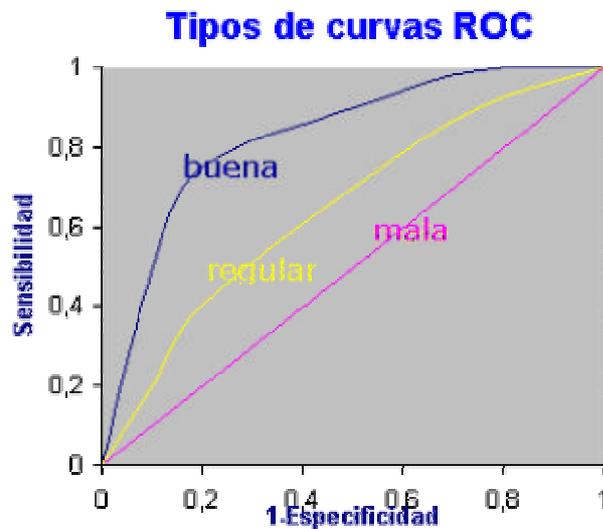


Figura 14. Tres pruebas diagnósticas diferentes.

Los diferentes puntos de corte obtenidos se unen dando una curva cuya área (con el eje de abscisas) da una idea de la calidad de la información de dicha prueba diagnóstica. Cuanto más grande sea el área, es decir, cuanto más se aproxime la curva al vértice superior izquierdo de la gráfica, mejor será esa prueba[133, 134]. El motivo está en la interpretación de la gráfica. El área superior a la línea de no discriminación (Figura 14) es la zona donde un resultado de la prueba positivo, se dará con más probabilidad en los enfermos que en los no enfermos actuando, por tanto, con capacidad discriminadora diagnóstica (alta especificidad).

3.3.7.3. Estrategias de decisión.

Los niveles adecuados de sensibilidad y especificidad dependen de los objetivos de la prueba diagnóstica y de la patología estudiada. Se acepta que una prueba diagnóstica tiene una validez aceptable si su sensibilidad y especificidad es superior al 80%. Sin embargo, hay ocasiones en las que la prueba se usa para descartar posibilidades. En función de los objetivos se definen diferentes estrategias de decisión:

- Se exige una alta sensibilidad si es una enfermedad grave y es importante detectarla, y si la enfermedad es tratable y los falsos positivos no producen traumas psicológicos o económicos (ej. enfermedades de transmisión sexual).
- Se exige una alta especificidad cuando la enfermedad es grave pero no curable y el conocimiento de la ausencia de la enfermedad es valioso tanto personal como socialmente. Además se exige esta condición cuando los falsos positivos generan traumas psicológicos o económicos (ej. cánceres intratables).
- Se exige un valor predictivo positivo alto cuando el tratamiento de un falso positivo tenga consecuencias indeseables (ej. quimioterapia).
- Se exige un valor predictivo negativo alto cuando el descuido de los falsos negativos tenga consecuencias indeseables (ej. enfermedades contagiosas).

En ocasiones, una única prueba no aporta el suficiente nivel de detección, en cuyo caso, se puede recurrir a la combinación de pruebas:

Combinación en serie: Las pruebas se realizan de manera secuencial. Están más indicadas cuando no urgen y/o una prueba es cara o peligrosa y se puede evitar con otra anterior. En este caso, todas las pruebas diagnósticas de la secuencia deben ser positivas para confirmar la enfermedad. Las pruebas en serie disminuyen la sensibilidad al aumentar la proporción de falsos negativos. Además aumentan la especificidad e incrementan el valor predictivo positivo.

Combinación en paralelo: Las pruebas se aplican simultáneamente. Este tipo de combinación aporta mucha información a la vez (ej. urgencias). Un resultado positivo en cualquiera de ellas se considera evidencia de la enfermedad. Las pruebas en paralelo aumentan la sensibilidad, aumentan el valor predictivo negativo (al disminuir la proporción de falsos negativos), pero disminuyen la especificidad al aumentar la proporción de falsos positivos.

3.3.7.4. Validez de una prueba diagnóstica.

A diferencia de un experimento científico, el análisis una decisión no intenta revelar la verdad científica o el verdadero estado de la naturaleza. Su intención es ayudar al que realiza la decisión en las diferentes estrategias. El análisis de decisión, en sí mismo, no reduce la incertidumbre sobre el verdadero estado del paciente, lo que permite tomar decisiones a la luz de la incertidumbre. Se puede, justificadamente, dudar sobre la validez de un análisis de la decisión[132]:

- Se puede dudar de la estimación de las probabilidades obtenidas por la prueba al considerar que su resultado no es acorde con la realidad.
- La situación inicial puede haber sido inadecuadamente especificada y por tanto desconfiar del resultado.
- La decisión conlleva unas repercusiones graves y se prefiere asegurarse antes con otras evidencias.

En general, realizar una prueba para ganar información adicional merece la pena sólo si la decisión puede cambiar después del resultado de la prueba y el riesgo para el paciente es menor que el beneficio esperado que puede ser ganado como consecuencia del cambio de decisión.

3.4. REDES NEURONALES ARTIFICIALES.

En el afán de potenciar los sistemas de decisión, hoy en día es posible construir computadoras que realicen una amplia variedad de tareas bien definidas con una celeridad y seguridad no permitidas para los humanos. A pesar de ello existen problemas para los cuales estas máquinas no proporcionan una solución aceptable, son tareas generalmente difíciles de concretar y que usualmente requieren gran cantidad de operaciones, como puede ser el reconocimiento de imágenes. Ningún sistema de computación en visión puede rivalizar con la capacidad humana para reconocer imágenes. La explicación a este hecho está en que la información que proviene del mundo real es masiva, redundante e imprecisa, mientras que el computador está orientado a trabajar con datos precisos y de forma secuencial.

Por tanto, la resolución de ciertos problemas necesita de otro tipo de procesadores diferentes a los computadores digitales clásicos. En estos casos las redes neuronales son una alternativa eficaz gracias a sus características de tratamiento no lineal de los datos, tolerancia a fallos y trabajo en paralelo. Estos sistemas son una de las herramientas más utilizadas en la actualidad en el tratamiento de la información. Han despertado tanta expectación no sólo porque exhiben interesantes propiedades sino también porque proporcionan un marco de estudio a los métodos de procesado y tipos de información empleados por el sistema nervioso.

3.4.1. INTRODUCCIÓN A LAS REDES NEURONALES.

La aparición de las RNA ha estado vinculada a las investigaciones del sistema nervioso biológico, en especial el humano. El elemento de procesado del sistema nervioso es la neurona y, por tanto, su fisonomía es una de las claves que permiten que el cerebro exhiba esas propiedades tan interesantes. En 1888 Ramón y Cajal, gracias a sus aportaciones a la teoría reticular, demostró que el cerebro está compuesto, en realidad, por una red de células (neuronas), compuestas de axones, somas y dendritas. Más tarde postuló que las neuronas, como células altamente especializadas, determinan la dirección de transmisión de la información dentro del sistema nervioso. De esta forma concibió el cerebro como un órgano altamente complejo, paralelo y jerarquizado.

Alan Turing, en 1936, fue el primero en estudiar el cerebro como una forma de ver el mundo de la computación, sin embargo no fue hasta que en 1943 W.McCulloch, neurofisiólogo, y W.Pitts, matemático, dieron una teoría acerca de la forma de trabajar de las neuronas y constituyeron los fundamentos de la computación neuronal. Confeccionaron el primer prototipo de neurona artificial, un modelo muy simple pero que contenía todas las características básicas de las neuronas. Ambos demostraron que mediante combinaciones de sus neuronas se podía construir cualquier función lógica.

Una de las primeras aportaciones importantes en el aprendizaje de los sistemas biológicos fue proporcionada por D. Hebb en 1949. Poco tiempo antes se había descubierto que la transmisión de información, dentro del sistema nervioso, tiene lugar en las uniones o sinapsis entre neuronas. Hebb propuso que el reforzamiento de la sinapsis entre dos neuronas era proporcional a la actividad de la conexión: "... cuando un axón presináptico causa la activación de cierta neurona postsináptica, la eficacia de la sinapsis que las relaciona se refuerza"[136].

El trabajo experimental posterior ha confirmado en parte esta teoría demostrando la presencia de este tipo de aprendizaje en la neurona biológica aunque

en coexistencia con otros esquemas. Esta regla de aprendizaje, en principio obtenida en el campo biológico, ha resultado muy útil para resolver determinados problemas tecnológicos.

Fue necesario esperar hasta 1957 para que F.Rosenblatt construyera el Perceptrón, la primera red neuronal artificial con proyección comercial, basándose en la estructura y funcionamiento de las neuronas receptoras de la retina. Su primera aplicación fue la clasificación de patrones visuales. El Perceptrón simple (Figura 15) estaba constituido por una sola neurona que, a diferencia de la neurona de McCulloch que tenía arquitectura fija, permitía adaptarse a diferentes tareas modificando las conexiones de las entradas gracias a un algoritmo ideado por el propio Rosenblatt[137].

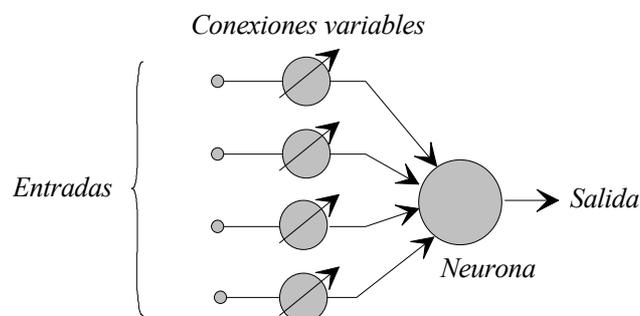


Figura 15. Esquema del perceptrón.

En 1959, B.Widrow y M.Hoff desarrollaron una variante del Perceptrón al que dieron el nombre de ADALINE (ADAPtative Lineal Neuron). Modificaba sus conexiones en función de la tarea a realizar mediante un nuevo algoritmo al que llamaron LMS (Least Mean Square)[138]. Su enorme potencialidad pronto se aprovechó en diferentes ambientes, especialmente en el campo de la comunicación donde se aplicó como cancelador de ecos o ecualizador de canal.

En los años siguientes a esos descubrimientos se realizaron grandes avances en el campo de las redes neuronales y la disciplina creció rápidamente hasta

que, en 1969, Marvin Minsky y Seymour Papert publicaron *Perceptrons*, un famoso libro en el que demostraban la incapacidad del perceptrón simple y la adalina para resolver problemas de clasificación que no fueran separables linealmente y donde se hacía la conjetura que la extensión a varias capas de neuronas no sería de utilidad. A partir de este libro, surgieron numerosas críticas en contra de las redes que frenaron el crecimiento de las investigaciones sobre las redes neuronales.

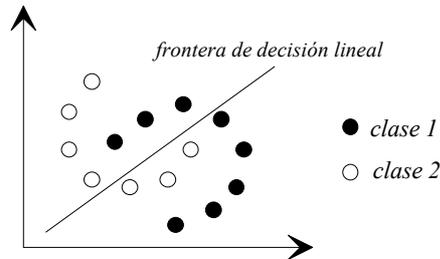


Figura 16. Grupos no separables mediante el perceptrón lineal.

No se consiguió resolver el problema de la extensión del perceptrón simple a uno de varias capas (multicapa) y, por tanto, solucionar el problema de la separabilidad lineal (Figura 16) hasta que Werbos, en 1974, publicó un algoritmo que permitía ajustar las conexiones de las neuronas en las redes multicapa (con conexiones hacia delante). El algoritmo, muy popular en el entorno de las redes neuronales artificiales, es conocido como *backpropagation*. Desafortunadamente el trabajo de Werbos permaneció desconocido en la comunidad científica. En 1982 Parker redescubrió la técnica y la publicó en el Instituto de Tecnología de Massachussets. No mucho después Rumelhart, Hinton y Williams la volvieron a descubrir y la popularizaron. Es uno de los mayores avances en redes neuronales puesto que abrió el camino para lo que más tarde ha sido la red neuronal más aplicada, el perceptrón multicapa.

Otros grandes avances en el campo de las redes neuronales han llegado al intentar emular el funcionamiento y particularidades del cerebro. Una de las singularidades más relevantes de la memoria humana es la habilidad que tiene para aprender nuevos conceptos sin por ello olvidar los aprendidos en el pasado. Sin

embargo, muchos de los modelos de redes neuronales artificiales pierden gran parte de la información aprendida cuando se les entrena por segunda vez. En 1986, con la intención de resolver este problema, que se ha dado en llamar el dilema de la estabilidad y plasticidad en el aprendizaje, Grossberg y Carpenter presentaron su red ART[139]. La idea consiste en agrupar la información de entrada en función de la similitud que presenta frente a prototipos creados por la red, creando nuevas clases si el grado de semejanza no supera cierto umbral con lo que se evita destruir categorías anteriormente creadas.

Existen muchas evidencias sobre la organización de las neuronas de forma que las informaciones captadas del entorno a través de los órganos sensoriales se representan internamente en forma de mapas bidimensionales. Es probable que parte de ella se origine mediante el aprendizaje. Por tanto, el cerebro podría poseer la capacidad inherente de formar mapas topológicos de las informaciones recibidas del exterior. Teuvo Kohonen presentó en 1982 un modelo de red neuronal, denominado SOM (Self Organization Maps), con capacidad para formar mapas de características de manera similar a como ocurre en el cerebro[140].

Otra de las redes que más repercusión ha tenido es el Neocognitrón. Es una red diseñada por K. Fukushima, en 1982, para tareas de procesado de imágenes tales como reconocimiento de caracteres. Las características que hacen esta red única es una conectividad selectiva a lo largo de sus capas jerarquizadas. Las características de la imagen de bajo nivel son detectadas en las primeras capas y combinadas para formar objetos más generales en las siguientes capas. Se ha demostrado que es capaz de reconocer objetos independientemente de su localización en una imagen, de las deformaciones o de oclusiones parciales del objeto[141].

Otro de los principales responsables del desarrollo que ha experimentado el campo de la computación neuronal ha sido J. Hopfield quien construyó un modelo de red, en 1982, con el número suficiente de simplificaciones como para poder extraer analíticamente información del sistema. Más recientemente Kosko extendió algunas

de las ideas de la red ART y la de Hopfield para desarrollar su Adaptive Bidirectional Associative Memory (BAM), un modelo de red que emplea diferentes reglas de aprendizaje.

Una alternativa a los modelos neuronales descritos son las redes estocásticas cuya salida se obtiene de forma probabilística y con mecanismos de aprendizaje también estocásticos, basados en la idea de seleccionar de forma aleatoria valores para los pesos de las conexiones y comprobar el efecto en el rendimiento de la red. La cualidad más interesante es la capacidad para escapar de los mínimos locales gracias a su comportamiento aleatorio. La red más conocida que responde a este funcionamiento estocástico es la denominada máquina de Boltzman, ideada en 1984 por Hinton, Sejnowski y Ackley. La máquina de Cauchy, concebida por Szu (1986), es una versión mejorada de la máquina de Boltzman con una arquitectura y funcionamiento idénticos excepto en lo que concierne a la función de probabilidad y a la función de temperatura que establece el plan de templado o enfriamiento de la red[139].

3.4.2. DEFINICIÓN.

Las Redes Neuronales son un intento de modelizar las capacidades de procesamiento de información del sistema nervioso. Pueden ser consideradas como una aproximación más al problema de la computación y, consecuentemente, realizan las acciones de almacenamiento, transporte y procesamiento. Las neuronas son, en las RN, sus elementos más pequeños, las que procesan y transportan la información, mientras que el almacenamiento se produce en las conexiones o sinapsis entre ellas. Una definición formal podría ser[21] (Figura 17):

Una red neuronal es un procesador de cálculo distribuido que tiene una tendencia a almacenar conocimiento experimental existiendo la posibilidad de usar este conocimiento. Este procesador se parece al cerebro en dos aspectos:

a) El conocimiento es adquirido a través de un proceso de aprendizaje regido por un algoritmo de aprendizaje (learning algorithm).

b) Las conexiones entre los elementos base (neuronas), conocidos como pesos sinápticos, son usados para el almacenamiento de este conocimiento.

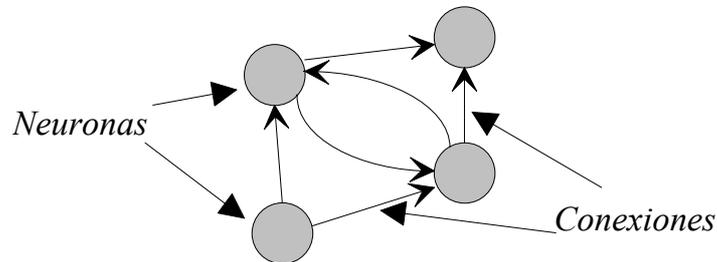


Figura 17. Representación gráfica de una red neuronal artificial.

3.4.3. REDES NEURONALES EN CIENCIAS DE LA SALUD.

3.4.3.1. Potencial de las redes en la medicina.

Las redes neuronales artificiales han sido aplicadas, con notable éxito, en problemas de clasificación, modelización, procesado de señales y predicción de series temporales en campos tan dispersos como la ingeniería, la economía o las telecomunicaciones. Expertos en otras materias han reconocido el potencial de la nueva técnica y la están incorporando a sus trabajos.

Sin embargo, en el ámbito de las ciencias de la salud, se prefieren los métodos estadísticos clásicos[118], tales como la regresión logística, para el análisis de datos. En un estudio realizado sobre los 1341 artículos publicados en New England Journal of Medicine entre 1986 y 1990, el 68% utilizó la regresión logística en su estudio, quedando detrás de otras técnicas estadísticas convencionales: la t-Student, la prueba χ -cuadrado, el análisis de varianza y la prueba de Fisher[142]. La base matemática sobre la que descansa esta metodología, su relativa sencillez y, especialmente, su extendida popularidad entre los facultativos, justifican para muchos

investigadores, seguir utilizándola. Una cuestión importante sobre las técnicas estadísticas habitualmente empleadas es que son lineales en los parámetros, es decir, se presupone que las relaciones entre las covariables del problema no revisten excesiva complejidad.

En cambio, en las disciplinas de las ciencias de la salud se realizan estudios en los que intervienen multitud de factores para los cuales, en muchas ocasiones, se obvian las interacciones o, simplemente, no se evalúan con suficiente rigor. Existen infinidad de variables para describir la situación y el contexto de un paciente, tantas que, hoy en día, se presupone que la complejidad que surge de las interacciones entre los diferentes estados clínicos genera un contexto cuya comprensión se vuelve intratable[143]. La simplificación del problema, efectivamente, facilita el análisis pero, por contrapartida, conlleva una pérdida de generalización y de precisión en el estudio.

Las redes neuronales son capaces de captar los matices que se escapan a los métodos estadísticos más simples. En efecto, hay evidencias de los buenos resultados proporcionados en tareas bien definidas donde las interacciones entre las covariables del problema son significativas[143]. Se ha establecido que las redes neuronales son equivalentes a técnicas estadísticas paramétricas y no-paramétricas[144]. Sin embargo, las redes realmente ocupan un lugar intermedio y privilegiado; actúan como técnicas semi-paramétricas, es decir, más flexibles que los métodos paramétricos pero requieren menos parámetros que los métodos no-paramétricos[145]. Otras ventajas son inherentes a su constitución y fundamentos neurobiológicos[21]:

- Tratamiento no lineal de la información proporcionado por la interconexión de elementos simples de procesado no lineal (neurona).
- Capacidad de establecer relaciones entrada-salida a través de un proceso de aprendizaje.
- Aprendizaje adaptativo que les permite a llevar a cabo ciertas tareas mediante un entrenamiento con ejemplos ilustrativos. No es necesario tener modelos a priori ni se necesita especificar funciones de distribución de probabilidad.

- Robustez o tolerancia a fallos dado que almacenan la información aprendida de forma distribuida en las conexiones entre neuronas.
- Uniformidad de análisis y diseño proporcionado por teorías conjuntas que describen los diferentes algoritmos y aplicaciones.

En general, el uso de las redes neuronales está justificado en problemas donde se pueda aprovechar su potencial para el análisis no lineal de la información, su función como memoria asociativa distribuida como forma de evitar las dificultades en la adquisición de conocimiento experto, tolerancia al ruido, proporcionada por su arquitectura inherentemente paralela, y su adaptabilidad para acomodarse a nuevas manifestaciones de la enfermedad. Estas características hacen a las redes neuronales preferibles a otros métodos matemáticos en problemas para los cuales[146]

- No es posible encontrar un conjunto de reglas sistemáticas que describan completamente el problema.
- Se dispone de una cantidad razonable de ejemplos representativos del problema.
- Hay que trabajar con datos imprecisos o incoherentes.
- Se tiene un gran número de variables que definen el problema (alta dimensionalidad del problema).
- Las condiciones del problema son cambiantes.

Estas condiciones reflejan, fielmente, el entorno de trabajo de los facultativos clínicos. La toma de decisiones clínicas se realiza bajo condiciones de incertidumbre en la información, unas veces imprecisa y otras veces incoherente[132]. El análisis de situaciones complejas, generalmente, involucra un gran número de factores que, desafortunadamente, no siempre se sabe, a ciencia cierta, como interpretarlos para tomar una decisión. Las redes neuronales, aprendiendo de los ejemplos reales, son capaces de procesar grandes cantidades de datos para extraer características relevantes y útiles de los datos. De esta forma se reduce el nivel de complejidad del

problema y se eleva el nivel de abstracción de la información, más próxima al médico y, por tanto, es más fácil de asimilar y aprovechar para determinar la acción a realizar.

3.4.3.2. Aplicaciones en la medicina clínica.

El campo de la medicina no ha sido inmune a la tendencia de aplicar las redes neuronales. El aliciente ha sido la mejora de resultados en problemas complejos, generalmente tratados con técnicas estadísticas clásicas. La búsqueda de un mejor tratamiento de los datos o la explotación de grandes bases de datos médicas para la extracción de evidencias ha justificado el incremento en la aplicación de las redes neuronales. Entre 1993 y 2000, en una búsqueda bibliográfica realizada en MEDLINE, había 3101 artículos relacionados con las redes neuronales en una clara evolución creciente (Figura 18):

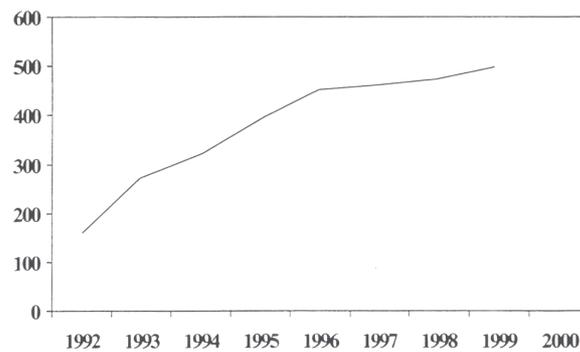


Figura 18. Artículos encontrados en MEDLINE que aplicaban redes neuronales[132].

El potencial de las redes continúa creciendo cubriendo no sólo áreas de predicción de estados clínicos, sino también evaluando la posibilidad de enfermedad desde datos, o desde bases de datos complejas. La estructura y plasticidad de las redes neuronales permitirán aplicarla a otros problemas insospechados.

En una revisión comparativa sobre aplicaciones de las redes en ensayos clínicos y ensayos aleatorios controlados el ámbito de la medicina [143, 145, 147], se

realizan comparativas entre redes neuronales y aproximaciones anteriormente empleadas. Principalmente la comparación versa entre las técnicas más usadas por ambas partes, el perceptrón multicapa y la regresión logística con resultados equiparables o superiores para la red neuronal en la práctica totalidad de los estudios. Además se han realizado comparativas entre las redes neuronales y otras metodologías. El más conocido es el proyecto Statlog, en el cual se realiza una extensa comparativa de las redes neuronales, con la estadística tradicional y los árboles de decisión sobre 22 conjuntos de datos, 3 de ellos médicos y muestra que la red obtiene mejores resultados en sólo un conjunto de datos[118]. Sin embargo, se admite que la redes proporcionaron el menor error y, por tanto, generaron los mejores modelos predictivos en la práctica totalidad de los casos.

3.4.3.3. Ayuda al diagnóstico clínico.

La diagnosis es el proceso de determinar la condición de una enfermedad examinando su naturaleza y circunstancias del paciente. Es un proceso en el que se parten de hipótesis formadas en base a las evidencias del paciente que, finalmente, se aceptan o se rechazan. El diagnóstico es también un problema de clasificación sin más que asignar cada hipótesis a una clase. Así pues, el proceso de toma de decisiones consiste en determinar cual es la hipótesis más probable condicionada a los síntomas y signos observados en el paciente. Las características de las redes neuronales las hacen idóneas para tratar problemas de clasificación. Las reglas de aprendizaje basadas en la minimización del error cuadrático, proporcionan una interpretación de las redes como estimadores de la distribución de probabilidad condicionada y sus valores de salida como probabilidades a posteriori de pertenencia a una clase. Si unimos este hecho con la capacidad para aproximar cualquier función con un grado de precisión arbitraria, entonces puede ser inferido que, dados los suficientes datos, recursos computacionales y tiempo, es posible, usando una red de propagación hacia delante, estimar el clasificador óptimo de Bayes, directamente y sin asunciones sobre la estructura probabilística de los datos[148].

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Prácticamente, en la totalidad de los campos de la medicina se han aplicado las redes neuronales con el objetivo de proporcionar soporte al diagnóstico:

En Cardiología, para la prevención mediante el diagnóstico precoz, del infarto de miocardio mediante datos del historial del paciente[149] o a partir de marcadores biométricos[150] y de la muerte súbita después del infarto[151], detección de isquemias[152] e incluso asistencia en la auscultación[153].

En Oncología, se han utilizado para la detección precoz del cáncer de próstata en hombres obteniendo mejores resultados que la regresión logística y parámetros biomédicos[154], también se han utilizado para diagnosticar cáncer de mama[155, 156]. Además se han realizado estudios sobre supervivencia en pacientes tratados con cánceres situados en la cabeza y cuello [157], muestran las posibilidades de las redes neuronales en las intervenciones médicas en el tratamiento del cáncer. Ayuda al diagnóstico de anemias[158] o identificación de pacientes con bajo riesgo de reaparición del cáncer[159].

En Urología[160], se han utilizado para la ayuda al diagnóstico en la determinación de la infertilidad masculina mediante biopsias de testículos y para pronosticar metástasis y mortalidad de pacientes con cáncer renal, mejorando resultados sobre el análisis discriminante lineal y cuadrático[161], en la predicción del estadio tumoral en pacientes con neoplasia de próstata[154, 162, 163] o aplicadas al tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral en niños. En nefrología, para la detección de pacientes con riesgo alto de padecer nefropatías[164]. En Neurología, se han usado para diferenciar entre la enfermedad de Alzheimer y demencia vascular[165].

3.4.3.4. Modelización y predicción.

La capacidad para modelar sistemas a partir de ejemplos permite abordar estudios de sistemas en los que intervienen multitud de factores. Un campo en el que

se está aplicando con éxito es el de la farmacocinética. La predicción de concentraciones de fármacos en sangre es un problema complejo ocasionado por la fuerte dependencia con el metabolismo del paciente. Las redes neuronales, a partir del seguimiento o monitorización, capturan las relaciones entre los niveles plasmáticos de fármacos y las características de los pacientes. Modelizan así, la cinética de los fármacos en el organismo pudiendo ser utilizadas para realizar predicciones personalizadas[166]. Esta cualidad es importante para fármacos que tienen estrechos rangos terapéuticos, en especial, aquellos que presentan toxicidad al superar ciertas concentraciones plasmáticas.

En este campo, se han aplicado con éxito a la predicción de concentraciones plasmáticas de gentamicina en pacientes afectados con infecciones serias[167], predicción de los niveles de Tacrolimus en sangre posteriores a trasplante de hígado[168], predicción de la concentración de Ciclosporina en sangre en pacientes con trasplante de riñón[169], predicción de la dosis de Eritropoyetina en pacientes anémicos[170] o concentraciones de urea en sangre posterior a hemodiálisis[171].

La aplicación de las redes en modelización y predicción no es exclusiva de la farmacocinética. En general, se están aplicando también a la modelización de los órganos del cuerpo humano para estudiar su comportamiento e interacción con el resto del organismo así como en rehabilitación[172, 173].

3.4.3.5. Análisis de laboratorio.

El desarrollo de nuevos sistemas automáticos destinados a los laboratorios clínicos permite extraer y analizar cada vez más datos de las muestras de cada paciente y con mayor precisión. Esta explosión de información está generando una demanda de sistemas capaces de analizar e interpretar los datos para generar informes cada vez más completos para dar soporte a los clínicos en el proceso de diagnóstico. En este contexto, las redes neuronales jugarán un papel importante en

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

estos sistemas dadas las ventajas de estimación sin suposiciones de modelos, generalización y capacidad para procesar datos de manera no lineal.

Por ejemplo, en Microbiología, se utilizan redes neuronales para analizar espectros de masas obtenidos mediante pirólisis (separación de sustancias químicas usando calor) para identificar bacterias. Ejemplos son la identificación de la bacteria de la tuberculosis[174] o la detección de estreptomicetos[175].

También se están utilizando, en Genética, para clasificación y predicción del código genético. Nuevas técnicas de secuenciación de ADN y RNA generan multitud de secuencias de proteínas que necesitan ser analizadas[176]. Se han aplicado también en la predicción de la segunda estructura de proteínas de aminoácidos o en la predicción de mutaciones entre otras[177].

En cualquier disciplina, en general, se utilizan los informes de laboratorio para añadir información al estado del paciente o para confirmar una determinada hipótesis. Análisis de sangre, orina o de médula proporcionan una información extra que las redes neuronales pueden aprovechar mejor que los propios clínicos debido a su potencia en el establecimiento de relaciones numéricas no lineales. Dos ejemplos de esto son la interpretación de los datos de laboratorio para diferenciar tumores malignos y benignos de pecho[178] o la mejora de los pronósticos de muerte en pacientes alcohólicos con enfermedades graves de hígado[179].

3.4.3.6. Análisis de imágenes médicas.

Las imágenes en medicina, en muchas ocasiones, juegan un papel importante en la descripción del estado del paciente. Aparatos de rayos x, tomógrafos, resonancias magnéticas, etc. suministran una información muy valiosa que el especialista debe desentrañar. En ocasiones, las imágenes contienen gran cantidad de elementos que dificultan su análisis. Así, en los exámenes citológicos, se debe repasar imágenes compuestas de multitud de células en busca de

anormalidades. Este trabajo puede reducirse aprovechando la capacidad de procesado en paralelo y no lineal de las redes neuronales.

En Citología se han utilizado para buscar células cancerígenas[180] o para detectar lesiones de tiroides y gástricas[181]. También se están aplicando en Histología (análisis de imágenes de tejidos) como ayuda al diagnóstico[182].

Un sistema que ha tenido éxito comercial en la aplicación de las redes neuronales es PAPNET® (Figura 19). El sistema detecta células sospechosas mediante el examen de manchas Papanicolaou (PAP). Utiliza dos redes neuronales, una para reconocer células sospechosas y otra para reconocer grupos de células anormales. En la eliminación del proceso de búsqueda, alrededor de 98% del trabajo, PAPNET mejora la precisión en el diagnóstico. No obstante, el sistema ha sido evaluado en múltiples ocasiones y ha demostrado un rendimiento diagnóstico similar al convencional[183]. Es el único ejemplo de tecnología basada en redes neuronales que se ha evaluado tanto en ensayos prospectivos como retrospectivos y con éxito comercial.

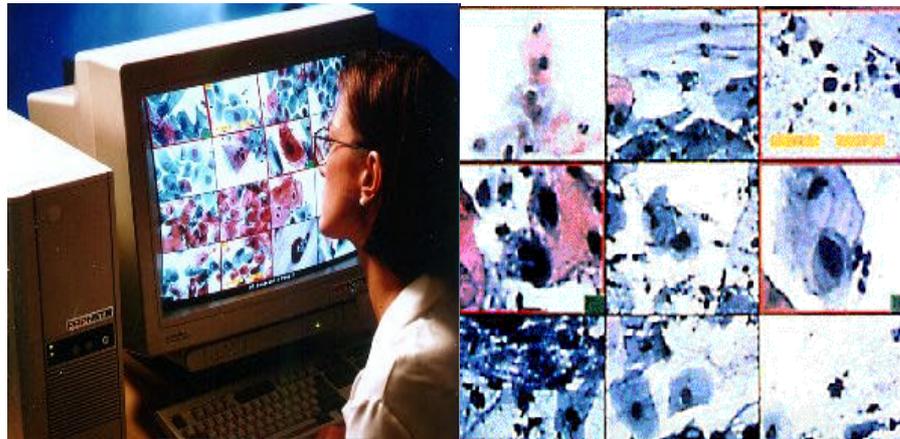


Figura 19. PAPNET® utiliza tecnología basada en redes neuronales para detectar células anormales mediante examen de manchas PAP.

3.4.3.7. Monitorización y Cuidados Intensivos.

El seguimiento de los parámetros clínicos y el inspección de señales de alarma en unidades de cuidado intensivo es habitualmente realizado por el especialista clínico. Un sistema de alarma que sea capaz de evaluar los cambios e interacciones entre parámetros físicos, químicos y termodinámicos que definen el estado del paciente parece ideal. A modo de ejemplo, en la anestesia, los médicos requieren experiencia para evaluar las diferentes señales de monitorización de los pacientes. Las redes neuronales pueden dar soporte a los médicos al tratar esa información más rápidamente[184]. Se ha comprobado que se puede reducir el tiempo de respuesta desde los 45 segundos de media de los clínicos a 17 proporcionados por las redes [185]. En cuidados intensivos, se han aplicado redes neuronales para clasificar el nivel de sedación a partir del análisis del electroencefalograma[186], detección de incrementos de actividad en el EEG[187], o para predecir la hemorragia intracraneal en pacientes neonatos[188].

Las investigaciones, paulatinamente, dan lugar a sistemas de aplicación práctica. Un ejemplo, es la empresa Oxford Biosignals BioSleep (BioSleep) (Figura 20) en la que utilizan las redes neuronales para analizar continuamente la estructura del sueño para detectar microarousals (“microdespertares”) a partir un único canal de EEG.

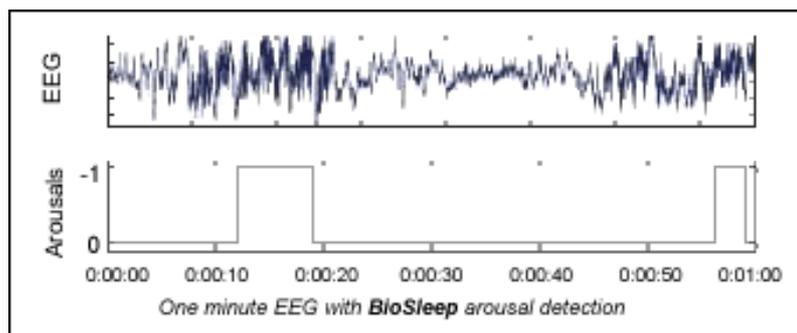


Figura 20. Sistema de detección de microarousals BioSleep. <http://www.oxford-biosignals.com/>

3.4.3.8. Perspectiva de las redes neuronales en ciencias de la salud.

Los buenos resultados de las redes como potentes procesadores de información clínica aseguran un uso generalizado con el paso del tiempo. Sin embargo, hay pocas evidencias, por parte de los clínicos, que los prototipos obtenidos en las investigaciones sean desarrollados más allá. La falta de seriedad en algunos trabajos realizados con redes neuronales, en los que no se detalla la población utilizada en el estudio, no se describe el proceso de desarrollo de los modelos o no se realizan comparaciones con otras aproximaciones están generando grandes críticas que desacreditan el valor de las redes neuronales. Para que las redes neuronales sean realmente aceptadas a nivel clínico, es esencial que se realicen estudios basados en ensayos aleatorios controlados[143].

Las redes neuronales, a pesar de proporcionar mejores resultados que otras aproximaciones, tienen multitud de detractores porque las imaginan como cajas negras. La falta de comprensión originada por la dificultad para explicar el resultado proporcionado por la red en términos simples es, en muchas ocasiones, motivo suficiente para desacreditarlas. Al igual que en otras metodologías, las propiedades deseables para un modelo son la precisión y la interpretabilidad. La precisión garantiza que la estimación modelo será próximo al real y la interpretabilidad proporciona una comprensión sobre las relaciones entrada y salida del modelo. La interpretabilidad permite descubrir errores en el modelo cuando las explicaciones entren en contradicción con los hechos. La falta de interpretabilidad hace un modelo inaceptable en función del propósito. Está claro que, si se desea para propósitos educativos no es aceptable, pero si se utiliza para predicción y su comportamiento es evaluado de manera rigurosa, no debería tener problemas para ser aceptado[145].

Por otro lado, las redes neuronales tienen un importante papel en la práctica clínica, siempre y cuando, se consiga un alto grado de integración con los protocolos clínicos. El siguiente paso está dirigido a la implementación de esas redes neuronales en los entornos clínicos donde sus capacidades predictivas y de diagnóstico pueden ser realmente utilizadas. Para conseguir esta meta, es necesario crear una nueva

generación de herramientas o aplicaciones que faciliten la transición entre los resultados experimentales y su integración en los sistemas de información clínicos de soporte a la decisión.

3.4.4. ESTRUCTURA DE UNA RED NEURONAL ARTIFICIAL.

Las RNA, al igual que las biológicas, están formadas por nodos elementales de proceso interconectados. Así pues la estructura de la red estará definida si se describe la forma de operar de los nodos y la manera en la que éstos se relacionan.

Primero se mostrará un modelo general de neurona artificial. Es un modelo demasiado amplio para lo que se utiliza en las principales redes conocidas pero tiene la peculiaridad de explicar las propiedades esenciales de las neuronas biológicas a la vez que nos permite agrupar, bajo un mismo modelo, los diferentes tipos de neuronas utilizadas en aplicaciones prácticas.

3.4.4.1. Neurona.

Se denomina neurona artificial a un dispositivo simple de cálculo que, a partir de un vector de entrada procedente del exterior o de otras neuronas, proporciona una única respuesta o salida.

Generalmente se pueden encontrar tres tipos de neuronas:

- 1) Las neuronas de entrada que reciben estímulos externos y adquieren la información.
- 2) La información se transmite a otras neuronas que no tienen relación directa con la información de entrada también denominada neuronas ocultas.

3) Al final la información llega a las neuronas de salida que presentan la respuesta de la red.

Los elementos que componen la estructura de neurona general más extendida son los siguientes[146] (Figura 21):

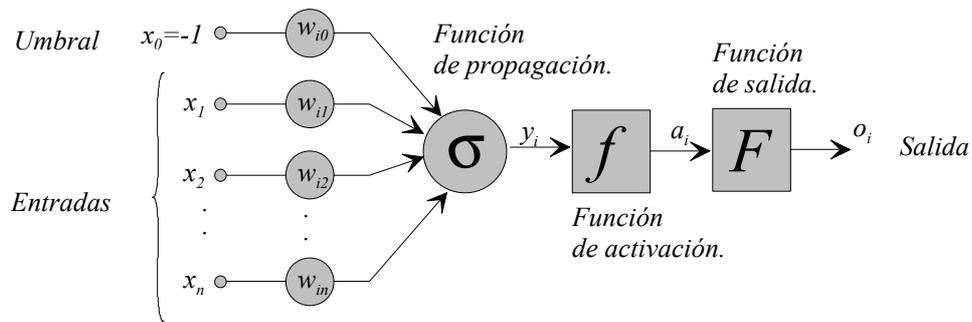


Figura 21 .Modelo general de una neurona artificial.

a) Entradas.

Los valores que llegan del exterior a la neurona pueden ser binarios o continuos dependiendo del modelo y aplicación de la red. Indicaremos mediante x_i la entrada i de la neurona. Generalmente los modelos de neuronas incluyen una entrada adicional de valor constante x_0 con el fin de introducir el umbral de activación de forma sencilla.

b) Conexiones (Figura 22).

El peso sináptico representa la intensidad de interacción entre neuronas. Cuanto mayor es su valor mayor es la influencia de la neurona presináptica en la postsináptica. Además las conexiones son direccionales, es decir, sólo propagan información en un solo sentido.

Nos referiremos a una determinada conexión en particular mediante la letra minúscula w y dos subíndices que mostrarán las neuronas ligadas por la sinapsis. Así w_{ij} indica la conexión entre la neurona postsináptica i y la neurona presináptica j .

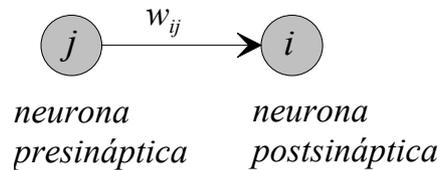


Figura 22. Representación de la conexión w_{ij} .

c) Regla de propagación $\sigma(w, x(t))$.

Proporciona el valor del potencial postsináptico $y(t)$ de la neurona en función de sus pesos y entradas, $y(t) = \sigma(w, x(t))$. La función más habitual es la suma de los productos de cada entrada por el valor que caracteriza su conexión,

$$y_i = \sum_{j=1}^N w_{ij} x_j(t) - q_i$$

donde $j=1..N$ total de neuronas postsinápticas.

El término θ_i , denominado umbral de activación, permite que la función de activación no esté centrada en el origen. Una forma elegante de hacerlo es mediante una entrada adicional x_0 de valor constante y de conexión variable w_0 de esta forma:

$$q_j = -w_0 x_0$$

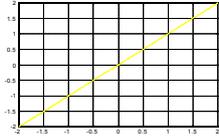
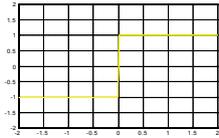
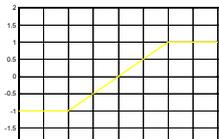
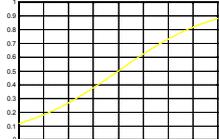
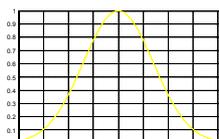
y por tanto el potencial postsináptico se puede escribir de una forma compacta

$$y_i(t) = \sum_{j=0}^N w_{ij} x_j(t)$$

d) Función de activación $f(a(t-1),y(t))$.

Proporciona el estado de activación actual $a(t)$ de la neurona, en función de su estado anterior y de su potencial postsináptico actual, $a(t) = f(a(t-1),y(t))$. Para la mayoría de modelos se considera que el estado actual de la neurona no depende de su estado anterior sino únicamente del actual $a(t) = f(y(t))$. La función $f(.)$ se suele considerar determinista y en la mayor parte de los modelos es monótona creciente y continua. En general los algoritmos de aprendizaje requieren que la función de activación cumpla la condición de ser derivable. En la tabla 13 se dan las funciones de activación más utilizadas en aplicaciones prácticas

Tabla 13. Tabla de las funciones de activación más comunes.

	<i>Función</i>	<i>Representación</i>
Identidad	$f(x) = x$	
Escalón	$f(x) = \begin{cases} +1 & \text{si } x \geq 0 \\ -1 & \text{si } x < 0 \end{cases}$	
Lineal a tramos	$f(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \geq 1 \\ x & \text{si } -1 \leq x < 1 \\ -1 & \text{si } x < -1 \end{cases}$	
Sigmoidea	$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$	
Gausiana	$f(x) = e^{-x^2}$	

e) Función de salida $F(a(t))$.

Proporciona la salida actual $o(t)$ de la neurona en función de su estado de activación, $o(t) = F(a(t))$. Muy frecuentemente la función de salida es simplemente la identidad, $F(x) = x$, de modo que el estado de activación de la neurona se considera como la propia salida $o(t) = f(y(t))$.

A continuación se dará una clasificación de las redes en función del número de capas que posee y la interconexión de los nodos o, dicho de otra manera, en función de su arquitectura o topología.

3.4.4.2. Arquitectura de redes neuronales.

Se denomina arquitectura a la organización y disposición de neuronas formando agrupaciones o capas que comparten características. La estructura de la red determina su comportamiento y está muy relacionada con el algoritmo utilizado para su entrenamiento.

A la hora de clasificar las redes en función de su topología se suele distinguir entre redes de una capa también llamadas monocapa y las que tienen más de una o multicapa.

a) Redes monocapa (Figura 23).

En este tipo de redes solamente tenemos una capa de nodos y por tanto las conexiones son laterales. También pueden existir conexiones de una neurona consigo misma (autorecurrentes).

Típicamente estas redes se utilizan en tareas relacionadas con lo que se conoce como autoasociación, es decir, la red responde con el dato almacenado más

parecido al de entrada. Generalmente se utilizan para filtrar o reconstruir las informaciones de entradas distorsionadas y para problemas de optimización. Una de las redes monocapas más conocida es la red de Hopfield[189].

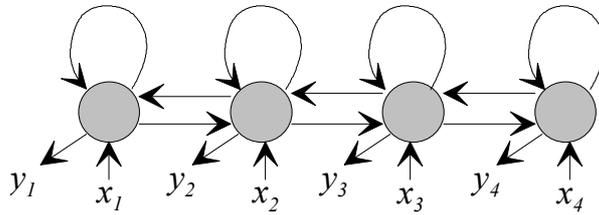


Figura 23. Ejemplo de red monocapa.

b) Redes multicapa.

En las redes multicapa se distinguen tres tipos de capas; de entrada, de salida y ocultas. Una capa de entrada está compuesta por neuronas que reciben datos o señales procedentes del entorno. Una capa de salida es aquella cuyas neuronas proporcionan la respuesta de la red neuronal y una capa oculta es aquella que no tiene una conexión directa con el entorno. La función de la capa oculta es intervenir entre la entrada y la salida de la red. Añadiendo capas ocultas la red es capaz de extraer estadísticas de alto orden de tal forma que la red adquiere una perspectiva global a pesar de su conectividad local gracias a un conjunto extra de conexiones y la dimensionalidad extra de las interacciones neuronales proporcionada por las capas ocultas.

En las redes multicapa se distingue entre las redes que sólo tienen conexiones hacia delante y las que poseen, además, conexiones hacia atrás.

b.1) Redes con conexiones hacia delante (feedforward) (Figura 24).

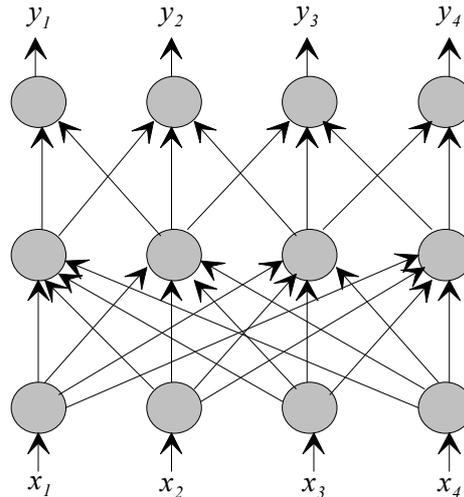


Figura 24. Red multicapa con conexiones hacia adelante.

Generalmente todas las neuronas de una capa reciben señales de entrada de otra capa anterior, más cercana a la entrada de la red, y envían las señales de salida a una capa posterior, más cercana a la salida de la red. Todas ellas son especialmente útiles en tareas de reconocimiento, clasificación de patrones y como aproximador de funciones. Las redes multicapa más conocidas son el perceptrón multicapa y el SOM (Self Organizing Map).

b.2) Redes con conexiones hacia atrás o retroconexiones o recurrentes (feedback) (Figura 25).

Las redes recurrentes se caracterizan en que al menos tienen un lazo de realimentación. En este tipo de redes circula información tanto hacia adelante como hacia atrás durante el funcionamiento de la red. Las conexiones hacia atrás tienen un profundo impacto en la capacidad de aprendizaje de las redes y en su rendimiento. Más aún, los lazos de realimentación implican un comportamiento dinámico no lineal en virtud de las no linealidades de las neuronas. Esto juega un papel fundamental en el almacenamiento de información de este tipo de redes.

Algunas de las redes de este tipo tienen un funcionamiento basado en lo que se conoce como resonancia, de tal forma que las informaciones en la primera y segunda capa interactúan entre sí hasta alcanzar un estado estable. Ejemplos de redes recurrentes son ART y el Neocognitrón.

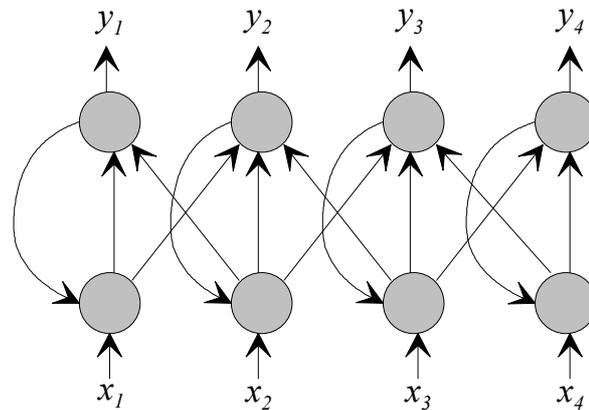


Figura 25. Red con conexiones hacia atrás.

3.4.5. CARACTERÍSTICAS.

Debido a su constitución y fundamentos, las redes neuronales artificiales presentan un gran número de características semejantes a las del cerebro[21].

a) No linealidad.

Una neurona es un elemento no lineal por lo que una interconexión de ellas (RN) también será un dispositivo no lineal. La no linealidad es una importante propiedad, particularmente si el responsable de la generación de los datos de entrada es no lineal.

b) Capacidad de establecer relaciones entrada-salida.

Una de las ramas principales de investigación en el campo de las redes neuronales es lo que se conoce como aprendizaje supervisado. La red en su proceso de aprendizaje establece la relación entre las entradas y las salidas de tal manera que, ante entradas desconocidas, es capaz de dar una respuesta "aproximada".

Existen dos formas primarias de realizar esta asociación entre entrada y salida que se corresponden con la naturaleza de la información almacenada en la red.

Una sería la denominada heteroasociación que se refiere al caso en el que se relacionan parejas de datos, de tal forma que cuando se presente cierta información de entrada deberá responder generando la correspondiente salida asociada. Otra se conoce como autoasociación donde la red aprende ciertas informaciones de tal manera que cuando se le presenta una información de entrada realizará una autocorrelación respondiendo con uno de los datos almacenados, el más parecido al de entrada.

c) Adaptatividad.

La capacidad de aprendizaje adaptativo es una de las características más atractivas de las redes neuronales. Aprenden a llevar a cabo ciertas tareas mediante un entrenamiento con ejemplos ilustrativos. No es necesario que elaboremos modelos a priori ni necesitamos especificar funciones de distribución de probabilidad.

d) Tolerancia a fallos.

Las redes neuronales típicamente son sistemas de computación robustos o tolerantes a fallos. Esto es posible gracias a que las redes neuronales son sistemas que almacenan la información aprendida de forma distribuida en las conexiones entre

neuronas de esta forma se permite el fallo de algunos elementos individuales (neuronas) sin alterar significativamente la respuesta del sistema total.

e) Posibilidad de implementación en VLSI.

Una de las prioridades para la mayoría de las áreas de aplicación es la necesidad de realizar procesos con gran cantidad de datos de forma muy rápida. Las redes neuronales se adaptan bien a estos trabajos pues procesan en paralelo y tienen la posibilidad de implementación en silicio. Esta disposición permite que estos sistemas puedan ser aplicados como sistemas de cómputo en tiempo real.

f) Uniformidad de análisis y diseño.

En todos los dominios de aplicación de las redes neuronales se usa la misma notación, además todas las redes neuronales tienen como elementos básicos las neuronas por lo que es posible enunciar teorías conjuntas para los diferentes algoritmos y aplicaciones de las redes neuronales.

3.4.6. APRENDIZAJE.

La propiedad más interesante de las redes neuronales es la capacidad para aprender de su entorno y mejorar su comportamiento a través del aprendizaje. Aprendizaje, en este contexto, está definido como un cambio en los valores de las conexiones que resultan de la captura de información que, posteriormente, puede ser recuperada[190].

La red aprende de su entorno a través de un proceso iterativo de ajuste de los pesos. De una manera general la expresión para la actualización de los pesos será de la forma:

$$w_{ij}(n+1) = w_{ij}(n) + \Delta w_{ij}$$

donde w_{ij} muestra el valor de la conexión entre la neurona i y la neurona j y n indica el momento de la actualización.

Hay varios tipos de algoritmos de aprendizaje. Las variaciones entre ellos radican principalmente en la manera de calcular la variación de los pesos $\Delta w_{ij}(n)$.

Una primera distinción entre los posibles procesos de aprendizaje estriba en la disponibilidad o no de un agente externo que supervise el entrenamiento. Este hecho establece una primera clasificación en los métodos de aprendizaje:

3.4.6.1. Aprendizaje Supervisado.

En el proceso de aprendizaje supervisado (Figura 26) se dispone de un maestro que dirige el ajuste de pesos. Existen tres modalidades en función de la información exterior que maneja el maestro: aprendizaje por error, por refuerzo y aprendizaje estocástico.

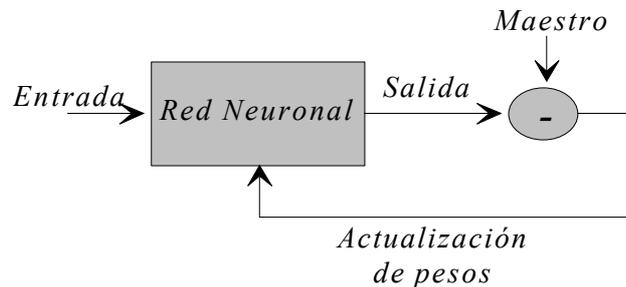


Figura 26. Esquema del aprendizaje supervisado.

a) Aprendizaje por corrección de error.

El algoritmo por corrección de error consiste en ajustar los pesos de las conexiones en función de la diferencia entre los valores deseados y los obtenidos en la salida de la red. El algoritmo de entrenamiento más famoso por corrección de error,

el backpropagation, esta fundamentado en la optimización de una función coste que representa el error cometido por la red. La actualización de los pesos se lleva a cabo a partir de información proporcionada por el gradiente de la función coste. En este caso la expresión de actualización de los pesos es

$$w_{ij}(n+1) = w_{ij}(n) + \eta \delta_i o_j$$

donde η es una constante que determina el ritmo de aprendizaje, x_j es la entrada j de la neurona, y δ_i es la proporción del error cometido por la red que es asignado a ese nodo i por el algoritmo backpropagation.

b) Aprendizaje por refuerzo.

En este caso durante el entrenamiento no se indica exactamente la salida que se desea que proporcione la red ante una determinada entrada; la función del supervisor se reduce a indicar mediante una señal de refuerzo si la salida obtenida en la red se ajusta a la deseada y en función de ello se ajustan los pesos. La ecuación general del aprendizaje por refuerzo es:

$$w_{ij}(n+1) = w_{ij}(n) - \alpha \cdot r(n) \cdot e_{ij}(n)$$

donde α es el factor de aprendizaje, r es un escalar que indica si ha habido acierto o fallo y e_{ij} es la elegibilidad (elegibility) del peso w_{ij} . Depende de la distribución de probabilidad que es usada para determinar si el valor de salida de la neurona es igual al valor deseado. La elegibilidad es una especie de memoria; es grande si la señal de entrada a la neurona x_j y la salida o_i están relacionadas en el tiempo.

Mientras que el sistema no falla, no existe refuerzo ($r=0$) y por tanto no se produce ajuste de pesos. Con tal de evitar este inconveniente se introduce un sistema, de salida continua, que aprende a dar la predicción de una futura

penalización; de esta forma se consigue tener siempre una señal de refuerzo y el aprendizaje se mejora notablemente. Este tipo de aprendizaje, por sus características, es especialmente adecuado para tareas de control ya que en estas tareas generalmente se dispone de muy poca información del sistema con el que se trata.

c) Aprendizaje estocástico.

Consiste básicamente en realizar cambios aleatorios en los valores de los pesos de las conexiones de la red y evaluar su efecto a partir del objetivo deseado y distribuciones de probabilidad. Se suele hacer una analogía con términos termodinámicos y el aprendizaje consistiría en realizar cambios aleatorios y determinar la energía del sistema; si ésta disminuye se acepta el cambio, si no, el cambio se aceptaría en función de una preestablecida distribución de probabilidades.

3.4.6.2. Aprendizaje no supervisado.

No requieren la influencia externa (Figura 27) para ajustar los pesos de las conexiones entre sus neuronas. La red no recibe ninguna información por parte del entorno que le indique si la salida generada en respuesta a una determinada entrada es o no correcta. Por ello suele decirse que estas redes tienen la capacidad de auto-organizarse. Deben encontrar las características, regularidades, correlaciones o categorías que se puedan establecer entre los datos que se presenten en su entrada.

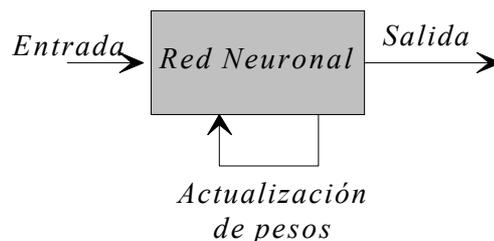


Figura 27. Esquema del aprendizaje no supervisado.

Dentro del aprendizaje no supervisado se distingue entre dos tipos.

a) Aprendizaje Hebbiano.

El aprendizaje hebbiano consiste básicamente en el ajuste de los pesos de las conexiones de acuerdo con la correlación entre los valores de entrada y salida de cada neurona. Existen diferentes tipos en función de las limitaciones de los pesos, o particularidades que deseamos obtener de la secuencia de entrada a la red.

a.1) Aprendizaje Hebbiano Original.

Coincide con el postulado formulado por D.O. Hebb en 1949[136]. La actualización de los pesos se corresponde con la correlación entre los valores de entrada y la salida de cada neurona.

$$w_{ij}(n+1) = w_{ij}(n) + o_i x_j$$

De esta forma cuando la entrada x_j y la salida o_i se comportan de forma similar la conexión se refuerza, penalizándose en otro caso.

a.2) Aprendizaje de componentes principales.

El análisis de las componentes principales es un método que permite la reducción de las dimensiones del espacio de variables en el que se trabaja. El primer aprendizaje de componentes principales fue realizado por Oja (1982) el cual razonó que el aprendizaje hebbiano con algunas modificaciones servía para extraer las componentes principales de los datos de entrada.

La ecuación propuesta para la actualización de las conexiones es[190]

$$w_{ij}(n+1) = w_{ij}(n) + o_j (\mathbf{a}x_i - \mathbf{b}o_j w_{ij})$$

donde α y β son dos constantes de proporcionalidad.

Se trata una topología de red que utiliza el aprendizaje por corrección de error (backpropagation) y a la vez intercala capas donde se determinan las componentes principales reduciendo así, y de manera progresiva, el número de nodos necesarios en las capas ocultas[190].

b) Aprendizaje competitivo.

En el aprendizaje competitivo se crean clases de los patrones de entrada automáticamente. En las redes con este tipo de aprendizaje suele decirse que las neuronas compiten unas con otras con el fin de llevar a cabo una tarea dada.

En este tipo de redes se pretende que al presentar cierta información de entrada sólo una de las neuronas de la salida, o un grupo de neuronas, se active. Para conseguirlo existen conexiones autorrecurrentes de refuerzo y de tipo inhibitoras por parte de las neuronas vecinas. La interacción entre las neuronas de salida se define mediante la función de vecindad. Una posibilidad es la que se muestra en la figura 28 con forma de sombrero.

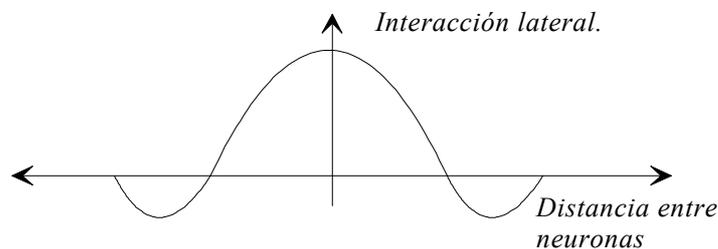


Figura 28. Interacción entre neuronas de la capa de salida.

Las neuronas ganadoras son las únicas que ajustan sus pesos con tal de modificar el prototipo que representan para incluir a la nueva entrada.

$$w_{ij}(n+1) = w_{ij}(n) + \mathbf{a}(n)(x_j - w_{ij})$$

donde $\alpha(n)$ es una función decreciente del tiempo, sin llegar a ser cero. El resultado de esta operación es el movimiento del vector prototipo de la clase hacia el vector de entrada. La red más extendida que emplea este tipo de aprendizaje es el SOM de Kohonen[140].

3.4.7. ELECCIÓN DE LA RED MÁS ADECUADA.

El objetivo, como adelantamos en la introducción de la presente tesis de licenciatura, es el desarrollo de un modelo que, a partir de las características de un receptor dado y de un determinado órgano a implantar, sea capaz de predecir la evolución del trasplante, no solo a corto sino también a largo plazo.

Hay diversas técnicas estadísticas que podrían ser utilizadas en un estudio de estas características. Sin embargo, a pesar que estas técnicas pueden llegar a ofrecer soluciones comparables a las redes neuronales, éstas últimas presentan ciertas ventajas que las hacen aconsejables sobre las anteriores como puede ser que no parten de restricciones respecto de los datos de partida, ni imponen supuestos (ej. distribución gaussiana) y son más fáciles de emplear.

Aunque se detallará en el capítulo 4, la resolución del problema planteado es muy difícil puesto que se trabaja con un número considerable de variables independientes. Además, el motivo a largo plazo de este trabajo es desarrollar una herramienta capaz de asistir al facultativo en la indicación del trasplante. Como se ve, las redes neuronales son una opción excelente para su utilización en esta aplicación.

Pero, ¿qué tipo de red es adecuada para solucionar el problema del presente trabajo? Se ha visto que las redes neuronales artificiales pueden clasificarse según su arquitectura, o bien, según el método de aprendizaje.

La resolución directa del problema, es decir, predecir la evolución del trasplante, es prácticamente inabordable. El problema se simplifica (capítulo 4) agrupando y reduciendo variables en función de la importancia de estas en la

evolución del implante y definiendo las posibilidades de evolución como riñón funcionando o riñón no funcionando. Así pues, la determinación de la evolución del trasplante se traduce a una tarea de clasificación bien definida.

La misión de la red consistirá en determinar, lo más fielmente posible, el grupo al que pertenece una determinada persona trasplantada con un determinado órgano (Figura 29).

Dicho de otra forma, lo que se busca es encontrar la relación que existe entre las variables dependientes del complejo donante-receptor y las clases representativas de su evolución. Para obtener una correspondencia de este tipo necesitamos al menos dos capas. La primera contendría las variables dependientes y la segunda los grupos de clasificación. Esto solamente puede suceder cuando tenemos redes multicapa.

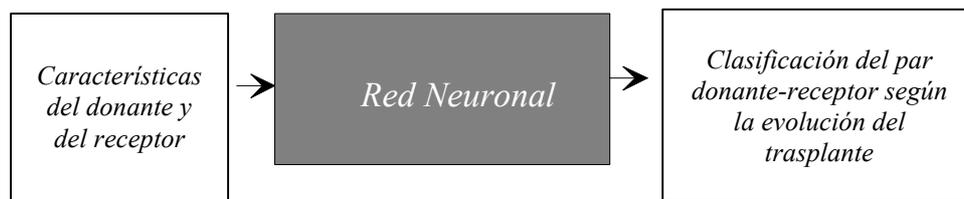


Figura 29. Esquema de la tarea a realizar por la red neuronal en el problema del trasplante.

El proceso de entrenamiento de la red estará fundamentado en la presentación de los distintos casos de trasplante renal infantil ya realizados hasta que la red aprenda su cometido. El modo de aprendizaje será de tipo supervisado porque se tiene la posibilidad de disponer de una medida exacta del error cometido por la red. Esto es así, dado que se sabe de antemano el resultado que debe dar la red cuando presenta un nuevo caso (en fase de entrenamiento), es decir, a partir de la respuesta de la red se puede determinar cuánto se ha equivocado y actuar en consecuencia con el fin de mejorar el comportamiento de la red.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO.

Estudio retrospectivo, analítico, de los resultados de los 271 trasplantes renales consecutivos realizados en el Hospital Infantil La Fe de Valencia durante el periodo de abril de 1979 a diciembre de 2002.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES.

Los pacientes se incluyeron de forma consecutiva e ininterrumpida mediante muestreo no probabilístico desde abril de 1979 a diciembre de 2002.

Sólo se incluyeron pacientes en edad pediátrica, en situación de IRT de cualquier etiología, que posteriormente fueron trasplantados y controlados evolutivamente en nuestro hospital hasta su traslado a su centro de adultos correspondiente, en la situación que fuere de función renal.

Se incluyeron trasplantes con injerto procedente tanto de donante vivo, como de donante cadáver.

Se incluyeron tanto primeros trasplantes, como segundos, terceros, cuartos y quintos retrasplantes.

Únicamente se incluyeron aquellos casos que poseían la totalidad de los datos completos.

4.3. TÉCNICA DE TRASPLANTE RENAL INFANTIL.

Todos los aspectos médicos y quirúrgicos relacionados con este punto quedan plasmados en el apartado 8.2. (Anexo II. "Protocolo de Trasplante Renal Infantil").

4.4. METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN DE DATOS.

Los datos objeto de análisis de esta tesis doctoral proceden de la base de datos del Equipo de Trasplante Renal Infantil de la Fe. Todos ellos, han sido recopilados meticulosamente a lo largo de los 25 años que lleva en funcionamiento el programa de Trasplante Renal Infantil y se han actualizado constantemente, conforme se han ido produciendo modificaciones en el estado de los órganos o de los pacientes.

La base de datos original se encuentra en un formato dbase y recoge un total de 168 variables por trasplante realizado (Tabla 14). Entre ellas hemos seleccionado las variables que posteriormente han sido sometidas a estudio y que conforman la base de datos definitiva, la cual ha sido convertida a formato Excel con el fin de facilitar su manejo, así como su análisis estadístico y neuronal. Esta base definitiva se muestra en el punto 8.3 (Anexo III).

Tabla 14. Variables recopiladas en la base de datos del Equipo de Trasplante Renal Infantil del Hospital Infantil la Fe.

Numero de trasplante realizado	Centro de diálisis
Número de Historia Clínica	Fecha de inicio tratamiento hospital Infantil
Nombre del paciente	Tratamiento sustitutivo inicial
Fecha de nacimiento	Talla inicial
Fecha de inicio de diálisis	Tensión arterial sistólica
Tipo de diálisis	Tensión arterial diastólica
Peso inicial	Edad ósea inicial
Estadio de maduración sexual inicial	Fecha de inclusión en lista de espera
Número de trasplante para el paciente	Fecha de trasplante
Edad del receptor en el momento del trasplante	Patología de base (código de EDTA)
Número de transfusiones pre-trasplante	Transfusión en quirófano durante el trasplante
Número de transfusiones post-trasplante	Fecha de la última transfusión
HLA-A del receptor	HLA-B del receptor

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

HLA-DR del receptor	Tipo de donante
Edad del donante	Grupo sanguíneo del donante
Parentesco del donante	HLA-B del donante
HLA-A del donante	HLA-DR del donante
Procedencia del injerto	Tiempo de isquemia fría
Tiempo de isquemia caliente	Lado de implantación del injerto
Localización de las anastomosis vasculares	Título de Ac citotóxicos máximo
Título de Ac citotóxicos pre-trasplante	Fecha de determinación AC. Pre-trasplante
Tipo de Ac. Citotóxicos	Ag HBS
Ac HBS	Vacuna HBS
Fecha de vacunación HBS	Ac. Varicela
Vacunación varicela	Ac. CMV
Ac. VIH	Fecha determinación HIV
Número de compatibilidades HLA- A,B,DR	Tiempo en diálisis pretrasplante
Fecha de trasplante	Cirujanos
Momento de inicio de la diuresis	Tiempo retraso de inicio de la diuresis desde el implante
Necesidad de diálisis en el postoperatorio	Número de episodios de rechazo agudo
Número de episodios de diálisis en el postoperatorio	Reinicio de la diálisis
Tiempo total de funcionamiento del riñón	Situación final del injerto al alta
Tiempo previo a diálisis	Situación final del paciente al alta
Fecha de reinicio de diálisis	Motivo de reinicio de diálisis
Remisión a adultos con riñón funcionante	Fecha de remisión a adultos
Exitus con riñón funcionante	Fecha de exitus
Diagnóstico responsable del exitus	Peso final
Talla final	Edad ósea final
Transplantectomía	Fecha de transplantectomía
Fecha de última revisión	Estadio de maduración sexual final
Creatinina día 0	Creatinina día 2
Creatinina día 5	Creatinina día 7
Creatinina día 14	Creatinina día 21
Creatinina día 30	Creatinina día 45
Creatinina mes 2	Creatinina mes 3
Creatinina mes 4	Creatinina mes 5
Creatinina mes 6	Creatinina mes 8
Creatinina mes 10	Creatinina mes 12
Creatinina mes 15	Creatinina mes 18
Creatinina mes 21	Creatinina año 2
Creatinina año 3	Creatinina año 4
Creatinina año 5	Creatinina año 6
Creatinina año 7	Creatinina año 8
Creatinina año 9	Creatinina año 10
Creatinina año 11	Creatinina año 12
Creatinina año 13	Creatinina año 14
Creatinina año 15	Fecha inicio tratamiento inmunosupresor
Tipo de tratamiento inmunosupresor inicial	Fecha cambio 1 tratamiento inmunosupresor
Tratamiento inmunosupresor, cambio 1°	Fecha cambio 2 tratamiento inmunosupresor
Tratamiento inmunosupresor, cambio 2°	Fecha cambio 3 tratamiento inmunosupresor
Tratamiento inmunosupresor, cambio 3°	Fecha cambio 4 tratamiento inmunosupresor
Tratamiento inmunosupresor, cambio 4°	Fecha rechazo 1°
Nivel máximo Cr. rechazo 1°	Nivel de Cr. estabilizada tras el rechazo 1°
Tratamiento rechazo 1°	Fecha rechazo 2°
Nivel máximo Cr. rechazo 2°	Nivel de Cr. estabilizada tras el rechazo 2°
Tratamiento rechazo 2°	Nivel máximo Cr. rechazo 3°
Fecha rechazo 3°	Nivel de Cr. estabilizada tras el rechazo 3°

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Tratamiento rechazo 3º	Fecha rechazo 4º
Nivel máximo Cr. rechazo 4º	Nivel de Cr. estabilizada tras el rechazo 4º
Tratamiento rechazo 4º	Fecha rechazo 5º
Nivel máximo Cr. rechazo 5º	Nivel de Cr. estabilizada tras el rechazo 5º
Tratamiento rechazo 5º	Fecha rechazo 6º
Nivel máximo Cr. rechazo 6º	Nivel de Cr. estabilizada tras el rechazo 6º
Tratamiento rechazo 6º	Fecha rechazo 7º
Nivel máximo Cr. rechazo 7º	Nivel de Cr. estabilizada tras el rechazo 7º
Tratamiento rechazo 7º	Ig. G CMV
Ig. M CMV	Fecha CMV +
Ig. G Varicela	Ig. M Varicela
Infección	Germen
Supervivencia	Proteinuria
Dosis de ciclosporina A en mg/Kg/día	Tratamiento hipotensor
Niveles plasmáticos de ciclosporina A	Otros tratamientos
Complicaciones quirúrgicas	Complicaciones médicas
Tratamiento complicación quirúrgica	Tratamiento complicación médica

4.5. SELECCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

Se ha seleccionado un total de 10 variables, correspondientes a factores procedentes tanto del donante como del receptor, todos ellos de implicación exclusivamente **pre-trasplante**, de acuerdo con aquellos que han demostrado una influencia más fuerte en la bibliografía publicada. Se ha empleado como principal referencia los últimos informes del NAPRTCS[12, 46, 47] tabla 15 y 16 por tratarse de la experiencia más extensa publicada sobre TR infantil.

Desde un punto de vista puramente médico estas variables representan razonablemente el problema, mientras que definen a su vez una complejidad matemática aceptable para el tratamiento del mismo mediante las RNA.

Las mismas variables han sido propuestas en la hipótesis del modelo de la RL como en modelo de la hipótesis de las RNA.

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

Tabla 15. Factores de riesgo significativos para la supervivencia del órgano en TR infantil de donante cadáver. Tomada de Seikaly y cols.[12].

Factores.	Riesgo relativo	P
Edad del receptor (<2 años)	1.95	<0.001
Edad del donante (<6 años)	1.22	0.025
TR previo	1.32	0.003
> 5 transfusiones	1.29	0.001
Raza Afroamericana	1.41	<0.001
Ninguna compatibilidad HLA-B	1.21	0.009
Ninguna compatibilidad HLA-DR	1.25	0.002
Díálisis previa	1.37	0.012
Isquemia fría >24 horas	1.18	0.023
ATG/ALG/OKT3 admon. precoz	1.26	0.001

Tabla 16. Factores de riesgo significativos para la supervivencia del órgano en TR infantil de donante vivo. Tomada de Seikaly y cols. [12].

Factores.	Riesgo relativo	P
Raza Afroamericana	2.0	<0.001
> 5 transfusiones	1.6	<0.001
Ninguna compatibilidad HLA-B	1.6	<0.002

4.5.1. VARIABLES SELECCIONADAS.

Las variables entrada seleccionadas vienen plasmadas en la Tabla 17 y en ellas se han considerado los siguientes aspectos:

- a) Con respecto a la *inmunosupresión* utilizada, el hecho de la variación con el tiempo en los protocolos de inmunosupresión hace muy difícil la comparación de los resultados en cuanto a la evolución del trasplante, pues la inmunosupresión administrada ha sido en cada momento la aceptada como mejor por la comunidad científica y no tendría sentido plantearse el empleo de terapias ya desechadas. Además, según se recoge en el protocolo de Inmunosupresión (8.2. Anexo II), solamente se indica la inmunosupresión profiláctica en los TR de donante vivo, tratándose en los

demás casos de un factor **post**-operatorio, que no es objeto de análisis en la presente tesis. Por todo ello, aun conscientes de tratarse de un factor decisivo en la evolución del TR, no empleamos este factor para el análisis estadístico ni neuronal.

- b) Como ya se ha comentado en el apartado 3 (Antecedentes), no existe ningún paciente de color en nuestra serie, por lo que hemos descartado la variable *raza*.
- c) El **tipo de donante** exclusivamente puede tratarse de donante cadáver no emparentado, o donante vivo emparentado siempre de acuerdo con la legislación vigente y cumpliendo todos los requisitos legales establecidos, la correspondiente autorización judicial y el visto bueno de la Comisión de Ética del Hospital la Fe.
- d) El estado inmunitario del receptor viene reflejado por el título de **anticuerpos citotóxicos** agrupado en tres categorías: <5, 5-50, >50.
- e) La **edad del donante** se clasifica en años enteros.
- f) La **compatibilidad** entre donante y receptor ha quedado reflejada como número de compatibilidades HLA A, B o DR.
- g) El tiempo de **isquemia fría** se ha computado las horas (enteras) transcurridas desde la extracción del órgano hasta su implantación en el receptor. Se ha establecido en horas por considerarlo una forma de análisis más sensible que su desglosamiento en grupos horarios.
- h) En cuanto al **número de trasplante** se ha considerado el número que representa el injerto implantado para el receptor, independientemente de si éste llegó a funcionar o no, e independientemente del tipo de donante.

- i) En cuanto a la **edad del receptor** se presenta en años, pero se han aplicado dos decimales con el fin de poder precisar más en las posibles diferencias entre pacientes de edades muy semejantes.
- j) En relación a la **patología** de base y con el fin de evitar la dispersión producida por el número elevado de posibles diagnósticos de existentes (setenta), clasificados y codificados de acuerdo a los criterios de la ERA-EDTA (European Renal Association–European Diálisis and Transplant Association)[191], éstos fueron agrupados en tres categorías: glomerulopatías (códigos: 10 al 19 y 70 al 89 de la EDTA), metabolopatías (códigos: 52 al 59), y otras enfermedades (resto de códigos y el 00).
- k) Las **transfusiones** recogidas son el número de episodios de transfusión, independientemente del número de unidades transfundidas en cada uno de ellos.
- l) Con relación a la **diálisis** pre-operatoria, hemos considerado el tiempo de permanencia en diálisis (contabilizado en meses enteros), hasta el momento en que se realizó el trasplante, por considerar que podría tener más influencia que el simple hecho de encontrarse o no en diálisis. En este sentido, los trasplantes realizados antes de dar lugar a que el niño entrase en diálisis aparecen en la base de datos como tiempo 0.

Así pues, las variables que definitivamente hemos sometido al análisis de la RL y de las RNA son las reflejadas en la tabla 17.

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Tabla 17. Variables de entrada empleadas en los modelos de la RL y de las RNA y códigos asignados.

Variables:	Naturaleza de la variable	Codificación
- Factores dependientes del donante:		
- Edad.	Continua	años
- Tipo de donante.	Binaria	1= vivo emparentado 0= cadáver
- Factores dependientes del receptor:		
- Edad.	Continua	años
- Presencia de Ac. citotóxicos. (agrupados según su título en: <5, 5-50, >50).	Categórica	0= <5 1= 5-50 2= >50
- Patología de base responsable del fracaso renal, de acuerdo con la clasificación de la ERA-EDTA (agrupados en: glomerulopatías, metabolopatías y resto).	Categórica	1= glomerulopatías 2= metabolopatías 3= resto
- Número de trasplante para el receptor.	Continua	1, 2, 3, 4, 5.
- Tiempo en diálisis pre-trasplante.	Continua	Meses
- Número de transfusiones sanguíneas pre-operatorias (episodios de transfusión)	Continua	
- Factores del receptor y del donante:		
- Número de compatibilidades (A/B/DR).	Categórica	0, 1, 2, 3, 4.
- Tiempo de isquemia fría del órgano.	Continua	horas

La única variable de salida, es decir el resultado del modelo predictivo, será la **funcionalidad del injerto**, medida como injerto funcionante o no funcionante en los momentos puntuales de: 1 mes, 6, 12, 18, 24, 60 y 120 meses. Definimos injerto “*funcionante*” a aquel que todavía no ha entrado en diálisis en el momento puntual de que se trate y “*no funcionante*” a aquel que ya ha entrado en diálisis.

4.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Con el fin de poder comparar los resultados de las RNA con los resultados de otro modelo clásicamente aceptado y completamente establecido, se realizarán dos aproximaciones. La primera será la evolución del trasplante según el modelo de la RL, mientras que la segunda consistirá en el propio modelo neuronal.

Evaluaremos la funcionalidad del injerto, medida como injerto funcionante o no funcionante en los momentos puntuales de: 1 mes, 6, 12, 18, 24, 60 y 120 meses. Denominamos injerto “**funcionante**” al que todavía no ha entrado en diálisis en el momento puntual de que se trate y “**no funcionante**” al que ya ha entrado en diálisis.

4.6.1. REGRESIÓN LOGÍSTICA.

4.6.1.1. Software empleado.

Para el desarrollo de este modelo emplearemos el paquete comercial de software informático SPSS, en concreto su versión 10.0 para Windows.

4.6.1.2. Diseño del modelo logístico.

En primer lugar se realizará un análisis puramente descriptivo de los factores del donante y del receptor. En este análisis las variables categóricas vendrán expresadas en porcentajes, mientras que las de continuas que sigan una distribución normal lo harán en forma de medias \pm desviación estándar y las no normales quedarán representadas en percentiles 5 y 95% con sus respectivas gráficas de cajas.

Igualmente, estudiaremos la supervivencia del injerto utilizando el método descriptivo de Kaplan-Meier, calculando la mediana de supervivencia en meses, el error estándar y su intervalo de confianza al 95%. La supervivencia calculada por

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

este método (probabilidad de seguir libre de fallo) quedará representada en una gráfica en función del tiempo (meses) transcurridos hasta el fracaso del injerto. Mediante un análisis multivariante, empleando el método de regresión de Cox, analizaremos los factores que modifican el “peligro” (hazard rate) de pérdida del injerto.

A continuación, se desarrollará el análisis multivariante de los factores incluidos en el estudio para cada momento evolutivo post-trasplante (1 mes, 6, 12, 18, 24, 60 y 120 meses), conforme al resultado del trasplante en cada uno de estos momentos. Para ello, se realizará una recodificación de las variables (Tabla 18 y Tabla 19), donde las variables categóricas serán a su vez recodificadas en “variables ficticias” o dummy (Tabla 20).

Tabla 18. Codificación de la variable dependiente

Valor original	Valor interno
Riñón funcionante	0
Riñón No Funcionante	1

Tabla 19. Recodificación de las variables para su manejo por la RL.

Variables predictoras (x_i):

a) Cuantitativas:

- Edad del donante (años): **EDAD_DON**
- Edad del receptor (años): **EDAD**
- Número de injerto para ese receptor: **N°INJREC**
- Tiempo de isquemia fría: **TPOIF**
- Tiempo en diálisis antes del trasplante: **TPDLS**
- Número de transfusiones: **N°TRANSF**

b) Binarias:

- Tipo de donante: **TIPODON**

c) Categóricas:

- Compatibilidad total: **COMPAT(1) (2) (3) (4)**
- Diagnóstico enfermedad de origen: **diagnóst (Glom) (Metab)**
- Presencia de Anticuerpos citotóxicos: **Citotox (5-50) (>50)**

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

Tabla 20. Codificaciones de las variables categóricas.

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia	Codificación de parámetros			
			(1)	(2)	(3)	(4)
Compatibilidad	Ninguna	42	,000	,000	,000	,000
Total	Una	99	1,000	,000	,000	,000
	Dos	102	,000	1,000	,000	,000
	Tres	20	,000	,000	1,000	,000
	Cuatro	6	,000	,000	,000	1,000
Diagnósticos	Glomerulopatías (cód. 10-19 incluidas y 78-79)	88	1,000	,000		
	Metabólicas (cód. 10-19 incluidas)	18	,000	1,000		
	Resto (cód. restantes y 00)	163	,000	,000		
Presencia Ac.	No detectada (<5)	229	,000	,000		
Citotóxicos	De 5 a 50	29	1,000	,000		
	Mayor de 50	11	,000	1,000		

Se aplicará la ecuación

$$Pr (y=1) = \frac{1}{1 + \exp [- (@)]}$$

donde @ es la constante (@ = constante + $\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_i x_i$) resultante del modelo matemático lineal establecido según la distinta implicación de los factores en el resultado del trasplante en cada tiempo de evolución.

Mediante el método de pasos hacia atrás y siendo la variable dependiente el fracaso del injerto acumulado en cada momento post-trasplante, calcularemos la razón de verosimilitud para cada variable, de las cuales determinaremos la Odds Ratio (OR), el intervalo de confianza (IC) y su nivel de significación estadística.

4.6.1.3. Validación del modelo logístico.

Seguidamente, aplicaremos la prueba de Hosmer y Lemeshow para determinar la homogeneidad de la prueba y representaremos las frecuencias predichas por el modelo mediante un histograma de barras.

La capacidad predictiva del modelo logístico para cada tiempo evolutivo del trasplante quedará representada mediante su correspondiente curva ROC, de la cual calcularemos el área bajo la curva (ABC) y su punto óptimo de corte, para el cual determinaremos la sensibilidad (Se), la especificidad (Sp), los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), y la razón de verosimilitud para test positivo (RVP) y para test negativo (RVN).

Para concluir con el modelo logístico, se plasmarán en forma de histogramas la categoría de ocurrencias predichas en casa intervalo de salidas obtenidas con las RN.

4.6.2. RED NEURONAL.

4.6.2.1. Software empleado.

El entrenamiento de las redes neuronales será llevado a cabo usando un módulo específico de desarrollo que ha sido realizado y es propiedad del Grupo de Procesado Digital de Señales (GPDS) del departamento de Ingeniería Electrónica de la Universidad de Valencia. Su demostrada experiencia en el campo de las RN ha permitido la creación de una herramienta optimizada para la resolución automática de problemas de clasificación mediante RN. Su facilidad de uso, generalidad y la posibilidad de adecuarlo al problema, gracias al GPDS, lo dota de las condiciones idóneas para su aplicación en el presente trabajo frente a otras posibilidades comerciales de propósito similar.

Programado utilizando el entorno de programación Matlab (propiedad de MathWorks), permite una gran flexibilidad a la hora de enfrentarse con cualquier tarea que requiera programación.

Para el manejo del módulo, únicamente es necesario proporcionar el nombre del fichero que contiene los datos del problema. Deben respetarse ciertos

requisitos habituales para no entrar en las excesivas opcionalidades del programa. El fichero de texto debe estar organizado en columnas, contener en su primera línea los nombres de las variables independientes y en último lugar la variable dependiente (codificada como uno y cero).

El resultado del proceso, llevado a cabo por el módulo, consiste en información detallada del modelo neuronal que mejor resuelve el problema, así como datos sobre su rendimiento (matriz de confusión, Se, Sp, VPP, VPN, RVP, RVN), análisis de su capacidad discriminatoria (curvas ROC) y estudio de la importancia de las variables del problema (análisis de sensibilidad).

4.6.2.2. Diseño del modelo neuronal.

El módulo está programado para analizar los datos del problema, dirigir el aprendizaje de las redes neuronales para una resolución óptima del problema e interpretar los resultados para facilitar la comprensión del modelo final.

El entrenamiento de las redes neuronales consiste básicamente en un proceso exhaustivo de búsqueda de la red neuronal óptima. Partiendo de una arquitectura basada en el Perceptrón Multicapa de una capa oculta completamente conectada, con función de activación tangente hiperbólica[21], con un número de neuronas en la capa de entrada y salida fijadas por el problema, el problema se basa en encontrar el número óptimo de neuronas en la capa oculta así como el valor de las conexiones de la red.

Con este fin, el módulo programa una batería de entrenamientos para cada una de las posibilidades. Empezando por una neurona oculta, se repite el proceso hasta alcanzar el máximo permitido. La experiencia dicta que no se deben permitir más grados de libertad en un modelo matemático que muestras disponibles si se quiere asegurar un grado de generalidad en los resultados, es decir, disponer de estructuras neuronales con más conexiones que datos disponibles.

Cada fase de entrenamiento se realizará mediante el algoritmo de *retropropagación del error*[21]. Básicamente consiste en encontrar los valores de las conexiones de la red neuronal, inicialmente aleatorias, tales que obtengan el mínimo error cuadrático medio calculado como la diferencia entre la salida de la red y la respuesta deseada. La implementación del algoritmo en el módulo únicamente requiere de un parámetro, denominado constante de adaptación, que regula el cambio permitido en cada iteración. Este se selecciona automáticamente a un valor de 0.5 y se decreta de manera lineal con las iteraciones.

La finalización del entrenamiento se realizará mediante la técnica de validación cruzada. Los datos del problema son divididos aleatoriamente en dos grupos uno de ellos con el 25% para evaluar constantemente el grado de sobreajuste o memorización a los datos utilizados para el aprendizaje. En el momento que se detecte un crecimiento en el error calculado para los datos de contraste se detendrá el entrenamiento.

En nuestro caso, las redes se han entrenado y validado sobre un ordenador compatible PC con microprocesador AMD Athlon XP 1500, 1,5 GB de RAM y ejecutando el sistema operativo Linux 2.4.18. Sobre este sistema operativo corría un servidor de Matlab 5.1 y un compilador Matcom, que mejoraba la rapidez en la ejecución de los ficheros .m.

4.6.2.3. Validación del modelo neuronal.

Finalmente el propio módulo evalúa los diferentes modelos obtenidos y selecciona el mejor de acuerdo a un criterio establecido por el usuario. En este caso, se ha elegido una valoración dependiente de los indicadores de la matriz de confusión. Se descartarán todos los modelos con Se y Sp inferiores a 0,7 por considerarlos insuficientes para utilizarlos como una prueba diagnóstica médica. Entre los modelos que superen el criterio se valorará el valor más alto en la suma de Se y Sp , tanto para los datos de entrenamiento como para los de validación.

Por último, al igual que con la RL, se plasmarán en forma de histogramas la categoría de ocurrencias predichas en casa intervalo de salidas obtenidas con las RN.

4.6.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

La comparación de ambos modelos se realizará empleando las áreas bajo las curvas ROC, determinadas por la regresión y por las redes para cada momento post-trasplante.

A partir las curvas ROC, determinaremos sus respectivas áreas bajo la curva, mediante la ayuda del programa SPSS 10.0®. Una vez calculadas sus áreas, éstas serán comparadas empleando el método de Hanley y McNeil[192]. En breve, aplicaremos la formula:

$$z = \frac{A_1 - A_2}{\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2 - 2rSE_1SE_2}}$$

donde A_1 y SE_1 representan el área y el error estándar estimados para el ABC de la curva ROC del modelo neuronal, mientras que A_2 y SE_2 son las mismas variables para el modelo logístico. Para completar esta ecuación calcularemos el coeficiente “promedio” de correlación entre A_1 y A_2 . Para ello se realiza la media entre los dos coeficientes de correlación parciales $(r_1+r_2/2)$, para riñón funcionando y para riñón no funcionando de cada modelo y momento. Esto mismo se realizará para las áreas. La correlación entre los coeficientes se establecerá por el método de Pearson[192]. El coeficiente de correlación “promedio” y la media de las áreas son llevados a la tabla 21 de una distribución normal estándar $N(0,1)$ de donde cruzándolos se obtiene el coeficiente de correlación entre las áreas (r) que se aplica en la ecuación.

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

De esta manera, el resultado de la ecuación es el estadístico z de Hanley y McNeil de una distribución normal y los valores de z donde con punto de corte $z = 1.96$ son considerados como diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 21. Coeficientes de correlación para el área de las curvas ROC. (Tomado de Hanley y McNeil, 1983[192]).

Average Correlation between Ratings†	Average Area‡											
	.700	.725	.750	.775	.800	.825	.850	.875	.900	.925	.950	.975
0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
0.04	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02
0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.03	0.02
0.08	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06	0.05	0.04	0.03
0.10	0.09	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.08	0.07	0.07	0.06	0.06	0.04
0.12	0.11	0.11	0.11	0.10	0.10	0.10	0.09	0.09	0.08	0.08	0.07	0.05
0.14	0.13	0.12	0.12	0.12	0.12	0.11	0.11	0.11	0.10	0.09	0.08	0.06
0.16	0.14	0.14	0.14	0.14	0.13	0.13	0.13	0.12	0.11	0.11	0.09	0.07
0.18	0.16	0.16	0.16	0.16	0.15	0.15	0.14	0.14	0.13	0.12	0.11	0.09
0.20	0.18	0.18	0.18	0.17	0.17	0.17	0.16	0.15	0.15	0.14	0.12	0.10
0.22	0.20	0.20	0.19	0.19	0.19	0.18	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.11
0.24	0.22	0.22	0.21	0.21	0.21	0.20	0.19	0.19	0.18	0.17	0.15	0.12
0.26	0.24	0.23	0.23	0.23	0.22	0.22	0.21	0.20	0.19	0.18	0.16	0.13
0.28	0.26	0.25	0.25	0.25	0.24	0.24	0.23	0.22	0.21	0.20	0.18	0.15
0.30	0.27	0.27	0.27	0.26	0.26	0.25	0.25	0.24	0.23	0.21	0.19	0.16
0.32	0.29	0.29	0.29	0.28	0.28	0.27	0.26	0.26	0.24	0.23	0.21	0.18
0.34	0.31	0.31	0.31	0.30	0.30	0.29	0.28	0.27	0.26	0.25	0.23	0.19
0.36	0.33	0.33	0.32	0.32	0.31	0.31	0.30	0.29	0.28	0.26	0.24	0.21
0.38	0.35	0.35	0.34	0.34	0.33	0.33	0.32	0.31	0.30	0.28	0.26	0.22
0.40	0.37	0.37	0.36	0.36	0.35	0.35	0.34	0.33	0.32	0.30	0.28	0.24
0.42	0.39	0.39	0.38	0.38	0.37	0.36	0.36	0.35	0.33	0.32	0.29	0.25
0.44	0.41	0.40	0.40	0.40	0.39	0.38	0.38	0.37	0.35	0.34	0.31	0.27
0.46	0.43	0.42	0.42	0.42	0.41	0.40	0.39	0.38	0.37	0.35	0.33	0.29
0.48	0.45	0.44	0.44	0.43	0.43	0.42	0.41	0.40	0.39	0.37	0.35	0.30
0.50	0.47	0.46	0.46	0.45	0.45	0.44	0.43	0.42	0.41	0.39	0.37	0.32
0.52	0.49	0.48	0.48	0.47	0.47	0.46	0.45	0.44	0.43	0.41	0.39	0.34
0.54	0.51	0.50	0.50	0.49	0.49	0.48	0.47	0.46	0.45	0.43	0.41	0.36
0.56	0.53	0.52	0.52	0.51	0.51	0.50	0.49	0.48	0.47	0.45	0.43	0.38
0.58	0.55	0.54	0.54	0.53	0.53	0.52	0.51	0.50	0.49	0.47	0.45	0.40
0.60	0.57	0.56	0.56	0.55	0.55	0.54	0.53	0.52	0.51	0.49	0.47	0.42
0.62	0.59	0.58	0.58	0.57	0.57	0.56	0.55	0.54	0.53	0.51	0.49	0.45
0.64	0.61	0.60	0.60	0.59	0.59	0.58	0.58	0.57	0.55	0.54	0.51	0.47
0.66	0.63	0.62	0.62	0.62	0.61	0.60	0.60	0.59	0.57	0.56	0.53	0.49
0.68	0.65	0.64	0.64	0.64	0.63	0.62	0.62	0.61	0.60	0.58	0.56	0.51
0.70	0.67	0.66	0.66	0.66	0.65	0.65	0.64	0.63	0.62	0.60	0.58	0.54
0.72	0.69	0.69	0.68	0.68	0.67	0.67	0.66	0.65	0.64	0.63	0.60	0.56
0.74	0.71	0.71	0.70	0.70	0.69	0.69	0.68	0.67	0.66	0.65	0.63	0.59
0.76	0.73	0.73	0.72	0.72	0.72	0.71	0.71	0.70	0.69	0.67	0.65	0.61
0.78	0.75	0.75	0.75	0.74	0.74	0.73	0.73	0.72	0.71	0.70	0.68	0.64
0.80	0.77	0.77	0.77	0.76	0.76	0.76	0.75	0.74	0.73	0.72	0.70	0.67
0.82	0.79	0.79	0.79	0.79	0.78	0.78	0.77	0.77	0.76	0.75	0.73	0.70
0.84	0.82	0.81	0.81	0.81	0.81	0.80	0.80	0.79	0.78	0.77	0.76	0.73
0.86	0.84	0.84	0.83	0.83	0.83	0.82	0.82	0.81	0.81	0.80	0.78	0.75
0.88	0.86	0.86	0.86	0.85	0.85	0.85	0.84	0.84	0.83	0.82	0.81	0.79
0.90	0.88	0.88	0.88	0.88	0.87	0.87	0.87	0.86	0.86	0.85	0.84	0.82

* Correlation coefficient r between two ROC areas A_1 and A_2 as a function of average correlation between ratings (rows) and average area (columns).

† $(r_N + r_A)/2$.

‡ $(A_1 + A_2)/2$.

4.6.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO DEL TRASPLANTE.

Con el fin de determinar el papel de las variables pre-operatorias en el resultado del trasplante, según la predicción neuronal, se estimará la importancia de las mismas mediante el cálculo del concepto físico de *sensibilidad*, sobre la fórmula matemática resultante para cada caso en la red neuronal. Para cada mes, la red ha generado una fórmula matemática muy compleja.

La *sensibilidad* de cualquier magnitud física respecto de un parámetro se define como:

$$S_X^Q = \frac{X}{Q} \frac{\partial Q}{\partial X}$$

En nuestro caso, se calculará la derivada de la función generada por la red neuronal respecto de cada una de las variables, y que luego se sustituye para cada uno de los casos. Dado que la *sensibilidad* es un valor numérico, la *sensibilidad* resultante se calculará como la media geométrica de los valores específicos de la *sensibilidad* para cada caso.

El proceso será repetido para todos los meses y el resultado del mismo quedará plasmado en tablas y en histogramas de barras en función de la *sensibilidad* de cada variable.

4.6.5. EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS.

Para ofrecer una idea más clara de la capacidad predictiva de los modelos, se estudiará la evolución de los resultados (ABC, Se, Sp) obtenidos por cada modelo, así como la evolución de sus diferencias (P) y la evolución de la importancia de cada variable, mostrándolos en gráficas en función del tiempo de evolución del órgano.

4.7. SOPORTE INFORMÁTICO DE AYUDA A LA DECISIÓN.

Por último, si las conclusiones médicas acerca del método escogido son satisfactorias, se desarrollará una herramienta informática que permita al facultativo tener un instrumento de ayuda a la decisión, rápida y eficiente en cuanto a la indicación del trasplante, en función de las variables médicas pre-trasplante presentes en dicho injerto. Esta herramienta será desarrollada por el GPDS y posteriormente puesta en funcionamiento por el Equipo de Trasplante Renal Infantil del Hospital Infantil La Fe y colocada a disposición de cualquier usuario en una página web.

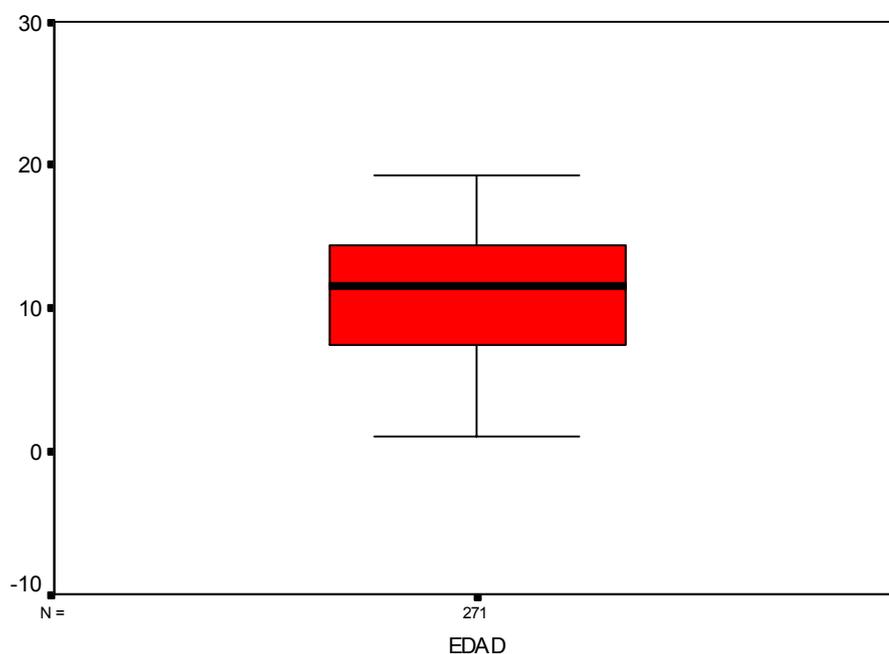
RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE RENAL INFANTIL.

5.1.1. FACTORES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR.

- a) La **edad** (Figura 30) de los pacientes que recibieron un injerto, en el momento de la cirugía, oscila entre 1.05 y 19.27 años (mediana: 11.48, percentil 5%: 2.23, percentil 95%: 17.22).



Edad de los receptores.

Figura 30. Diagrama de cajas de las edades de los receptores infantiles.

Reclasificando la edad del receptor en = 7 años y > 7 años: 61 (22.5%) pacientes trasplantados estaban por debajo de los 7,

mientras que 210 (77.5%) pacientes estaban por encima de los 7 años.

- b) Presencia de **anticuerpos citotóxicos** (Tabla 22):

Tabla 22. Título de anticuerpos (Ac) citotóxicos.

<i>Título de Ac. citotóxicos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<5	231	85.2
5-50	29	10.7
> 50	11	4.1

- c) Las **patologías de base** que motivaron la insuficiencia renal en los pacientes trasplantados queda reflejada en la Tabla 23, agrupada según los criterios del punto

Tabla 23. Etiología de la IRT.

<i>Etiología</i>	<i>Códigos EDTA</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Glomerulopatías	10-19 y 70-89	90	33.2
Metabolopatías	52-59	18	6.6
Otras	Resto y 00	163	60.1
Total		271	100

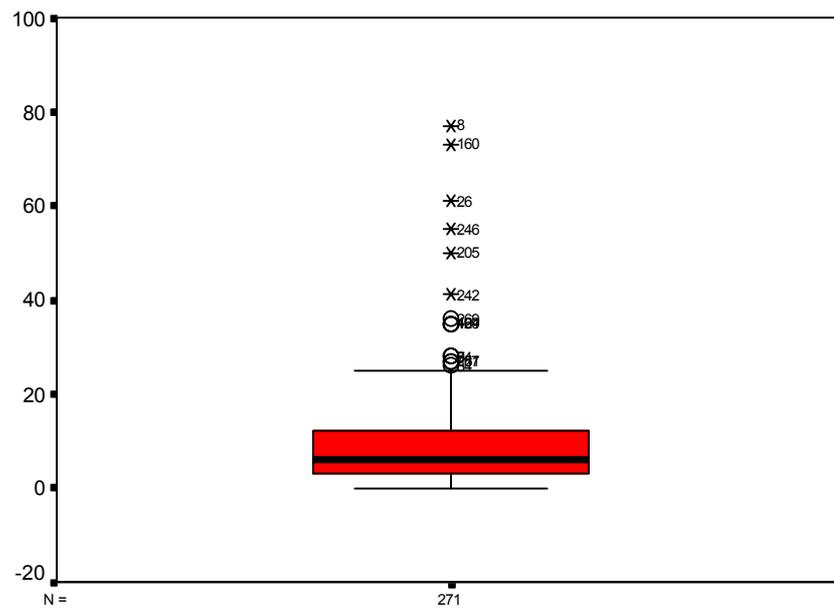
- d) El **número de trasplante y retrasplantes** para el receptor se muestra en la Tabla 24.

Tabla 24. Trasplantes y retrasplantes.

<i>NPR</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
1	193	71.2
2	60	22.1
3	13	4.8
4	4	1.5
5	1	0.4
Total	271	100%

(NPR: número de injerto para el receptor.)

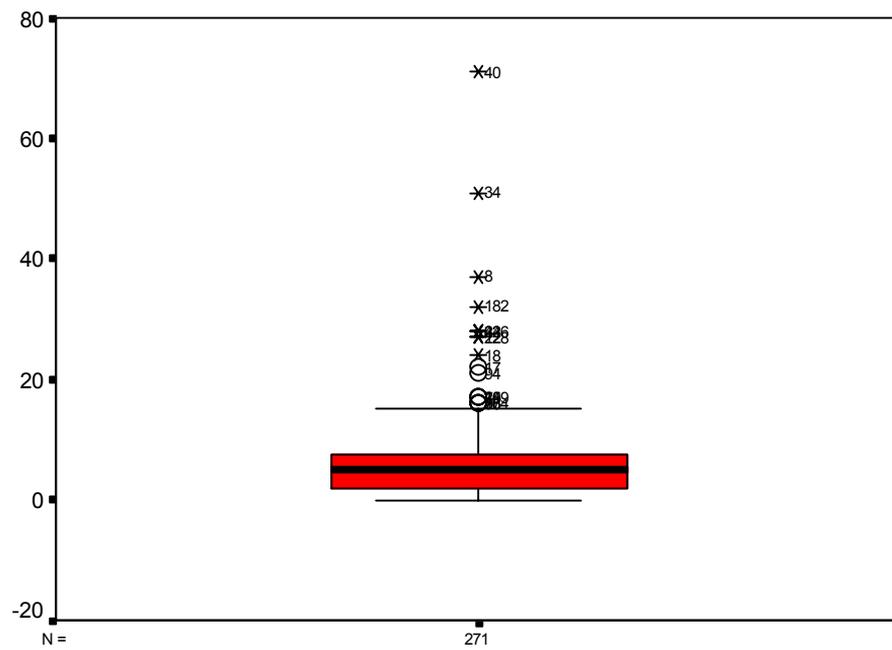
- e) El **tiempo de permanencia en diálisis** (Figura 31) varió entre 0 y 77 meses, mediana: 6 meses, percentil 5%. 0.0; percentil 95%: 27.



Tiempo del receptor en diálisis pre-trasplante

Figura 31. Distribución del tiempo de permanencia en diálisis pre-trasplante.

- f) El **número de transfusiones** pre-trasplante (Figura 32) fue de: min 0, max 71, media 6.42, moda: 5.



Episodios de transfusión.

Figura 32. Distribución de los episodios de transfusión de los receptores pre-trasplante.

Reagrupando el número de transfusiones en 0, 1-5, y >5 (Figura 33), se demuestra como el número de trasplantes realizados en pacientes no transfundidos fue 28 (10.3%); el número de trasplantes realizados en pacientes que recibieron de 1-5 transfusiones resultó de 143 (52.8%); y 100 (36.9%) se realizaron después de más de 5 episodios transfusionales.

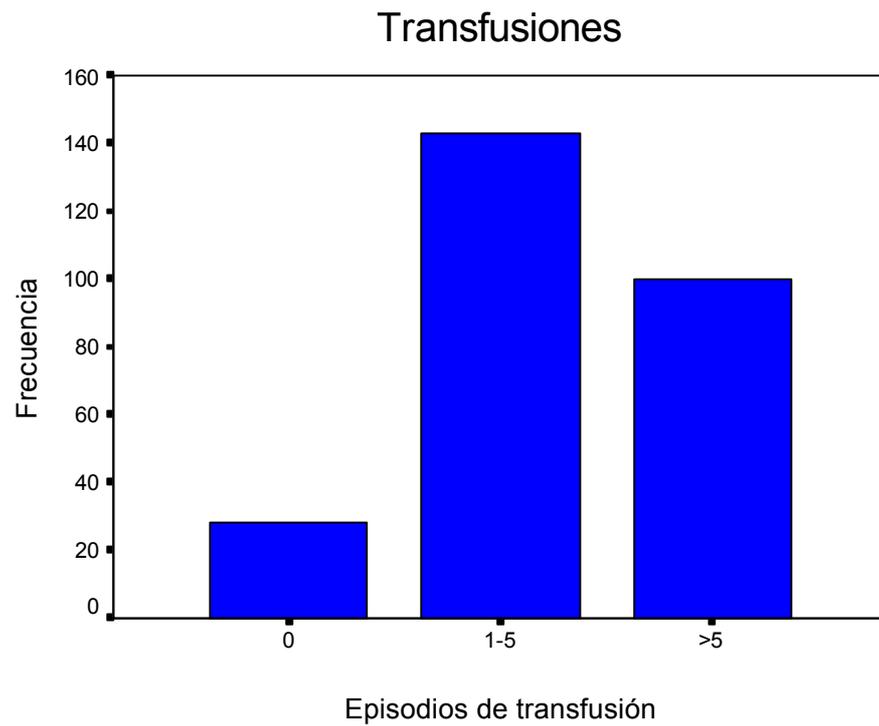


Figura 33. Número de episodios de transfusión pre-trasplante.

5.1.2. FACTORES DEPENDIENTES DEL DONANTE.

- a) La **edad** de los donantes (Figura 34) se situaba entre 1 y 61 años (mediana: 26 años; percentil 5%: 4; percentil 95%: 52.0; moda: 17 años). Así, 40 (14.8%) trasplantes fueron realizados con órganos de donante = 10 años, y 231 (85.2%) de donantes mayores de 10 años.

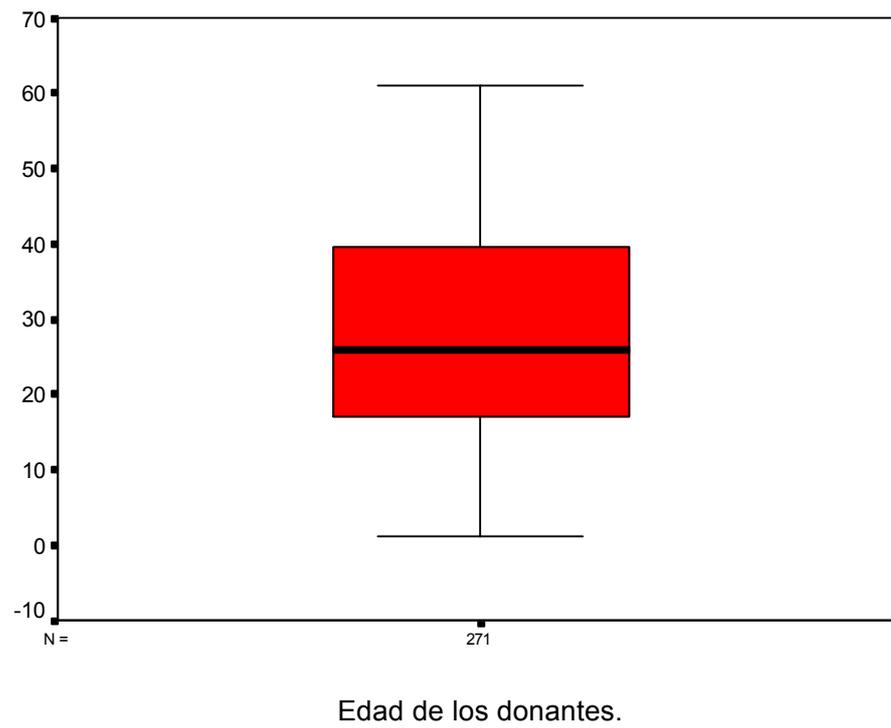
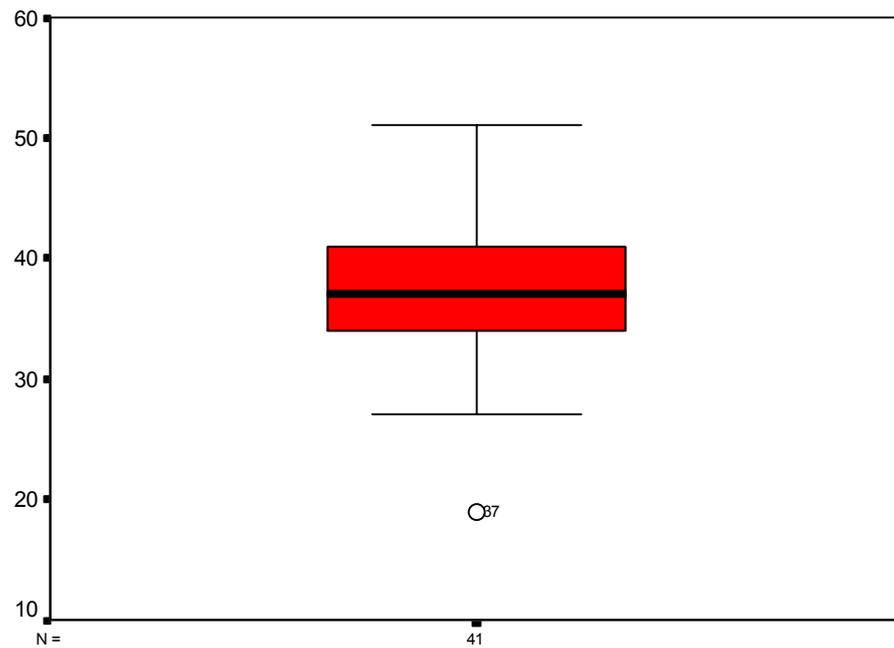


Figura 34. Distribución de la edad de los donantes.

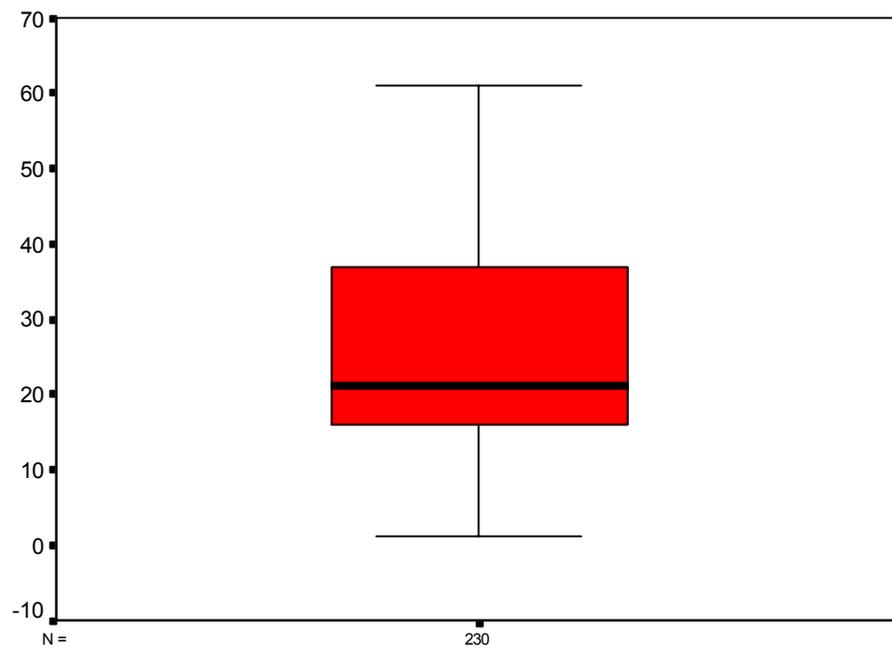
La mediana para la edad de los donantes vivos (Figura 35) fue 37 años; percentil 5%: 27.1; percentil 95%: 47.8; moda: 34 años.



Edad de los donantes vivos.

Figura 35. Edad de los donantes vivos emparentados.

La mediana para la edad de los donantes cadáver (Figura 36) fue 21 años; percentil 5%: 4; percentil 95%: 52; moda: 17 años.



Edad de los donantes cadáver.

Figura 36. Edad de los donantes cadáver.

- b) **Tipo de donante** (Figura 37): los injertos procedían de un donante cadáver en 230 casos (84.9%) y de donante vivo emparentado en 41 casos (15.1%).

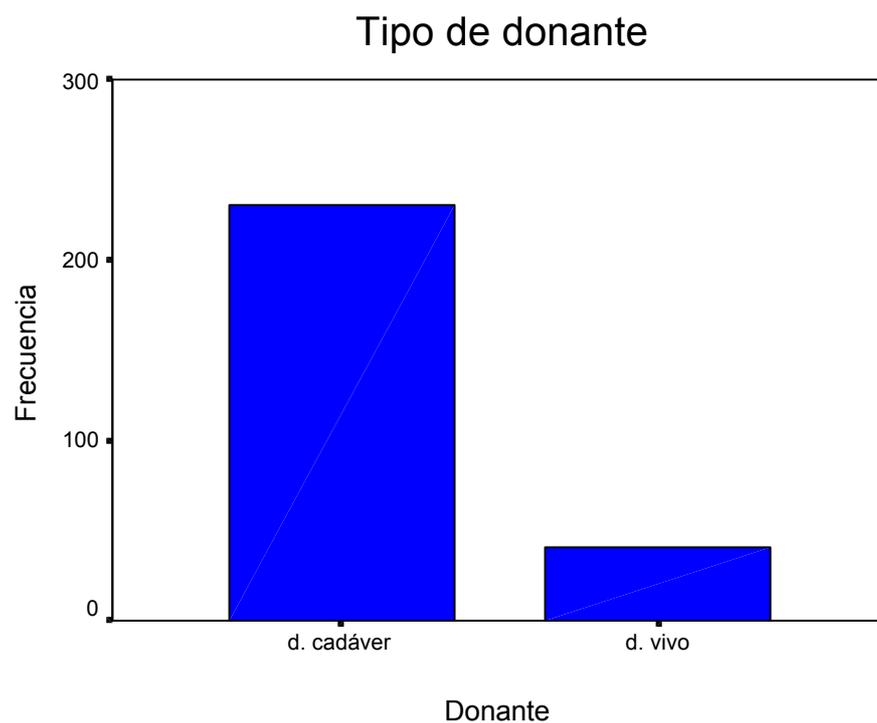
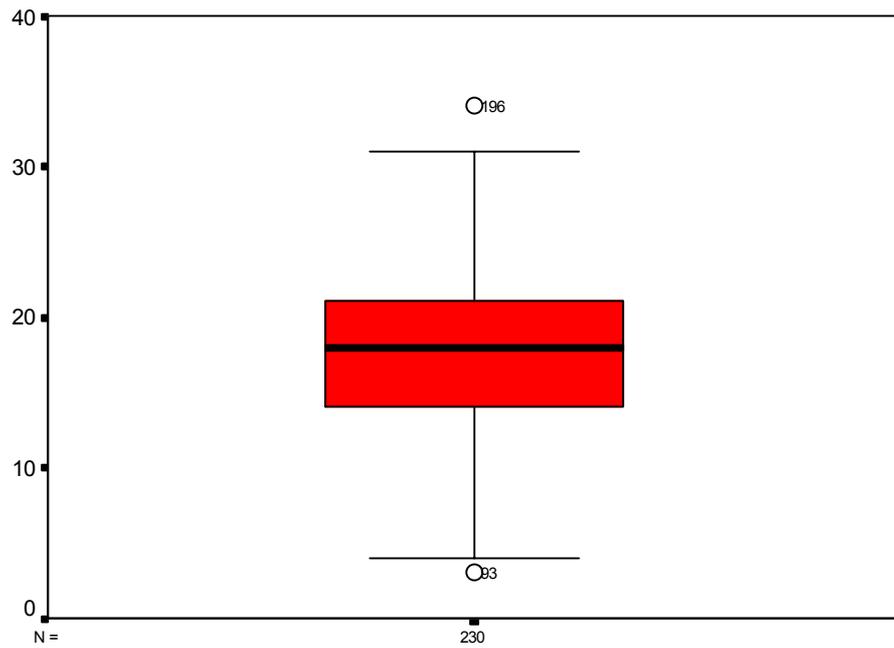


Figura 37. Procedencia de los órganos implantados según el tipo de donante.

5.1.3. FACTORES DEPENDIENTES DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR.

- a) Respecto al **tiempo** medio de **isquemia fría** (Figura 38), para los injertos con riñón de donante cadáver la mediana fue: 18 horas; percentil 5%: 5; percentil 95%:26; moda:17 horas.



Tiempo de isquemia fría en los trasplantes de donante cadáver.

Figura 38. Distribución del tiempo de isquemia fría.

Del total de trasplantes realizados, 82 (30.3%) injertos se realizaron con una isquemia fría inferior o igual a 12 horas, 173 (63.8%) se realizaron tras una isquemia de 12-24 horas, mientras que solamente se realizaron 16 (5.9%) trasplantes con una isquemia fría superior a las 24 horas.

- b) **Número de compatibilidades HLA A, B, DR** (Tabla 25, Figura 39):
media 1.43, moda 2.

Tabla 25. Distribución del número de compatibilidades HLA entre donante y receptor.

Número de Compatibilidades	Frecuencia	Porcentaje (%)
0	42	15.5
1	100	36.9
2	103	38
3	20	7.4
4	6	2.2

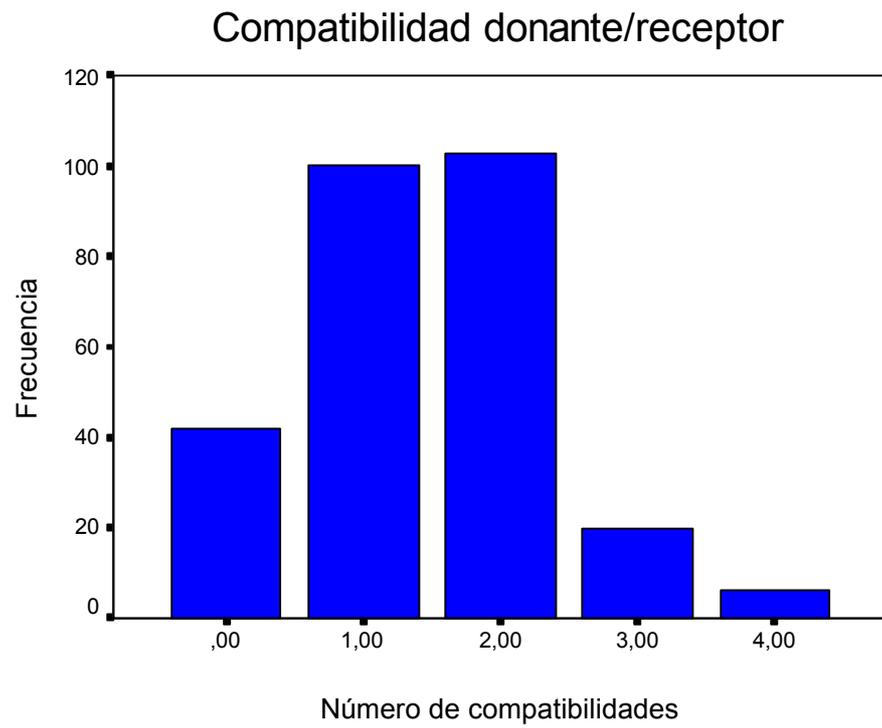


Figura 39. Distribución del número de compatibilidades.

5.2. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.

Calculada por el método descriptivo de Kaplan-Meier (Figura 40) , a los 140 meses de seguimiento, la mediana de supervivencia del injerto es de 60 meses, error estándar: 18, IC 95% (26 a 94).

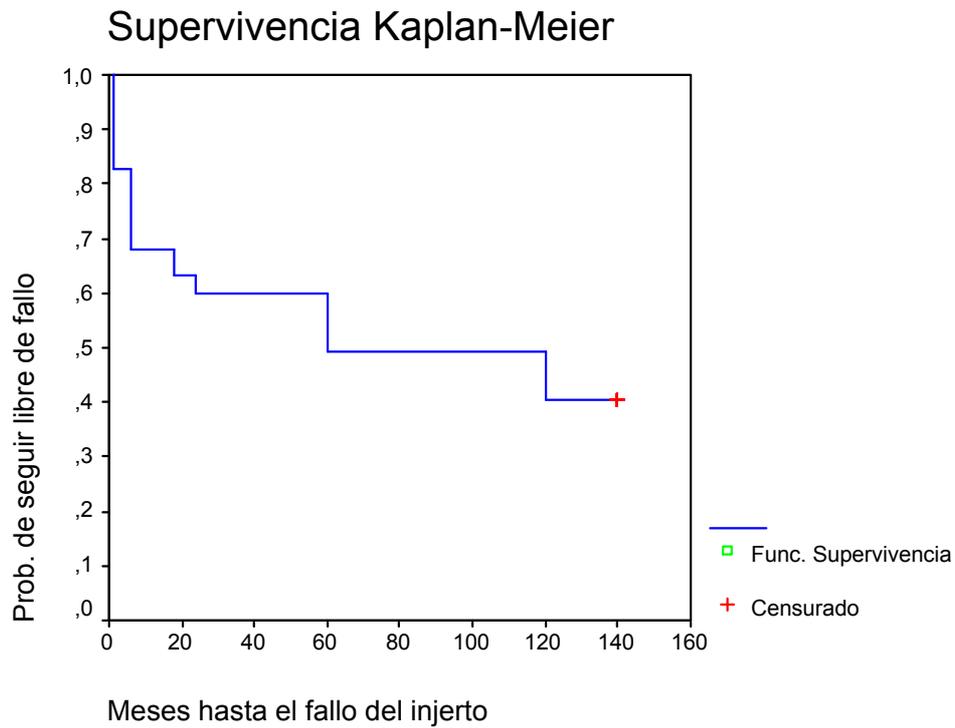


Figura 40. Curva de supervivencia del injerto calculada por el método de Kaplan-Meier.

Factores que modifican el “Peligro” (hazard rate) de fallo del injerto determinados por el método de regresión de Cox:

Test Omnibus de los Coeficientes de los Modelos a,b,c

Paso	-2 Log Probabilidad	Puntuación sobre el total			Cambio desde el bloque previo		
		Chi-cuadrado	df	Sig.	Chi-cuadrado	df	Sig.
1 ^a	1115,987	18,395	1	,000	14,737	1	,000

- a. Variable(s) introducidas en el paso Numero 1: N°INJREC
- b. Bloque de inicio número 0, Log de la función de probabilidad: -2 Log probabilidad: 1130,724
- c. Bloque de inicio número 1. Método = Pasos hacia delante (Razón de Verosimilitudes)

Variables en la Ecuación

	B	Sig.	Exp(B)	IC 95,0% para Exp(B)	
				Inferior	Superior
N°INJREC	,493	,000	1,638	1,296	2,069

Por tanto, el único factor estadísticamente relacionado con la Tasa de Peligro de fallo del injerto es el **número de injerto** para el receptor. Pero, si no consideramos esta variable, porque como se ha comentado en el apartado 3 (Antecedentes), obviamente esta variable está “teóricamente” relacionada, entonces el único factor estadísticamente relacionado con la Tasa de Peligro de fallo del injerto es el **número de transfusiones** recibidas antes del trasplante.

Test Omnibus para los coeficientes de los modelos a,b,c

Paso	-2 Log Probabilidad	Puntuación sobre el total			Cambio desde el bloque previo		
		Chi-cuadrado	df	Sig.	Chi-cuadrado	df	Sig.
1°	1122,557	11,329	1	,001	8,167	1	,004

- Variable(s) introducidas en el paso Numero 1: N°TRANSF
- Bloque de inicio número 0, Log de la función de probabilidad: -2 Log probabilidad: 1130,724
- Bloque de inicio número 1. Método = Pasos hacia delante (Razón de Verosimilitudes)

Variables en la Ecuación

	B	Sig.	Exp(B)	IC 95,0% para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Paso 1 N°TRANSF	,027	,001	1,028	1,011	1,044

5.3. MODELOS PREDICTIVOS AL MES POST-TRASPLANTE.

5.3.1.PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

- Variable Dependiente (y) = Fracaso del injerto acumulado al *primer mes* post-transplante

MODELO:

$$\text{Pr (y=1)} = \frac{1}{1 + \exp [- (@)]}$$

siendo @ = constante + $\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_i x_i$

y en este caso, valor de la función:

$$\begin{aligned} @ = & -2.541 - 2.375 \text{ Diagnóstico (2= metabolopatías) } + 0.667 \\ & \text{Diagnóstico (1= glomerulopatías) } + 0.582 \text{ Número de injerto } + 3.105 \\ & \text{Ac. citotóxicos (2= más de 50) } + 0.769 \text{ Ac. citotóxicos (1= de 5 a 50) } - \\ & 0.079 \text{ Edad receptor} \end{aligned}$$

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	271	100,0
	Casos perdidos	0	,0
	Total	271	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		271	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	168,135	,113	,217

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	32,644	6	,000
	Bloque	32,644	6	,000
	Modelo	32,644	6	,000

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1	EDADREC	-,079	,047	2,855	1	,091	,924	,844	1,013
	ACITOTX			11,729	2	,003			
	ACITOTX(1)	,769	,542	2,013	1	,156	2,157	,746	6,241
	ACITOTX(2)	3,105	,939	10,923	1	,001	22,309	3,538	140,659
	N°INJREC	,582	,272	4,597	1	,032	1,790	1,051	3,049
	DX			5,853	2	,054			
	DX(1)	,667	,431	2,401	1	,121	1,949	,838	4,532
	DX(2)	-2,375	1,402	2,867	1	,090	,093	,006	1,454
	Constante	-2,541	,609	17,430	1	,000	,079		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: EDADREC, ACITOTX, N°INJREC, DX.

Homogeneidad de la predicción

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	12,678	8	,123

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		Estado tras primer mes = Riñón funcionando		Estado tras primer mes = Riñón No Funcionante		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
		Paso 1				
	1	27	26,451	0	,549	27
	2	24	25,851	3	1,149	27
	3	27	25,590	0	1,410	27
	4	26	25,302	1	1,698	27
	5	26	24,874	1	2,126	27
	6	24	24,528	3	2,472	27
	7	21	24,128	6	2,872	27
	8	26	23,289	1	3,711	27
	9	21	22,141	6	4,859	27
	10	16	15,847	12	12,153	28

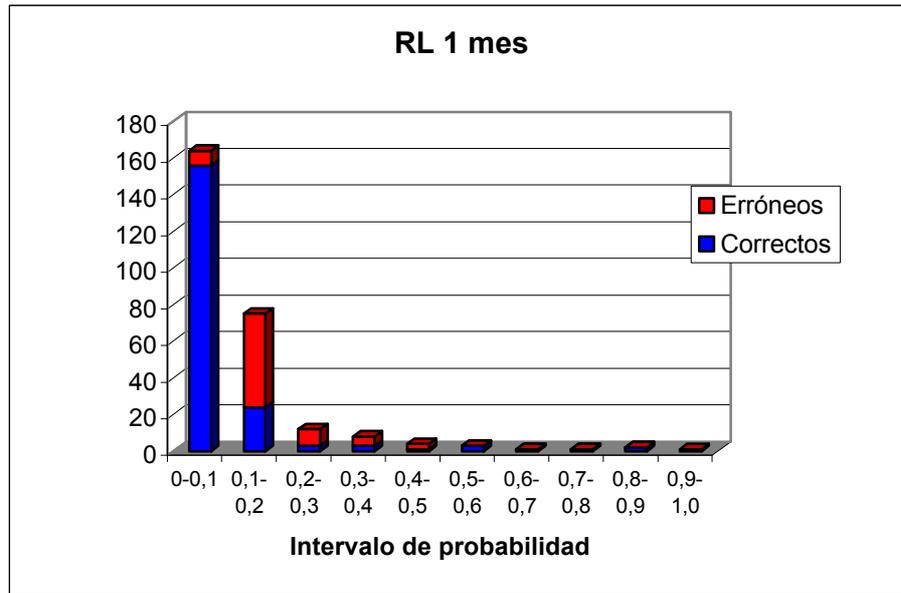


Figura 41. Histograma de predicciones por la RL para el mes 1.

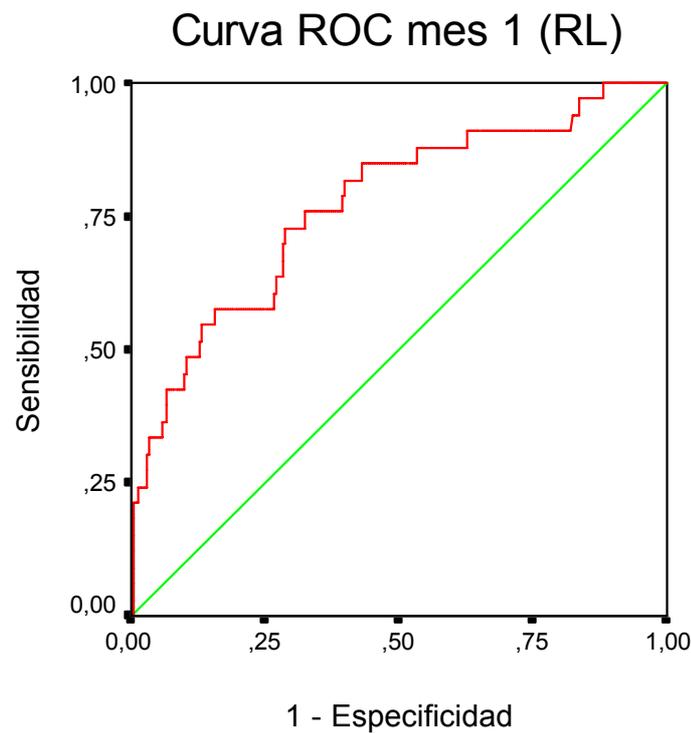
Curva ROC: mes 1.

Resumen del proceso de casos

Estado tras primer mes	N válido (según lista)
Positivo ^a	33
Negativo	238

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Riñón No Funcionante.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 42. Curva ROC de la predicción de la RL para el mes 1.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted probability

Área	Error tít. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,771	,047	,000	,679	,862

La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted probability tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Tabla 26. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RL.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras mes 1°		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	170 _(VN)	68 _(FP)	71.4
	RNF	9 _(FN)	24 _(VP)	72.7
% global (Exactitud)				71.6

(RF: Riñón funcional; RNF: riñón no funcional)

Tabla 27. Tabla de resultados del modelo logístico para el mes 1.

	<i>Resultados RL</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Se</i>	72.7%	55.8% a 84.9%
<i>Sp</i>	71.4%	65.4% a 76.8%
<i>VPP</i>	26.1%	18.2% a 35.9%
<i>VPN</i>	95.0%	90.7% a 97.3%
<i>RVP</i>	2.55	1.90 a 3.40
<i>RVN</i>	0.38	0.22 a 0.68
<i>Aciertos</i>	71.6%	65.9% a 76.6%
<i>ABC</i>	0.771	0.679 a 0.862
<i>Punto de corte</i>	0.108	

5.3.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.

Estructura neuronal:

Capa de entrada	Capa oculta	Capa de salida
12	8	1

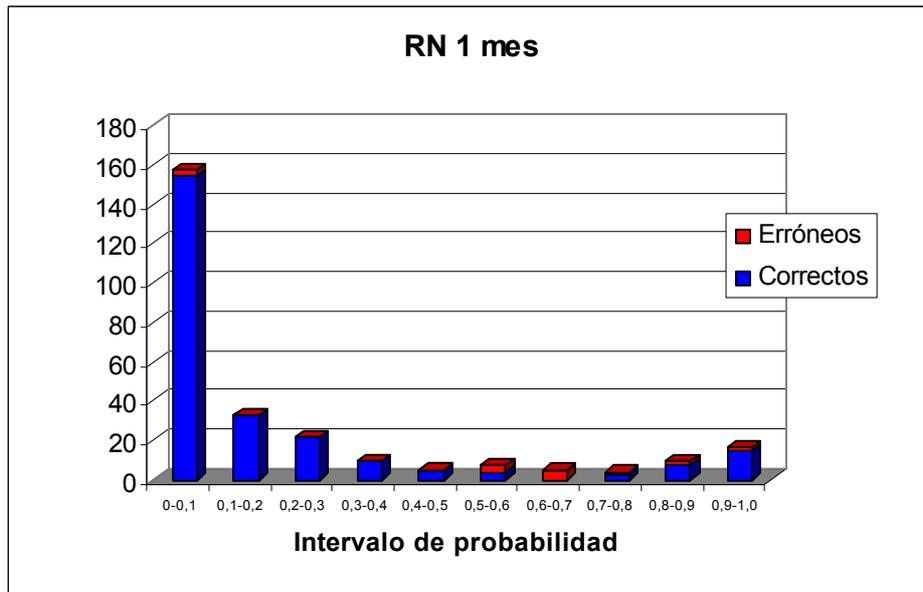


Figura 43. Histograma de predicciones por la RN para el mes 1.

Curva ROC: mes 1.

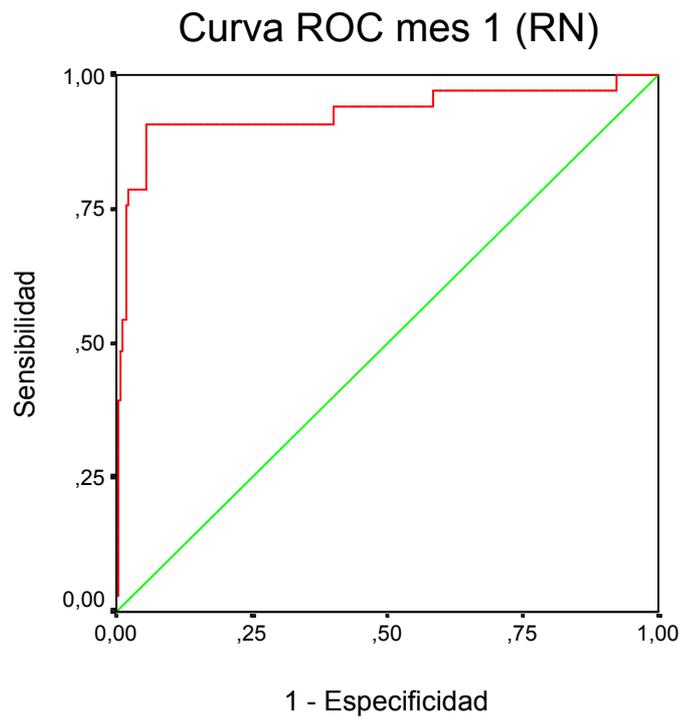


Figura 44. Curva ROC de la predicción de la RN para el mes 1.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Pr(fracaso 1m) RN

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,928	,034	,000	,862	,994

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 28. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RN.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras mes 1º		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1º	RF	31 _(VN)	2 _(FP)	93.9
	RNF	22 _(FN)	216 _(VP)	90.8
% global (Exactitud)				91.1

(RF: Riñón funcional; RNF: riñón no funcional).

Tabla 29. Tabla de resultados del modelo neuronal para el mes 1.

	RN	IC 95%
Se	90.8%	89.4% a 93.8%
Sp	93.9%	80.4% a 98.3%
VPP	99.1%	96.7% a 99.7%
VPN	58.5%	45.1% a 70.7%
RVP	14.97	3.91 a 57.41
RVN	0.10	0.07 a 0.15
Aciertos	91.1%	87.2% a 94.0%
ABC	0.928	0.862 a 0.994
Punto de corte	0.5028	

5.3.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

Estado tras primer mes = Injerto normofuncionante

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 1m) RN	Pr(fracaso 1m) RL
Pr(fracaso 1m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,243**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	238	238
Pr(fracaso 1m) RL	Correlación de Pearson	,243**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	238	238

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras primer mes = Injerto normofuncionante

r = 0.243 (p=0'01)

Estado tras primer mes = Fracaso del Injerto

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 1m) RN	Pr(fracaso 1m) RL
Pr(fracaso 1m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,368*
	Sig. (bilateral)	,	,035
	N	33	33
Pr(fracaso 1m) RL	Correlación de Pearson	,368*	1,000
	Sig. (bilateral)	,035	,
	N	33	33

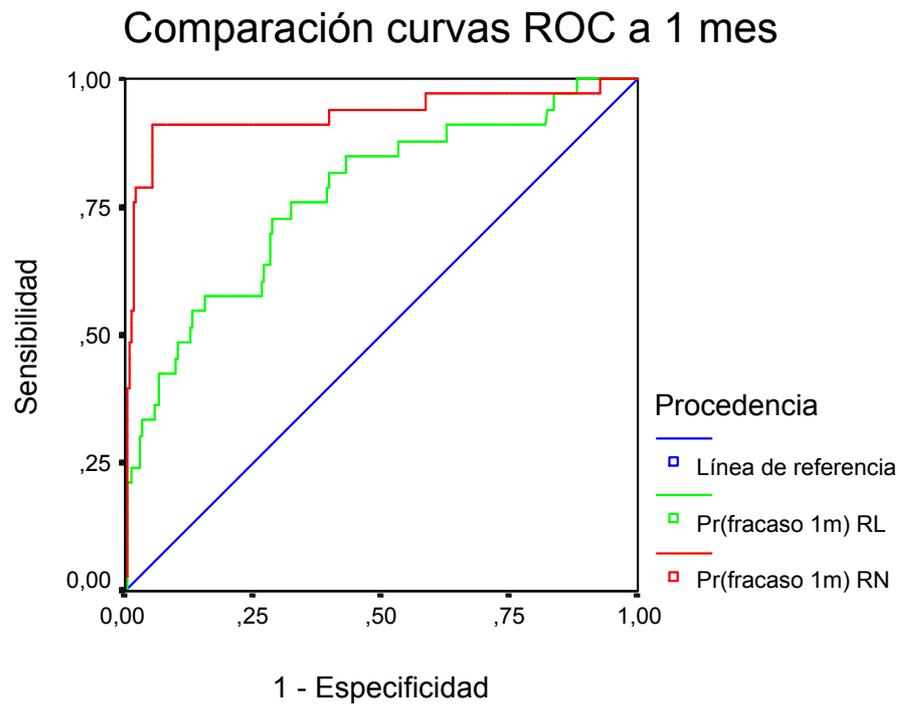
*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a. Estado tras primer mes = Fracaso del Injerto

r = 0.368 (p=0'05)

Correlación promedio: $0.243 + 0.368 / 2 = 0.3055$

Comparación Curvas ROC: mes 1.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 45. Curvas ROC de la predicción de la RL y de las RNA para el mes 1.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Pr(fracaso 1m) RN	,928	,034	,000	,862	,994
Pr(fracaso 1m) RL	,771	,047	,000	,679	,862

La variable (o variables) de resultado de contraste: Pr(fracaso 1m) RL tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Área promedio: $0.928 + 0.771 / 2 = 0.8495$

r entre Áreas (Tabla) = 0.25

Test de Hanley y McNeil para la significación de la diferencia entre las áreas bajo las curvas ROC:

$z = -3.1$ que en una $N(0,1)$ tiene una

p = 0,0009698

5.3.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO AL MES DEL TRASPLANTE.

Tabla 30. *Sensibilidad* de las variables al mes post-trasplante.

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>
Tipo de donante	29.3388
Título de anticuerpos citotóxicos	15.6416
Diagnóstico EDTA 2	13.6866
Diagnóstico EDTA 1	12.7419
Diagnóstico EDTA 3	6.7243
Número de injerto para el receptor	6.4972
Compatibilidad	4.2457
Edad del receptor	1.3950
Tiempo de isquemia fría	1.1644
Número de transfusiones	1.1395
Tiempo en diálisis	0.7808
Edad del donante	0.3558

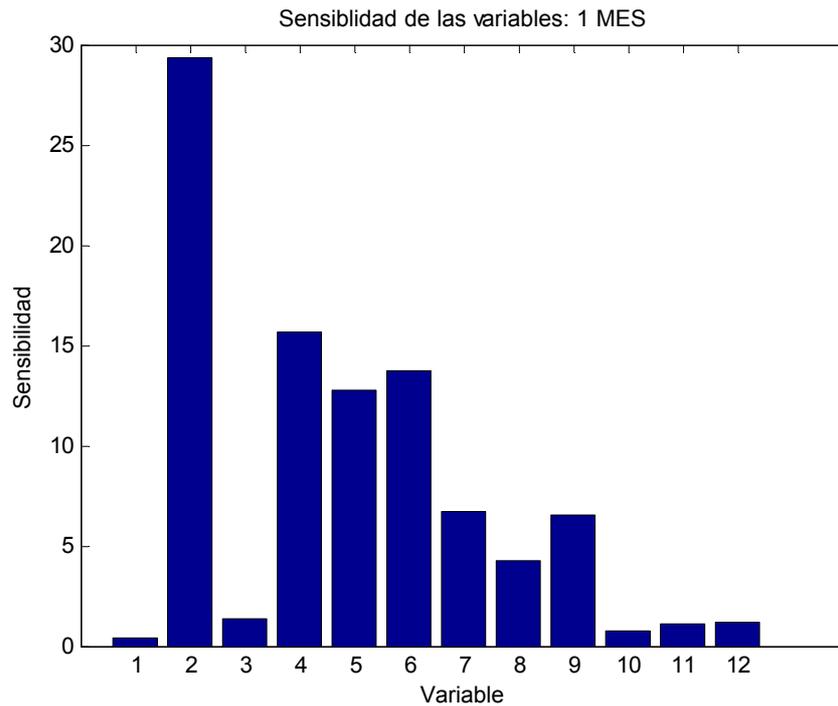


Figura 46. Importancia de las variables en el resultado del trasplante renal infantil al primer mes (1= edad del donante; 2= tipo de donante; 3= edad del receptor; 4= título de anticuerpos citotóxicos; 5= diagnóstico EDTA 1; 6= diagnóstico EDTA 2; 7= diagnóstico EDTA 3; 8= compatibilidad; 9= número de injerto para el receptor; 10= tiempo en diálisis; 11= número de transfusiones; 12= tiempo de isquemia fría).

5.4. MODELOS PREDICTIVOS A LOS 6 MESES POST-TRASPLANTE.

5.4.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Variable Dependiente (y) = Fracaso del injerto acumulado al sexto mes post-transplante

Valor de la función:

@ = - 3.309 + 1.255 Tipo de donante – 0.060 Edad del receptor + 0.896 Número de injerto + 0.080 Tiempo de isquemia fría.

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	271	100,0
	Casos perdidos	0	,0
	Total	271	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		271	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	259,063	,113	,171

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	32,425	4	,000
	Bloque	32,425	4	,000
	Modelo	32,425	4	,000

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1	TIPODON	1,255	,744	2,845	1	,092	3,509	,816	15,096
	EDADREC	-,060	,035	2,870	1	,090	,942	,879	1,009
	N°INJREC	,896	,223	16,122	1	,000	2,451	1,582	3,796
	TPOIF	,080	,031	6,466	1	,011	1,083	1,018	1,152
	Constante	-3,309	,797	17,243	1	,000	,037		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TIPODON, EDADREC, N°INJREC, TPOIF.

Homogeneidad de la predicción

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	7,446	8	,489

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		Estado tras sexto mes = Riñón funcionante		Estado tras sexto mes = Riñón No Funcionante		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	26	25,259	1	1,741	27
	2	23	24,115	4	2,885	27
	3	22	23,498	5	3,502	27
	4	22	22,912	5	4,088	27
	5	23	22,090	4	4,910	27
	6	25	21,515	2	5,485	27
	7	19	20,786	8	6,214	27
	8	20	19,622	7	7,378	27
	9	20	17,576	7	9,424	27
	10	9	11,626	19	16,374	28

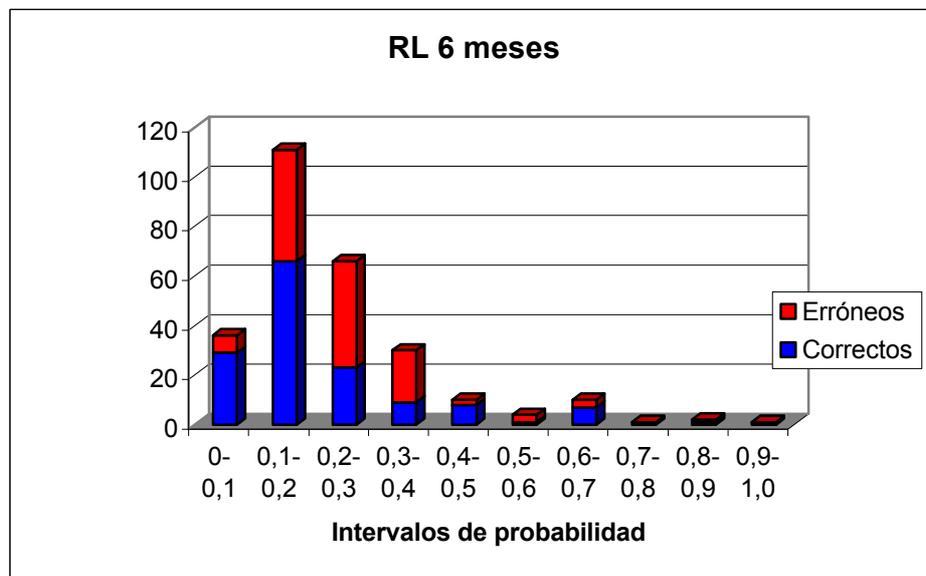


Figura 47. Histograma de predicciones por la RL para el mes 6.

Curva ROC: mes 6.

Resumen del proceso de casos

Estado tras sexto mes	N válido (según lista)
Positivo ^a	62
Negativo	209

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Riñón No Funcionante.

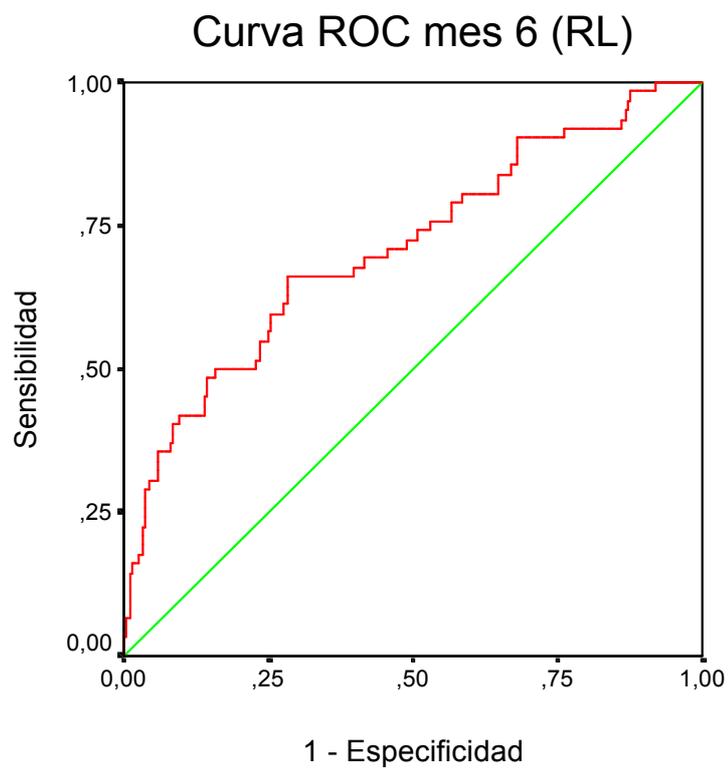


Figura 48. Curva ROC de la predicción de la RL para el mes 6.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted probability

Área	Error t _{íp.} ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,712	,039	,000	,634	,789

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 31. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RL.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 6 ^o mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1 ^o	RF	112 _(VN)	97 _(FP)	53.6
	RNF	18 _(FN)	44 _(VP)	71.0
% global (Exactitud)				57.6

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 32. Tabla de resultados del modelo logístico para el mes 6.

	Resultados RL	IC 95%
Se	71.0%	58.7% a 80.8%
Sp	53.6%	46.8% a 60.2%
VPP	31.2%	24.1% a 39.3%
VPN	86.2%	79.2% a 91.1%
RVP	1.53	1.23 a 1.90
RVN	0.54	0.36 a 0.82
Aciertos	57.6%	51.6% a 63.3%
ABC	0.712	0.634 a 0.789
Punto de corte	0.190	

5.4.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.

Estructura neuronal:

Capa de entrada	Capa oculta	Capa de salida
12	6	1

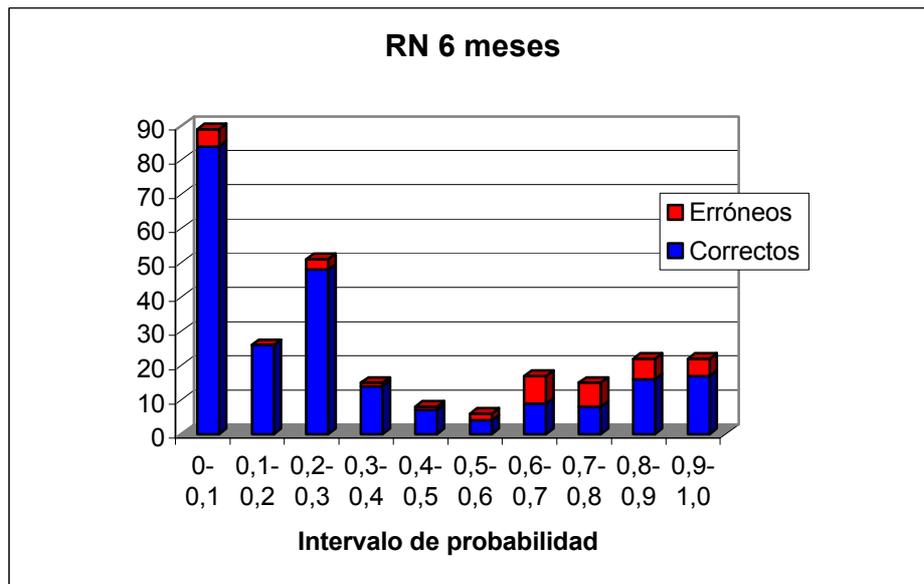


Figura 49. Histograma de predicciones por la RN para el mes 6.

Curva ROC: mes 6.

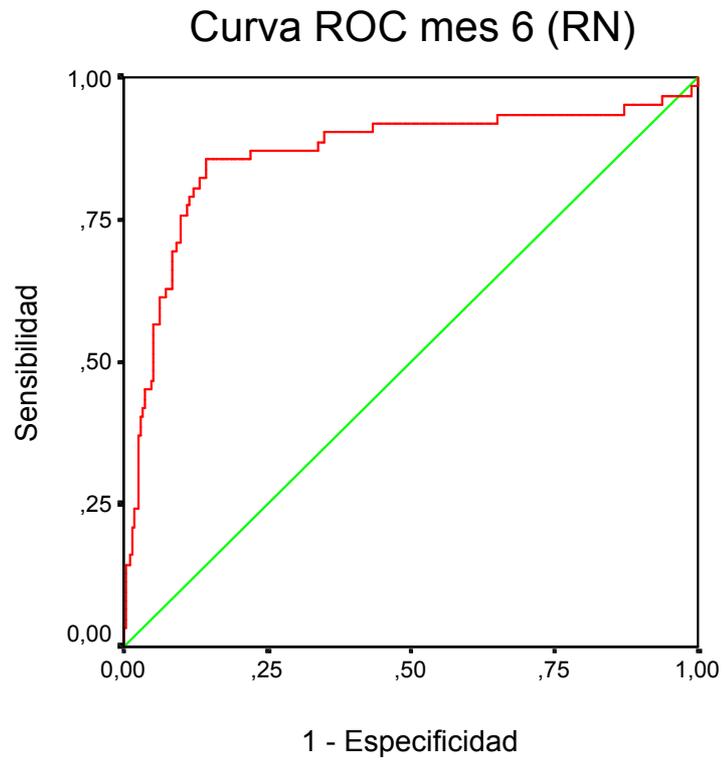


Figura 50. Curva ROC de la predicción de la RN para el mes 6.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Pr(fracaso 6m) RN

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,864	,032	,000	,801	,928

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Tabla 33. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RN.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 6º mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1º	RF	53 _(VN)	9 _(FP)	85.5
	RNF	30 _(FN)	179 _(VP)	85.6
% global (Exactitud)				85.6

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 34. Tabla de resultados del modelo neuronal para el mes 6.

	Resultados RL	IC 95%
Se	85.6%	80.2% a 89.8%
Sp	85.5%	74.7% a 92.2%
VPP	95.2%	91.2% a 97.5%
VPN	63.9%	53.1% a 73.4%
RVP	5.90	3.22 a 10.82
RVN	0.17	0.12 a 0.24
Aciertos	85.6%	80.9% a 89.3%
ABC	0.864	0.801 A 0.928
Punto de corte	0.4852	

5.4.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

Estado tras sexto mes = Injerto normofuncionante

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 6m) RN	Pr(fracaso 6m) RL
Pr(fracaso 6m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,345**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	209	209
Pr(fracaso 6m) RL	Correlación de Pearson	,345**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	209	209

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras sexto mes = Injerto normofuncionante

$r = 0,345$ ($p=0'01$)

Correlaciones

Estado tras sexto mes = Fracaso del Injerto

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 6m) RN	Pr(fracaso 6m) RL
Pr(fracaso 6m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,558**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	62	62
Pr(fracaso 6m) RL	Correlación de Pearson	,558**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	62	62

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras sexto mes = Fracaso del Injerto

$r = 0.558$ ($p=0.01$)

Correlación promedio: $0.345 + 0.558 / 2 = 0.4515$

Comparación Curvas ROC: mes 6.

Comparación curvas ROC a 6 meses

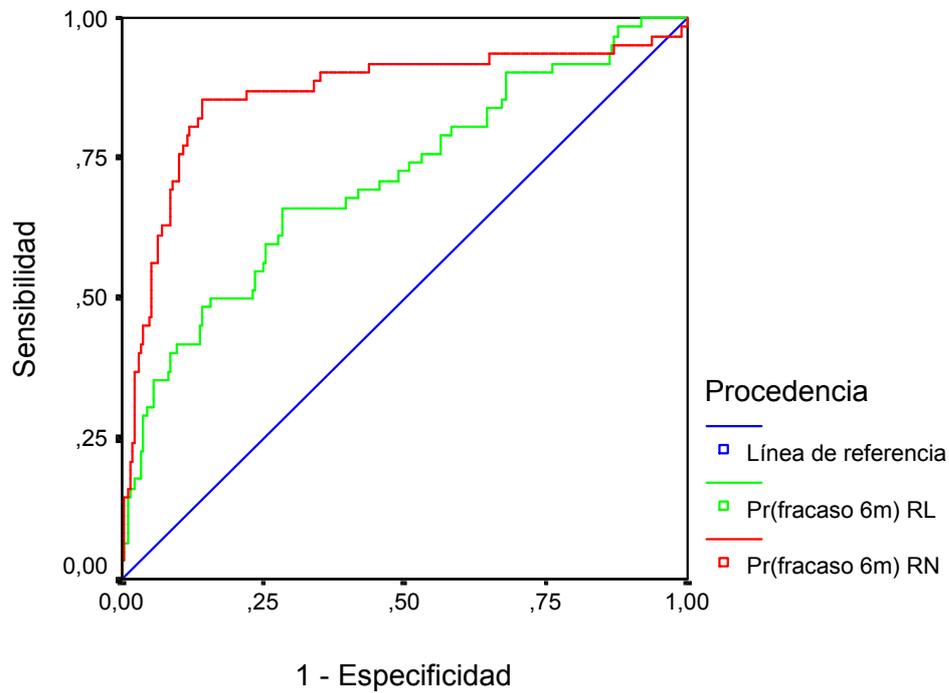


Figura 51. Curvas ROC de la predicción de la RL y de las RNA para el mes 6.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Pr(fracaso 6m) RN	,864	,032	,000	,801	,928
Pr(fracaso 6m) RL	,712	,039	,000	,634	,789

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Área promedio: $0.864 + 0.712 / 2 = 0.788$

r entre Áreas (Tabla) = 0.4

Test de Hanley y McNeil para la significación de la diferencia entre las áreas bajo las curvas ROC:

$z = -3,5$ que en una $N(0,1)$ tiene una

$p = 0,000187$

5.4.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 6 MESES DEL TRASPLANTE.

Tabla 35. *Sensibilidad* de las variables a los 6 meses post-trasplante.

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>
Tipo de donante	35.7110
Título de anticuerpos citotóxicos	22.6599
Número de injerto para el receptor	18.0657
Diagnóstico EDTA 1	10.5425
Diagnóstico EDTA 3	10.0346
Diagnóstico EDTA 2	8.8899
Compatibilidad	2.7342
Edad del receptor	2.4093
Número de transfusiones	1.1674
Tiempo de isquemia fría	1.1523
Edad del donante	0.6429
Tiempo en diálisis	0.5055

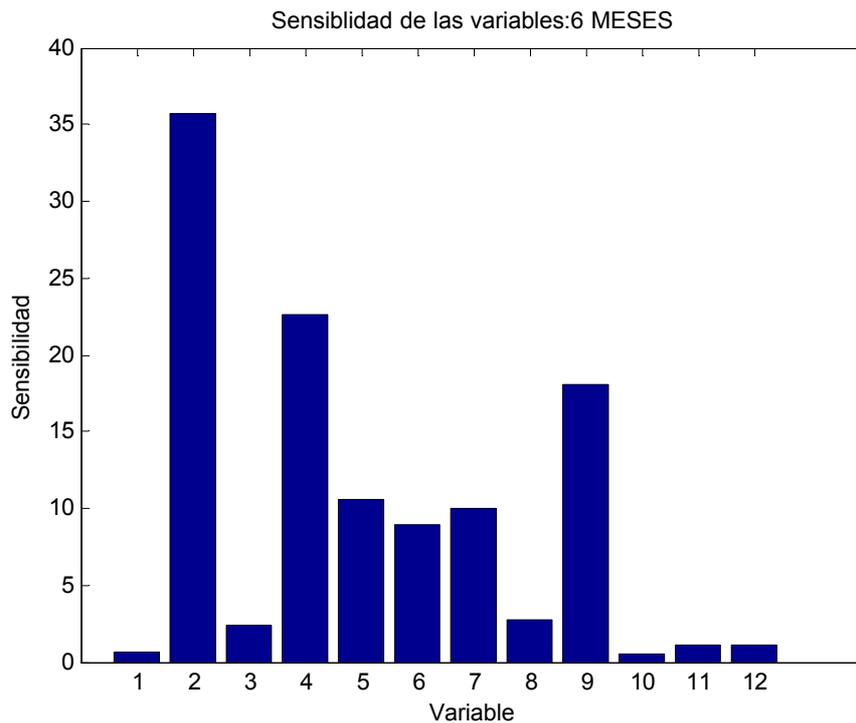


Figura 51. Importancia de las variables en el resultado del trasplante renal infantil al sexto mes (1= edad del donante; 2= tipo de donante; 3= edad del receptor; 4= título de anticuerpos citotóxicos; 5= diagnóstico EDTA 1; 6= diagnóstico EDTA 2; 7= diagnóstico EDTA 3; 8= compatibilidad; 9= número de injerto para el receptor; 10= tiempo en diálisis; 11= número de transfusiones; 12= tiempo de isquemia fría).

5.5. MODELOS PREDICTIVOS A LOS 12 MESES POST-TRASPLANTE.

5.5.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Variable Dependiente (y) = Fracaso del injerto acumulado al primer año post-transplante.

Valor de la función:

@ = - 3.270 + 0.689 Número de injerto + 0.039 Número de transfusiones + 0.047
Tiempo de isquemia fría.

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	265	97,8
	Casos perdidos	6	2,2
	Total	271	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		271	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	252,298	,111	,169

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	31,203	3	,000
	Bloque	31,203	3	,000
	Modelo	31,203	3	,000

Variables en la ecuación

Paso	Variable	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
1	NºINJREC	,689	,229	9,084	1	,003	1,991	1,272	3,116
	NºTRANSF	,039	,022	3,226	1	,072	1,040	,996	1,086
	TPOIF	,047	,022	4,710	1	,030	1,048	1,005	1,094
	Constante	-3,270	,477	46,927	1	,000	,038		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NºINJREC, NºTRANSF, TPOIF.

Homogeneidad de la predicción

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	7,750	8	,458

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		Estado tras un año = Riñón funcionando		Estado tras un año = Riñón No Funcionante		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	22	24,822	5	2,178	27
	2	25	24,413	2	2,587	27
	3	23	24,218	5	3,782	28
	4	25	22,669	2	4,331	27
	5	23	22,106	4	4,894	27
	6	23	21,623	4	5,377	27
	7	22	20,790	5	6,210	27
	8	20	19,703	7	7,297	27
	9	16	17,032	11	9,968	27
	10	6	7,624	15	13,376	21

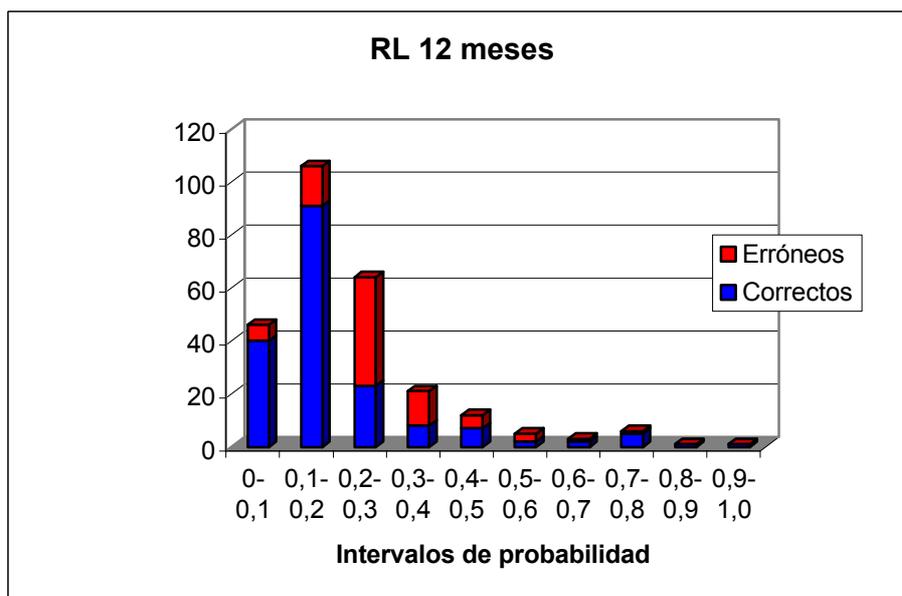


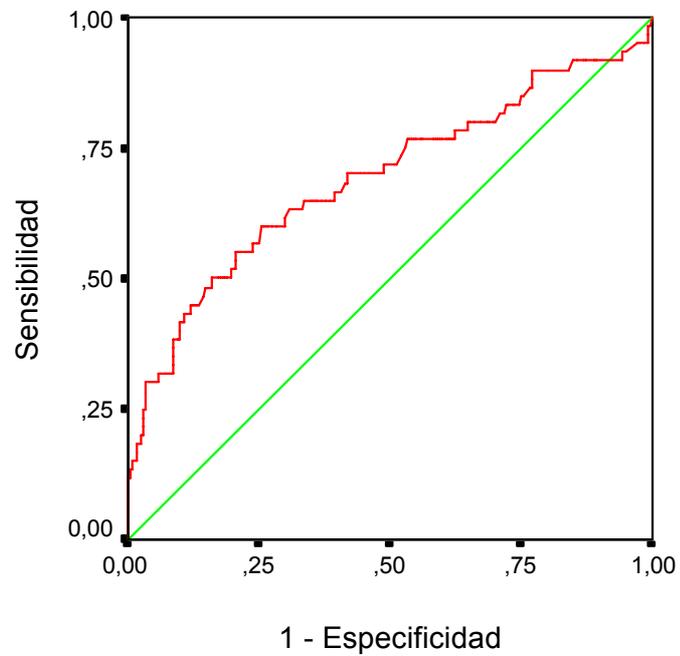
Figura 52. Histograma de predicciones por la RL para el mes 12.

Curva ROC: mes 12.**Resumen del proceso de casos**

Estado tras un año	N válido (según lista)
Positivo ^a	60
Negativo	205
Perdido	6

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Riñón No Funcionante.

Curva ROC mes 12 (RL)

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 53. Curva ROC de la predicción de la RL para el mes 12.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted probability

Área	Error t _{fp} . ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,691	,044	,000	,605	,776

La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted probability tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 36. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RL.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 12º mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1º	RF	142 _(VN)	63 _(FP)	69.3
	RNF	22 _(FN)	38 _(VP)	63.3
% global		67.9		

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 37. Tabla de resultados del modelo logístico para el mes 12.

	Resultados RL	IC 95%
Se	63.3%	50.7% a 74.4%
Sp	69.3%	62.6% a 75.2%
VPP	37.6%	28.8% a 47.4%
VPN	86.6%	80.5% a 91.0%
RVP	2.06	1.56 a 2.73
RVN	0.53	0.37 a 0.76
Aciertos	67.9%	62.1% a 73.3%
ABC	0.691	0.605 a 0.776
Punto de corte	0.216	

5.5.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.

Estructura neuronal.

Capa de entrada	Capa oculta	Capa de salida
12	8	1

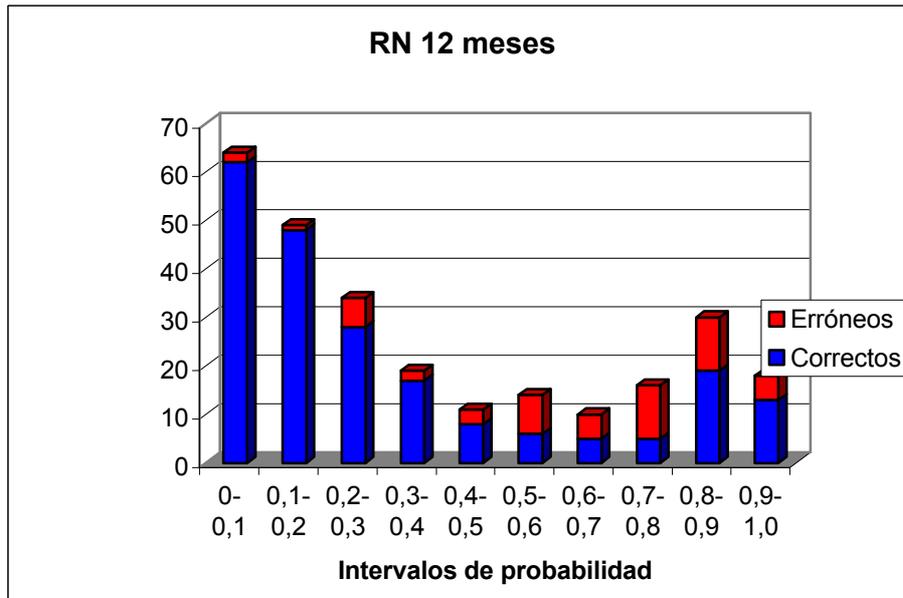


Figura 54. Histograma de predicciones por la RN para el mes 12.

Curva ROC: mes 12.

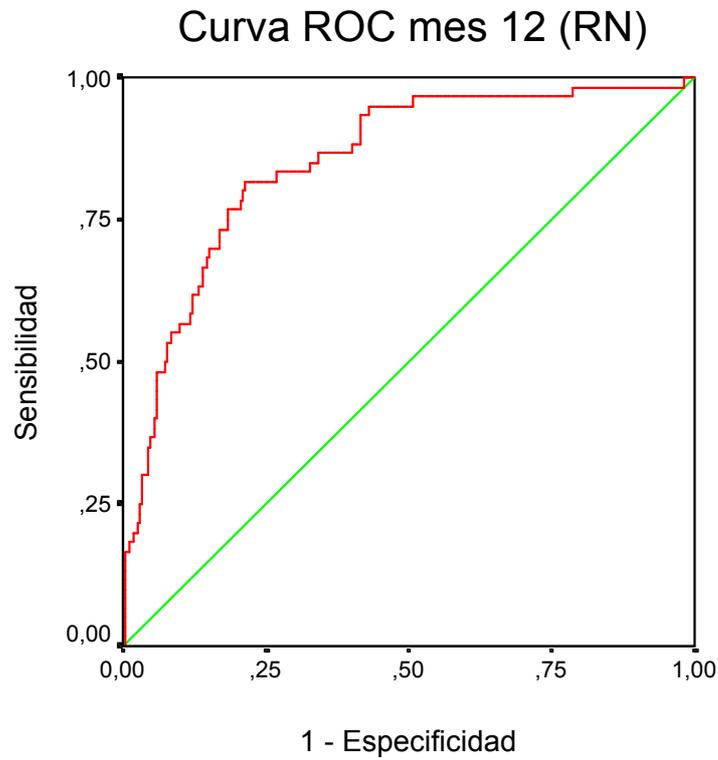


Figura 55. Curva ROC de la predicción de la RN para el mes 12.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Pr(fracaso 12m) RN

Área	Error t _{fp} . ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,851	,028	,000	,796	,906

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 38. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RN.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 12° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	74 _(VN)	13 _(FP)	78.3
	RNF	38 _(FN)	167 _(VP)	81.5
% global (Exactitud)				80.8

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 39. Tabla de resultados del modelo neuronal para el mes 12.

	Resultados RN	IC 95%
<i>Se</i>	81.5%	75.6% a 86.2%
<i>Sp</i>	78.3%	68.4% a 86.9%
<i>VPP</i>	92.8%	88.0% a 95.7%
<i>VPN</i>	55.3%	44.7% a 65.4%
<i>RVP</i>	3.76	2.31 a 6.11
<i>RVN</i>	0.24	0.18 a 0.32
<i>Aciertos</i>	80.8%	75.6% a 85.0%
<i>ABC</i>	0.851	0.796 a 0.906
<i>Punto de corte</i>	0.4300	

5.5.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

Estado tras un año = Injerto normofuncionante.**Correlaciones^a**

		Pr(fracaso 12m) RN	Pr(fracaso 12m) RL
Pr(fracaso 12m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,402**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	205	205
Pr(fracaso 12m) RL	Correlación de Pearson	,402**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	205	205

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras un año = Injerto normofuncionante

r = 0.402 (p=0.01)

Correlaciones

Estado tras un año = Fracaso del Injerto.

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 12m) RN	Pr(fracaso 12m) RL
Pr(fracaso 12m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,515**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	60	60
Pr(fracaso 12m) RL	Correlación de Pearson	,515**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	60	60

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

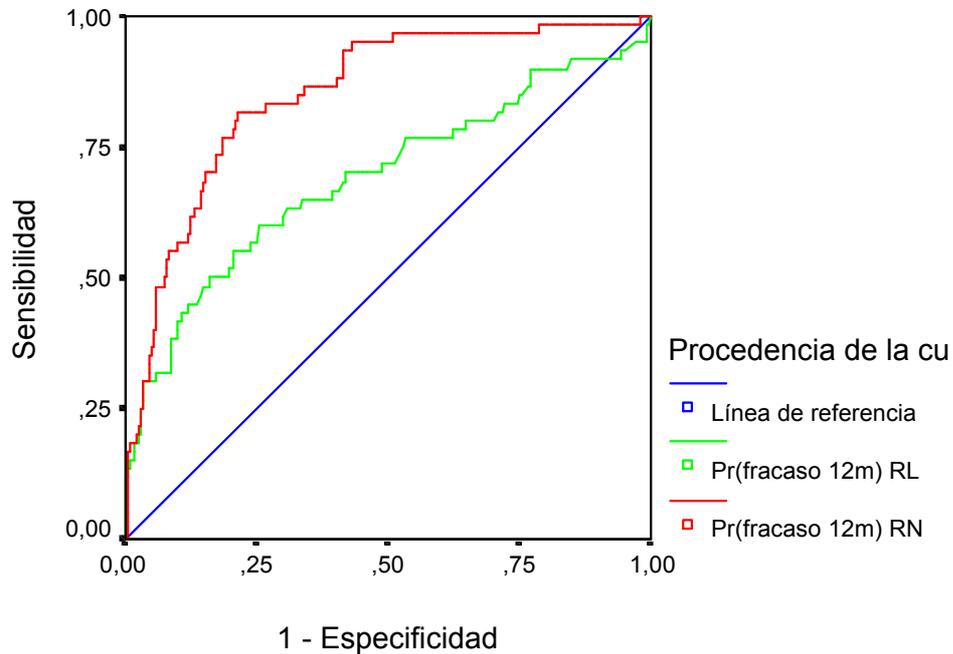
a. Estado tras un año = Fracaso del Injerto

r = 0.515 (p=0'01)

Correlación promedio: $0.402 + 0.515 / 2 = 0.4585$

Comparación Curvas ROC: mes 12.

Comparación curvas ROC a 12 meses



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 56. Curvas ROC de la predicción de la RL y de las RNA para el mes 12.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Pr(fracaso 12m) RN	,851	,028	,000	,796	,906
Pr(fracaso 12m) RL	,691	,044	,000	,605	,776

La variable (o variables) de resultado de contraste: Pr(fracaso 12m) RL tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Área promedio: $0.851 + 0.691 / 2 = 0.771$

r entre Áreas (Tabla) = 0.42

Test de Hanley y McNeil para la significación de la diferencia entre las áreas bajo las curvas ROC:

$z = -3.89$ que en una $N(0,1)$ tiene una

$p = 4,858E-05$

5.5.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 12 MESES DEL TRASPLANTE.

Tabla 40. *Sensibilidad* de las variables a los 12 meses post-trasplante.

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>
Tipo de donante	16.1582
Título de anticuerpos citotóxicos	12.7209
Diagnóstico EDTA 2	11.2623
Número de injerto para el receptor	8.0261
Diagnóstico EDTA 1	7.7102
Diagnóstico EDTA 3	6.6728
Compatibilidad	3.5345
Edad del receptor	1.2920
Tiempo de isquemia fría	1.0515
Tiempo en diálisis	0.4884
Número de transfusiones	0.3245
Edad del donante	0.2825

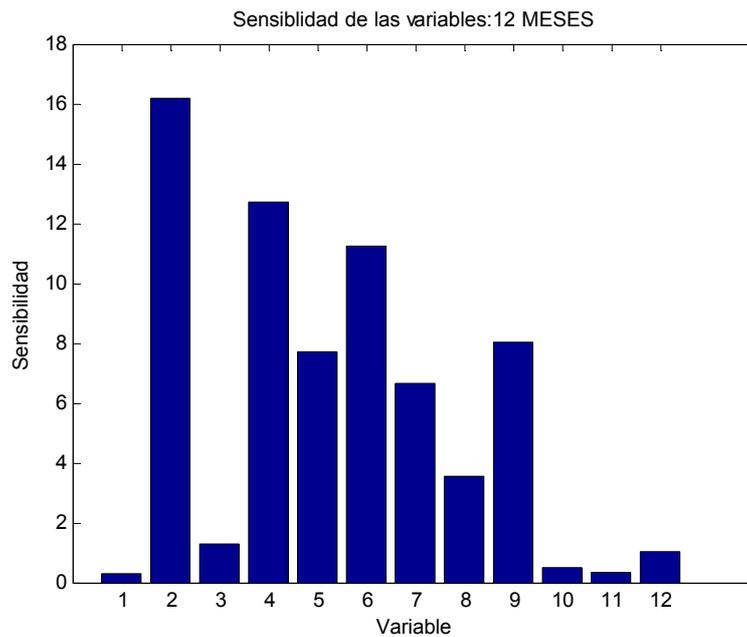


Figura 57. Importancia de las variables en el resultado del trasplante renal infantil al duodécimo mes (1= edad del donante; 2= tipo de donante; 3= edad del receptor; 4= título de anticuerpos citotóxicos; 5= diagnóstico EDTA 1; 6= diagnóstico EDTA 2; 7= diagnóstico EDTA 3; 8= compatibilidad; 9= número de injerto para el receptor; 10= tiempo en diálisis; 11= número de transfusiones; 12= tiempo de isquemia fría).

5.6 MODELOS PREDICTIVOS A LOS 18 MESES POST-TRASPLANTE.

5.6.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Variable Dependiente (y) = Fracaso del injerto acumulado al *decimoctavo mes* post-transplante.

Valor de la función:

$$\text{@} = - 3.614 + 0.086 \text{ Tiempo de isquemia fría} + 0.039 \text{ Número de transfusiones} + 0.513 \text{ Número de injerto} + 1.547 \text{ Tipo de donante.}$$

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	260	95,9
	Casos perdidos	11	4,1
	Total	271	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		271	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1 Paso	25,369	4	,000
Bloque	25,369	4	,000
Modelo	25,369	4	,000

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 TIPODON	1,547	,712	4,728	1	,030	4,700	1,165	18,960
N°INJREC	,513	,237	4,685	1	,030	1,671	1,050	2,660
N°TRANSF	,039	,021	3,372	1	,066	1,040	,997	1,083
TPOIF	,086	,031	7,687	1	,006	1,089	1,025	1,157
Constante	-3,614	,676	28,546	1	,000	,027		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TIPODON, N°INJREC, N°TRANSF, TPOIF.

Homogeneidad de la predicción

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	3,770	8	,877

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		Estado tras año y medio = Riñón funcionando		Estado tras año y medio = Riñón No Funcionante		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso	1	22	22,944	3	2,056	25
1	2	21	22,326	5	3,674	26
	3	23	21,425	3	4,575	26
	4	17	18,463	6	4,537	23
	5	21	20,595	5	5,405	26
	6	24	21,667	4	6,333	28
	7	19	19,179	7	6,821	26
	8	17	18,114	9	7,886	26
	9	17	16,175	9	9,825	26
	10	12	12,112	16	15,888	28

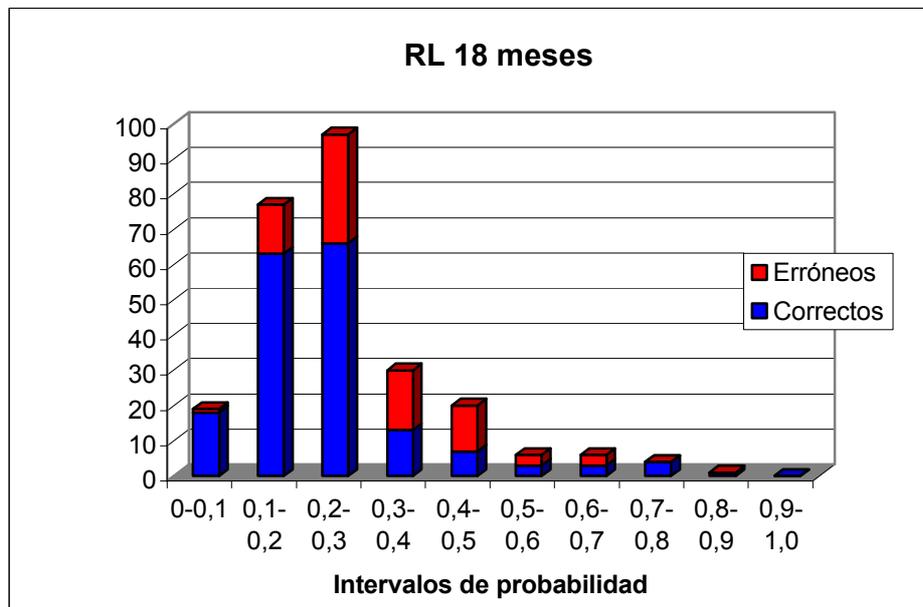


Figura 58. Histograma de predicciones por la RL para el mes 18.

Curva ROC: mes 18.

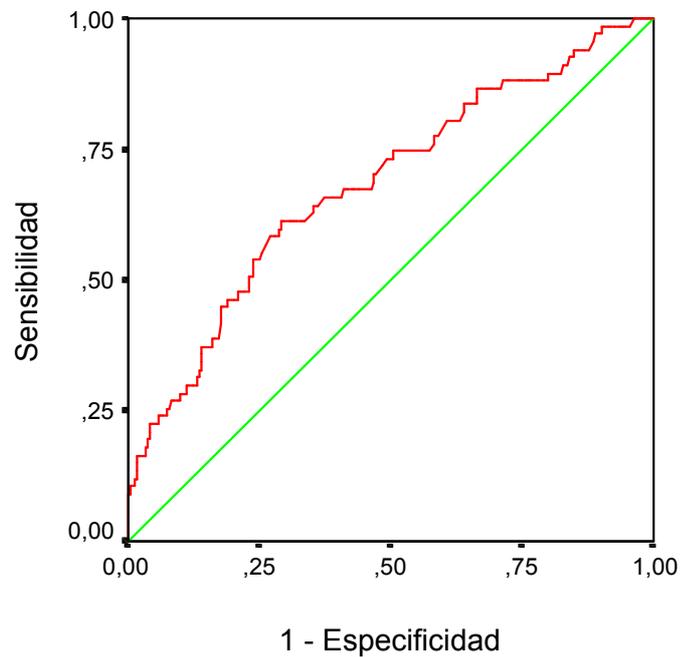
Resumen del proceso de casos

Estado tras año y medio	N válido (según lista)
Positivo ^a	67
Negativo	193
Perdido	11

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Riñón No Funcionante.

Curva ROC mes 18 (RL)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 59. Curva ROC de la predicción de la RL para el mes 18.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted probability

Área	Error t _{fp} . ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,682	,039	,000	,605	,758

La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted probability tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 41. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RL.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 18° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	137 _(VN)	56 _(FP)	71.0
	RNF	26 _(FN)	41 _(VP)	61.2
% global (Exactitud)				68.5

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 42. Tabla de resultados del modelo logístico para el mes 18.

	Resultados RL	IC 95%
Se	61.2%	49.2% a 72.0%
Sp	71.0%	64.2% a 76.9%
VPP	42.3%	32.9% a 52.2%
VPN	84.0%	77.7% a 88.9%
RVP	2.11	1.58 a 2.82
RVN	0.55	0.39 a 0.76
Aciertos	68.5%	62.6% a 73.8%
ABC	0.682	0.605 a 0.758
Punto de corte	0.258	

5.6.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.

Estructura neuronal.

Capa de entrada	Capa oculta	Capa de salida
12	4	1

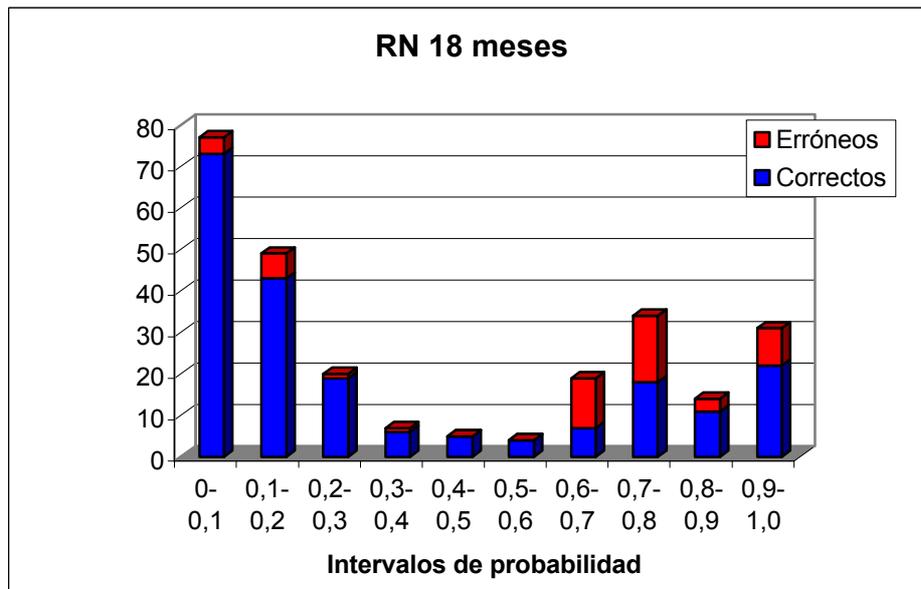


Figura 60. Histograma de predicciones por la RN para el mes 18.

Curva ROC: mes 18.

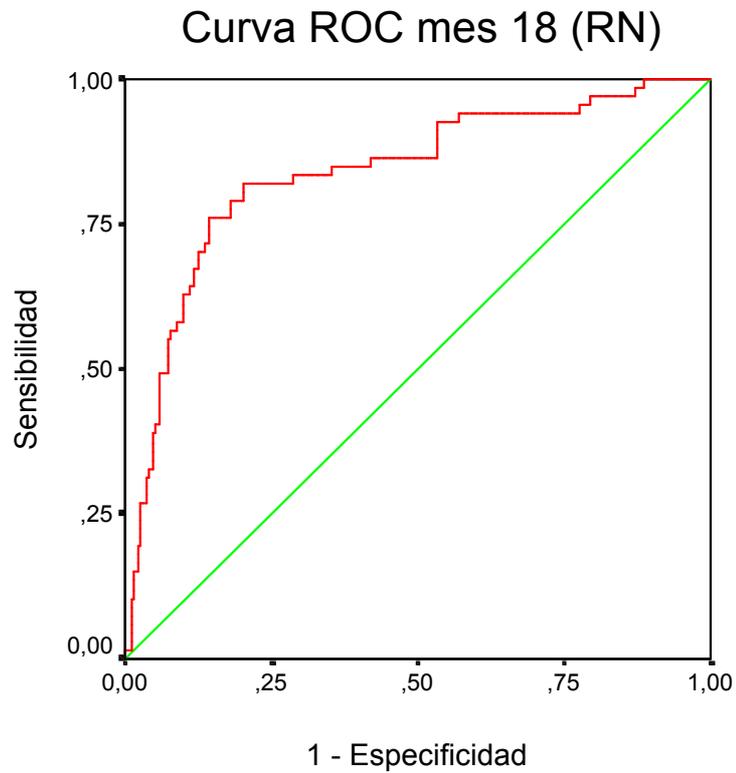


Figura 61. Curva ROC de la predicción de la RN para el mes 18.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Pr(fracaso 18m) RN

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,839	,030	,000	,779	,898

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 43. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RN.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 18° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	53 _(VN)	14 _(FP)	79.1
	RNF	35 _(FN)	158 _(VP)	81.9
% global (Exactitud)				81.2

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 44. Tabla de resultados del modelo neuronal para el mes 18.

	<i>Resultados RN</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Se</i>	81.9%	75.8% a 86.7%
<i>Sp</i>	79.1%	67.9% a 87.1%
<i>VPP</i>	91.9%	86.8% a 95.1%
<i>VPN</i>	60.2%	49.8% a 69.8%
<i>RVP</i>	3.92	2.45 a 6.27
<i>RVN</i>	0.23	0.17 a 0.31
<i>Aciertos</i>	81.2%	76.0% a 85.4%
<i>ABC</i>	0.839	0.779 a 0.898
<i>Punto de corte</i>	0.6393	

5.6.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

Correlaciones

Estado tras año y medio = Injerto normofuncionante.

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 18m) RN	Pr(fracaso 18m) RL
Pr(fracaso 18m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,294**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	193	193
Pr(fracaso 18m) RL	Correlación de Pearson	,294**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	193	193

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras año y medio = Injerto normofuncionante

r = 0.294 (p=0'01)

Correlaciones

Estado tras año y medio = Fracaso del Injerto

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 18m) RN	Pr(fracaso 18m) RL
Pr(fracaso 18m) RN	Correlación de Pearson	1,000	,487**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	67	67
Pr(fracaso 18m) RL	Correlación de Pearson	,487**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	67	67

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

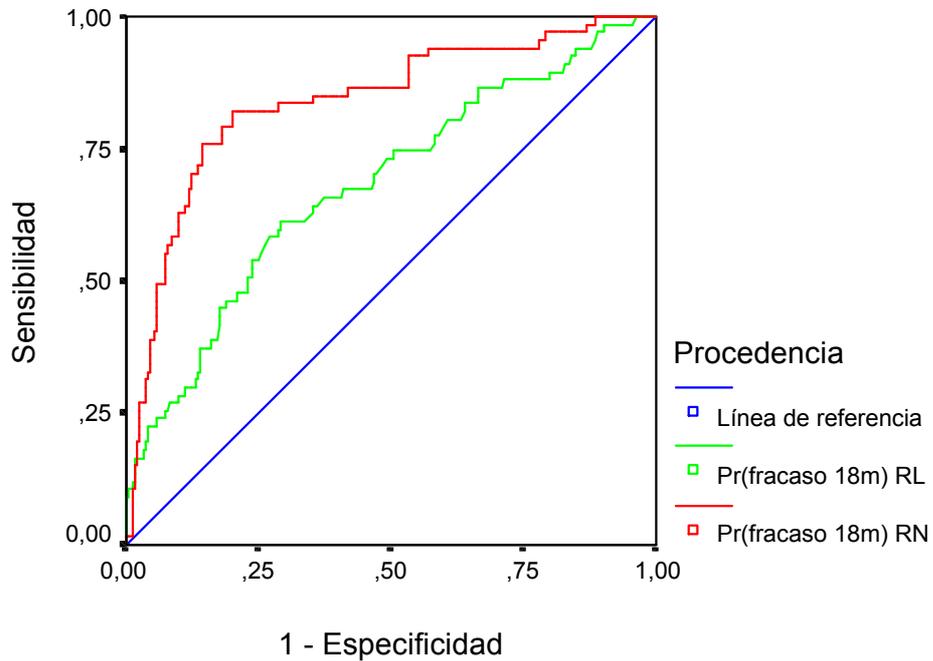
a. Estado tras año y medio = Fracaso del Injerto

r = 0.487 (p=0.01)

Correlación promedio: $0.294 + 0.487 / 2 = 0,3905$

Comparación Curvas ROC: mes 18.

Comparación curvas ROC a 18 meses



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 62. Curvas ROC de la predicción de la RL y de las RNA para el mes 18.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Pr(fracaso 18m) RN	,839	,030	,000	,779	,898
Pr(fracaso 18m) RL	,682	,039	,000	,605	,758

La variable (o variables) de resultado de contraste: Pr(fracaso 18m) RL tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Área promedio: $0.839 + 0.682 / 2 = 0.7605$

r entre Áreas (Tabla) = 0.35

Test de Hanley y McNeil para la significación de la diferencia entre las áreas bajo las curvas ROC:

$z = -3.92$ que en una $N(0,1)$ tiene una

$p = 4,383E-05$

5.6.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 18 MESES DEL TRASPLANTE.

Tabla 45. *Sensibilidad* de las variables a los 18 meses post-trasplante.

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>
Tipo de donante	50.8581
Diagnóstico EDTA 2	17.2615
Número de injerto para el receptor	14.0812
Diagnóstico EDTA 1	13.8759
Diagnóstico EDTA 3	13.4472
Título de anticuerpos citotóxicos	10.0724
Compatibilidad	9.9263
Tiempo de isquemia fría	2.5114
Edad del receptor	1.3649
Tiempo en diálisis	0.9364
Número de transfusiones	0.6996
Edad del donante	0.2997

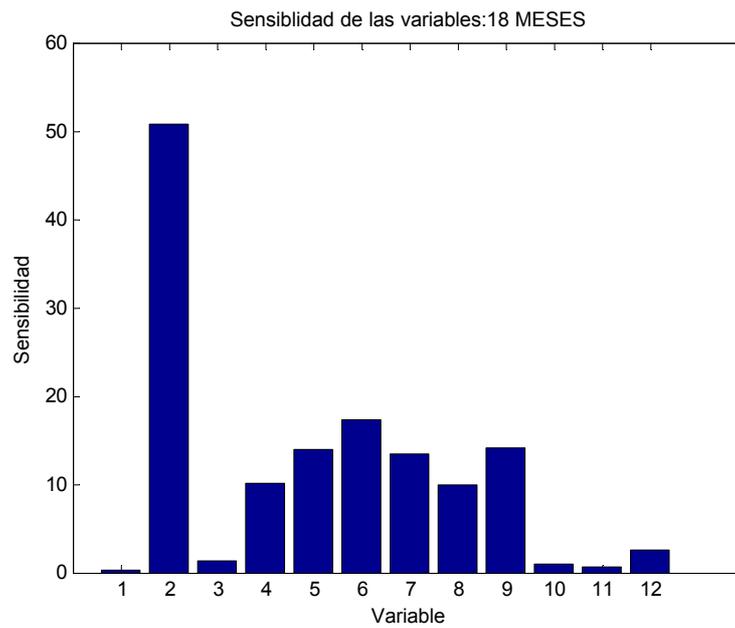


Figura 63. Importancia de las variables en el resultado del trasplante renal infantil al decimoctavo mes (1= edad del donante; 2= tipo de donante; 3= edad del receptor; 4= título de anticuerpos citotóxicos; 5= diagnóstico EDTA 1; 6= diagnóstico EDTA 2; 7= diagnóstico EDTA 3; 8= compatibilidad; 9= número de injerto para el receptor; 10= tiempo en diálisis; 11= número de transfusiones; 12= tiempo de isquemia fría).

5.7. MODELOS PREDICTIVOS A LOS 24 MESES POST-TRASPLANTE.

5.7.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

- Variable Dependiente (y) = Fracaso del injerto acumulado al segundo año post-transplante

Valor de la función:

@ = - 3.279 + 0.074 Tiempo de isquemia fría + 0.047 Número de transfusiones + 0.489 Número de injerto + 1.331 Tipo de donante.

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	252	93,0
	Casos perdidos	19	7,0
	Total	271	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		271	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	276,596	,094	,135

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	24,931	4	,000
	Bloque	24,931	4	,000
	Modelo	24,931	4	,000

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1	TIPODON	1,331	,687	3,758	1	,053	3,785	,985	14,541
	N°INJREC	,489	,236	4,293	1	,038	1,631	1,027	2,592
	N°TRANSF	,047	,022	4,448	1	,035	1,048	1,003	1,095
	TPOIF	,074	,030	6,097	1	,014	1,077	1,015	1,142
	Constante	-3,279	,654	25,152	1	,000	,038		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TIPODON, N°INJREC, N°TRANSF, TPOIF.

Homogeneidad de la predicción

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	6,422	8	,600

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	Estado tras dos años = Riñón funcionando		Estado tras dos años = Riñón No Funcionante		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	21	22,380	4	2,620	25
2	21	21,593	5	4,407	26
3	21	19,874	4	5,126	25
4	21	20,194	5	5,806	26
5	20	19,824	6	6,176	26
6	21	18,544	4	6,456	25
7	19	18,289	7	7,711	26
8	12	16,481	13	8,519	25
9	15	14,302	10	10,698	25
10	9	8,518	14	14,482	23

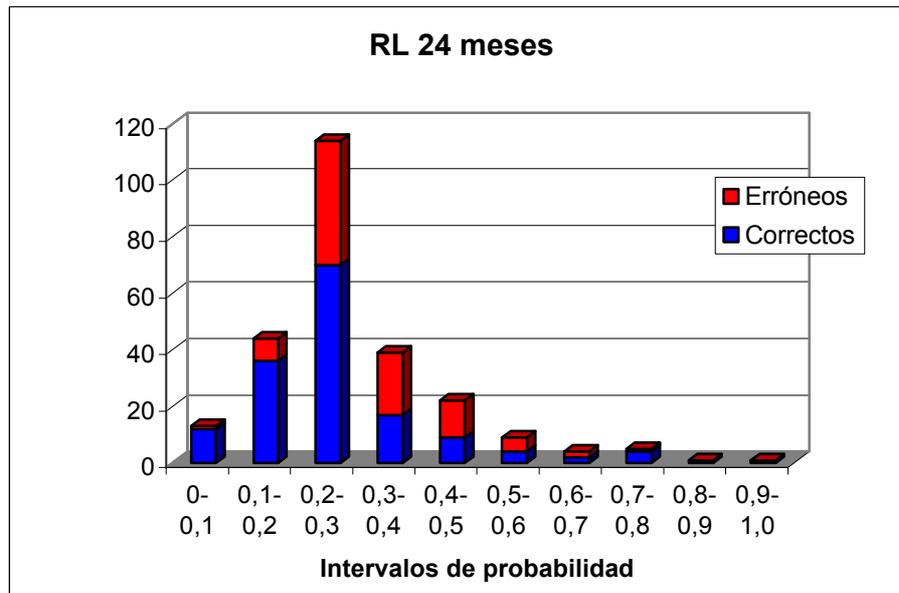


Figura 64. Histograma de predicciones por la RL para el mes 24.

Curva ROC: mes 24.

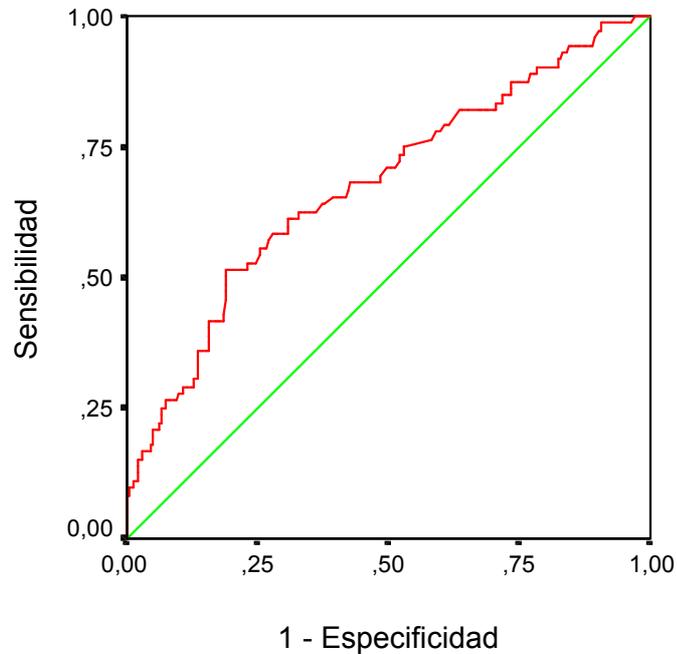
Resumen del proceso de casos

Estado tras dos años	N válido (según lista)
Positivo ^a	72
Negativo	180
Perdido	19

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Riñón No Funcionante.

Curva ROC mes 24 (RL)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 65. Curva ROC de la predicción de la RL para el mes 24.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted probability

Área	Error t _{fp} . ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,677	,039	,000	,601	,753

La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted probability tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 46. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RL.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 24° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	109 _(VN)	71 _(FP)	60.6
	RNF	25 _(FN)	47 _(VP)	65.3
% global (Exactitud)				61.9

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 47. Tabla de resultados del modelo logístico para el mes 24.

	Resultados RL	IC 95%
Se	65.3%	53.8% a 75.2%
Sp	60.6%	53.3% a 67.4%
VPP	39.8%	31.5% a 48.8%
VPN	81.3%	73.9% a 87.0%
RVP	1.65	1.29 a 2.12
RVN	0.57	0.40 a 0.81
Aciertos	61.9%	55.8% a 67.7%
ABC	0.677	0.601 a 0.753
Punto de corte	0.250	

5.7.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.

Estructura neuronal.

Capa de entrada	Capa oculta	Capa de salida
12	10	1

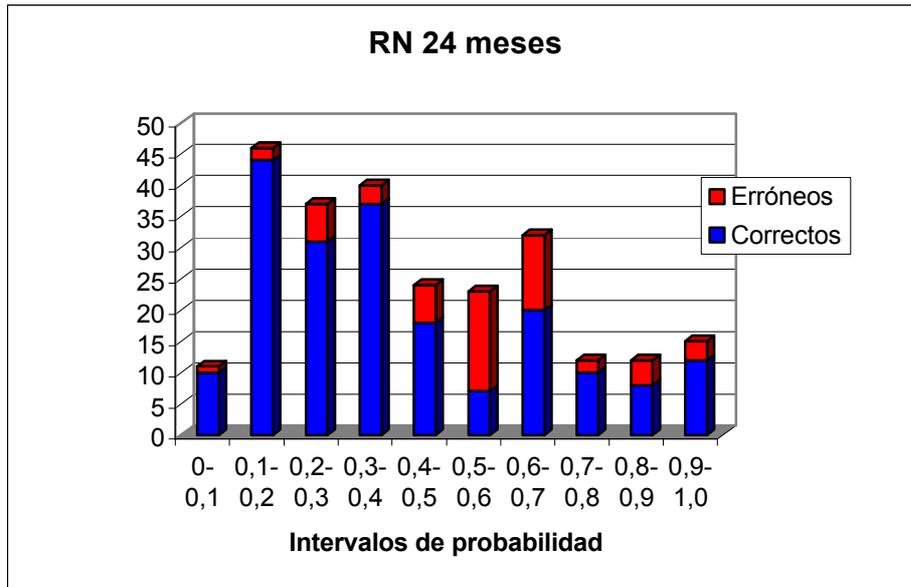


Figura 66. Histograma de predicciones por la RN para el mes 24.

Curva ROC: mes 24.

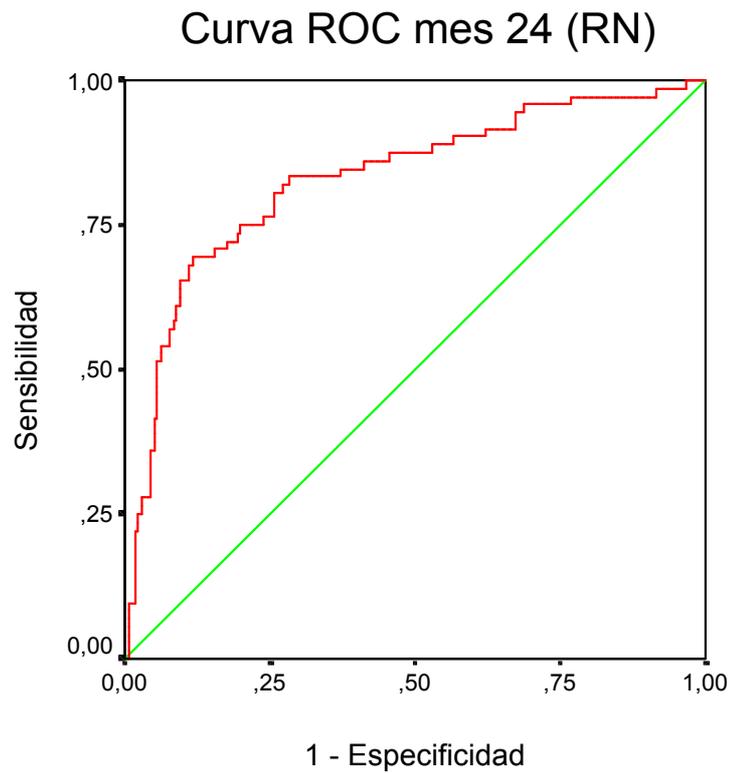


Figura 67. Curva ROC de la predicción de la RN para el mes 24.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Pr(fracaso 24m) RN

Área	Error t _{fp} . ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,830	,031	,000	,770	,890

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 48. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RN.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 24° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	45 _(VN)	27 _(FP)	62.5
	RNF	28 _(FN)	152 _(VP)	84.4
% global (Exactitud)				78.2

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 49. Tabla de resultados del modelo neuronal para el mes 24.

	<i>Resultados RN</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Se</i>	84.4%	78.4% a 89.0%
<i>Sp</i>	62.5%	51.8% a 72.8%
<i>VPP</i>	84.9%	78.9% a 89.4%
<i>VPN</i>	61.6%	50.2% a 71.9%
<i>RVP</i>	2.25	1.66 a 3.05
<i>RVN</i>	0.25	0.17 a 0.36
<i>Aciertos</i>	78.2%	79.7% a 82.8%
<i>ABC</i>	0.830	0.770 a 0.890
<i>Punto de corte</i>	0.3745	

5.7.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

Correlaciones**Estado tras dos años = Injerto normofuncionante.**

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 24m) RL	Pr(fracaso 24m) RN
Pr(fracaso 24m) RL	Correlación de Pearson	1,000	,521**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	180	180
Pr(fracaso 24m) RN	Correlación de Pearson	,521**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	180	180

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras dos años = Injerto normofuncionante

r = 0.521 (p=0'01)

Correlaciones

Estado tras dos años = Fracaso del Injerto

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 24m) RL	Pr(fracaso 24m) RN
Pr(fracaso 24m) RL	Correlación de Pearson	1,000	,678**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	72	72
Pr(fracaso 24m) RN	Correlación de Pearson	,678**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	72	72

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

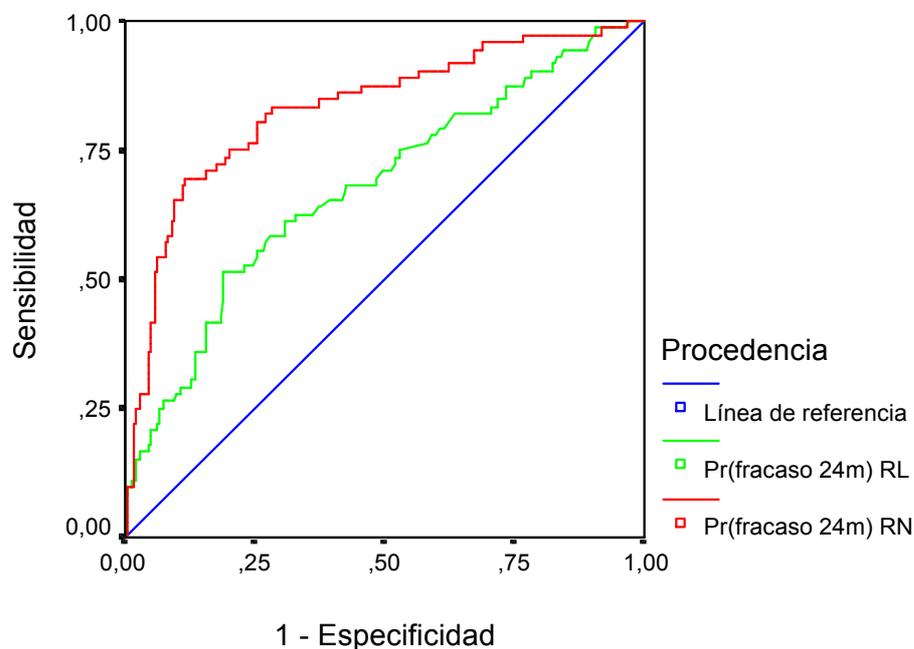
a. Estado tras dos años = Fracaso del Injerto

r = 0.678 (p=0.01)

Correlación promedio: $0.521 + 0.678 / 2 = 0.5995$

Comparación Curvas ROC: mes 24

Comparación curvas ROC a los 24 meses



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 68. Curvas ROC de la predicción de la RL y de las RNA para el mes 24.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Pr(fracaso 24m) RN	,830	,031	,000	,770	,890
Pr(fracaso 24m) RL	,677	,039	,000	,601	,753

La variable (o variables) de resultado de contraste: Pr(fracaso 24m) RL tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Área promedio: $0.830 + 0.677 / 2 = 0.7535$

r entre Áreas (Tabla) = 0.56

Test de Hanley y McNeil para la significación de la diferencia entre las áreas bajo las curvas ROC:

$z = -4.55$ que en una $N(0,1)$ tiene una $p < 0.001$

$p = 2,614E-06$

5.7.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 24 MESES DEL TRASPLANTE

Tabla 50. *Sensibilidad* de las variables a los 24 meses post-trasplante.

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>
Tipo de donante	11.6682
Diagnóstico EDTA 2	9.9680
Número de injerto para el receptor	8.4447
Diagnóstico EDTA 3	6.7843
Diagnóstico EDTA 1	6.1390
Título de anticuerpos citotóxicos	5.5532
Compatibilidad	3.7727
Tiempo de isquemia fría	0.9859
Número de transfusiones	0.6858
Edad del receptor	0.5849
Tiempo en diálisis	0.3863
Edad del donante	0.1657

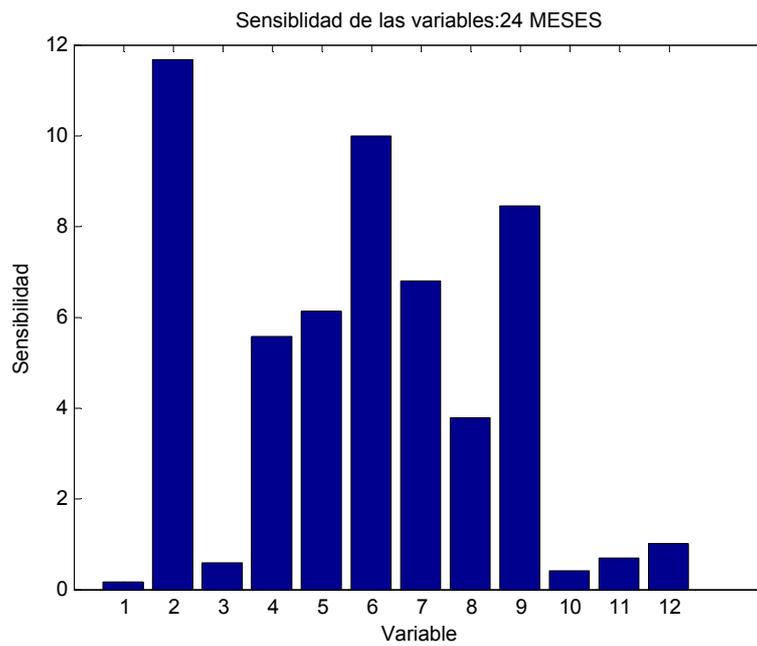


Figura 69. Importancia de las variables en el resultado del trasplante renal infantil al vigesimocuarto mes (1= edad del donante; 2= tipo de donante; 3= edad del receptor; 4= título de anticuerpos citotóxicos; 5= diagnóstico EDTA 1; 6= diagnóstico EDTA 2; 7= diagnóstico EDTA 3; 8= compatibilidad; 9= número de injerto para el receptor; 10= tiempo en diálisis; 11= número de transfusiones; 12= tiempo de isquemia fría).

5.8. MODELOS PREDICTIVOS A LOS 60 MESES POST-TRASPLANTE.

5.8.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

- Variable Dependiente (y) = Fracaso del injerto acumulado al quinto año post-trasplante

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Valor de la función:

$$\text{@} = - 1.326 - 0.136 \text{ Número de transfusiones} + 0.314 \text{ Compatibilidad (1)} - 0.653 \text{ Compatibilidad (2)} + 1.217 \text{ Compatibilidad (3)} - 4.348 \text{ Compatibilidad (4)}.$$

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	215	79,3
	Casos perdidos	56	20,7
	Total	271	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		271	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	244,734	,184	,250

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	43,831	5	,000
	Bloque	43,831	5	,000
	Modelo	43,831	5	,000

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	COMPAT		12,741	4	,013			
	COMPAT(1)	,314	,427	,541	1	,462	1,369	,593 3,163
	COMPAT(2)	-,653	,441	2,194	1	,139	,521	,219 1,235
	COMPAT(3)	1,217	,662	3,380	1	,066	3,379	,923 12,372
	COMPAT(4)	-4,348	5,389	,651	1	,420	,013	,000 499,986
	NºTRANSF	,136	,032	18,331	1	,000	1,146	1,077 1,220
	Constante	-1,326	,405	10,701	1	,001	,266	

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: COMPAT, NºTRANSF.

Homogeneidad de la predicción

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	12,235	8	,141

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		Estado tras cinco años = Riñón funcionante		Estado tras cinco años = Riñón No Funcionante		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	14	15,977	4	2,023	18
	2	13	15,508	6	3,492	19
	3	19	15,691	1	4,309	20
	4	19	17,640	5	6,360	24
	5	15	12,977	4	6,023	19
	6	13	14,066	9	7,934	22
	7	16	13,375	7	9,625	23
	8	9	11,575	14	11,425	23
	9	9	8,710	13	13,290	22
	10	3	4,483	22	20,517	25

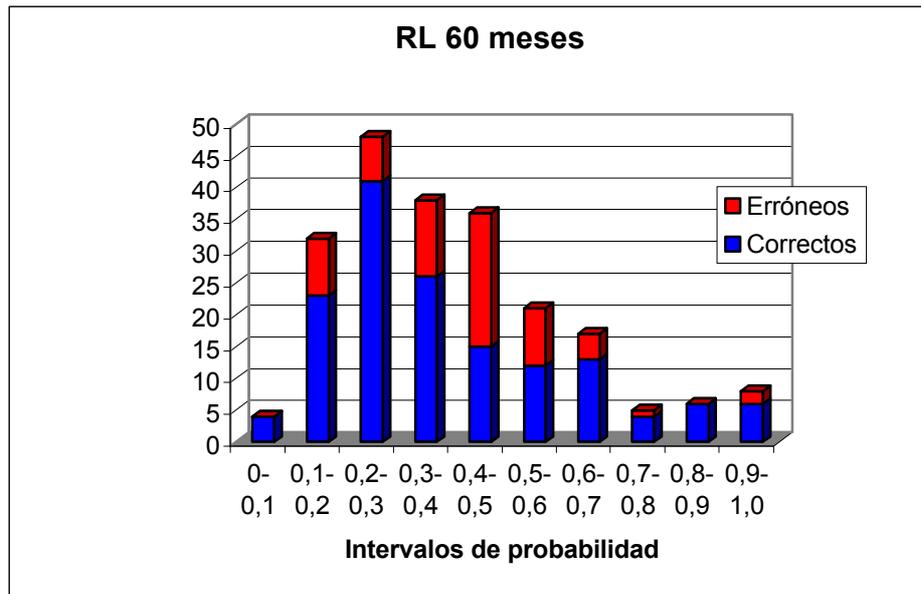


Figura 70. Histograma de predicciones por la RL para el mes 60.

Curva ROC: mes 60.

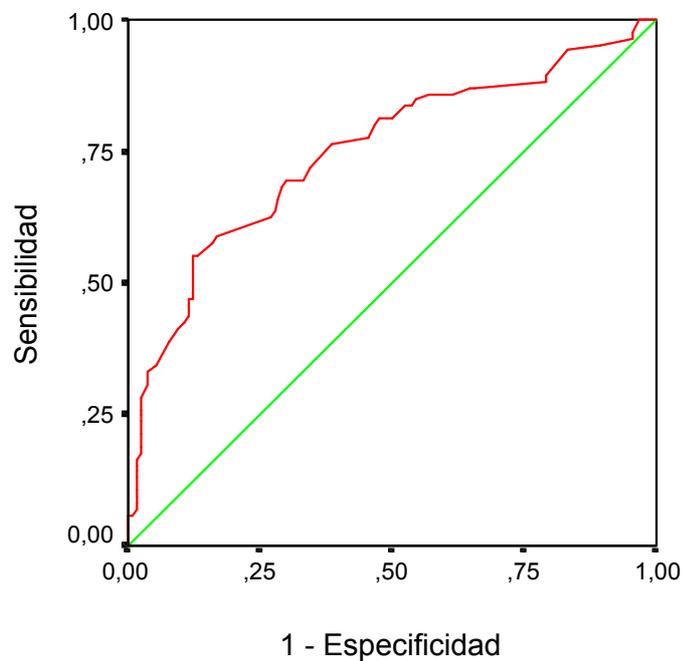
Resumen del proceso de casos

Estado tras cinco años	N válido (según lista)
Positivo ^a	85
Negativo	130
Perdido	56

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Riñón No Funcionante.

Curva ROC mes 60 (RL)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 71. Curva ROC de la predicción de la RL para el mes 60.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted probability

Área	Error t _{íp.} ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,749	,036	,000	,679	,819

La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted probability tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 52. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RL.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 60° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	91 _(VN)	39 _(FP)	70.0
	RNF	26 _(FN)	59 _(VP)	69.4
% global (Exactitud)				69.8

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 53. Tabla de resultados del modelo logístico para el mes 60.

	Resultados RL	IC 95%
Se	69.4%	59.0% a 78.2%
Sp	70.0%	61.6% a 77.2%
VPP	60.2%	50.3% a 69.3%
VPN	77.8%	69.4% a 84.4%
RVP	2.31	1.72 a 3.12
RVN	0.44	0.31 a 0.62
Aciertos	69.8%	63.3% a 75.5%
ABC	0.749	0.679 a 0.819
Punto de corte	0.379	

5.8.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.

Estructura neuronal.

Capa de entrada	Capa oculta	Capa de salida
12	11	1

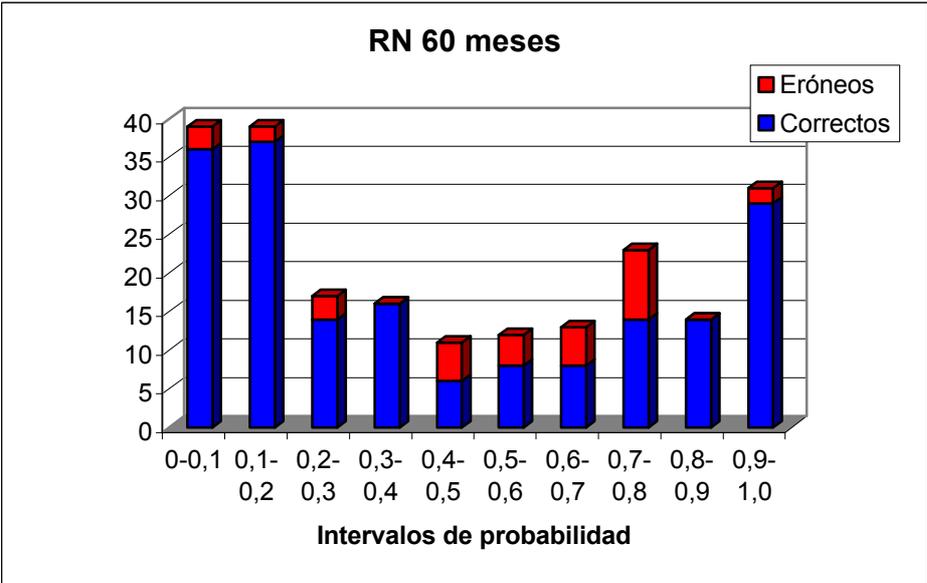


Figura 70. Histograma de predicciones por la RN para el mes 60.

Curva ROC: mes 60.

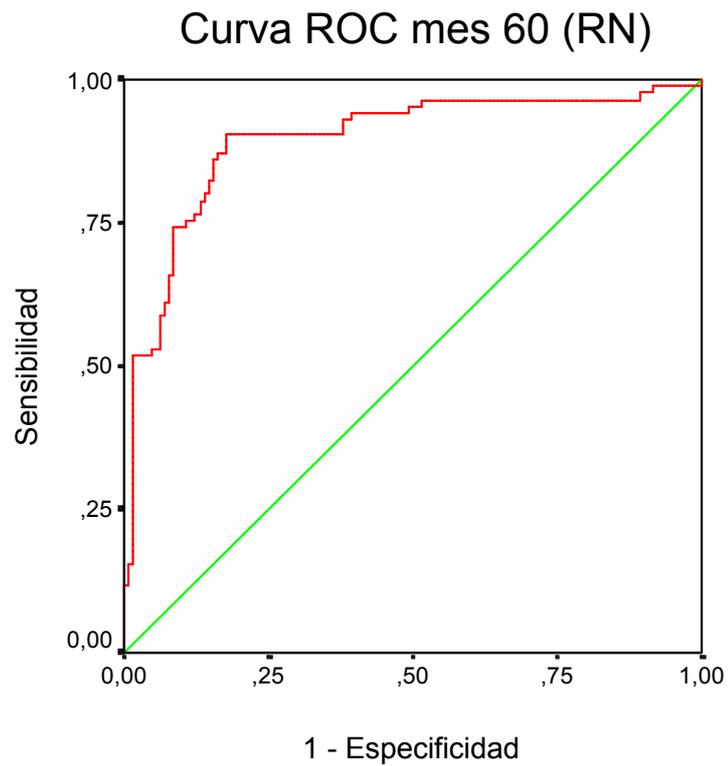


Figura 71. Curva ROC de la predicción de la RN para el mes 60.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Pr(fracaso 60m) RN

Área	Error t _{íp.} ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,895	,024	,000	,847	,943

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Tabla 54. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RN.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 60° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	70 _(VN)	15 _(FP)	82.4
	RNF	12 _(FN)	118 _(VP)	90.8
% global (Exactitud)		87.4		

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 55. Tabla de resultados del modelo neuronal para el mes 60.

	Resultados RN	IC 95%
Se	90.8%	84.6% a 94.6%
Sp	82.4%	72.9% a 89.0%
VPP	88.7%	82.2% a 93.0%
VPN	85.4%	76.1% a 91.4%
RVP	5.14	3.24 a 8.17
RVN	0.11	0.07 a 0.19
Aciertos	87.4%	82.3% a 91.2%
ABC	0.895	0.874 a 0.943
Punto de corte	0.4530	

5.8.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

Estado tras cinco años = Riñón funcionante.

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 60m) RL	Pr(fracaso 60m) RN
Pr(fracaso 60m) RL	Correlación de Pearson	1,000	,346**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	130	130
Pr(fracaso 60m) RN	Correlación de Pearson	,346**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	130	130

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras cinco años = Riñón funcionante

$r = 0.346$ ($p=0.01$)

Correlaciones

Estado tras cinco años = Riñón No Funcionante.

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 60m) RL	Pr(fracaso 60m) RN
Pr(fracaso 60m) RL	Correlación de Pearson	1,000	,501**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	85	85
Pr(fracaso 60m) RN	Correlación de Pearson	,501**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	85	85

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

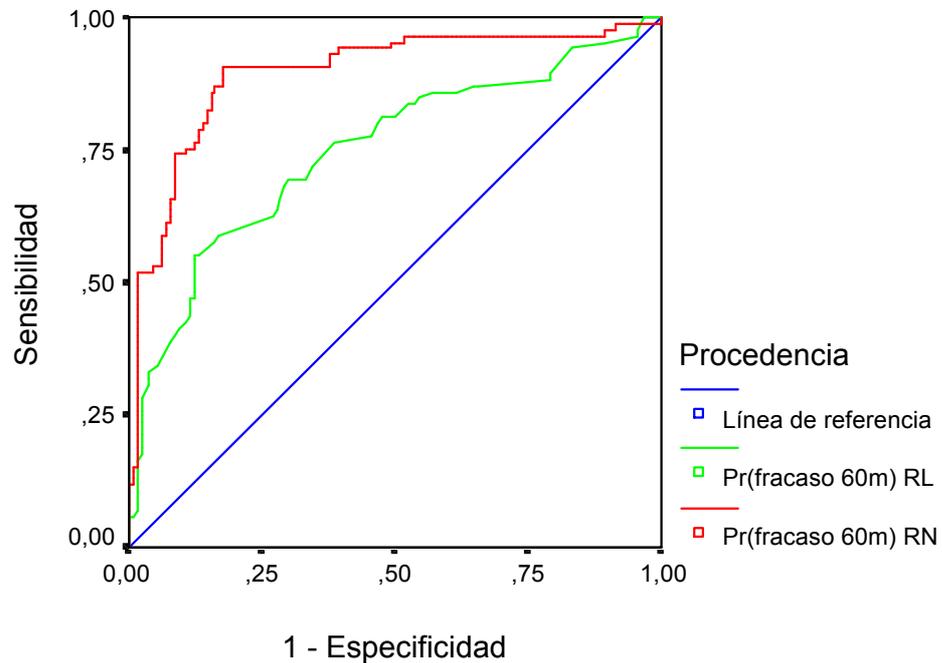
a. Estado tras cinco años = Riñón No Funcionante

$r = 0.501$ ($p=0.01$)

Correlación promedio: $0.346 + 0.501 / 2 = 0,4235$

Comparación Curvas ROC: mes 60.

Comparación curvas ROC a 60 meses



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 72. Curvas ROC de la predicción de la RL y de las RNA para el mes 60.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Pr(fracaso 60m) RN	,895	,024	,000	,847	,943
Pr(fracaso 60m) RL	,749	,036	,000	,679	,819

La variable (o variables) de resultado de contraste: Pr(fracaso 60m) RL tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Área promedio: $0.859 + 0.749 / 2 = 0,822$

r entre Áreas (Tabla) = 0,36

Test de Hanley y McNeil para la significación de la diferencia entre las áreas bajo las curvas ROC:

$z = -4,13$ que en una $N(0,1)$ tiene una

$p = 1,818E-05$

5.8.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 60 MESES DEL TRASPLANTE.

Tabla 56. *Sensibilidad* de las variables a los 60 meses post-trasplante.

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>
Edad del donante	0.5452
Tipo de donante	25.4929
Edad del receptor	1.4981
Título de anticuerpos citotóxicos	16.4850
Diagnóstico EDTA 1	5.6666
Diagnóstico EDTA 2	9.0273
Diagnóstico EDTA 3	6.1932
Compatibilidad	5.8053
Número de injerto para el receptor	10.0347
Tiempo en diálisis	0.4508
Número de transfusiones	1.7630
Tiempo de isquemia fría	1.0055

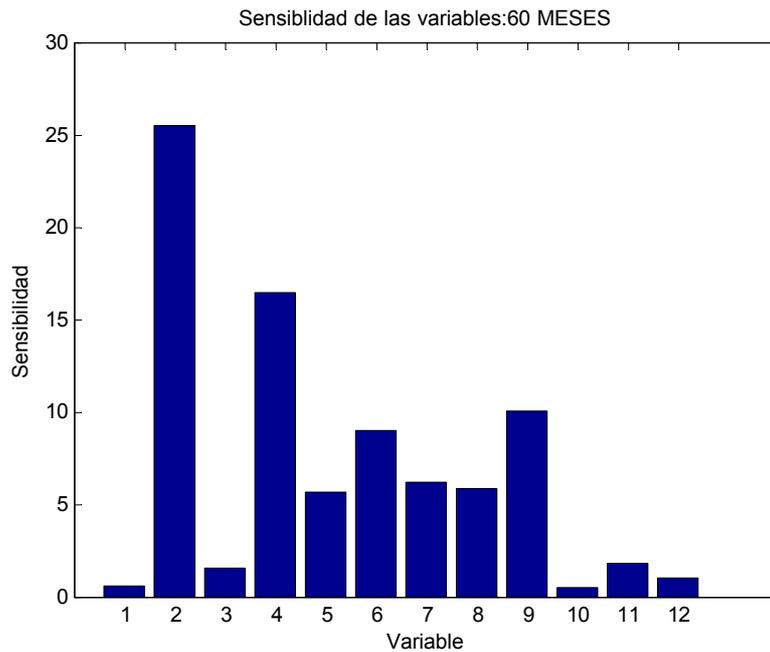


Figura 73. Importancia de las variables en el resultado del trasplante renal infantil al sexagésimo mes (1= edad del donante; 2= tipo de donante; 3= edad del receptor; 4= título de anticuerpos citotóxicos; 5= diagnóstico EDTA 1; 6= diagnóstico EDTA 2; 7= diagnóstico EDTA 3; 8= compatibilidad; 9= número de injerto para el receptor; 10= tiempo en diálisis; 11= número de transfusiones; 12= tiempo de isquemia fría).

5.9. MODELOS PREDICTIVOS A LOS 120 MESES POST-TRASPLANTE.

5.9.1. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.

- Variable Dependiente (y) = Fracaso del injerto acumulado al décimo año post-transplante

Valor de la función:

$$\text{@} = - 0.83 + 0.127 \text{ Número de transfusiones}$$

Resumen del procesamiento de los casos

Casos no ponderados ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	160	59,0
	Casos perdidos	111	41,0
	Total	271	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		271	100,0

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	204,044	,105	,139

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	17,663	1	,000
	Bloque	17,663	1	,000
	Modelo	17,663	1	,000

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1	N°TRANSF	,127	,039	10,416	1	,001	1,135	1,051	1,226
	Constante	-,839	,298	7,900	1	,005	,432		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: N°TRANSF.

Homogeneidad de la predicción

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	12,049	7	,099

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		Estado tras diez años = Riñón funcionando		Estado tras diez años = Riñón No Funcionante		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	10	12,793	9	6,207	19
	2	7	6,738	4	4,262	11
	3	8	6,985	4	5,015	12
	4	27	23,692	16	19,308	43
	5	11	7,272	3	6,728	14
	6	6	9,015	13	9,985	19
	7	6	6,767	11	10,233	17
	8	2	4,347	14	11,653	16
	9	1	,390	8	8,610	9

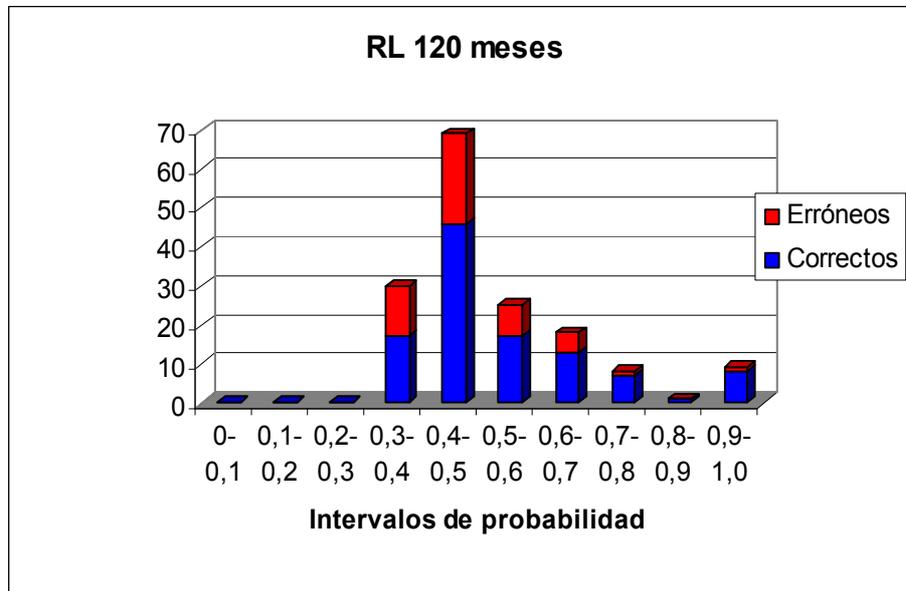


Figura 74. Histograma de predicciones de la RL para el mes 120.

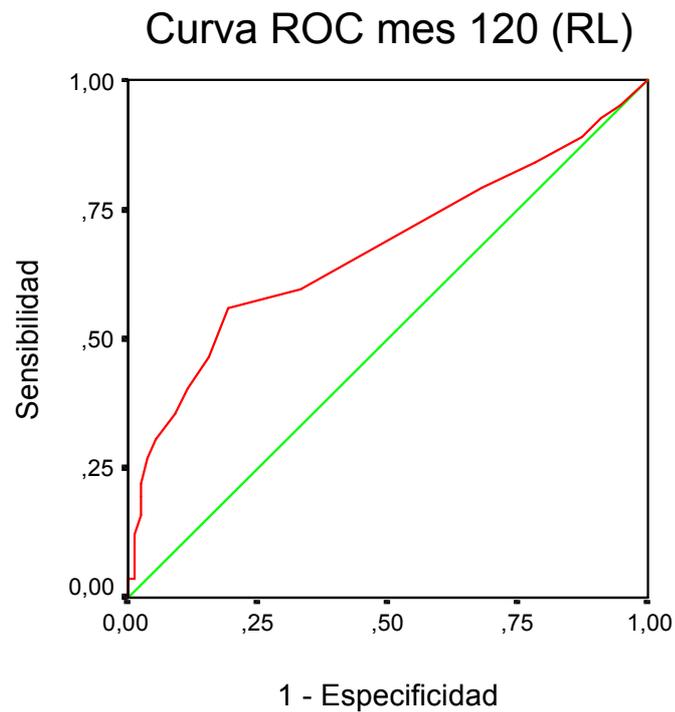
Curva ROC: mes 120.

Resumen del proceso de casos

Estado tras diez años	N válido (según lista)
Positivo ^a	82
Negativo	78
Perdido	111

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Fracaso del Injerto.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 75. Curva ROC de la predicción de la RL para el mes 120.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Predicted probability

Área	Error t _{íp.} ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,673	,043	,000	,588	,757

La variable (o variables) de resultado de contraste: Predicted probability tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 57. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RL.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 120 ^o mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1 ^o	RF	63 _(VN)	15 _(FP)	80.8
	RNF	36 _(FN)	46 _(VP)	56.1
% global (Exactitud)				68.1

(RF: Riñón funcionante; RNF: riñón no funcionante)

Tabla 58. Tabla de resultados del modelo logístico para el mes 120.

	Resultados RL	IC 95%
Se	56.1%	45.3% a 66.3%
Sp	80.8%	70.7% a 88.0%
VPP	75.4%	63.3% a 84.5%
VPN	63.6%	53.8% a 72.4%
RVP	2.92	1.78 a 4.78
RVN	0.54	0.41 a 0.71
Aciertos	68.1%	60.6% a 74.8%
ABC	0.673	0.588 a 0.757
Punto de corte	0.496	

5.9.2. PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE LAS REDES NEURONALES.

Estructura neuronal.

Capa de entrada	Capa oculta	Capa de salida
12	11	1

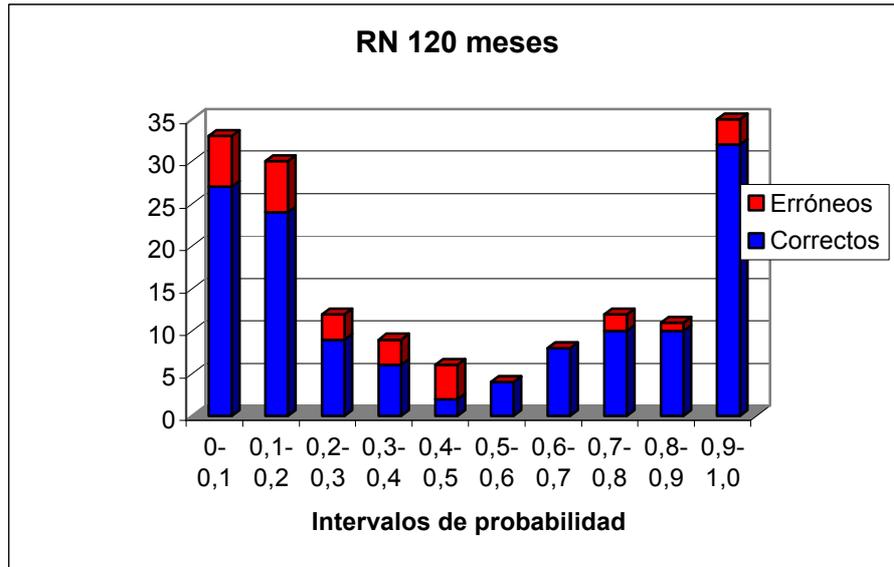


Figura 76. Histograma de predicciones por la RN para el mes 120.

Curva ROC: mes 120.

Curva ROC mes 120 (RN)

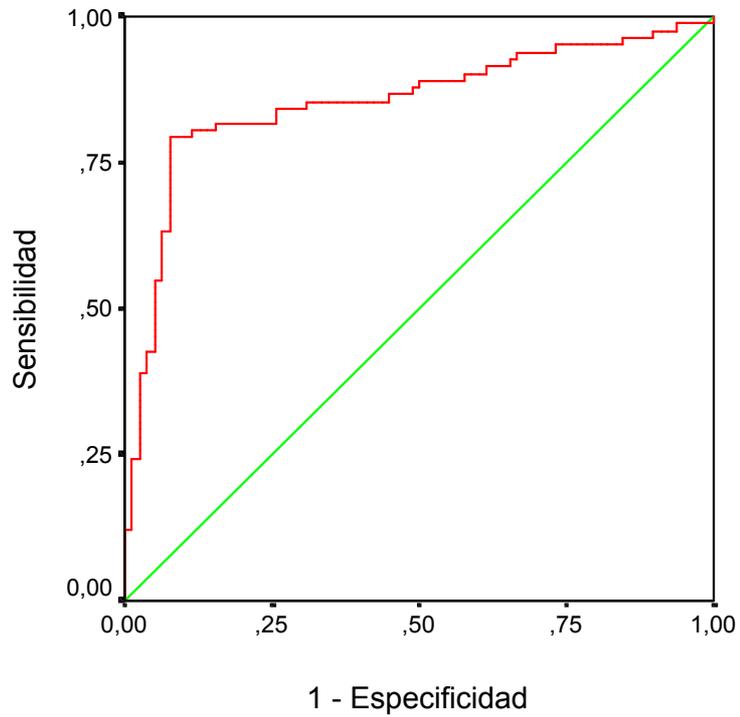


Figura 77. Curva ROC de la predicción de la RN para el mes 120.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Pr(fracaso 120m) RN

Área	Error t _{íp.} ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,854	,032	,000	,791	,917

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 59. Tabla de clasificación para el punto de corte de la RN.

Observado		Pronosticado		
		Estado tras 120° mes		% correcto
		RF	RNF	
Estado tras mes 1°	RF	76 _(VN)	6 _(FP)	92.7
	RNF	16 _(FN)	62 _(VP)	79.5
% global (Exactitud)		86.3		

(RF: Riñón funcional; RNF: riñón no funcional)

Tabla 60. Tabla de resultados del modelo neuronal para el mes 120.

	Resultados RN	IC 95%
Se	79.5%	69.2% a 87.0%
Sp	92.7%	84.9% a 96.6%
VPP	91.2%	82.1% a 95.9%
VPN	82.6%	73.6% a 89.0%
RVP	10.86	4.99 a 23.66
RVN	0.22	0.14 a 0.39
Aciertos	86.3%	80.1% a 90.7%
ABC	0.854	0.791 a 0.917
Punto de corte	0.4724	

5.9.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS.

Estado tras diez años = Riñón funcional.**Correlaciones^a**

		Pr(fracaso 120m) RL	Pr(fracaso 120m) RN
Pr(fracaso 120m) RL	Correlación de Pearson	1,000	,315**
	Sig. (bilateral)	,	,005
	N	78	78
Pr(fracaso 120m) RN	Correlación de Pearson	,315**	1,000
	Sig. (bilateral)	,005	,
	N	78	78

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Estado tras diez años = Riñón funcional

$r = 0.315$ ($p=0.01$)

Correlaciones

Estado tras diez años = Riñón No Funcionante

Correlaciones^a

		Pr(fracaso 120m) RL	Pr(fracaso 120m) RN
Pr(fracaso 120m) RL	Correlación de Pearson	1,000	,471**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	82	82
Pr(fracaso 120m) RN	Correlación de Pearson	,471**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	82	82

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

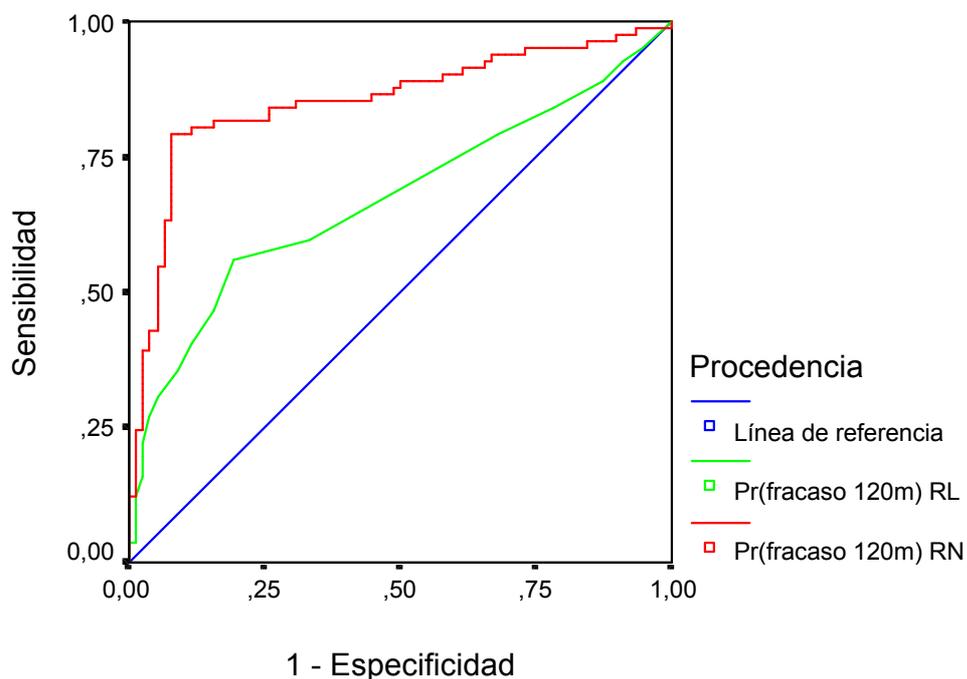
a. Estado tras diez años = Riñón No Funcionante

$r = 0.471$ ($p=0.01$)

Correlación promedio: $0.315 + 0.471 / 2 = 0,393$

Comparación Curvas ROC: mes 120.

Comparación curvas ROC a 120 meses



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 78. Curvas ROC de la predicción de la RL y de las RNA para el mes 120.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Pr(fracaso 120m) RN	,854	,032	,000	,791	,917
Pr(fracaso 120m) RL	,673	,043	,000	,588	,757

La variable (o variables) de resultado de contraste: Pr(fracaso 120m) RL tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Área promedio: $0.854 + 0.673 / 2 = 0,7635$

r entre Áreas (Tabla) = 0,36

Test de Hanley y McNeil para la significación de la diferencia entre las áreas bajo las curvas ROC:

$z = -4,17$ que en una $N(0,1)$ tiene una $p < 0'001$

$p = 1,511E-05$

5.9.4. IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES EN EL RESULTADO A LOS 120 MESES DEL TRASPLANTE.

Tabla 61. *Sensibilidad* de las variables a los 120 meses post-trasplante.

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>
Tipo de donante	23.7173
Número de injerto para el receptor	17.5142
Compatibilidad	12.8233
Diagnóstico EDTA 2	12.4402
Diagnóstico EDTA 1	12.1160
Diagnóstico EDTA 3	10.2739
Título de anticuerpos citotóxicos	10.1897
Número de transfusiones	1.3230
Edad del receptor	1.1436
Tiempo de isquemia fría	0.8544
Tiempo en diálisis	0.3461
Edad del donante	0.3135

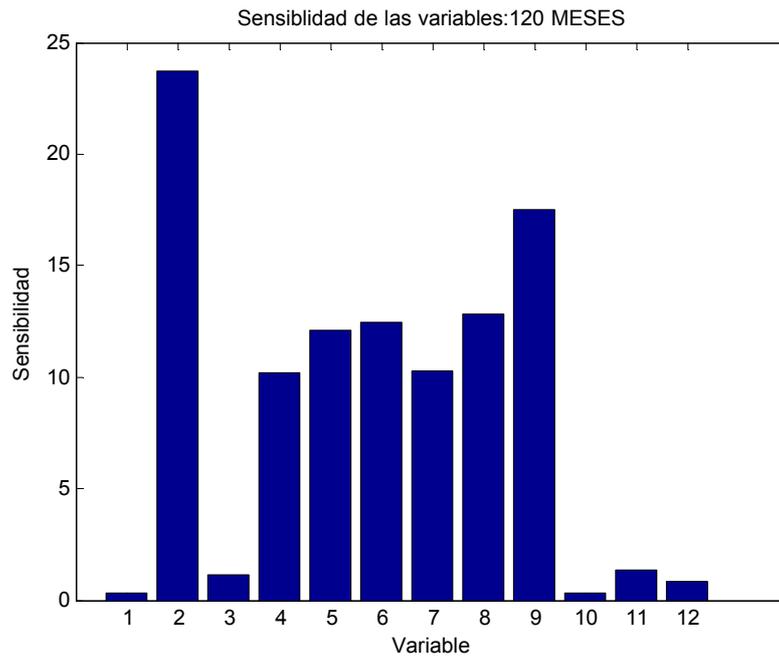


Figura 79. Importancia de las variables en el resultado del trasplante renal infantil al mes ciento veinte (1= edad del donante; 2= tipo de donante; 3= edad del receptor; 4= título de anticuerpos citotóxicos; 5= diagnóstico EDTA 1; 6= diagnóstico EDTA 2; 7= diagnóstico EDTA 3; 8= compatibilidad; 9= número de injerto para el receptor; 10= tiempo en diálisis; 11= número de transfusiones; 12= tiempo de isquemia fría).

5.10. EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS.

5.10.1. EVOLUCIÓN DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA Y LAS REDES NEURONALES.

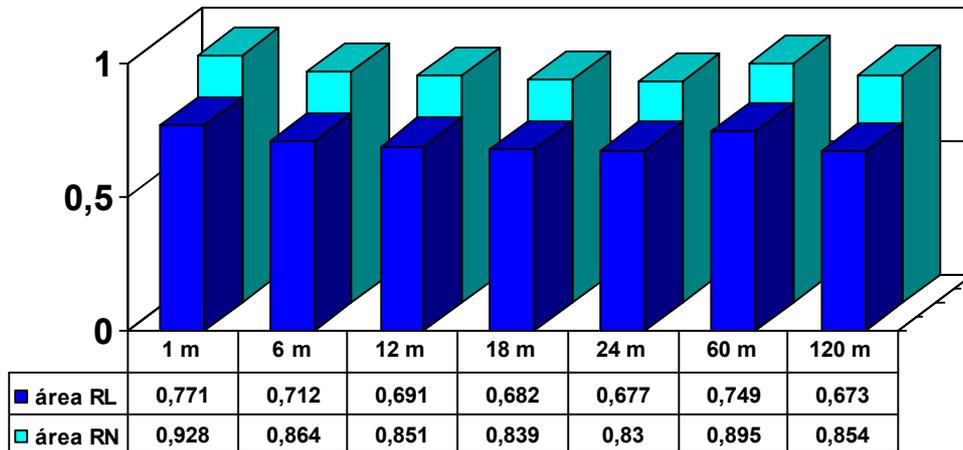


Figura 80. Evolución de las áreas bajo la curva ROC obtenidas por el modelo de la regresión logística y por el modelo de las redes neuronales.

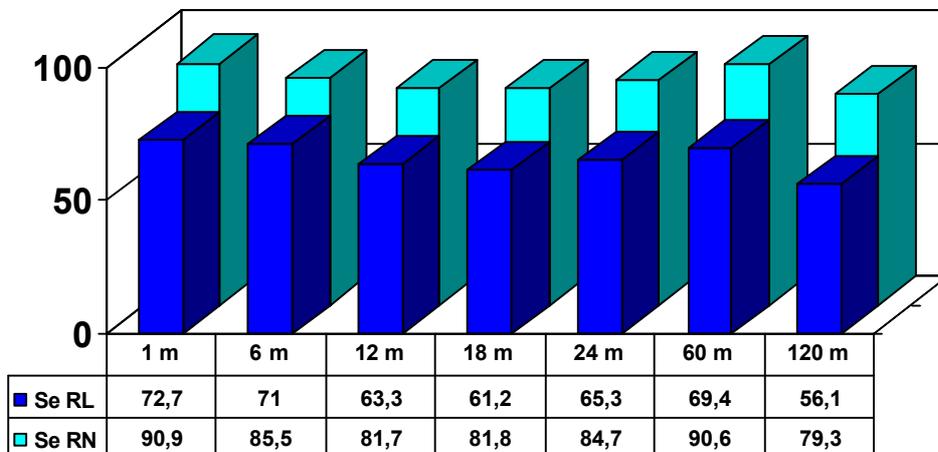


Figura 81. Evolución de las sensibilidades obtenidas por el modelo de la regresión logística y por el modelo de las redes neuronales.

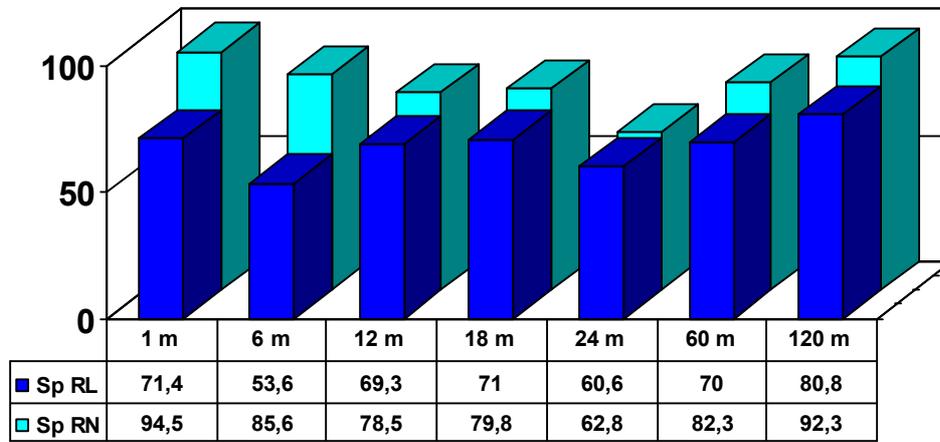


Figura 82. Evolución de las especificidades obtenidas por el modelo de la regresión logística y por el modelo de las redes neuronales.

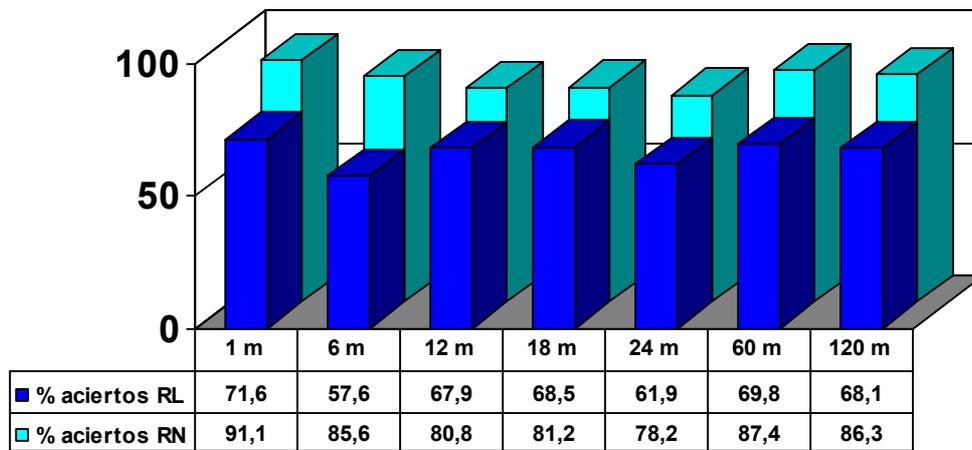


Figura 83. Evolución de los porcentajes de acierto (éxitos) de ambos modelos.

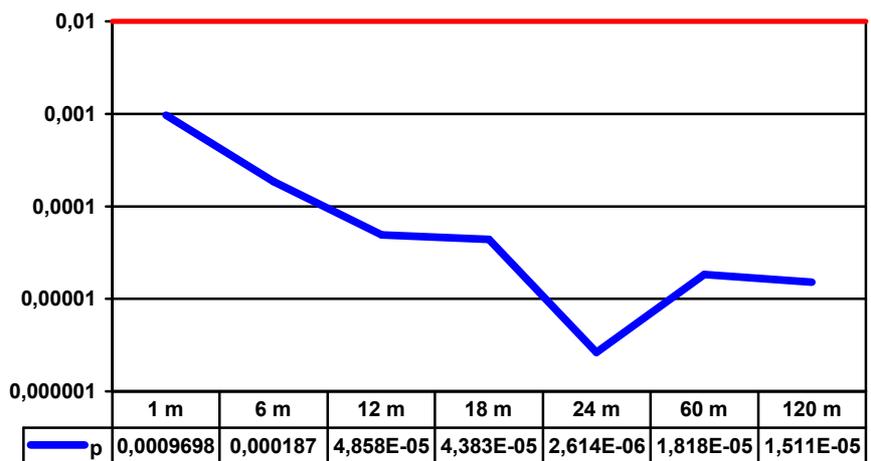


Figura 84. Evolución del nivel de significación estadística (P) en función de la evolución de las áreas bajo la curva de los dos modelos

5.10.2. EVOLUCIÓN DE LA IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES.

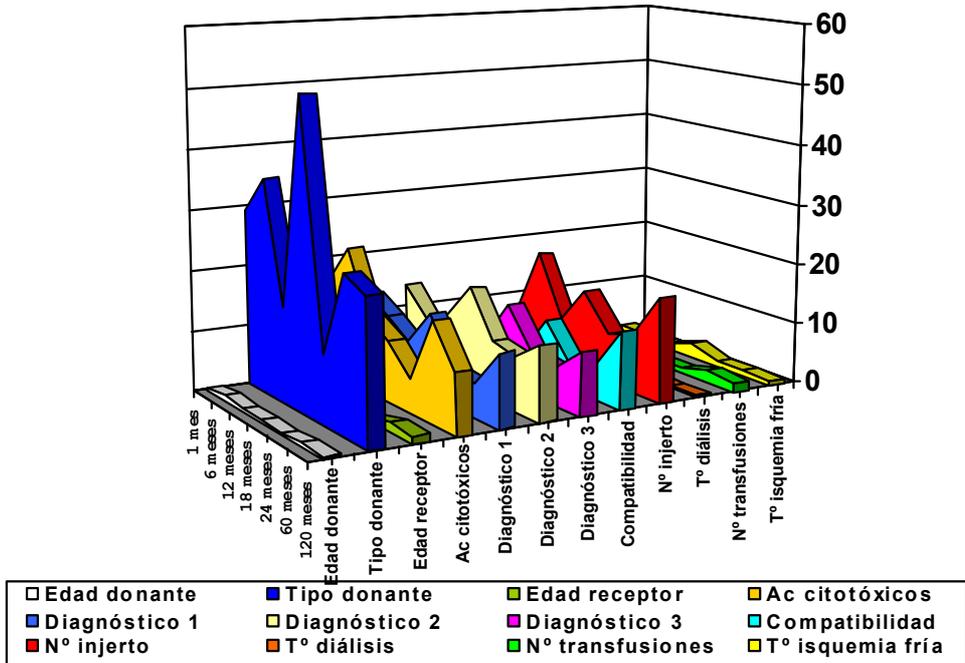


Figura 85. Importancia de las variables, según las RN, en los distintos tiempos de evolución del injerto.

Tabla 62. Importancia de las variables, en orden decreciente en función del tiempo de evolución del trasplante.

1 m.	6 m.	12 m.	18 m.	24 m.	60 m.	120 m.
Tipo donante						
Ac citotóxicos	Ac citotóxicos	Ac citotóxicos	Diagnóstico 2	Diagnóstico 2	Ac citotóxicos	Nº injerto
Diagnóstico 2	Nº injerto	Diagnóstico 2	Nº injerto	Nº injerto	Nº injerto	Compatibilidad
Diagnóstico 1	Diagnóstico 1	Nº injerto	Diagnóstico 1	Diagnóstico 3	Diagnóstico 2	Diagnóstico 2
Diagnóstico 3	Diagnóstico 3	Diagnóstico 1	Diagnóstico 3	Diagnóstico 1	Diagnóstico 3	Diagnóstico 1
Nº injerto	Diagnóstico 2	Diagnóstico 3	Ac citotóxicos	Ac citotóxicos	Compatibilidad	Diagnóstico 3
Tº diálisis	Compatibilidad	Compatibilidad	Compatibilidad	Compatibilidad	Diagnóstico 1	Ac citotóxicos
Compatibilidad	Edad receptor	Edad receptor	Tº isquemia fría	Tº isquemia fría	Nº transfusiones	Nº transfusiones
Tº isquemia fría	Tº diálisis	Tº isquemia fría	Edad receptor	Nº transfusiones	Edad receptor	Edad receptor
Nº transfusiones	Nº transfusiones	Tº diálisis	Tº diálisis	Edad receptor	Tº isquemia fría	Tº isquemia fría
Edad donante	Tº isquemia fría	Nº transfusiones	Nº transfusiones	Tº diálisis	Edad donante	Tº diálisis
Edad receptor	Edad donante	Edad donante	Edad donante	Edad donante	Tº diálisis	Edad donante

5.11. APLICACIÓN INFORMÁTICA DE AYUDA A LA DECISIÓN EN LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL INFANTIL.

Finalmente, como los resultados del modelo neuronal son superiores a los del modelo logístico, las RNA son el modelo elegido para desarrollar la herramienta informática que permita al facultativo tener un instrumento de ayuda a la decisión, rápida y eficiente, en cuanto a la indicación del trasplante en función de las variables médicas pre-trasplante presentes en dicho injerto. Esta herramienta ha sido desarrollada por el GPDS y posteriormente puesta en funcionamiento por el Equipo de Trasplante Renal Infantil del Hospital Infantil La Fe y colocada a disposición de cualquier usuario en una página web.

La aplicación desarrollada posee una interfaz amigable con el usuario que permite la introducción de las variables pre-trasplante tenidas en cuenta en el desarrollo de la presente tesis y utiliza las redes clasificadas como óptimas en el tratamiento del problema y que han sido entrenadas con la base de datos de nuestro Hospital.

Dicha aplicación, por la naturaleza de los datos, está optimizada expresamente para el Equipo de Trasplante Infantil del Hospital Infantil La Fe de

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Valencia, y por ello, sus resultados no son a priori extrapolables a otros servicios u otros hospitales.

El programa ofrece como resultado una tabla de probabilidades predichas del éxito del trasplante para 1, 6, 12, 18, 24, 60 y 120 meses. Obviamente, la tarea del facultativo es contrastar la ayuda dada por las redes con sus propios criterios.

La ventaja que brinda esta aplicación es que permite el cálculo de esas probabilidades en varios supuestos, lo que permite encontrar, entre un grupo de pacientes, aquél que tiene mayor probabilidad de éxito para un riñón dado. Esto ayuda a maximizar las probabilidades de éxito de un trasplante y arriesgar la menor cantidad de órganos posibles.

Desde el punto de vista técnico, la aplicación ha sido programada como una aplicación web sobre un servidor linux, de tal forma que sólo se necesita un navegador para acceder a la aplicación. La primera versión del programa exige un usuario y contraseña para acceder a la aplicación, con lo que se restringe su uso al personal del servicio. Dado que las redes han sido entrenadas para el citado Equipo, su acceso por parte de personal médico ajeno al mismo podría tener resultados contraproducentes. El servidor linux se encuentra en estos momentos en el propio Equipo de Trasplante Infantil.

Las redes resultantes de los entrenamientos han sido compiladas en Matlab como ficheros ejecutables y son llamadas cada vez que el usuario introduce los datos en el formulario y aprieta el botón "Consultar". La página web ha sido programada en lenguaje php y, cada vez que es llamada, comprueba la validez e integridad de los datos y los pasa a la red neuronal, que calcula la salida de probabilidad. Además, guarda los datos introducidos en un fichero de formato compatible con Microsoft Excel, por motivos de completitud. En la presente versión

los datos introducidos no son utilizados para actualizar la red neuronal, por lo que el sistema actualmente no aprende de los casos nuevos.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La tesis se presenta como un estudio retrospectivo, analítico, de los resultados obtenidos en pacientes de edad pediátrica en situación de IRT y sometidos a TR en nuestro Hospital, planteándose como primer objetivo el desarrollo y validación de un modelo matemático neuronal capaz de identificar, con la mayor sensibilidad y especificidad, mediante el empleo de factores pre-trasplante, la evolución a corto, medio y largo plazo del TRI.

Debe destacarse por tanto, que la intención de este trabajo no es evaluar los resultados del TRI en nuestro Hospital. Por lo que con respecto a este aspecto, nos limitaremos a señalar que los resultados obtenidos, en cuanto a supervivencia del injerto y factores relacionados con la supervivencia del mismo y su evolución, son comparables a los de otros centros, tal y como se desprende de la revisión de la bibliografía publicada[7, 12, 61, 82, 91, 193-198], con la salvedad de que la mayoría de estos trabajos comunican únicamente resultados a 5 ó como mucho 7 años, pero ninguno a 10 años (120 meses) post-trasplante. Debe tenerse presente además, que nuestra serie arranca en 1979, época pre-ciclosporina y que además incluye un 17.5% de injertos realizados en menores de 5 años y un 28.8% de retrasplantes.

El hecho de que nuestros resultados sean superponibles a los de otros hospitales, sí es en cambio importante a la hora de realizar cualquier intento de extrapolación de las conclusiones que de este trabajo se obtengan y a la hora de plantear la aplicación de las RNA a otros programas de trasplante.

La aplicación de las RNA al TRI es un hecho totalmente novedoso. Hasta la fecha, existen únicamente siete artículos publicados en la literatura médica y referenciados en la base de datos Pubmed@[199], que emplean las RNA en aspectos relativos, aunque parciales, al TR[48, 49, 200-204]. Sin embargo, no hay todavía ninguna experiencia comunicada sobre el empleo de las RNA al TR de forma global, tal es el caso de la predicción del resultado del TRI y su evolución en el tiempo.

En este sentido, la escasez de bibliografía nefro-urológica-neuronal relativa al TR debe tenerse en cuenta como un factor limitante, a la hora de desarrollar y apoyar la discusión de esta Tesis. Pero a su vez, representa un factor que apoya su realización, pues si las RNA resultan de utilidad en el problema del TR, nuestro Programa de Trasplante Renal Infantil y también otros, pueden resultar beneficiados de su aplicación y con ello un número elevado de pacientes.

Las características del TRI y su evolución en el tiempo, sometido a numerosísimos factores y noxas, lo convierten en un problema realmente difícil al plantear cualquier tipo de opción clasificatoria y predictiva. Prueba de ello, es el hecho de que todavía no se ha encontrado el método ideal para hacerlo y se continúan realizando trasplantes que fracasan, tanto a corto como medio y largo plazo[80, 81, 194, 205]. No obstante, existen diversas técnicas matemáticas que pueden ser utilizadas para abordar un problema de estas características[19].

El análisis multivariante mediante la RL se ha presentado tradicionalmente como la alternativa factible, pues al ofrecer resultados en forma de probabilidad y abordar el problema desde una perspectiva epidemiológica, facilita establecer relaciones entre el modelo matemático y el modelo fisiopatológico subyacente. Es posiblemente por ello, que la RL posea además la ventaja de encontrarse totalmente difundida entre los profesionales de la medicina y su uso se encuentre ampliamente generalizado. De ahí también, que todos trabajos consultados sobre TR y que se citan en el capítulo 3 (Antecedentes), se apoyen, en mayor o menor medida y con mayor o menor rigor, en la RL para analizar sus resultados y extraer sus conclusiones.

Pese a este uso cotidiano, la RL no acaba de satisfacer por completo las necesidades del facultativo que se enfrenta al dilema de la indicación de un trasplante y es por ello este intento de aplicación de las RNA, pues toda iniciativa para mejorar el resultado de cualquier terapéutica está siempre justificada. Máxime, cuando la terapia es un órgano vital, a veces incluso procedente de una persona viva y completamente sana, y el receptor del tratamiento no posee otra alternativa que no

sea la diálisis. Más aún, si estas premisas son ciertas para pacientes adultos, todavía lo son más para pacientes pediátricos. Además, es importante considerar que, aparte de la repercusión económica, la pérdida de un trasplante no solo supone el fracaso para el receptor, sino que implica la pérdida de ese órgano para otro receptor al cual le hubiera sido provechoso.

Sin embargo, es fundamental aclarar que las RNA no son una herramienta de diagnóstico[206], es decir, no nos han proporcionado un diagnóstico, sino un riesgo o probabilidad en cuanto a su evolución y en este sentido, nos han ofrecido una probabilidad de acierto o de error en la indicación del trasplante. Por tanto, ésta es una característica que comparten con la RL[207].

Por todos estos motivos, encontramos justificado el empleo de la RL como patrón comparativo para evaluar los resultados de la aplicación de las RNA al TRI.

El primer inconveniente con el que nos hemos encontrado a la hora de diseñar nuestro modelo neuronal fue el hecho de tener que agrupar distintas variables en una única. Esto ocurrió con el diagnóstico de la enfermedad de origen de la IRT. Según la clasificación de la EDTA, existen hasta setenta diagnósticos posibles[191], que por tanto hubo que reducir a tres categorías con el fin de evitar la dispersión en los resultados. Si bien esta reclasificación de los diagnósticos se hizo siguiendo una lógica médica, es decir agrupando enfermedades por su similitud fisiopatológica, no es menos cierto que por muy lógica que sea la nueva clasificación, ésta no deja de ser artificiosa. La otra variable recodificada ha sido el título de anticuerpos citotóxicos, que ha quedado desglosada en otras tres categorías (<5, 5-50, >50). Esta clasificación, en la que también se apoyan otros autores[74], ha sido igualmente útil para evaluar más correctamente el efecto de esta variable y ha permitido diferenciar grupos de riesgo en función de la misma.

El siguiente problema a resolver ha sido el hecho de tener que comparar los resultados de ambas herramientas. La posibilidad de obtener los resultados de las RN en términos semejantes a los de la RL, como son la sensibilidad, la especificidad,

los valores predictivos positivo y negativo, y sobre todo la posibilidad disponer de las razones de verosimilitud positiva y negativa, que tienen en cuenta la prevalencia[133] hacen posible la extrapolación y la comparación no sólo entre nuestros resultados, sino con los de otras experiencias, lo cual supone una de las ventajas más importantes de las RN.

La mayoría de trabajos publicados o simplemente aportan los resultados de las RNA, sin compararlos con ningún método estadístico[169, 200, 203], o emplean la RL como patrón comparativo de las RNA[48, 163, 208, 209]. Sin embargo, metodológicamente hablando, se trata de métodos diferentes en cuanto a su estrategia para llegar a la predicción. La RL establece sus cálculos empleando la totalidad de los casos (trasplantes) pero ocultando al modelo el mayor número posible de variables, es decir, utiliza únicamente aquellas que alcanzan o sobrepasan el nivel de significación estadística[207, 210]. En cambio, las RNA utilizan en una primera fase (fase de entrenamiento), tan solo una cohorte de los casos escogida al azar pero sin descartar ninguna de las variables. Una vez la red encuentra las relaciones matemáticas existentes entre estas variables y es capaz de presentar un modelo que alcanza la sensibilidad y la especificidad satisfactorias para el usuario, se ejecuta una segunda fase (de validación) que verifica las capacidades del sistema para el resto de los casos no empleados en el entrenamiento[21, 207]. Por tanto, ambos modelos son metodológicamente diferentes, aunque presentan sus resultados en términos semejantes.

En este mismo sentido, la posibilidad de disponer de las denominadas curvas ROC representa otra ventaja, facilitando en gran medida la comparación entre modelos. Las curvas ROC son de interpretación sencilla, incluso a simple vista para el facultativo, aunque tan sólo posea unos conocimientos muy básicos en bioestadística. Si bien es cierto que, esta información sería de tipo intuitivo, no por ello es despreciable, pues proporciona una primera aproximación muy útil a los resultados de las RNA y de la RL en el trasplante renal infantil.

La metodología de las curvas ROC fue empleada originariamente para evaluar la potencia de pruebas diagnósticas, su ámbito de utilización se ha extendido y actualmente, también se emplean para evaluar las propiedades diagnósticas que tienen los modelos matemáticos[211]. Las únicas condiciones que deben cumplir estos modelos es que generen variables continuas y que los resultados de la clasificación sean dicotómicos, como en nuestro caso: éxito o fracaso del trasplante. En el punto de corte o “*cut-off*” seleccionado en el análisis de curvas ROC, tanto el modelo neuronal como el modelo logístico de comparación, presentan los valores máximos de sensibilidad y especificidad.

Hasta la fecha, en el campo de la medicina, las curvas ROC se encontraban mucho más difundidas en el ámbito de la Radiología y otras especialidades diagnósticas como Anatomía Patológica, Análisis Clínicos o Microbiología, a consecuencia de su capacidad para juzgar y discriminar entre varios test[163, 212, 213]. Su aplicación al problema del TRI ha demostrado ser de utilidad, dado que estas curvas además de proporcionarnos información cualitativa sobre los resultados de la RNA y la RL, nos han ofrecido información cuantitativa, especialmente mediante el cálculo de las denominadas áreas bajo la curva.

Las curvas ROC nos han servido de utilidad para conocer el rendimiento global de las Redes aplicadas al TR pediátrico; además, han permitido comparar los resultados generados por las dos pruebas; y han permitido comparar los puntos de corte para una misma curva, facilitándonos también el poder elegir el punto de corte más apropiado para un determinado órgano implantado en un determinado paciente. Es decir, nos proporcionan la capacidad de modificar la utilidad de nuestro modelo predictivo, modificando el punto de corte en función de la sensibilidad y la especificidad deseadas para el modelo o para un determinado caso de TRI[211], lo cual supone una ventaja pues el facultativo puede por ejemplo requerir una mayor especificidad ante la indicación de un retrasplante que ante la indicación de un primer injerto. Los puntos de corte pueden por tanto quedar protocolizados en función del número de trasplante para el receptor según se estime en cada centro. Estas

características aportadas por las curvas ROC en el TRI concuerdan totalmente con las ventajas que les atribuyen también otros autores[212, 214].

Estadísticamente hablando, el área bajo la curva ROC posee una propiedad importante, se trata de un clasificador equivalente a la probabilidad de que el modelo clasifique un ejemplo positivo elegido aleatoriamente como superior a un ejemplo negativo también seleccionado aleatoriamente. La probabilidad de clasificar correctamente un par (éxito / fracaso del órgano) está íntimamente conectada con la cantidad calculada mediante el test estadístico de Wilcoxon o de Mann-Whitney[212]. Es decir es equivalente al test estadístico de Wilcoxon y está íntimamente relacionado con el estadístico U de Mann-Whitney[212] y también con el índice de Gini, el cual representa el doble del área entre la diagonal y la curva ROC. Hand y Till demostraron como $Gini + 1 = 2 \times \text{área bajo la curva}$ [211]. El test de Wilcoxon obtiene los mismos resultados que el cálculo del área bajo la curva ROC mediante el método trapezoidal, si de hecho situamos los valores en una escala continua, el área obtenida por el estadístico de Wilcoxon o por el método trapezoidal son virtualmente idénticos a cualquier área suavizada. Además y todavía más importante las propiedades estadísticas del test de Wilcoxon pueden ser utilizadas para predecir las propiedades estadísticas del área bajo la curva ROC[212].

Existen diversos métodos de medición de las áreas bajo la curva, la mayoría de ellos con el fin de reducir toda la curva ROC a un simple y cuantitativo número. Todos, parten de asumir que la forma funcional de la curva ROC sigue la misma distribución gaussiana en los casos normales como en los anormales[212], premisa que cumplen de la misma manera para las RN que para la RL. Los métodos más empleados son tres: a) el trapezoidal; b) mediante una estimación de probabilidad máxima con la teoría de la detección de la señal y determinación de los intervalos de confianza también denominado "programa de Dorfman y Alf"; c) y por el cálculo de la pendiente y la detección de los datos originales cuando se trazan en un gráfico binormal[192].

La determinación de las ABC ha proporcionado una información rigurosa y precisa con la cual comparar las curvas ROC del TRI, pero además (Figura 80) nos ha ayudado a comparar las curvas para un determinado momento evolutivo del órgano injertado con las de otro momento posterior o anterior en el tiempo. Por otra parte, el cálculo del área bajo la curva ROC se ha realizado en ambos modelos mediante el método trapezoidal ya comentado, dado que es la forma mediante la cual nuestro programa de referencia de RL, el SPSS®, calcula el área. Este método se realiza mediante la descomposición de la superficie en trapecios y rectángulos y calculando posteriormente el sumatorio de sus respectivas áreas.

Consideramos que en nuestro caso, el método trapezoidal se ha mostrado como un método óptimo, de ejecución sencilla y a su vez entendible para el facultativo no experto en la materia. Posiblemente sea cierta la aseveración de Hanley y McNeil[192] que opinan que el cálculo trapezoidal subestima sistemáticamente las áreas, pero al aplicarlo a ambos modelos este inconveniente quedaría equilibrado y además, en nuestro caso nos hemos prácticamente visto obligados a aplicarlo con el fin de no subestimar ninguno de nuestros dos modelos predictivos.

En relación a la aplicación de ambos sistemas analíticos (RNA Y RL), cabe destacar que los dos nos han resultado de fácil aplicación, si bien es cierto que la RL se encontraba en una situación de superioridad respecto a las RN, pues posee una mayor disponibilidad para el facultativo. Ello es debido a dos razones, la primera es el tiempo desde el cual viene utilizándose. En la actualidad, todos los profesionales de la sanidad hemos sido formados en la RL y estamos familiarizados con ella. El segundo motivo es la gran difusión que los programas informáticos de tratamiento estadístico y fundamentalmente el SPSS® han tenido. En este sentido, debe reconocerse que las RN no se encuentran todavía en igualdad con respecto a la RL, pues son herramientas muy novedosas para facultativo y además, aunque existen algunos programas accesibles mediante Internet, no son tan conocidos en el ámbito de la medicina. Muestra de ello es la escasez de bibliografía médica y especialmente

urológica en la que se emplean las RN, frente al amplísimo uso de la RL, por básico que sea, en la literatura médica y urológica.

Cabe destacar como inconveniente, que las RNA precisan de un ajuste o afinamiento, modificando sus pesos con el fin de obtener la mayor rentabilidad predictiva. El ajuste ha tenido que ser realizado por un experto en redes, hecho que consideramos junto a su menor accesibilidad, como los principales inconvenientes. Igualmente, la decisión del número de capas ocultas de la red, del número adecuado de neuronas, el tipo de red y su función de activación deben ser llevada a cabo por un experto y no pueden ser realizados por el facultativo ajeno a esta materia. La función del médico, durante esta fase, se limita únicamente a establecer en qué medida los resultados conseguidos por las redes, que van desarrollándose, le son satisfactorios. No obstante, también es cierto que la implementación de un modelo logístico, de complejidad semejante a la del desarrollado, ha de ser llevada a cabo por un experto en bioestadística y no está al alcance de los conocimientos de la mayoría de los facultativos.

Por lo tanto, las RNA tomadas desde la perspectiva del facultativo (urólogo o nefrólogo) que se cuestiona la posible evolución de un TR, se comportan de algún modo como una "caja negra" a la que se le aportan unos datos de entrada, relativos al donante y al posible receptor, y de la que se obtienen unos datos de salida en forma de probabilidad de función del trasplante y su posible evolución temporal. El facultativo desconoce realmente el hardware, el software y las relaciones matemáticas, lineales o no lineales que se establecen en su interior, pero obtiene resultados que son de gran utilidad para realizar su trabajo.

Esta perspectiva puede resultar precaria o poco ambiciosa si es contemplada por físicos, informáticos, matemáticos o incluso por médicos bioestadísticos, pero la super-especialización a la que actualmente tiende la medicina, impide que el especialista en un campo de la medicina posea amplios conocimientos en todos los aspectos relacionados con su trabajo. Evidentemente, lo ideal sería que el médico conociese el funcionamiento interno de las RNA en las que

se apoya, pero creemos que esto debe ser asunto de expertos en RNA, pues tampoco la mayoría de los especialistas conocen perfectamente cómo se realizan las reconstrucciones MIP de un angio-TC helicoidal, para evaluar las estructuras vasculares del injerto o cómo funciona un nefelómetro para realizar determinaciones de albuminuria, o cómo trabajan los sistemas automatizados de quimioluminiscencia para determinar niveles séricos de PCR (Proteína C Reactiva) o de PSA (Antígeno Prostático Específico), pero sin embargo, no por ello dejamos de apoyarnos en los resultados obtenidos por estos aparatos.

No obstante, esta visión como “caja negra” también es compartida muchas veces por los programas informáticos de tratamiento estadístico tipo SPSS®, los cuales tampoco son realmente conocidos en cuanto a funcionamiento y cálculos matemáticos se refiere, pero ello no es óbice para que no se empleen.

Evidentemente, otro gran inconveniente de las RNA es el hecho de precisar una experiencia previa, esto es, se apoyan en los resultados conseguidos por trasplantes previos. Es cierto que en realidad ésta es la misma forma en que aprende cualquier ciencia y por supuesto también la medicina, pero no es menos cierto, que la medicina es una ciencia sometida a cambios rápidos y frecuentes y así lo ha hecho el trasplante infantil desde sus orígenes. De esta manera, las RNA podrían realizar generalizaciones a partir de un conocimiento aprendido en otro momento muy anterior en el tiempo, donde se aplicaban técnicas antiguas y por ello nos podrían inducir a tomar decisiones anticuadas y actualmente desechadas. Este riesgo de anacronismo, que también puede darse con la regresión, se puede evitar fácilmente mediante el sometimiento periódico de los datos a las RNA con lo cual las redes se entrenan en las nuevas técnicas y generalizan también a partir de ellas.

El entorno de manejo de las RNA es también otro factor importante a la hora de compararlas con la RL y por supuesto a la hora de intentar su introducción en un ámbito no informático como es el TRI. Frente a la RL que posee un formato Windows, es decir, “amigable” en la mayoría de sus aplicaciones de software comercializado, las RNA carecen de esta característica[215]. Ello supone una

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

dificultad de manejo para el profesional de la medicina y por eso hemos considerado prácticamente imprescindible poder disponer de una aplicación más amigable y por eso, una vez corroborada la superioridad de las RN frente a la RL en el TRI, hemos colaborado con el GPDS en el desarrollo de una herramienta informática “amigable” que permita al nefrólogo o al urólogo tener una ayuda a la decisión rápida y eficiente en cuanto a la indicación del injerto, en función de las variables médicas presentes en dicha situación de trasplante.

Otro factor importante a considerar con respecto a las RNA, es el tiempo empleado para su procesado, esto es, el tiempo necesario desde que se inicia el entrenamiento hasta que se obtienen unos resultados satisfactorios en cuanto a nivel de sensibilidad y de especificidad. El tiempo medio empleado con el software y el hardware utilizado ha sido de 14 horas, es decir que no se consiguen los resultados de forma prácticamente inmediata como sucede con la RL y el SPSS®. Evidentemente, el lapso hasta los resultados acontece solo durante la fase de entrenamiento, pero una vez se ha superado esta fase, es decir, cuando se introducen los datos de un paciente nuevo los resultados son inmediatos.

La RL necesita menos tiempo para obtener resultados, simplemente porque tiene menos variables a ajustar que una RN. En el proceso neuronal, durante la fase de entrenamiento, el tiempo del mismo hasta obtener resultados depende de varios factores. En primer lugar depende, obviamente, de la máquina que esté llevando a cabo los cálculos. Una red típica de 12 x 8 x 1 incluye en su estructura 144 pesos o variables, y tiene que probar todas las posibles combinaciones de estos hasta encontrar aquella que da un mínimo en la función de error. Por tanto, cuanto más rápido sea el procesador de la máquina y disponga de más memoria RAM, menos tiempo tardará en encontrar el error. Por otro lado, la naturaleza del problema influye mucho en el tiempo de proceso que se le dedique. El mínimo de la función de error y, por tanto, el tiempo que tarde en encontrarlo, depende de la naturaleza del problema y las relaciones no lineales entre sus variables. También el problema determina la complejidad de la red y el número de pesos: problemas muy complejos pueden precisar la adición bien de neuronas o bien de capas ocultas adicionales que

aumentan las combinaciones de los pesos. Estos últimos apartados dependen del problema y no pueden ser optimizados por el usuario de la red.

No obstante, cuando la red está entrenada, el proceso de verificación es prácticamente instantáneo, así como si se desea entrenar la red de nuevo con la adición de ese nuevo dato, ya que se parte de los pesos entrenados y se alcanza el nuevo mínimo de forma más rápida. Es decir, no hay demora cuando se intenta predecir la evolución de un paciente nuevo que va a ser trasplantado.

En cuanto a los resultados obtenidos con las RNA en el TRI, éstos se muestran siempre superiores a los obtenidos por la RL (Figuras 80-84). Llama la atención en primer lugar, que son incluso superiores a los resultados, ya espectaculares, a los que las RN nos tenían acostumbrados en otros problemas urológicos. En concreto, poseíamos experiencia en la aplicación de las RN a la predicción del resultado del tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral en la infancia[216, 217], problema en principio más sencillo que el del trasplante, y donde la sensibilidad y la especificidad de las RN alcanzó valores del 71.43% y 81.58% respectivamente (porcentaje de éxito o exactitud del 78.85%), con una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0003$) frente a la RL. Igualmente, otros autores que han empleado las RNA en problemas urológicos comunican también resultados espectaculares[208, 209, 218]. Sin embargo, nuestros resultados en el TRI superan a los comentados.

Es destacable el hecho de que las áreas bajo las curvas ROC del modelo neuronal (Figura 80) se mantengan casi de forma constante durante todo el periodo de evolución, es decir que la capacidad predictiva de las RN se mantiene incluso conforme el problema se complica más. Por el contrario, el ABC de la RL va empeorando progresivamente según avanza el tiempo. Lógicamente, el porcentaje de éxitos de las RNA se comporta de la misma forma. De esta manera, las diferencias estadísticamente hablando, entre las ABC (P) (Figura 84), que desde el principio son significativas, se hacen todavía más marcadas y van incrementándose conforme avanza el tiempo de evolución del trasplante, esto es, conforme la

predicción se hace más difícil y van empeorando los resultados de la RL. Este hecho confirma la superioridad, en cuanto a capacidad predictiva de las RNA sobre la RL en el problema del TRI, pero además confirma que son una herramienta muy potente y estable para predecir el resultado del trasplante incluso a medio y largo plazo.

En cuanto a la evolución de las distintas sensibilidades y especificidades de los modelos (Figuras 81,82), para cada uno de sus respectivos puntos de corte, el modelo neuronal, permite fijar puntos de corte a los que corresponden niveles de sensibilidad y especificidad siempre superiores a los de los puntos de corte de la RL. Por tanto, aunque sensibilidad y especificidad sean características que podemos variar arbitrariamente en los dos métodos, y en otras ocasiones en medicina, por ejemplo en las técnicas diagnósticas de despistaje, interesa conseguir una sensibilidad muy alta sacrificando la especificidad, en el problema que nos atañe de la predicción a priori del resultado del TRI, lo ideal es poder disponer de un método de predicción que sea a la vez muy sensible, para no perder ningún receptor posible para el órgano disponible y viceversa, pero que sea también muy específico. Es decir, lo más patognomónico que se pueda con el fin de acertar en la indicación del trasplante y perder el menor número posible de órganos una vez implantados. Por tanto, también en este sentido las RNA presentan una potencia predictiva superior frente al modelo estadístico clásico.

El factor más importante, que explica la superioridad conseguida con el empleo de las RNA frente a la RL en la predicción del resultado del TRI, es el hecho de que las RNA son capaces de reconocer relaciones más complejas entre los diversos factores y pueden por tanto ofrecer, y de hecho así ha sido en nuestro caso, una mayor precisión en la predicción de los resultados. Mientras que la RL identifica únicamente relaciones lineales entre cada variable y el resultado, las RN pueden adaptarse de manera no lineal para reconocer relaciones no lineales existentes entre la variable y el resultado[207, 213, 218]. Es decir, que esta adaptación no lineal les confiere una forma "más real" y más potente de aproximarse a la complejidad del TRI y sobre todo a su evolución en el tiempo frente a la RL. Por tanto las RNA han

demostrado ser una herramienta más potente para casos muy complejos como el del TRI.

El hecho de que en el problema del TRI la RL no ofrezca resultados tan llamativos es ante todo un indicador de la enorme complejidad de este problema. Apunta igualmente en el mismo sentido, el empobrecimiento progresivo de sus resultados a medida que avanza el periodo de estudio. Es decir, a mayor tiempo transcurrido post-trasplante el problema se complica más, pues posiblemente entren en juego otros factores, como puede ser el incremento en el número de episodios de rechazo agudo[107], las infecciones concomitantes, la incidencia de síndromes linfoproliferativos[12, 113], la aparición del rechazo crónico[43, 68, 78, 80], o simplemente la incumplimentación del tratamiento inmunosupresor en los adolescentes[89], efectos todos ellos nefastos para el pronóstico del órgano y del paciente. Pues bien, aún a pesar de todos ellos, la capacidad predictiva de las redes se mantiene.

La experiencia publicada más parecida a la nuestra es la de Shokes y cols.[201], que aplicaron las RNA a la predicción del inicio o el retraso en la función renal precoz tras el trasplante. Utilizaron como variables el tiempo de isquemia fría, el número de trasplante para el receptor, el título de anticuerpos citotóxicos y la compatibilidad HLA. Lograron un porcentaje de éxitos (80%) bastante similar al nuestro (de 80.8% a 91.1%) pero empleando un modelo más complejo (dos capas de neuronas ocultas frente a una sola capa en nuestras redes). Sin embargo, estos autores incluyeron en su serie trasplantes realizados en adultos, los cuales, como ya se ha comentado, son menos susceptibles a las diferentes noxas y por tanto más estables y más fácilmente predecibles[50, 87, 88, 219] y se fijaron en un aspecto más parcial y precoz en el tiempo (diez días) como es el inicio de la función renal y que por tanto es de más fácil predicción que nuestra variable de salida, la más temprana de las cuales es la recogida al mes del trasplante. La necesidad de una red más compleja podría justificarse por tanto, por el hecho de utilizar únicamente cuatro variables de entrada, mientras que posiblemente sí hubiesen empleado nuestras diez variables su red se habría simplificado en gran medida.

En cambio, nuestra serie además de ser exclusivamente pediátrica incluye un 22.5% de injertos cuyos receptores eran menores de 7 años de edad y un 14.8% de trasplantes realizados con riñones procedentes de donante menor de 10 años, es decir, los más susceptibles[2, 12, 50, 65], tratándose por todos estos motivos de un problema más complejo. Otro dato que podría justificar sus resultados es que emplearon como variable de salida el retraso en el inicio de la función renal, el cual es un factor que si bien es cierto que se trata de uno de los factores más relacionados con la pérdida del injerto[220-222], no es exclusivamente el único, ni el hecho de darse significa necesariamente la pérdida del mismo, pues incluso en la actualidad se cuestiona que realmente lo sea[94]. Por otra parte, la comparación con esta experiencia lo que nos confirma es que nuestras variables están bien escogidas.

Con respecto a la variable retraso en el inicio de la función renal, diseñamos en un principio un modelo en el que estaba incluida y con ello conseguía resultados muy favorables para RNA con estructuras sencillas. Igualmente diseñamos un modelo que incluía en número de episodios de rechazo agudo, pues como se ha demostrado en el punto 3.2.1.4.10. se trata del factor post-trasplante más relacionado con la pérdida del injerto. Numerosas publicaciones han encontrado una asociación fuerte ($P=0.0001$) entre el número de episodios de rechazo agudo y el desarrollo de rechazo crónico, de tal manera que, la presencia de episodios de rechazo agudo se considera como el factor más importantemente relacionado con la aparición de rechazo crónico[12, 37, 43, 78, 80, 108-110, 112]. Más aún, a este efecto del rechazo agudo sobre el crónico y por ello sobre la pérdida de órganos, hay que añadir el importante efecto inmunosupresor de la terapia utilizada como tratamiento del rechazo. La inmunosupresión favorece la sobreinfección vírica y bacteriana, así como la degeneración neoplásica, fundamentalmente síndromes linfoproliferativos, con la importantísima morbimortalidad que todos estos hechos representan tanto para el órgano como para el receptor[12, 113]. Por ello, el rechazo agudo además de ser una causa importante de pérdida de órganos, es también un factor decisivo en cuanto a la supervivencia del paciente[113].

Así, el modelo que incluía estas variables conseguía igualmente resultados espectaculares en cuanto a predicción por las RNA. Los resultados obtenidos por este modelo quedan plasmados en la Tabla 63. Sin embargo, el hecho de plantear en el objetivo de la Tesis la utilización exclusiva de factores conocidos antes de realizar el trasplante, es decir en el momento de la indicación, nos llevó a eliminar éstas dos variables post-trasplante, aún a pesar de su gran valor pronóstico.

Al analizar la Tabla 63, se confirma cómo los resultados obtenidos a largo plazo (60 y 120 meses) eran incluso mejores que los obtenidos a corto o medio plazo, y lo eran tanto para las RNA como para la RL. Es decir, que las variables entonces incluidas y principalmente el número de episodios de rechazo, son factores decisivos para predecir la evolución del injerto. No obstante, como también se ha dicho, la importancia de este factor es conocida desde hace tiempo incluso en niños[12, 66, 113, 198], pero este hecho no deja de confirmar la participación de otros factores post-trasplante y sería la explicación al empeoramiento progresivo de los resultados (ABC, SE, SP y aciertos) que se evidencia a partir del primer mes tanto en nuestro modelo neuronal como en el de la regresión logística.

Así mismo, de la observación de la tabla (Tabla 63) se sigue comprobando la superioridad de las RNA frente a la RL en lo que a su capacidad predictiva se refiere. Superioridad que es por tanto independiente del modelo que se diseñe en cuanto al TRI.

Esta superioridad de las RNA frente a la RL en el TRI es un indicador de que las relaciones existentes entre las variables o los factores que intervienen en TRI, y las salidas, es decir el resultado del trasplante, no guardan una relación lineal entre sí, pues si las relaciones fuesen de este tipo la RL probablemente consiguiera resultados al menos similares a los de las RNA, dado que la RL es capaz de acomodarse a relaciones más sencillas entre las variables, de tipo lineal pero no se acomoda a las no lineales complejas[207, 223].

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Esta misma conclusión puede extraerse analizando los casos publicados de aplicación de las RNA a diversos campos de la medicina. La mayoría de los trabajos obtienen resultados muy satisfactorios a favor de las RNA[48, 162, 200, 201, 203, 204, 206, 208, 209, 215-217] en contra de aquéllos que no encuentran ninguna superioridad del modelo neuronal sobre el modelo lineal en sus diferentes problemas médicos[163, 224-226]. Por ello, nuestra opinión es que se debe ser cauto a la hora de introducir las RNA en un problema particular y éstas deben ser probadas y contrastadas con la RL en cada caso concreto, antes de su introducción, pues todo va a depender del tipo de relación que establezcan sus variables entre sí y con las salidas[218].

Tabla 63. Resultados obtenidos con las RNA y de la RL añadiendo como variables el inicio de la función renal y el número de episodios de rechazo agudo.

	Resultados RNA (%)						
	<i>1 m.</i>	<i>6 m.</i>	<i>12 m.</i>	<i>18 m.</i>	<i>24 m.</i>	<i>60 m.</i>	<i>120 m.</i>
<i>Acierto</i>	87.5	85.94	82.26	73.44	79.37	81.13	91.67
<i>Se</i>	100	84.62	75	75	72.22	85.71	94.44
<i>Sp</i>	86.21	86.27	84	72.92	82.22	78.12	88.89
<i>VPP</i>	42.86	61.11	52.94	48	61.9	72	89.47
<i>VPN</i>	100	95.65	93.33	89.74	88.1	89.29	94.12
	Resultados RL (%)						
	<i>1 m.</i>	<i>6 m.</i>	<i>12 m.</i>	<i>18 m.</i>	<i>24 m.</i>	<i>60 m.</i>	<i>120 m.</i>
<i>Acierto</i>	70.31	59.38	79.03	62.5	63.49	71.7	61.11
<i>Se</i>	50	76.92	75	50	66.67	57.14	72.22
<i>Sp</i>	72.41	54.9	80	66.67	62.22	81.25	50
<i>VPP</i>	15.79	30.3	47.37	33.33	41.38	66.67	59.09
<i>VPN</i>	93.33	90.32	93.02	80	82.35	74.29	64.29

En este sentido y dado que conocemos la aportación del inicio de la FR y del número de episodios de rechazo agudo a la mejora en la predicción de las RN, sí que se podría proponer la realización de un modelo matemático neuronal más potente

que incluyese ambos factores, pero de aplicación posterior en la evolución del TR, es decir que fuese de utilidad en su seguimiento. En este caso, se podría incluir además otros factores como por ejemplo factores intra-operatorios o el tipo de inmunosupresión utilizada post-trasplante, los cuales aportarían una mayor robustez al modelo e incrementarían su capacidad predictiva.

Otro aspecto a tener en cuenta al aplicar las RNA al problema del TRI es el número de pacientes en nuestra base de datos. Pese a tratarse de la experiencia más extensa del Estado en trasplantes infantiles[14] esta serie no es excesivamente grande. Esto es debido a que el porcentaje de TR realizados en niños, es con mucho menor al realizado en adultos, pues las tasas de IRT también son inferiores en la población pediátrica (13 por millón de habitantes) que en la población adulta (130 por millón de habitantes)[219]. La probabilidad de acierto de las redes se incrementa conforme lo hace la experiencia adquirida, y además, conforme aumenta el número de casos es posible ir incrementando el número de variables y al aumentar las variables las redes pueden ir encontrando relaciones que pudieran ser importantes para predecir los resultados. Por tanto, el relativamente “bajo” número de trasplantes de nuestra base de datos es otra de las posibles explicaciones de la obtención de resultados no excesivamente espectaculares.

En el mismo sentido y con el fin de obtener una mayor rentabilidad diagnóstica de las RNA y conseguir optimizar los recursos, sería fundamental aunar los resultados de distintas experiencias tanto nacionales como extranjeras. Es decir consideramos que sería de gran utilidad poder disponer de una única base de datos de TRI que agrupase los resultados de todos los centros, considerando al mismo tiempo las características de cada centro, pues no debe olvidarse que el denominado efecto del centro es también un factor importante en el resultado del TR[52, 53, 77]. Por tanto, el modelo creado debería incluir además **el centro trasplantador** como una de sus variables de entrada.

Existen ya ejemplos de la unión de esfuerzos con el fin de mejorar los resultados tanto en España con el REPIR (Registro Español Pediátrico de

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

Insuficiencia Renal Terminal)[14], como a nivel internacional, con el NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)[12] que agrupa las experiencias de EEUU y Canadá en trasplante renal pediátrico y el grupo UNOS (United Network for Organ Sharing)[227], entre otros. Aprovechando la experiencia de estas organizaciones y la potencia de sus bases de datos comunes, sería factible la aplicación de las RNA previa a la indicación de cada trasplante e incluso antes de ofertar un órgano. Además, la creación de una herramienta de software disponible en Internet, pero con acceso restringido para cada centro trasplantador, abriría las puertas a esta posibilidad de futuro y conseguiría incrementar la experiencia en la aplicación de las RNA al TRI.

Además, la posibilidad de conseguir la reunión de las bases de datos incrementando con ello la robustez y la eficiencia de las RNA aplicadas al TRI podría aprovecharse no sólo para determinar el resultado del trasplante, sino para evaluar otros aspectos también relacionados con la actividad trasplantadora. Como comentábamos previamente, algunos centros ya han aplicado las RNA a otros aspectos relacionados con la toma de decisiones en el TR. En concreto, las RNA han demostrado ser eficaces en la predicción de los niveles plasmáticos y las dosis necesarias de ciclosporina post-trasplante[204], el diagnóstico del rechazo agudo precoz mediante biopsia renal[48], para predecir la progresión del rechazo crónico[202], en la interpretación del renograma isotópico realizado en injertos renales[203], en la evaluación de las complicaciones del TR[200], para predecir la infección por CMV[49] o la ya comentada predicción de la función renal precoz[201]. Además de estos aspectos, podrían emplearse también para decidir el tipo de inmunosupresión más adecuada, para evaluar las necesidades de fluidos, la profilaxis antibiótica más adecuada, o el mejor tratamiento antihipertensivo, entre otros aspectos. La mejora de cada uno de estos aspectos redundaría evidentemente en el incremento de la eficacia global del TRI.

Sin embargo, al aumentar el número de casos en la base de datos, las redes podrían correr el riesgo de reproducir los casos y perder su capacidad de generalizar. Esta posibilidad, ha quedado anulada en nuestro modelo por la

monitorización de la función de error durante el periodo de actualización de los pesos, con lo cual éste fue detenido cuando la función de error alcanzó su valor mínimo. Consideramos que este proceso ha demostrado ser de utilidad para lograr maximizar la capacidad de generalización de nuestra red y poder así continuar empleándola en casos sucesivos.

Es interesante realizar un análisis cuidadoso de la distinta implicación de las variables en la evolución del trasplante, en cada uno de los momentos evolutivos, con forme a los datos de **sensibilidad** aportados por el modelo neuronal. El primer aspecto que hay que considerar es que esta importancia viene dada en relación al resto de variables utilizadas y por tanto, no tiene por que corresponderse de forma absoluta con la realidad, pues posiblemente si utilizásemos otras variables el modelo variaría y por tanto también lo haría la distinta implicación de los factores. No obstante, la información facilitada por las redes en cuanto a implicación de las variables es de utilidad.

En primer lugar destaca la gran importancia de la variable **“tipo de donante”**, cuyo efecto además se prolonga y mantiene tanto a corto, como medio y largo plazo (Figura 85, Tabla 62). Esta variable resalta en todo momento sobre el resto de variables incluidas en el estudio, de tal manera que podemos aseverar que según las RN se trata de la variable más importante en la evolución del TRI. No obstante, esta importancia no es una novedad por que era ya conocida tanto por nuestra experiencia como por la de otros centros[2, 3, 12, 16, 38], hecho que como ya se comentó, parece estar relacionado con la menor incidencia de episodios de rechazo agudo en el trasplante realizado con órgano procedente de donante vivo[12]. En este sentido, podemos aseverar que la predicción, por parte de las RN, en cuanto a la identificación de la variable más importante, se ajusta a la realidad y ello supone otro motivo más para proponer el uso de las redes y a su vez otra razón más para apoyar la realización de injertos de donante vivo.

Los aspectos inmunitarios, identificados como **“título de anticuerpos citotóxicos”**, representan también una variable a la que las redes atribuyen mucha

sensibilidad en la predicción de la evolución del trasplante. Su efecto, según las redes, es sobre todo manifiesto durante los doce primeros meses, pues a partir de este momento su comportamiento es más irregular, aunque no deja de estar entre los más importantes, incluso a los 120 meses de evolución. Este fenómeno podría entenderse si tenemos presente que nuestros receptores son siempre hiper-reactivos debido al estado inmunitario del niño, además nuestra serie incluye muchos re-trasplantes, y algunos de nuestros pacientes están hipertransfundidos, y todos estos factores representan un estímulo importantísimo para el estado inmunitario del receptor.

Con respecto a la importancia del “**diagnóstico**” sobre el éxito del injerto, las redes también le atribuyen una importancia notable a esta variable. En general, se observa como las diferencias entre los tres tipos de diagnóstico no son muy marcadas y su comportamiento en cuanto a *sensibilidad* es regular y parejo, de tal manera que si consideramos las tres categorías diagnósticas como una única observamos que el efecto del diagnóstico está presente y se mantiene durante todo el tiempo de evolución.

Pero las redes afinan aún más en su capacidad clasificatoria y gracias al agrupamiento en las tres categorías, son capaces de discernir la distinta influencia de cada uno de estos grupos. Así, el denominado “**diagnóstico 2**”, que corresponde a las metabolopatías, es la variable que en general y según este modelo posee una mayor trascendencia, seguido a continuación de las glomerulopatías y posteriormente por el resto de patologías. Este orden, que en determinados momentos se ve alterado, no parece tener una explicación médica fácil, pues más bien el orden teórico *a priori* debiera ser en primer lugar las glomerulopatías, seguidas por las metabolopatías y por último, por el resto de entidades nosológicas. Sin embargo, posiblemente su explicación se encuentre más en el concepto físico de ***sensibilidad***, entendida como la proporción en la que varía el resultado del trasplante en relación a las variaciones sufridas por la propia variable:

$$S_X^Q = \frac{X}{Q} \frac{\partial Q}{\partial X}$$

Por ello, entendemos y tiene sentido médicamente hablando dado que así ha ocurrido con nuestros pacientes, que lo que nos indican las RNA con respecto al diagnóstico 2 es que el TRI se ve muy afectado por el hecho de que el receptor sufra una metabolopatía (diagnósticos 52-59 de la EDTA[191]) como causa de su IRT. Por tanto, con respecto a la influencia del diagnóstico, lo que si podemos aseverar es que representa un verdadero factor de riesgo en la evolución del TRI.

Analizando la evolución de las variables (Tabla 62) se observa también la importancia que el **“número de injerto”** ejerce en la evolución del órgano. Las características inherentes al trasplante infantil hacen que cerca de un treinta por cien de nuestros trasplantes sean en realidad segundos, terceros, cuartos e incluso quintos implantes (5.1.1.d.) por lo cual su efecto ha sido bien identificado por las RN. La situación que ocupa esta variable en la tabla, al primer mes de evolución, es discreta (Se = 6.49) pero va incrementándose hasta ocupar finalmente (mes 120) el segundo lugar entre todas las variables del estudio (Se = 17.51). Este hecho es importante dado que corrobora la experiencia clínica que demuestra que los retrasplantes ven limitada su supervivencia debido a que las características (inmunitarias y fisiopatológicas) del receptor son diferentes a las del receptor indemne[2].

Schurman y cols.[2] encuentran una supervivencia muy significativamente superior ($P < 0.00001$) para los primeros injertos (17.8 años), frente a la de los retrasplantes (5.0 años) para aquellos órganos que superan el primer año de vida, pero las diferencias en supervivencia del órgano al año post-trasplante, entre los primeros y sucesivos trasplantes, aunque también existen, no alcanzan en esta serie el nivel de significación estadística ($P < 0.05$). La serie del NAPRTCS[12], que es la que ostenta el mayor número de retrasplantes infantiles(1098), avala igualmente estos datos (Figura 10, Tabla 9), calculándoles un incremento de 1.32 en el riesgo relativo ($P = 0.003$) de fallo del órgano. Por todo ello, consideramos que las RN han acertado plenamente en la detección del efecto de la variable **“número de injerto”**.

Existe a continuación otro factor cuyo efecto llama la atención, según la predicción neuronal, pues no parece ser tan importante como a priori hubiéramos supuesto. Esta variable es la “**compatibilidad**” donante-receptor, que se comporta de manera muy discreta en comparación con el resto de variables antes comentadas. Posiblemente lo que las redes neuronales vengán a indicarnos con respecto a su importancia no sea la insignificancia de su efecto, pues éste es de sobra conocido[12, 65, 66, 68], sino más bien la realización de una política de selección adecuada de los donantes para nuestros receptores en lo referente a la compatibilidad HLA, a la cual se sumaría la eficacia cada vez mayor de los inmunosupresores utilizados. No obstante, el efecto adverso de la variable compatibilidad, o sea de la incompatibilidad, vendría nuevamente mediado por la presencia de episodios de rechazo agudo.

Algo parecido sucede con un grupo de variables cuya influencia es aparentemente muy escasa, si la comparamos con el resto de variables. Estas son la **edad del donante y del receptor**, el **tiempo de isquemia fría**, el **tiempo en diálisis** previo al trasplante y el **número de transfusiones**, todas ellas muy por debajo en influencia al resto de factores (Tabla 9). En general, se trata de variables cuyo efecto no deja de ser cierto, pero debido a que éste se conoce desde hace mucho tiempo, están muy controladas por los criterios de selección del donante. Así ocurre por ejemplo con respecto al tiempo de isquemia fría. Esta variable únicamente ha sido superior a 24 horas en 17 trasplantes, lo que supone tan solo un 6.27% de los casos. Es decir, que en el 93.73% de los trasplantes no se superó el límite de tiempo considerado como de riesgo por Seikaly y otros autores[12][38]. Y es más, nuestro tiempo medio de isquemia fría se sitúa en 14.66 horas y la moda en cero horas, por lo que el efecto de esta variable que ha quedado minimizado.

Nuestra sorpresa, al contar con pacientes muy politransfundidos, es que el efecto del número de episodios de transfusión no ha resultado ser tan importante, como lo ha sido para otros centros[12, 46, 47]. Este fenómeno podría tener dos explicaciones: la primera de ellas sería tomar al pie de la letra el resultado aportado por las RNA y pensar que realmente se trata de un factor menos relevante de lo que

se pensaba, hecho que ni teóricamente puede contemplarse, pues es lógica la reacción inmunitaria frente a tan potente estímulo antigénico, ni en la práctica puede sustentarse dado que es un hecho comprobado prácticamente por todos los centros. Por tanto, la segunda explicación sería que únicamente el antecedente de haber sido transfundido en muchas ocasiones representaría una verdadera noxa para el trasplante. Algunos autores consideran como de riesgo una cifra superior a 5 transfusiones[12, 60]. Si analizamos nuestra casuística, comprobamos que únicamente el 36.9% de nuestros trasplantes se ha realizado en pacientes que habían recibido más de cinco transfusiones (Figura 33), pero constatamos además, que el grueso de nuestra experiencia se fundamenta en injertos realizados en pacientes que habían recibido de una a cinco transfusiones, lo cual según los mismos autores e incluso otros más recientes[61] podría suponer un factor protector, calculándole éstos una reducción de aproximadamente el 50% en el número de episodios de rechazo agudo.

No obstante, pensamos que a este efecto habría que añadirle el bloqueo de la respuesta inmunológica por parte los potentes inmunosupresores y su consiguiente reducción del número de rechazos[89], que en realidad son el mecanismo a través del cual las transfusiones afectan al órgano[12, 60]. Por tanto, todos estos motivos habrían contribuido a minimizar el efecto que según las RN ha tenido el número de transfusiones en la evolución de nuestros trasplantes.

Por todo ello, consideramos que las RNA poseen una alta capacidad para identificar la importancia de los factores de riesgo en la evolución del trasplante renal infantil y en general la *sensibilidad* atribuida a estos factores es coherente con la experiencia clínica y con el conocimiento médico.

Como se viene comentando, diversos factores actúan por mediación o induciendo la aparición de episodios de rechazo agudo, por lo tanto, se trata de una razón más, de peso, para proponer el diseño del modelo neuronal post-trasplante que incluya los episodios de rechazo agudo. Así la nueva red construida sustituiría

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

las variables que han resultado ser poco sensibles, por estar muy controladas, por otras variables más importantes post-trasplante.

Por último, dado que los resultados de las RNA son altamente satisfactorios hemos considerado oportuna la realización de la aplicación informática para facilitar el empleo de las RNA en el trasplante infantil. Esta aplicación logra combinar el uso de las RNA con la posibilidad de disponer de una herramienta de ayuda a la decisión en la indicación del trasplante y vence todos los inconvenientes comentados sobre la aplicación y manejo de las redes y con ello se posibilita su empleo por parte del personal no experto. A partir de aquí confiamos en que las redes irán dando sus frutos en la mejora de los resultados del trasplante renal infantil.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Las redes neuronales aplicadas al problema del trasplante renal infantil, mediante el empleo de variables pre-trasplante, constituyen una herramienta de predicción de la evolución del trasplante a corto, medio y largo plazo, ofertando sus resultados en términos probabilísticos.
2. La utilización de la regresión logística como método de referencia para la comparación con las redes neuronales, en el trasplante renal infantil, es adecuada por ofrecer conceptualmente sus resultados en términos equivalentes, presentando ambos métodos un valor numérico de probabilidad, lo que hace a ambos modelos comparables.
3. El área bajo las curvas ROC se ha mostrado como un parámetro válido en el que basar la comparación de los dos métodos matemáticos en el trasplante renal infantil.
4. Las redes neuronales constituyen una herramienta potente, en cuanto a capacidad predictiva se refiere, para discriminar el receptor y el donante idóneos a la hora de plantear la indicación del trasplante renal infantil.
5. La capacidad predictiva de las redes neuronales es superior en todo momento a la de la regresión logística y la comparación entre los dos modelos alcanza niveles de significación estadística, independientemente del tiempo de evolución considerado, por lo que las redes se presentan como una notable alternativa a la regresión logística en este terreno.
6. Las variables seleccionadas en el estudio se comportan como válidas para diseñar un modelo neuronal de utilidad en el trasplante renal infantil.
7. La superioridad de resultados en el trasplante renal infantil por parte de las redes neuronales indica la existencia de complejas relaciones no lineales entre las variables empleadas, relaciones que no son representadas por el modelo logístico.
8. Las variables *inicio de la función* renal post-trasplante y la presencia de episodios de *rechazo agudo* pueden incrementar la capacidad predictiva del modelo, aunque se trata de información no disponible en el momento de la indicación del trasplante.
9. Las redes neuronales son capaces de determinar la importancia (*sensibilidad*) de las variables implicadas en la evolución del trasplante y ésta es coherente con el conocimiento y la experiencia medico-científica sobre el problema.
10. La variable más importante en la evolución a corto, medio y largo plazo del trasplante renal infantil, según las redes neuronales, es el tipo de donante.

Hecho que representa un motivo más a favor de la práctica de injertos de donante vivo.

11. El uso de las redes neuronales implementadas como una aplicación amigable con el usuario constituye una ayuda a la decisión de la adecuación del par donante-receptor. En la medida en que aumente la capacidad de aportar información precisa sobre los distintos eventos en la evolución del injerto, antes de su realización, será posible diseñar diferentes estrategias adecuadas a la evolución prevista con el fin de minimizar los riesgos. En este sentido, la intervención permitirá, al menos potencialmente, incrementar la supervivencia del injerto y por tanto, la calidad de vida del receptor infantil y mejorar el aprovechamiento de órganos.
12. La incorporación de sistemas capaces de predecir óptimamente la evolución del trasplante modificará el modo en que los especialistas se aproximan, en un entorno multidisciplinar, a la realización del trasplante, para prevenir, identificar y tratar los problemas relacionados con la evolución del injerto. En este sentido, será posible dedicar más atención a la prevención que a la resolución de complicaciones, tanto de tipo urológico como nefrológico.
13. Dado que las redes neuronales constituyen un instrumento útil en la ayuda a la decisión del trasplante renal infantil, consideramos aconsejable su empleo en otros tipos de trasplantes de órganos.

Proyección Futura.

1. Ajustar un modelo de regresión multivariante fijando los confusores, con el fin de identificar la importancia de las variables según la regresión logística y contrastarla con la aportada por las RN en esta tesis doctoral.
2. Potenciar el uso de las redes neuronales aplicadas al trasplante, así como la implementación de las mismas en programas informáticos de fácil manejo, para el usuario no familiarizado con el concepto matemático de red neuronal.
3. Desarrollar un programa que utilizando las redes neuronales sea capaz de predecir la evolución del injerto mediante el uso exclusivamente de factores pre-trasplante primero, y una vez realizado el trasplante y conforme se vayan conociendo distintos factores post-trasplante proporcione una predicción en cuanto a la posible aparición de complicaciones. Con ello se lograría incrementar la sensibilidad y especificidad del modelo y se optimizaría el aprovechamiento de órganos al minimizar la aparición de complicaciones.
4. Aprovechando la potencia y la ubicuidad de la red Internet, construir una página web que facilite la utilización de este programa por otros centros trasplantadores aplicando sus propias experiencias.

7. CONCLUSIONES

5. Proponer la utilización de este programa a nivel de los centros superiores de coordinación de trasplantes para identificar los receptores más idóneos para un órgano determinado
6. Potenciar la aplicación de las RN a otros ámbitos de la medicina y del trasplante de órganos.

ANEXOS

ANEXO I

8.I. ANEXO I. Abreviaturas.

<u>Abreviatura</u>	<u>Significado</u>
ABC	Área Bajo la Curva
ERA-EDTA	European Renal Association-European Dyalysis and Transplant Association
Ac.	Anticuerpo
Ac-CD25	Anticuerpos monoclonales anti-CD25
AZA	Azatioprina
cols.	Colaboradores
CsA	Ciclosporina A
EEUU	Estados Unidos
ej.	Por ejemplo
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
FR	Función Renal
Gmn	Glomerulonefritis
GPDS	Grupo de Procesado Digital de Señales
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
IC	Intervalo de Confianza
IF	Isquemia Fría
IRT	Insuficiencia Renal Terminal
MMF	Mofetil Micofenolato
n	Tamaño muestral
NAPRTCS	Estudio Cooperativo de Trasplante Renal Pediátrico de Norte-América
nd	No determinado
OKT3	Anticuerpos monoclonales anti-CD3 ATG/TMG Globulinas antitimocíticas
OR	Odds ratio
P	Nivel de significación estadística
PD	Prueba Diagnóstica
PRD	prednisona
prof.	Profilaxis
RF	Riñón Funcionante
RL	Regresión Logística
RN	Red Neuronal
RNA	Red Neuronal Artificial
RNF	Riñón No Funcionante
ROC	Receiver Operation Curve
RR	Riesgo Relativo
RVN	Razón de verosimilitud para test negativo
RVP	Razón de verosimilitud para test positivo
Se	Sensibilidad
Sp	Especificidad
TR	Trasplante Renal

TRI
UCLA
VN
VP
VPN
VPP
?²

Trasplante Renal Infantil
Universidad de California, Los Ángeles
Verdadero Negativo
Verdadero Positivo
Valor Predictivo Negativo
Valor Predictivo Positivo
Estadístico Chi cuadrado

ANEXO II

8.2. ANEXO II. Protocolo de Trasplante Renal Pediátrico. Hospital Infantil La Fe.

Servicios de NEFROLOGÍA y UROLOGÍA INFANTIL.
HOSPITAL INFANTIL LA FE.
VALENCIA.

PROTOSCOLOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS

TRANSPLANTE RENAL



Este **Protocolo de Trasplante Renal**, invalida todos los protocolos previos, existentes hasta JUNIO 2003.

INDICE

- 1. ORGANIZACION TRANSPLANTE RENAL PEDIATRICO.**
ZONA IV - PLAN NACIONAL NEFROLOGIA PEDIATRICA
Area geográfica de competencia
Pacientes
Laboratorio de Histocompatibilidad
Centro de Transplante
Oficina Coordinación Transplante

NORMAS GENERALES PROGRAMA TRANSPLANTE RENAL
- 2. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE DONANTE VIVO.**
Estudio inmunológico familiar
Evaluación e informe psico-social
Exploraciones clínicas y analíticas
Estudio por Medicina Interna
Visto bueno de Comisión de ética
Comparecencia judicial
Indicación fecha transplante
- 3. PREPARACION PREOPERATORIA DEL DONANTE.**
DONANTE VIVO
Exploraciones analíticas
Consideraciones médico-quirúrgicas pretransplante
Cuidados operatorios

DONANTE CADAVER
- 4. PREPARACION PREOPERATORIA DEL RECEPTOR.**
Evaluación enfermedades infecciosas e inmunización
Exploraciones analíticas y radiológicas
Consideraciones médico-quirúrgicas pretrasplante
Cuidados preoperatorios
Profilaxis antibiótica
- 5. CIRUGÍA DEL TRASPLANTE RENAL.**
Cirugía de Banco
Cirugía del Trasplante Renal.
- 6. CONTROL PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR.**
INDICACIONES DE HEPARINIZACION
Dosificación
Monitorización
MEDIDAS INTRAOPERATORIAS
Previamente al desclampaje del injerto
En el desclampaje vascular
Postdesclampaje vascular
POSTOPERATORIO INMEDIATO
Control hemodinámico
Control diuresis
Controles físicos
- 7. NORMAS TERAPEUTICAS POSTTRANSPLANTE INMEDIATO.**
PROFILAXIS INFECCIONES Y PROTOCOLO SEGUIMIENTO TERAPEUTICA ANTIINFECCIOSA
Tratamiento trimetoprim-sulfametoxazol
Tratamiento antibiótico
HIPERKALEMIA
HIPERTENSION
TRATAMIENTO CRISIS HIPERTENSIVA
INSUFICIENCIA CARDIACA
- 8. INMUNOSUPRESION.**

PROTOSCOLOS INMUNOSUPRESION

Prednisona
Micofenolato mofetil
Ac. Monoclonales
Ac. Policlonales
Ciclosporina A
Tacrolimus
Rapamune

9. CONTROL Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO.

Tratamiento inmunosupresor
- Metilprednisolona
- Terapéutica de Rescate

Profilaxis antiinfecciosa
Criterios de biopsia
Control analítico, bacteriológico y radiológico

10. TRATAMIENTO DE ANEMIA.

Transfusión de sangre
Tratamiento con eritropoyetina
Tratamiento con hierro

11. TRATAMIENTO DE NEUTROPENIA.

12. CONTROL EVOLUTIVO TRANSPLANTE RENAL.

Controles clínicos
Controles analíticos
Estudios funcionales

13. TERAPEUTICAS COADYUVANTES.

con características especiales en el trasplantado

Profilaxis infección urinaria
Hipotensores de base
Dislipemia
Hiperuricemia
Terapéutica anticonvulsiva

**ORGANIZACION TRASPLANTE RENAL PEDIATRICO
ZONA IV**

AREA GEOGRAFICA DE COMPETENCIA:

Alicante, Castellón, Valencia, Murcia y Albacete
Plan Nacional de Nefrología Pediátrica
Anales Españoles de Pediatría, 20:721-740, 1984

PACIENTES:

Niños menores de 18 años, en Insuficiencia Renal Terminal

LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD:

CENTRO DE TRASFUSIONES
GENERALITAT VALENCIANA
Av. del Cid
Tf. (96) 3868105 / 8100
VALENCIA

CENTRO DE TRASPLANTE:

HOSPITAL INFANTIL LA FE
Av. Campanar, 21
46009 VALENCIA
Tf : 96 1973077
Tf : 96 3862700 ext 50599 / 50598 /50196
FAX : 96 1973000
e-mail : simon_jos@gva.es

OFICINA COORDINACION TRASPLANTE:

HOSPITAL LA FE
Av. Campanar, 21
Tf. 96 3868705
46009 VALENCIA

NORMAS GENERALES PROGRAMA DE TRASPLANTE RENAL

1. Remitir el paciente al H. Infantil LA FE, para:

- apertura de Historia Clínica
- estudio inmunológico
- evaluación nefrológica (SERVICIO DE NEFROLOGIA)
- evaluación urológica (SERVICIO DE UROLOGIA)

Para ser incluido en Programa de Transplante, es **imprescindible** el informe clínico completo y conformidad del Centro de origen.

2. En caso de DONANTE VIVO

* **Las exploraciones en el DONANTE** (exploraciones e informe de Medicina Interna, Urografía / Ecografía, TAC Helicoidal, Arteriografía / DIVA) pueden ser realizadas en el Centro de Origen, aportando los correspondientes resultados. De no ser así, se programarán en el Centro de Transplante.

* **Informe psico-social**, a realizar por el Servicio de Asistencia Social, sobre actitud y libertad de decisión del donante.

Tal informe debe adjuntarse a la historia clínica, en caso de ser positivo.

* **La Certificación definitiva de DONANTE APTO**, la dará el SERVICIO MEDICINA INTERNA de Hospital La Fe (Dr. J.LACRUZ), que realizará la comparencia judicial preceptiva, junto con el UROLOGO INFANTIL que deba realizar la nefrectomía.

El trámite legal de comparencia judicial está a cargo de la oficina de COORDINACION DE TRASPLANTE del Hospital LA FE, previa autorización por la Comisión Ética del H. La Fe.

• **La investigación de Anticuerpos Citotóxicos**, se realizará en el LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD de Valencia.

Para el escrutinio de anticuerpos citotóxicos se remitirán cada 2 meses :

- . Dos tubos con una alícuota de suero, mínima de 0.2 ml en cada uno de ellos.
- . Previo al fraccionamiento, añadir al suero 1 gota de sol. de azida de sodio al 1/20
- . Rotularlos con nombre, fecha extracción y fecha última transfusión.
- . Congelarlos a temperatura inferior a -20°C y enviar en nieve carbónica.

3. En caso de DONANTE CADAVER

* **Hasta el momento del Transplante**, el paciente seguirá el tratamiento sustitutivo y control médico adecuados, en el Centro de Origen

* **La investigación secuencial de Ac. Citotóxicos** se realizará en el Laboratorio de Histocompatibilidad de Valencia, cada dos meses si no es transfundido o cada día 15 post-transfusión.

**PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL
DONANTE VIVO**

Ante un posible DONANTE VIVO, seguir secuencialmente el siguiente estudio del Donante

1. ESTUDIO INMUNOLOGICO FAMILIAR (ABO, Rh, HLA A-B y DR)

Sistemáticamente a ambos padres de niños con insuficiencia renal terminal, en los que se programe un Transplante de donante vivo.

Del resultado de este estudio, se debe dar información individual y confidencial sólo al interesado, cuando este la solicite.

2. EVALUACION E INFORME PSICOLOGICO-SOCIAL

A realizar por el Servicio de Asistencia Social.

3. EXPLORACIONES CLINICAS Y ANALITICAS

* Abrir HC y Filiación, antecedentes, tensión arterial

* Orina : Labstix, Sedimento
Urocultivo
Microalbuminuria

* Sangre :	Hemograma, VSG,	Ac.úrico
	Calcio, Fósforo, F.Alcal.	Glucemia
	Lipidograma	Serología Lúes
	Transaminasas	Serología virus: CMV, EB, VIH, VHB, VHC.
	Complemento sérico (C ₃ y C ₄)	
	Estudio Coagulación	

* Función renal: Aclaramiento de creatinina

* Estudio Radiológico: Tórax
Ecografía abdominal
TAC helicoidal

* Electrocardiograma

4. ESTUDIO POR MEDICINA INTERNA

Con las anteriores exploraciones practicadas (excepto TAC helicoidal), el posible donante será remitido al SERVICIO MEDICINA INTERNA para exploración y evaluación definitiva.

En caso de ser considerado APTO COMO DONANTE, se practicará TAC helicoidal para **INFORME DEFINITIVO** por el SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (Dr. J. LACRUZ), valorando el conjunto de informes y exploraciones clínicas, analíticas, psicológicas y radiológicas, y consulta a la comisión ética.

5. La preceptiva COMPARECENCIA JUDICIAL será tramitada por el COORDINADOR DE TRANSPLANTE / SERVICIO DE ASISTENCIA SOCIAL.

Según la legislación vigente, ante el Juez deberán comparecer:

- . el DONANTE
- . el MÉDICO INTERNISTA que informa
- . el URÓLOGO que realizará el explante.

6. A partir de dicho momento puede fijarse la FECHA DE TRANSPLANTE.

Confirmar el cross-match como máximo en los 15 días previos al trasplante

(A efectos de logística en la organización y de la mejor atención del paciente trasplantado y del donante, es conveniente que los trasplantes de vivo sean programados en lunes.)

PREPARACION PREOPERATORIA DONANTE

DONANTE VIVO

1. EXPLORACIONES ANALITICAS, en días previos

- Hemograma
- P. Coagulación
- Ionograma
- Serología virus (CMV, Epstein-Barr)
- Urocultivo
- Confirmar cross-match

2. CONSIDERACIONES MEDICO-QUIRURGICAS PRETRANSPLANTE

- * Elección de riñón a nefrectomizar
(VALORANDO VASCULARIZACIÓN Y UBICACIÓN CONVENIENTE EN RECEPTOR)

3. CUIDADOS OPERATORIOS

- * Ingreso en Hospital (Maternidad), 24 h. antes de la intervención
(Responsable Médico del Donante Vivo: SERVICIO UROLOGIA)
- * Preparación higiénica para quirófano (especial TR)
- * Valoración por SERVICIO ANESTESIA
- * Cruzar sangre para intervención quirúrgica (concentrado hematíes)

DONANTE CADAVER

Análítica y exploraciones **preceptiva** a valorar en todo donante de riñón cadáver, previamente al explante :

- BUN
- Creatinina
- Urocultivo
- Proteinuria
- Tensión Arterial
- Ecografía Abdominal
- Serología : VHB, VHC, VIH, CMV, EB, VDRL

Elección donante: edad < 50 años y > 5 años. En 2º-3º.. transplante descartar si comparte algún HLA con el injerto previo.

PREPARACION RECEPTOR

EVALUACIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INMUNIZACIÓN EN
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA Y TRANSPLANTE RENAL

Cribado serológico pretransplante :

VIH
 HEPATITIS : VHC, VHB (Ag de superficie), VHA
 HERPES : VHS, VH 6 y 7, CMV, VEB, VARICELA-ZOSTER
 SARAMPIÓN
 RUBEOLA
 PAROTIDITIS
 PARVOVIRUS B19
 TOXOPLASMA

Calendario vacunal Sociedad Española de Pediatría 2003:

0m	2m	4m	6m	12-15m	18m	4-6a	11-12a	14a
VHB	VHB DTPa	DTPa	VHB DTPa	SRP Var		SRP DTPa VPI	Var	Td
	VPI MenC Hib Pn7v	VPI MenC Hib Pn7v	VPI MenC Hib Pn7v			Hib Pn7v		

VHB: virus hepatitis B
 VPI: polio parenteral
 MenC: meningococo
 SRP: sarampión,rubeola,parotiditis
 Td: tétanos,difteria adulto.

DTPa: difteria,tétanos,tosferina (acelular),
 VPO: polio oral
 Hib: haemophilus influenzae
 Var : varicela

NORMAS GENERALES.-

- * A partir de los 14 años revacunar cada 10 años de Td
- * Vacunar antes del transplante siempre que sea posible, sobretodo si son vacunas de virus vivos (TRIPLE VIRICA, VARICELA, VPO).
- * Si se ha interrumpido el calendario vacunal por el transplante hay que retomarlo donde quedó (esperar 6 meses), excepto las vacunas de virus vivos.
- * Después de vacunas de virus vivos hay que esperar 4 semanas para el transplante
- * No administrar VPO en los conviventes de un paciente transplantado, si se hace hay que separar al niño 4 semanas.

* Las vacunas de virus vivos se pueden administrar simultáneamente o separadas 4 semanas, en el resto es indistinto.

* Los niños con insuficiencia renal crónica y transplantados pueden tener una menor velocidad de seroconversión, un pico menor de Ac y una pérdida más rápida de Ac, por lo que pueden precisar más dosis de recuerdo.

NORMAS ESPECÍFICAS.-

VHB : En el caso de que no exista respuesta a la vacunación estándar se debería administrar 2ª pauta completa y aumentar la concentración al doble.
Existe pauta de vacunación rápida: 0-1-2 y 6-12 meses.

GRIPE : vacunación anual en otoño. Se puede vacunar a partir de los 6 meses de edad. En los menores de 3 años administrar solo media dosis. Entre 3 y 8 años, si es la primera vez que se vacunan o no han pasado la enfermedad, se debe administrar dos dosis separadas 4-6 semanas, en el resto 1 dosis.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE : Si no se ha vacunado y la edad es entre 5 y 15 años hay que administrar una sola dosis.

NEUMOCOCO : Vacuna HEPTAVALENTE (Prevenar).

Edad 1ª dosis	Series primarias	Dosis adicionales
2-6m	3 dosis separadas 2m	1 dosis 12-15m
7-11m	2 dosis separadas 2m	1 dosis 12-15m
> 12m	2 dosis separadas 2m	

VHA : No hay consenso. Se administran 2 dosis separadas 6 -12 meses.

VARICELA : En menores de 13 años 1 dosis que preferentemente debe ser con la vacuna triple vírica o separada 4 semanas. Confirmar seroconversión en 4-6 semanas si no hay Ac revacunar.
En mayores de 13 años 2 dosis con un intervalo de 4-8 semanas.

TRIPLE VIRICA : Si no hay seroconversión a las 4-6 semanas de la 2ª dosis se puede administrar un 3ª dosis.

TBC : Realizar Mantoux a todos los niños. Si el diámetro de la induración es < 5mm a las 48-72 horas, repetir en 7-10 días. Si continúa siendo < 5mm se considera negativo.

MENINGOCOCO C : En lactantes entre 7-11 meses no vacunados administrar 2 dosis separadas 1 mes, si son mayores de 12 meses sólo 1 dosis.

PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN A ENFERMEDADES VIRICAS .-

- **Sarampión** : En los primeros 6 días postcontacto: INMUNOGLOBULINA POLIVALENTE -> 0.5 ml/kg (máximo 15 ml). Independientemente del estado vacunal. No es útil en RUBEOLA Y PAROTIDITIS.
- **Varicela** : En los primeros 4 días postexposición. Independientemente del estado vacunal. Se utilizará INMUNOGLOBULINA HIPERINMUNE.
VARITEC: 1ml/kg, diluir con SF a partes iguales, velocidad de infusión 2 ml/m.

FLEBOGAMMA 5%: 1 ml de Varitec = 5 ml Flebogamma. Administrar a Tª ambiente, velocidad de infusión 0.01-0.02 ml/kg/m los primeros 30 minutos, si no hay efectos secundarios aumentar a 0.04 ml/kg/m.

- **Hepatitis A** : Los primeros 14 días tras el contacto, en los no vacunados, se administrará VACUNA + INMUNOGLOBULINA POLIVALENTE .

PREPARACION PREOPERATORIA RECEPTOR

1. EXPLORACIONES ANALITICAS Y RADIOLOGICAS

DENTRO DE LOS DOS MESES PREVIOS AL TRANSPLANTE

- Glucemia
- Proteínas totales
- Ac. Urico
- Transaminasas (SGOT, SGPT)
- Serología: CMV, EB, VARICELA, VHB
- Lipidograma
- BUN, Creatinina
- Calcio, Fósforo, Fosfatasas alcalinas
- PTH (6 meses)
- Rx mano - Edad Osea (en los 6 meses previos hasta final del crecimiento)
- Rx Tórax
- ECG (6 meses)

PREVIO AL TRANSPLANTE

- Hemograma
- P. Coagulación
- Ionograma
- Creatinina
- En pacientes en DPA: células y cultivo de líquido peritoneal
- Serología: CMV, EB, VARICELA, VHB, VHC, VIH
- Seroteca
- Frotis: faríngeo, nasal, ótico
- Urocultivo, coprocultivo
- Cruzar sangre para intervención quirúrgica (concentrado de hematíes)

DIA DEL TRANSPLANTE

El día del transplante deberán adjuntarse al paciente para su visualización en quirófano:
Ecografía/Urografía y Cistografía miccional (en *uropatías*) practicadas en los meses previos.

2. CONSIDERACIONES MEDICO-QUIRURGICAS PRETRANSPLANTE

- * **Estado del receptor** (anéfrico, monoreno, binéfrico)
- * **Estado de la vía urinaria común** del receptor: necesidad o portador de cistoplastia de ampliación, de derivación urinaria continente tipo Mitrofanoff, de mecanismo de continencia, o de derivación urinaria incontinente.
- * **Valoración nefrectomía** (uni o bilateral) por criterios médicos o quirúrgicos.
- * Decisión quirúrgica sobre **ubicación del injerto**
- * Decisión o confirmación **pauta inmunosupresora**

Todas estas consideraciones deben ser actualizadas permanentemente en todo paciente en Lista de Transplante.

La mencionadas consideraciones se habrán valorado conjuntamente por los distintos componentes del **-equipo de trasplante-**, debiendo quedar reflejadas en la Historia Clínica y confirmadas en el pretrasplante inmediato.

2. CUIDADOS PREOPERATORIOS

- * Valorar la **necesidad de hemodiálisis** dentro de las 24 horas pretrasplante (Diálisis suave sin excesivas pérdidas)
Dejar INTERVALO MINIMO de 3 horas entre final de diálisis e intervención quirúrgica
- * Ingreso en Sala de Trasplante (24 h. antes de la intervención, en caso de trasplante de donante vivo)
(Responsable Médico del Receptor: SERVICIO NEFROLOGIA)
- * Valoración por SERVICIO ANESTESIA
- * Durante el ayuno prequirúrgico mantener una buena hidratación (personalizada) por vía endovenosa

4. PROFILAXIS ANTIBIOTICA

Aunque clásicamente se etiqueta como una cirugía "limpia", consideramos que al practicar la apertura vesical con el fin de realizar la ureteroneocistostomía y considerando que colocamos con anterioridad o posterioridad una sonda uretral que arrastra gérmenes saprofitos de la uretra al interior de la vejiga, la clasificamos como cirugía limpia-contaminada. Por tanto, administramos profilaxis antibiótica que varía conforme a las características del receptor.

Sistemáticamente se aplicará 1 hora pretrasplante a TODOS los niños, independientemente de la procedencia del injerto y edad.

Según el **grado de riesgo estimado**, se aplicará alguno de los siguientes tipos de profilaxis antibiótica

Riesgo 1 Sin uropatía y con escasa probabilidad de infecciones

CEFOTAXIMA 1 gr en bolus/infusión iv
(en niños de peso inferior a 15 Kg., mitad dosis)

Riesgo 2 Con uropatía y gran probabilidad de infecciones, en especial por pseudomona

CEFTAZIDIMA 1 gr en bolus/infusión iv
(en niños de peso inferior a 15 Kg., mitad dosis)

Riesgo 3 Elevado riesgo de infecciones por anaerobios, presunción de cirugía complicada, o retrasplantes

MEROPENEM 1 gr en bolus/infusión iv
(en niños de peso inferior a 15 Kg., mitad dosis)

5. MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA PAUTADA (VER APARTADO 8)

CIRUGÍA DEL TRASPLANTE RENAL.

1. Cirugía de Banco.

Como paso previo a la inducción de la anestesia, se realizará la cirugía de banco, con el fin de:

- exámen e identificación macroscópica meticulosa del parénquima renal, sus vasos y la vía urinaria.
- preparación del órgano para adecuarlo al receptor, principalmente preparación de la arteria y vena renal, sus variantes, sus lesiones y adecuación de las bocas anastomóticas. Se emplearán ligaduras de 4/0 no reabsorbibles y suturas vasculares de 6/0 nylon monofilamento.

2. Cirugía del Trasplante Renal.

1. Colocación del paciente sobre la mesa quirúrgica, en decúbito supino, con flanco homolateral al injerto ligeramente sobreelevado.
2. Pincelado del campo quirúrgico con solución de Povidona yodada, asepsia estricta.
3. Cateterismo uretral estéril con sonda de Foley.
4. Incisión de Gibson, que se extiende desde la cresta ilíaca pararrectal hasta la sínfisis del pubis. El lugar de implantación de primera elección es la fosa ilíaca derecha, extraperitonealmente.
5. Hemostasia meticulosa.
6. Disección por planos, rechazando el retroperitoneo hasta alcanzar los vasos ilíacos. Disección de los mismos.
7. Ligadura meticulosa de los linfáticos adyacentes a los vasos ilíacos para prevenir el desarrollo de linfocele post-TR.
8. Clampaje de vasos ilíacos.
9. Anastomosis arterial y venosa de los vasos renales a los vasos ilíacos externos, terminolateralmente, con suturas monofilamento de polipropileno de calibre 6/0. La anastomosis venosa es la primera que se realiza, ya que es la de disposición más profunda. La implantación distal en los vasos ilíacos externos permite la reutilización de la fosa ilíaca para un trasplante futuro, practicando entonces generalmente las anastomosis a los ilíacos primitivos.
10. Declampaje de vasos ilíacos.
11. Ureteroneocistostomía: mediante técnicas trans- o intravesicales (técnicas de Paquín o de Politano) y en ocasiones mediante técnicas extravesicales (Gregoir). La colocación de un catéter ureteral tipo "doble J" con el fin de reducir la incidencia de complicaciones, es una practica recomendada. En caso de su colocación este debe dejarse unido mediante sutura de seda a la sonda uretral, con el fin de facilitar su extracción sin necesidad de anestesiarse al niño. Ocasionalmente, cuando el injerto tiene un uréter corto o el acceso a la vejiga está dificultado y el receptor conserva su vía ipsilateral nativo, son factibles la anastomosis uretero-ureteral o incluso uretero-piélica.
12. Colocación de tubo siliconado de drenaje en lecho vascular.
13. Cierre por planos.

La implantación distal de los vasos ilíacos externos permite la reutilización de la fosa ilíaca para un trasplante futuro, practicando entonces generalmente las anastomosis a los ilíacos primitivos. do o cuarto trasplante, en caso de tener que reutilizar la fosa ilíaca. Habitualmente, preferimos la implantación de injertos izquierdos en la fosa ilíaca izquierda, ya que la mayor longitud de la vena renal izquierda facilita su implantación.

En lo que se refiere a lugares infrecuentes de implantación, se debe incidir en que los pacientes candidatos a un tercer TR, sin fosa ilíaca reutilizable o aquellos con un sector aorto-ilíaco

dañado, son candidatos a una implantación ortotópica del injerto, preferiblemente izquierda, con nefrectomía izquierda y anastomosis arterial término-lateral con la arteria esplénica y término-terminal con la vena renal izquierda. La realización de una pielopielostomía permite restablecer la continuidad del tracto urinario, quedando dicha anastomosis autorizada mediante un "doble J". Con anterioridad a este tipo de TR, es esencial la evaluación del receptor mediante un estudio angiográfico (arteriografía o últimamente angiorresonancia). En casos muy excepcionales, utilizamos la arteria hepática o la arteria mesentérica superior para revascularizar el injerto.

En ocasiones, al tratarse de receptores infantiles muchas veces afectados de malformaciones urológicas congénitas, nos vemos obligados a realizar el reimplante ureteral sobre vejigas con entero- o ureterocistoplastias, o incluso a derivaciones externas como vesicostomías.

En todos nuestros trasplantes realizamos la expansión de la volemia del receptor, con anterioridad al desclampaje, para prevenir la hipotensión arterial por secuestro de la volemia en el injerto.

CONTROL PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR

Valorar en cada caso:

- * Desproporción entre el tamaño receptor - tamaño injerto
- * Características del injerto
(PROCEDENCIA, EDAD, ISQUEMIA FRIA, ESTADO CLINICO PRE-EXPLANTE ...)
- * Diuresis residual de riñones primitivos y/o injerto previo
- * Grado y control farmacológico de hipertensión arterial
- * Estado cardiológico (INFORME CARDIOLOGICO), Hiperflujo cardiaco (FAV)

1.1 INDICACIONES DE HEPARINIZACION

Se realizará valorando situaciones especiales:

- Donante y/o receptor de peso inferior a 15 kg.
- Duplicidad arterial en el injerto.
- Antecedentes de trombosis en injertos previos.
- Otras causas como, poliglobulia (hcto > 40%), S.Nefrótico

DOSIFICACIÓN

Se utilizará heparina de bajo peso molecular, por vía subcutánea.
Enoxaparina (CLEXANE)

Pretrasplante (2 horas antes del trasplante)

Niños de peso inferior a 50 kg 0.4 mg/kg
Niños peso superior 50 kg 20 mg (una dosis)

Postrasplante (a partir de las 8h., según sangrado,):

Alto riesgo 0.8 mg/kg/24 h (máximo 40 mg/día)
Bajo riesgo 0.4 mg/kg/24 h (máximo 20 mg/día)

MONITORIZACION

La monitorización de anticoagulación se debe realizar por la determinación del factor Xa (ajustar dosis para mantener anti-Xa entre 0.4-0.6 U/ml). Este control no puede realizarse en este Hospital por no estar montada la técnica.

No se monitoriza el efecto anticoagulante; se controlan las plaquetas por posible disminución por acción inmunológica (días 3,5 y 7).

1.2 AAS : 100 mgr/día mínimo 1 mes o más(*dependiendo del riesgo individual de trombosis del injerto*).

Se iniciará en los pacientes que no se han heparinizado, cuando toleren vía oral, y en los otros cuando se suspenda la heparina.

2. MEDIDAS INTRAOPERATORIAS

2.1 PREVIAMENTE AL DESCLAMPAJE DEL INJERTO:

- Expandir volemia (si control PVC, elevarla a 10-15 cm H₂O)



seroalbúmina
suero salino 0.9%
bicarbonato 1/6 molar
concentrado hematíes, mantener Hcto > 25%

2.2 EN EL MOMENTO DEL DESCLAMPAJE VASCULAR

- Embolada de concentrado hematíes y/o fluidos
- Furosemida, 2 mg/kg iv
- Control de tensión arterial y en su caso de PVC, cuantificando el descenso de ambos parámetros en el momento de desclampaje y el tiempo de recuperación.

2.3 POSTDESCLAMPAJE VASCULAR

Observar perfusión del injerto

Si existe un defecto de perfusión (no quirúrgico) o no se inicia diuresis franca del injerto una vez remontada la situación postquirúrgica, iniciar perfusión de **DOPAMINA**, que se proseguirá en el período postoperatorio.

→ **Dosis inicial: 2 - 5 microgr/kg/min**
(aumentar si precisa hasta 10 microgr/kg/min)
ADMINISTRAR EN INFUSION CONTINUA (bomba perfusión)

3. POSTOPERATORIO INMEDIATO

3.1 CONTROL HEMODINAMICO:

El índice más accesible y fiable de **relleno circulatorio** y de **perfusión tisular** adecuados, es la **temperatura periférica**. En un ambiente de temperatura confortable, la temperatura periférica está en función directa del flujo sanguíneo tisular. Bajo condiciones ambientales óptimas, la diferencia entre **temperatura central** (RECTAL) y **temperatura periférica** (DEDO PULGAR DEL PIE), **no debe ser superior a 2º C**. Si existe una diferencia mayor, puede deberse a varias causas que deben corregirse selectivamente.

· TA descendida + PVC descendida	HIPOVOLEMIA Administrar fluidos (sol.electrol/albúmina/sangre)
· TA normal/elevada + PVC normal/elevada	VASOCONSTRICION ARTERIOLAR Administrar drogas vasodilatadoras
· TA descendida + PVC elevada	GASTO CARDIACO REDUCIDO Administrar agentes inotrópicos (Dopamina)

3.2 CONTROL DIURESIS

- * En caso de **no producción de orina** (injerto), mantener en estado de discreta hiperhidratación, regulando adecuadamente la composición (sin potasio) y cantidad de fluidos iv.
- * En caso de **buena diuresis del injerto**, mantener en estado de discreta hiperhidratación, regulando adecuadamente la composición y cantidad de fluidos iv de acuerdo con los parámetros de iones, hematocrito, proteínas totales.
Fluidos a utilizar®
 - salino 0.9% / Ringer lactato
 - bicarbonato 1/6 molar
 - seroalbúmina
 - sangre (*concentrado hematíes*)

- * Mantener la **diuresis del injerto en 1-2 ml/kg/hora**. Si la diuresis es inferior y no existe causa extrarenal que la justifique (HIPOVOLEMIA, VASOCONSTRICION PERIFERICA, INSUFICIENCIA CARDIACA, OBSTRUCCION DE SONDAS, ETC..), administrar dosis aisladas de **furosemida iv 2 mg/kg**.

PREPARACION DOPAMINA

Dopamina (Fides): 1 ampolla → 10 ml → 200 mg

Soluciones:

* Niños de menos de 13 Kg de peso

Dopamina 200 mg → en 250 ml s.glucosado 5%

1 ml = 800 microgramos
1 microgota = 13 microgramos

* Niños de más de 13 Kg de peso

Dopamina 400 mg → en 250 ml s.glucosado 5%

1 ml = 1600 microgramos
1 microgota = 26 microgramos

3.3 CONTROLES FÍSICOS

- * Diuresis horaria del injerto
- * Diuresis horaria del riñón/es primitivos
- * Pérdidas por sonda gastrointestinal
- * Pérdidas por redones
- * Tensión arterial monitorizada
- * Temperatura rectal y periférica
- * Frecuencia cardiaca
- * Auscultación pulmonar
- * Balance total de fluidos
- * Permeabilidad de sondas
- * Funcionalidad de FAV
- * Permeabilidad de redones
- * Estado de hidratación
- * Saturación oxígeno
- * Distensión abdominal
- * Ruidos intestinales
- * Analgesia

NORMAS TERAPEUTICAS POSTRASPLANTE

PROFILAXIS INFECCIONES

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE INFECCIONES VIRICAS.-

Se realizará sistemáticamente en **TODOS** los niños, independientemente del número de trasplante, procedencia del injerto, inmunoprofilaxis previas o titulación de anticuerpos anti-CMV.

CMV

Tratamiento profiláctico :

Valganciclovir (dosis mantenimiento) 3 m : D+/R+
D-/R+

Valganciclovir (14 días dosis inducción) 3 m : **D+/R-**

Tratamiento preventivo : **D-/R-**

En el tratamiento de rechazo agudo hacer tratamiento profiláctico con Valganciclovir oral durante 1 mes si se han utilizado Ac policlonales.

DIAGNÓSTICO :

PCR (leucocitos) :el marcador más precoz, es positivo 11 días antes inicio enfermedad 1ª, persiste + después de que los síntomas hayan desaparecido.
Sensibilidad 95-100%, Especificidad 33%,VPP 54%, VPN 100%.
Debería hacerse cuantitativa, Especificidad 89%,VPN 82%.

Ag pp65 (leucocitos): indica la existencia de replicación viral, es positivo 7 días antes inicio infección.
Puede falso negativo si hay leucopenia.
Sensibilidad 89%, Especificidad 100%.

CONTROLES : se realizarán mediante la detección del Ag pp65 :

1ºm : 2 veces / semana
2-3m : semanal
4-5m : bisemanal
6-12m : mensual

TRATAMIENTO:

Enfermedad : Ganciclovir iv o Valganciclovir dosis inducción, dependiendo del estado clínico del paciente, 14 días mínimo, mientras que el Ag pp65 sea positivo, después mantener Valganciclovir 1 mes .
Disminuir inmunosupresión(MMF)
Si existe leucopenia : tto estimulador leucocitos

La recurrencia de enfermedad después de tratamiento iv es frecuente, sobre todo si es infección 1ª, en ese caso mantener Valganciclovir 3 meses. También puede ser útil mantener 3 meses en caso de enfermedad grave.

Si no existe mejoría de los síntomas o no disminuye el nº copias Ag pp65 pensar en resistencia al Ganciclovir/Valganciclovir.

Infección (Ag pp65 positivo sin síntomas) : **Valganciclovir oral** hasta que Ag pp65 sea negativo, y mantener después 1 mes.

DOSIS GANCICLOVIR:

IV : Ccr : normal : 5mg/kg/12h
50-79 ml/m/1.73 m2 : 2.5 mg/kg/12h
25-49 ml/m/1.73 m2 : 2.5 mg/kg/24h
< 25 ml/m/1.73 m2 : 1.25 mg/kg/24h

VALGANCICLOVIR : Puede sustituir al GANCICLOVIR IV en pacientes con enfermedad por CMV si la clínica lo permite.

DOSIS: Inducción : 520 mgr/m²/dosis cada 12 horas (cuando sustituye al Ganciclovir IV)
Mantenimiento : 520 mg/m²/día

Hay que ajustar dosis según filtrado :

>60 ml/m/1.73m² : dosis normal
40-59 ml/m/1.73m² : 50% dosis
25-39 ml/m/1.73m² : inducción 25% dosis cada 24h
mantenimiento 25% dosis cada 48h
10-24 ml/m/1.73m² : inducción 25% dosis cada 48h
mantenimiento 25% dosis 2 veces / semana

. EFECTOS TOXICOS

- Leucopenia y trombopenia (frecuente)
- Aumento transaminasas
- Aumento urea y Cr
- Acidosis
- Anemia
- Fiebre
- Rash cutáneo

El grado de intensidad de los efectos tóxicos condiciona en cada caso la disminución o supresión del tratamiento con GANCICLOVIR / VALGANCICLOVIR.

. PRECAUCIONES GANCICLOVIR IV

- En ningún caso sobrepasar dosis, frecuencia o velocidad infusión.
- Evitar la extravasación (quemaduras por pH muy alcalino ± 11).
- Control diario de neutrófilos.
INTERRUMPIR LA ADMINISTRACION SI NEUTROFILOS <500/mm³.
Rebajar la dosis ante neutropenias menos intensas.
- El ganciclovir se dializa por peritoneo y por hemodiálisis
ADMINISTRAR LA DOSIS SEGUN FG, POSTDIALISIS.
- Evitar medicación concomitante que incremente la toxicidad del ganciclovir:
(GENTAMICINA, AMFOTERICINA B, TRIMETROPIN, SULFAMIDAS)

VIRUS DE EPSTEIN BARR

DIAGNÓSTICO : PCR :

- a) **Cualitativa** : En todos los pacientes se determinará mensual los 6 primeros meses postransplante y posteriormente cada 2-3 meses hasta el año (solicitar en el volante PCR de herpes).
- b) **Cuantitativa** : Se determinará carga viral cada 15-20 días a los pacientes con PCR cualitativa positiva. Si la carga viral es positiva evaluar disminuir la inmunosupresión.

Si existe sospecha de afectación de cualquier órgano por EB, hacer hibridación in situ (EBER-1) en el tejido sospechoso.

POLIOMAVIRUS BK

ALGORITMO DIAGNÓSTICO :

- Células Decoy en orina : se considera positivo > 5 células. Si es positivo:
- PCR en plasma, Sensibilidad 100%, VPP 85 %. Si es positivo :
- Biopsia renal: histología, inmunohistoquímica, PCR

Si se diagnostica nefropatía por BK: disminuir inmunosupresión(suspender MMF, disminuir corticoides y ciclosporina ó tacrolimus). Si en la biopsia existen signos de rechazo agudo, tratar 1º el rechazo y después disminuir la inmunosupresión

Monitorización respuesta al tratamiento : PCR en plasma
Células Decoy en orina

PARVOVIRUS B 19

DIAGNÓSTICO : Se realiza por PCR en sangre periférica ó médula ósea.
No útil serología porque puede falsos negativos, también puede existir falso positivo después de transfusiones.

TRATAMIENTO : Inmunoglobulinas
Disminuir inmunosupresión

HERPES SIMPLE - VARICELA ZOSTER

PROFILAXIS : Inmunoglobulina : **debe de administrarse dentro de los 4 primeros días del contacto.**

TRATAMIENTO : debe instaurarse precozmente, en primeros 4 días.
ACICLOVIR : IV : 500mg/m²/dosis cada 8 horas
oral : 80 mg/kg/día en 4-5 tomas

PNEUMOCISTIS CARINII

Se valorará profilaxis en situaciones especiales.

TRATAMIENTO: **TRIMETROPRIM+SULFAMETOXAZOL**

En caso de precisar tratamiento con Trimetoprim+Sulfametoxazol, tener en cuenta la interacción con la Ciclosporina A

- **vía iv** (SOLTRIM) 16 mg TMP/5 kg peso
Administrar diluido en s.salino o lactato → 1 ml de Soltrim en 50 ml suero
- **vía oral** (SEPTRIN) 6-8 mg TMP/kg/día en 2 dosis

TRATAMIENTO DE NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS CARINII:

20 mg TMP/kg/día en 2-3 dosis durante dos semanas

TERAPEUTICA ANTIINFECCIOSA

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

INFECCION A GERMEN IDENTIFICADO

tratamiento según antibiograma

INFECCION A GERMEN DESCONOCIDO

SEPSIS EN SITUACION DE INMUNOSUPRESION SEVERA por tratamiento rechazo, depresión medular, etc

MEROPENEM IV

HIPERKALEMIA

Las medidas terapéuticas a aplicar, variarán en función del grado de hiperkalemia, etiología, repercusión cardiológica y respuesta terapéutica.

1. HIPERKALEMIA MODERADA

(Potasio entre 5.5 - 6.9 mEq/l y sin signos cardiológicos o ECG de hiperkalemia)

- **corregir acidemia**, si existe
- **resinas de intercambio iónico** (sodio ó calcio)
iniciar con 1 gr/10 kg de peso (v.oral ó enema)

2. HIPERKALEMIA GRAVE

Cuando se de alguna de las siguientes circunstancias:

- Arritmia
- Signos electrocardiográficos típicos :
(complejos QRS alargados, segmento ST deprimido, onda T elevada)
- Kalemia igual o superior a 7 mEq/l

Se requerirá TRATAMIENTO INMEDIATO con:

- **Gluconato cálcico 10%** 0.5 ml/kg i.v. en 4'
- **Bicarbonato sódico 7.5% (1 M)** 2 mEq/kg i.v.
- **SALBUTAMOL** 4 microgr/kg i.v. en 20'

Estimulante beta-adrenérgico. No administrar conjuntamente con fármacos bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos. Evitar extravasación.

- **SOLUCIÓN DE GLUCOSA 50%** 1 ml/kg i.v.

Elevar glucemia a 200-250 mg%. Después, infusión continua de glucosa 30%
Manteniendo la infusión endovenosa de glucosa hipertónica, se puede administrar una sola dosis de insulina i.v. 0.1 UI/kg (no aconsejable en lactantes y RN) .

Todas estas medidas terapéuticas rebajan el nivel de kaliemia transitoriamente. De persistir las causa etiológicas de la hiperkaliemia, se aplicarán para mantener el paciente hasta la instauración urgente de: DIALISIS DEPURADORA

HIPERTENSION

Independientemente de la pauta hipotensora previa, y sin necesidad de tratamiento hipotensor, utilizar en el periodo postrasplante preferentemente:

ANTAGONISTAS DEL CALCIO : NIFEDIPINO, NICARDIPINO (en forma normal o retard).

Por el efecto beneficioso sobre la hemodinámica del injerto, como vasodilatador general y su acción específica a nivel de mesangio.

Como segunda droga hipotensora de elección, utilizar:

ALFA-BLOQUEANTES o BETA-BLOQUEANTES (precaución ante efecto broncoconstrictor)

NO asociar VERAPAMIL cuando se utilicen beta-bloqueantes

TRATAMIENTO CRISIS HIPERTENSIVA

Tras indicar las medidas terapéuticas a aplicar en relación con la **causa etiológica de la hipertensión** (HIPERVOLEMIA, VASCULORENAL ...), como tratamiento farmacológico de la crisis hipertensiva, se aplicará:

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

NIFEDIPINO

Se administrará por vía sublingual, independientemente del estado consciente o inconsciente del paciente.

Extraer la dosis de la cápsula con jeringa de insulina.

Dosis → < 10 kg de peso 2.5 mg
10 - 20 kg de peso 5 mg
> 20 kg de peso 10 mg

El efecto hipotensor se manifiesta en 5-15', pudiendo repetirse la dosis pasados 30'

NICARDIPINO iv :

Dosis → 1-3 mcgr/kg/minuto
Diluir en suero fisiológico ó glucosado 5%, a una concentración de 100mcgr/ml, la solución es estable 24 h a temperatura ambiente.

BLOQUEADOR ALFA ADRENÉRGICO

URAPIDIL

Dosis inicial → 2 mg/kg/h

Dosis mantenimiento → 0.8 mg/kg/h

VASODILATADOR ARTERIAL

NITROPRUSIATO

Dosis → 0.5 - 6 microgr/kg/min en infusión i.v.

El Nitroprusiato disminuye la resistencia vascular periférica. Su infusión i.v. produce una respuesta inmediata, potente y de corta duración; al cabo de unos pocos minutos (1-10) de haber interrumpido la infusión, la presión sanguínea del paciente retorna a los niveles iniciales.

DOSIFICACION → 0.5 - 6 microgr/kg/minuto

Ajustar la dosis de acuerdo con el efecto hipotensor deseado.
La dosis acumulativa máxima no debe sobrepasar los 2-3 mg/kg.

PREPARACION Y FORMA DE ADMINISTRACION

Disolver el contenido del vial (nitroprusiato liofilizado) con la ampolla adjunta de disolvente. A partir de esta solución madre, preparar la siguiente dilución:

Solución madre de Nitroprusiato	2.5 ml (25 mg)
Suero glucosado 5%	250 ml

Administrar esta dilución siempre con bomba de infusión,
1 microgota → 1.66 microgramos de nitroprusiato

Desde el primer momento se debe mantener la dilución al abrigo de la luz, envolviendo el frasco y el sistema de gotero con papel de estaño.

Una vez preparada la solución, es estable un tiempo máximo de 4 horas.

TOXICIDAD:

A dosis elevadas o en pacientes con insuficiencia renal o hepática, puede presentarse una acumulación de cianuro (produce anoxia histotóxica) o de tiocianato (inhibe capacidad concentración yodo en tiroides), productos derivados del nitroprusiato.

Para disminuir el riesgo de toxicidad del cianuro, se administra simultáneamente hidroxicoalamina (B₁₂).

hidroxicoalamina + cianuro -----> cianocobalamina
(con lo que se impide el paso de cianuro a los tejidos)

Dosis de hidroxicoalamina: 12.5 mg/30 minutos en solución i.v. en s.glucosado 5%
100 mg de hidroxicoalamina + 100 ml de dextrosa 5%

La intoxicación por tiocianato puede requerir la respiración asistida, oxigenoterapia y diálisis peritoneal para eliminar el metabolito.

INSUFICIENCIA CARDIACA

La pauta de digitalización con Digoxina es aplicable a aquellos pacientes que no hayan recibido digital en las dos semanas previas.

1. FORMA PRESENTACION - Lanacordin

- * 1 ampolla → 2 ml → 0.5 mg (0.25 mg/ml)
500 microgr (250 microgr/ml)
- * 1 comprimido → 0.25 mg
250 microgr
- * Gotas → 1 ml → 0.05 mg Lanacordin Pediátrico
50 microgr

INMUNOSUPRESION

La utilización de fármacos inmunosupresores tiene como finalidad prevenir o controlar la respuesta inmunológica del huésped contra el órgano trasplantado.

La gran variedad de fármacos disponibles, cada uno con sus ventajas e inconvenientes, además de las diversas combinaciones entre ellos, de forma simultánea o secuencial, permite diseñar protocolos de inmunosupresión primaria cada vez más adaptados a las circunstancias clínicas de cada tipo de trasplante, los factores de riesgo particulares de cada paciente o las preferencias del clínico. La inmunosupresión primaria es el tratamiento dirigido a prevenir el rechazo agudo que aparece en las primeras semanas del trasplante y establecer el régimen inmunosupresor que se mantendrá a largo plazo. Se suele emplear una combinación de varios fármacos, algunos de ellos para establecer una inmunosupresión potente durante las primeras semanas (tratamiento de inducción) y otros se van a mantener a largo plazo (inmunosupresión de mantenimiento). El objetivo del mantenimiento, una vez superada la etapa de inducción, es establecer un estado de equilibrio estacionario, con una respuesta inmunológica reducida pero mantenida, capaz de prevenir los episodios de rechazo agudo el desarrollo de un rechazo crónico.

Protocolos:

Desde el inicio del programa de trasplante renal infantil en nuestro Hospital, la pauta de inmunosupresión se ha ido adaptando a la incorporación de nuevas drogas y a la aportación de experiencias clínicas.

Las sucesivas pautas de inmunosupresión (y protocolo trasfusional), se consignan cronológicamente en la **Tabla** así como a los trasplantes que afectó.

PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESION UTILIZADOS, desde Abril 1979.

Evolución del protocolo de terapia inmunosupresora en el Hospital Infantil la Fe de Valencia. (Los tratamientos subrayados corresponden a terapias de inducción. AZA: azatioprina; PRD: prednisona; CsA: ciclosporina A; MMF: mofetil micofenolato; OKT3: anticuerpos monoclonales anti-CD3; ATG/TMG pf: profilaxis con globulinas anti-timocíticas ;Ac-CD25 pf: anticuerpos monoclonales anti-CD25 .

PERIODO años	NGR trasplante	Protocolo transfus.	Edad	INMUNOSUPRESION
1979-1985	* 1 - 69	5		<u>AZA+PRD+ATG prof.</u>
1986-1988	* 79,82,86,87 92,94,101	5	< 7a	<u>AZA+PRD+ATG prof.</u>
	* 70 – 114 (excepto números previos)	5	> 7a	<u>CsA+PRD+ATG prof.</u>
1989-1990	* 118	5	< 3a	<u>AZA+PRD+ATG prof.</u>
	* 115 – 137	5	> 3a	<u>CsA+PRD+ATG prof.</u>
	* 135	0		<u>CsA+PRD+ATG prof.</u>
1991-1997	* 138 – 216	2		<u>CsA+AZA+PRD+ATG prof.</u>
		2		<u>CsA+AZA+PRD+OKT3 prof.</u>
1997-1999	* 217 -246	0		<u>CsA+MMF+PRD+ATG/TMG pf</u>
1999-	* 247 y sucesivos	0		<u>CsA+MMF+PRD+Ac-CD25 pf</u>

NGR = N° general correlativo de trasplante

Desde 1991 (trasplante nº 138), se aplica sistemáticamente en todos los casos, la denominada cuádruple terapia. La utilización de anticuerpos policlonales o monoclonales se decide según las características individuales (sensibilización, retrasplante). La introducción de la CsA propició la reducción de las dosis de prednisona, fundamentalmente en los tres primeros meses postrasplante

INMUNOSUPRESION PRETRANSPLANTE

* En receptor de DONANTE VIVO , administrar desde la semana previa:

MICOFENOLATO 600 mg/m²/dosis cada 12 horas
(máximo 1 gr. cada 12 horas)

En horas previas al trasplante (donante vivo y cadáver) administrar i.v.:

MICOFENOLATO 600 mg/m²/dosis (ver hoja 28)

SIMULECT 12 mg/m² (ver hoja 29)

PREDNISONA

(diluida en 50-100 ml de suero glucosado 5% a pasar en 15-30 minutos)

Estas dosificaciones de prednisona se utilizarán también actualmente durante los períodos del postrasplante inmediato o posteriores

*** DOSIS INICIAL**

- < 10 kg: 5 mg/kg/día
- 10 - 15 kg: 4 mg/kg/día
- 15 - 30 kg: 3 mg/kg/día
- > 30 kg: 2.5 mg/kg/día

*** DOSIS AL 30º DÍA**

- < 10 kg: 3 mg/kg/día
- 10 - 15 kg: 2 mg/kg/día
- 15 - 30 kg: 1.5mg/kg/día
- > 30 kg: 1 mg/kg/día

*** DOSIS AL 90º DÍA**

- < 10 kg: 1 mg/kg/día
- 10 - 15 kg: 0.5 mg/kg/día
- 15 - 30 kg: 0.2 mg/kg/día
- > 30 kg: 0.15 mg/kg/día

*** DOSIS A PARTIR 6º MES**

- < 10 kg: 5 mg/día
- > 10 kg: 0.2 mg/kg/día, máximo 10 mg/día

· Con la dosificación indicada, **programar individualmente** para cada paciente las dosis diarias que le corresponden.

· Las **disminuciones de dosis deben ser paulatinas**.

· Durante las **dos primeras semanas**, repartir la dosis cada 12 horas. Después en una dosis única matinal.

CRITERIOS PARA PASO DE PREDNISONA A DIAS ALTERNOS

A partir del **1º año evolutivo**, se discutirá en cada caso la conveniencia o no de establecer pauta de **corticoterapia alterna** (0.20 mg/kg/día → 0.40 mg/kg/días alternos), cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- seguir protocolo terapéutico de triple asociación [MMF +PRD+CsA]
- creatinina estable (incremento <20%) en 12 meses precedentes
- Filtrado Glomerular estable = o > 80 ml/min/1.73 m²
- no rechazo agudo en los últimos 6 meses

- ante casos con importante iatrogenia corticoidea se valorará el paso a corticoterapia alterna aunque no se cumplan los criterios anteriores.
- presentación-discusión del caso individualizado en sesión clínica
- Hacer biopsia renal previo al paso a corticoterapia alterna.

RECONVERSION A PREDNISONA DIARIA

La administración de prednisona alterna se reconvertirá a prednisona diaria **ante alguna de las siguientes situaciones:**

- Necesidad de supresión de, MMF o la CICLOSPORINA
- Rechazo agudo o incremento de la creatinina > 20%

MICOFENOLATO MOFETIL

CELLCEPT INTRAVENOSO 600 mg/m²/dosis cada 12 h

Presentación : viales conteniendo 500 mgr de polvo, no contiene conservantes antibacterianos, por tanto, la reconstrucción y dilución del producto debe realizarse bajo condiciones asépticas.

Preparación : Reconstruir el contenido de cada vial con 14 ml de suero glucosado 5%, agitar suavemente, se produce una solución ligeramente amarilla. Posteriormente diluir el contenido en 70 ml de suero glucosado 5%, la concentración final es de 6 mgr/ml.

Perfundir por vía periférica o central en un tiempo > 2 horas. La administración debe hacerse dentro de las 3 horas de preparado el producto.

Evitar el contacto del preparado con la piel o mucosas, en caso de contacto lavar la parte afectada con abundante agua y jabón.

En el postrasplante inmediato, desde el momento que tolere líquidos por vía digestiva pasar a CELLCEPT oral

1.- DOSIS

20 mg/kg/dosis (600 mg/m²/dosis) cada 12 horas
(hasta un máximo de 1 gr. cada 12 horas), modificar dosis según niveles

2.- CAUSAS DE SUPRESION O REDUCCION DE DOSIS

- Infecciones víricas graves → SUPRESION
- Agranulocitosis: neutrófilos < 1000/mm³ → SUPRESION
1000-2000/mm³ → REDUCCION
- Trastornos digestivos graves (dolor abdominal / diarrea ...): Repartir la dosis en tres tomas diarias y sino mejora reducir la dosis

ANTICUERPOS MONOCLONALES - POLICLONALES

SIMULECT (BASILIXIMAB)

Se utiliza en el tratamiento de inducción.

Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD25: humano y ratón, producido por construcción genética de las regiones variables de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD25.

Su acción es inhibir el crecimiento y proliferación de los linfocitos T, evitando la unión de la interleuquina IL-2 al receptor de IL-2 que activa los linfocitos.

Dosificación: 12 mg/m² (sin sobrepasar la dosis de 20 mg), **el día 0 y el día 4**

No precisa monitorización de subpoblaciones linfocitarias.

No existe liberación de citoquinas.

No existen incompatibilidades conocidas.

Proporciona 30-45 días de inmunosupresión.

Normas de administración:

Añadir los 5 ml de agua de la ampolla al vial de polvo. Una vez reconstituido puede almacenarse a 2-8° C, durante un máximo de 24 horas.

Se administrará en un volumen de suero salino mínimo de 50 ml, para perfundir en 20-30 minutos, utilizando una vía separada de cualquier otra medicación.

- Si se ha programado la utilización de DACLIZUMAB (ac MONOCLONAL humanizado, ZENAPAX), o TIMOglobulina (Ac POLICLONAL) en la terapéutica inmunosupresora de inducción en lugar del SIMULECT :

ZENAPAX (DACLIZUMAB)

Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD25, tiene la misma acción que el Basiliximab.

Dosificación : 1 mg/kg/dosis, el día 0 y después cada 14 días hasta un total de 5 dosis.

No precisa monitorización de subpoblaciones linfocitarias.

No existe liberación de citoquinas.

No existen incompatibilidades conocidas.

Normas de administración :

Diluir en 50 ml de suero fisiológico y perfundir en 15 minutos.

TIMOglobulina

IgG obtenida de suero de conejo inmunizado con timocitos humanos (IgG antitimocito humano).

Tiene una vida media de 14.3 días

DOSIS : Inducción : 1.5 mg/kg/día durante 1-3 semanas

Rechazo agudo : 1.5 mgr/kg/día durante 1-2 semanas

Sobredosificación : > 5 mg/kg/día

> 3 semanas de tratamiento

PREPARACION : disuelta en suero fisiológico o glucosado 5%

TIEMPO DE INFUSION : > 4 horas

PREMEDICACION : dosis correspondiente de corticoides 6 horas antes

Actocortina 1-3 mgr/kg ,previa a las 2-3
primeras dosis

NIVELES : cuantifica el nº linfocitos CD3 mediante citometría de flujo para ajustar la dosis diaria.

1 - extraer una muestra de sangre periférica(2ml en tubo morado con EDTA) diariamente (de lunes a viernes,la muestra solo es válida las 6 primeras horas de extracción).

2 - mandar la muestra con volante blanco o de hemograma a Banco de sangre (sótano).Solicitar POBLACIONES LINFOCITARIAS,especificar el tipo de Ig (ATG,ATGAM,OKT3).

3 - el volante con el resultado se cursa al final de la mañana o al día siguiente.Para obtener el resultado pronto llamar a la extensión 50290 preguntar por la Dra Amparo Sempere.

MANEJO DEL PACIENTE

1.- Administrar 1ª dosis standar

2.- Modificar las dosis siguientes en función del recuento de linfocitos CD3:

- se intenta mantener niveles 10-100 células CD3/µl

- si CD3 < 50 células/µl no administrar dosis

- si CD3 > 50 células/µ l administrar dosis en función de la
respuesta a la dosis previa administrada.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Trás la 1ª infusión el más frecuente es FIEBRE con/sin escalofríos y erupción cutánea, la fiebre puede ser 2ª a reacción alérgica o a liberación de citoquinas.

Síndrome de LIBERACIÓN DE CITOQUINAS cursa con vómitos, disnea, Reacción cutánea, hipotensión o hipertensión.

La disminución de la velocidad de infusión o el aumento del volumen de infusión disminuye el riesgo de efectos secundarios a la 1ª dosis.

ENFERMEDAD DEL SUERO: cursa con fiebre, prurito, erupción, artralgias, artritis, linfadenopatías. Es secundario a disminución del COMPLEMENTO, suele aparecer al 7º día de tratamiento. Remite espontáneamente o con corticoides.

Reacción local en el lugar de infusión.

HEMATOLÓGICAS : nadir : Neutropenia 5º día
Trombopenia 4º día
Anemia 13º día

Se debe monitorizar diariamente hasta 2 semanas después de finalizar el tratamiento.

Si las plaquetas son $< 80.000/\text{mm}^3$ y los leucocitos $< 2500/\text{mm}^3$ disminuir dosis

Si plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ y leucocitos $< 1500/\text{mm}^3$ suspender dosis.

El 40% recupera el 50% de linfocitos a los 3 meses de finalizar el tratamiento.

La IgG de conejo es detectable en el 80% de pacientes a los 2 meses de finalizar el tratamiento.

El 40% presenta AC antiIgG de conejo a los 15 días, en estos pacientes la disminución de IgG es más rápida. La formación de Anticuerpos no excluye la reutilización.

PRUEBA INTRACUTÁNEA: Administrar 0.1 ml de Timoglobulina diluida en 0.9 ml de solución salina (en jeringa de insulina) en la parte inferior interna del brazo, raspando la piel.

Si hay formación de eritema $> 1\text{cm}$ en 10-15 minutos \rightarrow HIPERSENSIBILIDAD

Realizarla : Previamente 1ª dosis

Tras su utilización (dejar pasar un tiempo)

CICLOSPORINA A

En el postrasplante inmediato, no iniciar la administración de Ciclosporina hasta que la creatinina se establezca en descenso, por debajo de 2 mg% (valorar según edad).

Previo a la introducción de CsA y hasta que se alcancen niveles sanguíneos estables, se mantendrá la dosis de Prednisona.

Se aumentará la dosis de Prednisona, en cualquier momento postrasplante, cuando por la causa que fuere y de forma temporal no se mantuvieran adecuados niveles sanguíneos de CsA.

La administración de ac.policlonales se prolongará hasta la introducción de la CsA, realizándose el cambio terapéutico en teja durante 4-7 días, hasta la adecuación de los niveles sanguíneos de CsA.

1.- DOSIS

* INICIAL 6-7 mg/kg/día *repartido en 2-3 dosis/diarias*

* MANTENIMIENTO 3-5 mg/kg/día

2.- VIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL (Se utilizará PREFERENTEMENTE)

- Dosis total repartida en 2-3 tomas

* 3 tomas en menores de 4 años

* 3 tomas a cualquier edad, ante signos de nefrotoxicidad o dificultad para alcanzar niveles

VIA PARENTERAL (I.V.)

- Utilizar 1/3 de la dosis oral, con igual pauta de administración
- DILUIR dosis al 1/20 - 1/100 en suero salino 0.9% [frasco vidrio]
- PERFUSION endovenosa periférica durante 24 horas.

3.- MONITORIZACION NIVELES DE CICLOSPORINA A

- * En **muestra de sangre extraída por la mañana**, previamente a la administración de la dosis de CsA (valle ó nivel residual)
- * El **control de los niveles de CsA**, en sangre total, se verificará :
 - . 2 veces/semana los 15 primeros días
 - . 1 vez/semana hasta el 2º-3º mes
 - . 1 vez/cada 2 semanas hasta el 6º mes
- * **Ajustar la dosis de CsA** para mantener niveles C0 150-200 ng/ml
- * A partir del sexto mes deberán mantenerse niveles:
 - discretamente inferiores a 150 ng/ml,
 - SUPERIORES a 75 nanogramos/mlsiempre que la función renal se mantenga estable.

4.- AUMENTO O DISMINUCION DE LA DOSIS DE CICLOSPORINA A

- * Ante,
 - incremento de la creatinina plasmática > 25%,
 - coincidente con niveles de ciclosporina en sangre total > 300 nanogr/mlREBAJAR la dosis \pm 25% y monitorizar niveles
- * En los primeros 6 meses ante,
 - niveles de ciclosporina en sangre total < 150 nanogr/mlAUMENTAR la dosis \pm 25% y monitorizar niveles

En ambos casos valorar existencia de SIGNOS DE RECHAZO y/o la administración concomitante de FARMACOS que puedan modificar los niveles de ciclosporina.

5.- FARMACOS QUE MODIFICAN NIVELES DE CsA (listado seleccionado)

- A) **AUMENTAN** los niveles : KETOCONAZOL
ERITROMICINA
VERAPAMIL, NICARDIPINO
- B) **DISMINUYEN** los niveles : FENILHIDANTOINA (Fenitoína)
ISONIAZIDA
RIFAMPICINA
TRIMETOPRIM (i.v.)
- C) **AUMENTAN** nefrotoxicidad: FUROSEMIDA
(por efecto aditivo) AMINOGLUCOSIDOS
AMFOTERICINA B
COTRIMOXAZOL (v.oral) TRIMETOPRIM (v.oral)

D) INTERACCIONES SOSPECHADAS

- * Aumentan los niveles séricos: ESTEROIDES (a altas dosis)
CIMETIDINA , OMEPRAZOL
ANTICONCEPTIVOS ORALES
- * Disminuyen los niveles séricos: SULFINPIRAZONA (uricosúrico)
CARBAMAZEPINA
- * Aumentan nefrotoxicidad, sin aumentar niveles: RANITIDINA
DOXICICLINA
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

6.- TOXICIDAD A LA CICLOSPORINA

* RENALES

- aumento creatinina
- disminución flujo renal y/o dism. secreción PAH
- disminución reabsorción proximal beta2-microglobulina
- disminuye secreción distal de K⁺ y H⁺ (*Hiperkalemia*)
- disminución capacidad dilución
- disminución excreción fraccional sodio (*Hipertensión*)
- disminución reabsorción Mg⁺⁺ en ASA de HENLE (*Hipomagnesemia*)

* EXTRARENALES

- Hipertricosis
- Temblores
- Hipertrófia gingival
- Hiperuricemia disminución secreción y aumento reabsorción
- Hepatotoxicidad (GOT, GPT, bilirrubina)

TACROLIMUS

Sustituirá a la Ciclosporina A en los siguientes casos:

De inicio:

- Tercero / cuarto trasplante, cuando los previos han sido perdidos por rechazo inmunológico, bajo tratamiento con ciclosporina.
- Segundo trasplante, cuando el primero ha sido perdido por rechazo inmunológico irreversible en los tres primeros meses, bajo tratamiento con ciclosporina.

Evolutivamente:

- Ante toxicidad renal de la ciclosporina
- Ante efectos cosméticos de la ciclosporina, valorados individualmente.

1.- CARACTERÍSTICAS:

- Mecanismo de acción semejante a la ciclosporina (inhibición de interleuquina II y VIII). Tiene acción sobre el rechazo crónico por inhibición de factores de crecimiento.
- Su absorción tiene variaciones interindividuales (monitorización de niveles)
- Se absorbe en duodeno y yeyuno no siendo interferida su absorción por la bilis.
- Se metaboliza en el hígado (citocromo P450 3A), siendo su aclaramiento renal escaso, por lo que no precisa modificación de la dosis en caso de insuficiencia renal. Los pacientes con severa disfunción hepática precisan reducción de la dosis.
- Debe administrarse 1 hora antes o 2-3 horas después de las comidas.

2.- DOSIS Y VIA ADMINISTRACION

VIA ORAL (Se utilizará PREFERENTEMENTE)

0.2 – 0.4 mg/kg/día REPARTIDO EN DOS DOSIS

en niños puede ser necesario incrementar la dosis 1½ - 2 veces, por su mayor aclaramiento

VIA PARENTERAL (I.V.)

Inicial 0.05 – 0.10 mg/kg/día

EN PERFUSION CONTINUA DURANTE 24 HORAS

en tratamiento previo por via oral 1/5 de la dosis previa v.oral

3.- FORMA DE ADMINISTRACION ENDOVENOSA

Disolver en dextrosa al 5% o suero salino, para obtener una concentración entre 0.04 – 0.1 mg/ml (1 ml de solución de FK 506 en 50 ml del suero elegido).

No utilizar sistemas que contengan PVC

La solución preparada tiene una estabilidad de 24 horas.

4.- MONITORIZACION NIVELES DE FK 506

En **muestra de sangre extraída por la mañana**, previamente a la administración de la dosis de FK 506 (valle ó nivel residual)

Se determina en sangre con EDTA.

El **control de los niveles de FK 506** se verificará :

- . días 2º y 3º de tratamiento
- . 3 veces/semana los 15 primeros días
- . 1 vez/semana hasta el 2º-3º mes
- . 1 vez/cada 2 semanas hasta el 6º mes

Ajustar la dosis de FK 506 para mantener niveles:

- 12 – 15 ng/ml el 1º mes
- 10 – 12 ng/ml entre 1º - 3º mes
- 5 – 10 ng/ml a partir del 3º mes

5.- FARMACOS QUE MODIFICAN NIVELES DE FK 506

- A) AUMENTAN** los niveles : KETOCONAZOL
ERITROMICINA
VERAPAMIL, NICARDIPINO, NIFEDIPINO
- B) DISMINUYEN** los niveles : FENILHIDANTOINA (Fenitoína)
ISONIAZIDA
RIFAMPICINA
TRIMETOPRIM (i.v.)
- C) AUMENTAN** nefrotoxicidad: FUROSEMIDA
(por efecto aditivo) AMINOGLUCOSIDOS
AMFOTERICINA B
COTRIMOXAZOL (v.oral) TRIMETOPRIM (v.oral)
- D) INTERACCIONES SOSPECHADAS**
- * **Aumentan** los niveles séricos: ESTEROIDES (a altas dosis)
CIMETIDINA , OMEPRAZOL
ANTICONCEPTIVOS ORALES
 - * **Disminuyen** los niveles séricos: SULFINPIRAZONA (uricosúrico)
CARBAMAZEPINA
 - * **Aumentan nefrotoxicidad**, sin aumentar niveles: RANITIDINA
DOXICICLINA
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Esta contraindicado asociar CsA y FK 506 (este último aumenta la vida media de la ciclosporina). En caso de reconvertir a FK 506 a un paciente que este siendo tratado con ciclosporina, administrar la 1ª dosis de FK 506, 12 o 24 horas después de la última dosis de CsA

6.- EFECTOS SECUNDARIOS DEL FK 506

Semejantes a los de la ciclosporina

- Nefrotoxicidad: aumenta los niveles de creatinina.
- Neurotoxicidad: calambres, parestesias, temblores, insomnio, cefalea, etc.
- Hiperglucemia
- Hipertensión
- Trastornos gastrointestinales: vómitos, nauseas.

Frecuencia similar a la de la CsA, con menor proporción de hipertensión y mayor de hiperglucemia; menor efecto cosmético (hipertrichosis, ginecomastia e hipertrofia gingival)

RAPAMUNE

Indicación absoluta de inicio :

Antecedente de S. Hemolítico-Urémico como causa de IRT

Pérdida de injertos previos por S. Hemolítico-Urémico 2º a anticalcineurínicos.

Ante la existencia de toxicidad por anticalcineurínicos, previa discusión en sesión.

DOSIS .- 3 mg cada 12 horas y después ajustar según niveles.

Niveles de referencia : 4-12 ng/ml

EFFECTOS SECUNDARIOS.-

TEJIDOS-PIEL: linfocele, cicatrización anormal, edema, acné, exantemas

CARDIACOS: taquicardia

GASTROINTESTINALES: dolor abdominal, diarrea, estomatitis, pancreatitis (poco frecuente)

HEMATOLOGICOS: anemia, trombocitopenia, leucopenia, SHU

METABOLISMO: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, aumento transaminasas

MUSCULOESQUELETICOS: artralgias, necrosis ósea

RESPIRATORIO: epistaxis, neumonitis

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.- El Sirolimus se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 (isoenzima CYP3A4), por tanto todos los fármacos que se metabolizan en el mismo lugar pueden interferir en su farmacocinética.

AZATIOPRINA

Se utilizará cuando exista toxicidad o intolerancia al micofenolato.

DOSIS.- 2 mg/kg/día. Si existe neutropenia 1000-2000/mm³ , disminuir dosis, si es < 1000/mm³ hay que suspender.

No utilizar junto con ALUPURINOL porque aumenta la neutropenia.

RECHAZO AGUDO

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Ante diagnóstico clínico de rechazo agudo, se iniciará **siempre** tratamiento inmunosupresor con **METILPREDNISOLONA** administrada en forma de -choques-, independientemente del número de rechazos previos, corticorresistencia de alguno de ellos y momento evolutivo desde el trasplante.

1. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Se iniciará de la forma **más inmediata** posible al diagnóstico de rechazo. El paciente será hospitalizado en la Unidad de Trasplante

1.1 METILPREDNISOLONA

- * **DOSIS** - < 30 kg de peso: 1 gr/1.73 m² cada 24 horas
 - > 30 kg de peso: 500 mgr/1.73 m² cada 24 horas
- en ambos casos, administrar hasta un máximo de cuatro dosis

- * **FORMA DE ADMINISTRACION**

- . Las dosis de metilprednisolona se administrarán i.v. diluidas en 100 ml de suero salino 0.9%, durante un período de 4 horas.

- * **INMUNOSUPRESION BASAL**

- . La **Inmunosupresión basal** [PRD+AZA/MMF+CsA], se mantendrá a las dosis previas al diagnóstico del rechazo.
- . Tras un **RECHAZO AGUDO TARDIO** (más allá del 3º mes), tras el tratamiento con metilprednisolona, se administrará Prednisona oral a 2 mg/Kg/día, rebajando en 4 semanas a la dosis previa al rechazo y que le corresponda por evolución.

- * **CORTICORRESISTENCIA**

- . Se cualificará como **rechazo agudo corticorresistente**, cuando no se obtenga respuesta tras el tratamiento con metilprednisolona
- . Se iniciará de la forma **más inmediata** posible la aplicación de terapéutica inmunosupresora alternativa “ **TERAPEUTICA DE RESCATE** “

1.2. TERAPEUTICA DE RESCATE

TIMOGLOBULINA (ver página 30)

ANTICUERPO MONOCLONAL Se discutirá en sesión su utilización en rechazo agudo tardío.

TACROLIMUS: Se utilizará si no se observa descenso de la creatinina tras el 6º día de administración del anticuerpo policlonal/monoclonal.

2. PROFILAXIS CMV

Aplicar **SIEMPRE** ante **TODO** tratamiento de rechazo agudo cortico resistente, independientemente del número de rechazo y del tiempo evolutivo transcurrido desde el trasplante. Si el rechazo agudo se presenta en los 3 primeros meses evolutivos (bajo profilaxis CMV), proseguir el tratamiento hasta transcurridos 3 meses de finalizado el tratamiento del rechazo.

- . **CRITERIOS DE BIOPSIA**

La **biopsia percutánea** del injerto se planteará con fines diagnósticos o para tipificación del rechazo, **SIEMPRE ante alguna** de las siguientes circunstancias:

- Rechazo corticorresistente
- Rechazo agudo tardío
- Diagnóstico diferencial con nefrotoxicidad por anticalcineurínicos
- Otras indicaciones clínicas

3. CONTROL ANALITICO, BACTERIOLOGICO Y RADIOLOGICO

Independientemente de las exploraciones practicadas para el diagnóstico de rechazo, previamente al inicio de tratamiento y en su curso, se practicarán:

3.1. PREVIO AL TRATAMIENTO DE RECHAZO

- . Detección precoz CMV, PCR de Herpes
- . Anticuerpos antiviral (CMV, Herpes, Varicela, Epstein-Barr)
- . Anticuerpos citotóxicos, cross-match
- . Transaminasas
- . Hemograma
- . ECO-Doppler
- . células Decoy orina

* **DIARIAMENTE / DIAS ALTERNOS** durante tratamiento inmunosupresor específico

- . Creatinina sérica
- . Aclaramiento de creatinina
- . Hemograma
- . Niveles de inmunosupresores

3.2. FINAL TRATAMIENTO

- . Detección precoz CMV, PCR de Herpes
- . Anticuerpos antiviral (CMV, Herpes, Varicela, Epstein-Barr),
- . ECO-Doppler

3.3. AL 1º MES DE FINALIZAR TRATAMIENTO

- . Detección precoz CMV, PCR de Herpes
- . Anticuerpos antiviral (CMV, Herpes, Varicela, Epstein-Barr)

TERAPEUTICAS COADYUVANTES
[con características especiales en el trasplantado]

PROFILAXIS INFECCION URINARIA

En caso de persistir uréteres reflucentes de riñones primitivos, o vejiga con deficiente vaciado, establecer tratamiento profiláctico de infección urinaria con bacteriostáticos (evitando el TRIMETOPRIM por su acción sobre los niveles de anticalcineurínicos)

HIPOTENSORES DE BASE

En el tratamiento de HTA, utilizar como fármacos de primera línea los antagonistas del calcio (preferentemente NICARDIPINO), en caso de necesidad asociar beta-bloqueantes (evitando el PROPANOLOL, por vasoconstrictor renal).

La 3ª droga de elección será alfa-bloqueante.

En caso de pacientes con proteinuria (nefropatía del trasplante), el fármaco de elección será IECA o ARA II.

DISLIPIDEMIA

Criterios de hiperlipidemia : Colesterol total > 200 mg/dl
LDL > 130 mg/ml
HDL < 35 mg/ml

Tratamiento : Tiempo postrasplante > 1 año
Edad > 10 años
El criterio para iniciar tto será : LDL elevado

Dieta ----> Dieta + estatinas : Pravastatina --> Lipemol
Atorvastatina --> Cardyl

Dosis (por la noche) :

Lipemol: comenzar con 5-10 mg/día máximo 40 mg/día

Cardyl : iniciar con 10 mg/día, si no hay respuesta incrementar
Cada 4 semanas hasta 80 mg/día máximo.

Las estatinas y los anticalcineurínicos se metabolizan en la misma vía metabólica (citocromo-P450), aumentando los niveles de estatinas. Está contraindicado usar ambos junto a un ahorrador de CSA-FK.

HOMOCISTEINA : valorar tratamiento con ácido fólico si es > 20 mg/dl

HIPERURICEMIA

Alopurinol --> Zyloric : Inicialmente 100 mg/día, máximo 200-300 mg/día (no debe utilizarse junto con Azatioprina)

Benzydaronna --> Dilafurane : Dosis 50-100 mg/día (recomendado si el paciente está en tratamiento con Azatioprina).

TERAPEUTICA ANTICONVULSIVANTE

Las numerosas y potentes interacciones entre anticonvulsivantes e inmunosupresores, condicionan en su administración conjunta, niveles de subinmunosupresión e incremento en la pérdida de injertos.

1. FARMACOS CON ACCION SOBRE INMUNOSUPRESORES

- * Incrementan la actividad del sistema hepático citocromo P-450 oxigenasa (responsable de la degradación de la CsA y esteroides)
 - Carbamazepina
 - Fenitoina
 - Fenobarbitona
 - Pirimidona
- * Disminuyen la reabsorción de CsA y puede producir nefritis intersticial
 - Fenitoina
- * Aumentan el aclaramiento de corticosteroides [prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, e hidrocortisona].
 - Carbamazepina
 - Fenobarbitona

2. FARMACOS SIN ACCION SOBRE INMUNOSUPRESORES

No parecen presentar interacción con CsA o corticosteroides:

- Valproato
- Benzodiazepinas [clobazam, diazepam, clonazepam, nitrazepam]
- Vigabatrina, Lamotrigina

3. RECOMENDACION ANTE TERAPEUTICA ANTICONVULSIVA

fármaco de elección → Valproato sódico

si necesario, asociar → Vigabatrina, Lamotrigina

Si se precisa administrar fármacos con interacción con inmunosupresores, monitorizar estrechamente los niveles de CsA y aumentar la dosis de esteroides.

ANEXO III

8.3. ANEXO III. Base de datos.

Las columnas corresponden a las siguientes variables, por orden de aparición de izquierda a derecha: número de identificación edad del donante, tipo de donante, edad del receptor, título de anticuerpos citotóxicos, diagnóstico, compatibilidad, número de injerto para el receptor, tiempo en diálisis, número de transfusiones, tiempo de isquemia fría, resultados a 1, 6, 12, 18, 24, 60 y 120 meses.

ID	ED	DO	ED	CIT	DIA	CO	NP	ME	N.T	IF	1_M	6_M	12_	18_	24_	60_	120
1	18	0	7,3	0	2	1	1	9	2	5	0	0	0	0	0	0	2
2	57	0	11	0	3	2	1	6	2	23	0	1	1	1	1	1	2
3	42	0	13	1	3	2	2	14	5	15	0	0	0	0	0	0	2
4	4	0	13	0	3	1	2	10	10	21	0	0	0	0	0	0	0
5	35	1	4,9	0	3	2	1	1	15	0	0	0	0	0	0	0	1
6	5	0	11	0	3	0	1	12	2	20	0	0	0	0	0	0	2
7	45	0	16	0	1	2	1	28	7	21	0	0	0	0	0	0	0
8	34	1	2,8	0	3	2	1	77	37	0	0	0	0	0	0	1	1
9	53	0	5,7	0	3	1	2	0	3	21	0	1	1	1	1	1	1
10	57	0	11	0	3	1	3	7	17	24	1	1	1	1	1	1	2
11	47	0	12	0	1	2	1	12	9	17	0	0	0	1	1	1	1
12	56	0	16	1	1	0	2	24	27	15	0	0	0	0	0	0	1
13	34	1	12	0	3	2	1	13	7	0	0	0	0	0	0	0	0
14	26	0	6,3	0	1	3	3	7	8	18	0	0	0	0	1	2	2
15	24	0	4,4	0	1	3	1	11	14	16	1	1	1	1	1	1	2
16	17	0	9,5	0	1	2	5	10	15	24	1	1	1	2	2	2	2
17	3	0	5,4	0	1	1	2	14	22	30	1	1	1	1	1	1	2
18	2	0	9,1	0	1	1	4	4	24	13	1	1	1	2	2	2	2
19	32	0	14	0	3	2	1	0	5	17	0	0	0	0	0	0	0
21	18	0	15	0	3	1	1	6	3	21	0	0	0	0	0	0	1
22	22	0	12	0	3	1	1	6	2	19	0	0	0	0	0	0	2
23	16	0	12	0	1	2	3	5	5	22	0	0	0	0	0	0	0
24	6	0	6	0	1	1	1	4	10	11	0	0	0	0	1	1	1
25	38	1	8,1	1	1	3	2	1	12	0	0	0	0	0	0	1	1
26	5	0	17	0	3	1	1	1	0	13	0	0	0	0	2	2	2
27	32	0	17	2	2	1	4	61	13	28	1	1	1	1	1	1	2
28	52	0	12	2	2	3	3	3	5	24	0	1	1	1	1	1	1
29	11	0	11	0	2	1	2	3	7	16	0	1	1	1	1	1	1
30	19	0	9,5	0	2	1	1	4	10	23	0	1	1	1	1	1	1
31	35	0	9,8	0	2	1	1	0	11	24	0	0	0	1	1	1	1
33	16	0	11	0	2	2	2	10	12	27	0	1	1	1	1	1	1
34	51	0	16	0	2	2	3	0	9	17	0	1	1	1	1	1	2
35	17	0	12	2	1	2	3	13	28	24	1	1	1	1	1	1	1
37	18	0	9,6	0	1	2	2	26	51	18	0	1	1	1	1	1	1
38	40	0	6,6	0	3	2	1	11	8	21	0	0	0	0	0	0	1
39	8	0	13	0	3	2	2	0	5	17	0	0	0	0	0	0	2
41	4	0	15	0	3	1	2	5	16	24	0	1	1	1	1	1	1

42	40	1	14	0	3	2	1	9	6	0	0	0	0	1	1	1	1
43	42	0	14	0	1	1	1	7	4	17	0	0	0	0	0	0	0
44	17	0	15	1	1	4	3	35	71	14	0	1	1	1	1	1	1
45	38	1	11	1	1	3	2	4	5	0	0	0	0	1	1	1	1
46	4	0	7,4	0	1	1	1	12	28	5	0	0	0	0	0	1	1
47	26	0	16	0	1	0	1	1	5	25	0	0	0	0	0	0	0
49	29	0	6,4	1	1	1	3	25	7	19	1	1	1	1	1	1	2
50	20	0	7,7	2	1	2	4	15	11	20	0	0	0	0	0	0	2
52	29	1	1,5	0	3	2	1	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0
53	44	0	11	0	3	1	1	0	3	21	0	0	0	1	1	1	1
54	34	1	12	0	1	2	1	13	9	0	0	0	0	0	0	0	1
56	18	0	11	0	3	2	1	0	2	21	0	0	0	0	0	2	2
57	20	0	11	0	1	0	1	0	0	19	1	1	1	1	1	1	1
58	19	0	16	0	3	0	1	18	6	25	0	0	0	0	0	0	0
59	17	0	4,3	0	3	1	1	0	6	19	0	0	0	0	0	0	0
60	30	0	16	0	3	1	2	0	5	16	0	0	0	0	0	0	2
61	2	0	5	0	1	2	1	0	3	24	0	0	0	0	0	0	0
62	44	0	15	0	1	1	1	0	2	8	0	0	0	0	0	0	2
63	26	0	15	0	3	3	2	10	2	12	0	0	0	0	0	1	2
64	35	0	13	0	3	2	1	4	4	20	0	0	0	1	1	1	2
65	22	0	15	0	3	1	1	0	0	7	0	0	2	2	2	2	2
66	6	0	11	0	1	3	1	10	5	31	0	0	0	0	0	0	0
68	7	0	5,3	0	1	1	1	9	3	14	0	0	0	0	0	2	2
69	29	0	11	0	3	1	1	12	0	8	0	0	2	2	2	2	2
70	10	0	12	0	1	1	1	5	5	22	0	0	0	0	0	0	0
71	27	1	2,1	0	3	3	1	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0
72	2	0	1,7	2	3	0	1	11	8	17	1	1	1	1	1	1	1
73	2	0	2	0	3	1	1	6	9	29	0	0	0	0	0	0	0
74	7	0	14	0	3	1	2	0	5	11	0	0	0	0	0	2	2
75	29	0	8,7	0	3	2	1	4	2	24	0	0	0	0	0	0	2
76	15	0	5	0	3	2	1	5	2	17	0	0	0	0	0	0	2
77	16	0	2,3	0	3	2	1	20	4	19	0	0	0	0	0	0	0
78	42	0	11	0	3	2	1	10	2	14	0	0	0	0	0	0	2
79	37	1	13	0	3	2	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
80	19	0	6,5	0	1	1	1	1	5	24	0	0	0	0	0	0	0
81	9	0	16	0	3	3	1	15	1	5	0	0	0	0	0	2	2
82	13	0	11	0	1	1	1	5	2	12	0	0	0	0	0	0	2
83	46	0	17	0	1	2	2	1	17	17	0	0	0	0	0	0	2
84	9	0	8,7	1	1	2	1	23	16	19	0	0	0	0	0	0	1
85	48	0	12	0	3	1	2	1	5	13	0	0	0	0	0	0	0
86	29	0	9,9	0	3	1	1	6	6	21	0	0	0	0	1	1	1
87	20	0	6,7	0	1	0	1	7	5	19	0	0	0	0	0	0	0
88	29	1	11	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	40	1	1,7	0	3		1	14	4	2	1	1	2	2	2	2	2

136	8	0	2,5	0	3	2	1	1	3	18	0	0	0	0	0	0	2
137	58	0	13	1	3	1	2	5	15	20	0	0	0	0	0	0	2
138	27	0	9,7	0	3	0	1	9	15	20	0	0	0	0	0	1	1
139	53	0	16	1	1	1	2	35	14	23	1	1	1	1	1	1	2
140	43	0	11	0	1	0	1	11	9	24	0	0	0	0	0	1	1
141	37	0	11	1	3	0	2	4	3	24	1	1	1	1	1	2	2
142	20	0	9,8	0	3	1	1	16	4	9	1	1	1	1	1	1	2
143	52	0	13	0	3	2	1	7	5	19	0	0	0	0	0	0	1
144	40	0	19	0	3	3	1	4	4	22	0	0	0	0	0	0	0
147	18	0	12	0	1	2	1	4	0	6	1	1	1	1	1	2	2
148	40	0	13	0	1	1	2	2	1	10	0	0	0	0	2	2	2
149	18	0	15	0	1	1	1	12	3	11	0	0	0	0	0	2	2
150	5	0	15	1	3	1	1	14	5	24	0	0	0	0	0	0	0
151	19	0	15	0	3	2	1	1	0	14	0	0	0	0	0	2	2
152	31	1	3,4	0	3	2	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	2
153	30	0	6	0	3	2	1	7	8	14	0	0	0	0	0	0	0
154	41	1	6,8	0	1	4	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	2
155	23	0	13	0	3	1	1	10	0	16	0	0	0	0	0	0	0
156	52	0	16	0	1	2	1	12	9	17	0	0	0	0	0	0	0
157	43	1	14	0	1	2	1	3	5	0	0	0	0	0	1	1	1
159	47	0	8,5	0	1	2	1	8	2	14	0	1	1	1	1	2	2
160	23	0	9,7	0	1	2	2	8	8	4	0	0	0	0	0	2	2
161	17	0	16	0	1	0	1	0	1	20	0	0	0	0	0	0	0
162	32	0	16	0	3	2	1	4	0	13	1	1	1	1	1	2	2
163	53	0	16	0	3	2	2	6	4	18	0	0	0	0	0	2	2
164	18	0	11	0	3	2	1	6	3	21	0	0	0	0	0	0	0
165	48	0	18	0	3	2	1	18	4	20	0	0	0	0	0	0	2
166	2	0	1,2	0	3	1	2	5	5	16	0	1	1	1	1	1	1
167	1	0	1,1	0	3	1	1	2	5	25	1	1	1	1	1	1	1
168	51	0	18	0	1	1	1	25	2	19	0	0	0	0	0	0	2
169	37	1	9,1	0	3	2	1	9	5	0	0	0	0	0	0	0	0
170	16	0	17	0	3	1	1	23	12	20	0	1	1	1	1	1	1
171	25	0	19	0	3	1	2	0	0	6	0	0	2	2	2	2	2
172	50	0	17	0	3	1	1	12	4	15	0	1	1	1	2	2	2
173	23	0	16	2	3	1	1	73	10	22	0	0	0	0	0	0	0
174	9	0	13	0	3	2	1	7	2	16	0	0	0	0	0	0	2
175	35	0	6,3	0	3	0	1	8	2	19	0	0	0	0	0	0	0
176	40	0	17	0	3	1	2	9	7	15	0	0	2	2	2	2	2
177	19	0	12	2	3	2	1	35	16	18	1	1	1	1	1	1	1
178	20	0	15	0	3	0	1	9	2	22	0	0	0	0	0	0	2
179	16	0	15	0	3	2	2	0	0	18	0	0	0	0	0	0	0
180	41	1	15	0	3	2	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
181	33	0	11	0	3	2	1	7	4	16	0	0	0	0	0	0	0
182	22	0	16	0	3	1	1	23	0	8	0	0	0	0	2	2	2

183	17	0	15	0	3	1	1	25	4	19	0	0	0	0	0	2	2
184	15	0	17	0	1	1	1	3	0	18	0	0	0	0	2	2	2
185	19	0	15	0	1	1	1	7	2	12	1	1	1	1	1	1	2
186	40	0	18	1	1	4	3	17	6	19	1	1	1	1	1	2	2
188	20	0	17	1	1	2	2	10	8	23	1	1	1	1	1	1	2
189	42	1	11	0	1	2	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
190	17	0	12	2	2	2	2	7	2	15	0	0	0	0	0	0	2
191	18	0	11	0	2	0	1	6	4	23	0	1	1	1	1	1	1
192	43	1	14	0	3	2	1	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0
193	17	0	5,5	0	3	0	1	6	8	22	0	0	0	0	0	0	0
194	2	0	9,9	0	1	0	1	3	5	30	0	1	1	1	1	1	1
195	29	0	11	0	2	0	1	3	5	20	0	1	1	1	1	1	1
196	7	0	13	2	2	2	2	25	32	22	0	0	0	0	0	0	0
197	29	0	15	0	3	0	1	6	2	5	0	0	0	0	0	0	2
198	18	0	11	0	3	0	1	7	2	21	0	0	0	0	0	0	1
199	16	0	19	0	3	1	2	6	4	20	0	0	0	0	2	2	2
200	19	0	9,7	0	2	2	1	5	6	18	0	0	0	0	0	0	0
201	7	0	14	0	1	0	1	6	5	18	0	0	0	0	0	0	1
202	32	0	9,7	0	1	1	1	3	4	19	1	1	1	1	1	1	1
203	4	0	12	0	1	0	1	3	0	17	0	0	0	0	0	2	2
204	38	0	12	0	3	2	1	0	5	19	0	0	0	0	0	0	0
205	5	0	14	0	3	1	1	0	5	20	0	0	0	0	0	0	0
206	18	0	2,9	0	3	1	1	23	5	16	0	0	0	0	0	0	0
207	37	0	14	0	3	1	1	6	1	6	0	0	0	0	0	2	2
208	51	1	12	0	3	2	1	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0
209	30	0	18	0	3	2	1	0	0	6	0	0	0	0	0	2	2
210	52	0	19	0	3	1	1	17	10	14	0	0	0	0	0	1	2
211	38	1	13	0	3	2	1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
212	7	0	18	0	3	2	1	5	0	13	0	0	0	0	0	2	2
213	28	0	7,1	0	1	1	1	3	5	30	0	0	0	0	0	0	0
214	15	0	14	0	3	2	1	1	0	15	0	0	0	0	0	1	1
217	17	0	15	1	1	0	2	1	5	4	0	0	0	0	0	1	1
218	37	1	13	0	1	2	1	6	11	1	0	1	1	1	1	1	1
219	16	0	6,8	0	2	1	1	1	2	19	0	0	0	0	0	0	2
220	41	0	14	0	1	1	1	7	..	21	0	0	0	2	2	2	2
222	15	0	12	0	3	1	2	50	12	18	0	0	0	0	0	2	2
223	17	0	5,8	0	3	1	1	2	1	17	0	0	0	0	0	0	1
224	47	0	15	0	3	2	2	4	5	14	0	0	0	0	0	2	2
225	33	0	13	0	3	0	1	10	5	12	0	0	0	0	0	0	0
226	10	0	2,1	1	3	1	2	21	9	17	1	1	1	1	1	1	1
227	19	0	1,8	0	3	0	1	3	13	21	1	1	1	1	1	1	1
228	16	0	15	0	1	2	1	15	5	15	0	0	0	2	2	2	2
229	37	1	14	0	1	2	1	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0
230	28	0	15	0	3	2	1	4	2	7	0	0	0	2	2	2	2

231	36	0	4,2	0	1	1	1	2	0	14	0	0	0	0	2	2	2
232	17	0	15	0	3	0	1	3	2	13	0	0	0	0	0	0	2
233	18	0	12	0	3	1	1	8	5	5	0	0	0	0	0	2	2
234	46	0	9,1	0	3	2	2	2	5	20	0	0	0	0	0	0	0
235	23	0	5,7	0	3	0	1	1	11	18	0	0	0	0	0	1	1
236	28	1	11	0	2	2	1	17	8	0	0	0	0	0	0	0	0
237	36	1	15	0	3	2	1	3	4	0	0	0	0	1	1	1	1
238	14	0	12	0	1	2	1	2	4	23	0	0	0	0	0	1	2
239	48	0	16	0	1	1	2	16	2	12	0	0	0	0	0	2	2
240	4	0	13	1	3	2	1	6	1	14	0	0	0	0	0	2	2
241	50	0	14	0	1	2	1	18	5	22	0	0	0	0	0	0	1
242	18	0	16	0	3	1	1	2	0	6	0	0	0	0	0	2	2
243	17	0	9,6	0	1	1	1	9	1	19	0	0	0	0	0	0	2
244	37	1	13	0	1	2	1	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0
245	52	0	14	0	3	0	1	17	27	20	0	0	0	0	1	1	1
246	49	0	17	1	3	1	2	23	6	26	0	0	0	0	0	0	0
247	57	0	6,3	0	3	0	1	4	7	23	0	0	0	0	0	0	0
248	34	0	18	0	3	0	2	13	5	14	0	0	0	0	0	2	2
249	7	0	1,8	0	3	1	1	10	6	34	0	0	0	0	0	0	0
250	2	0	1,8	0	3	0	1	17	7	17	1	1	1	1	1	1	1
251	6	0	8,4	0	1	1	1	17	8	21	0	1	1	1	1	1	1
252	38	0	14	1	1	3	1	16	6	17	1	1	1	1	1	1	2
253	19	1	14	0	1	4	1	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
254	35	0	14	0	3	2	2	10	5	12	0	0	0	0	0	0	1
255	16	0	11	0	3	3	1	9	7	15	0	0	0	0	1	1	1
256	17	0	12	0	3	3	1	0	0	8	0	0	0	0	0	2	2
257	36	1	13	0	3	2	1	16	5	0	0	0	0	0	0	0	0
258	26	0	14	0	3	0	1	7	6	16	0	0	0	0	0	0	0
259	6	0	3,5	0	3	2	1	41	3	14	0	1	1	1	1	1	2
260	26	0	4,1	1	3	2	2	6	7	23	0	0	0	0	0	0	2
261	5	0	2,2	0	3	0	1	19	6	17	0	0	0	0	0	0	2
262	41	0	7,3	0	2	1	1	6	5	19	0	0	0	0	0	0	2
263	42	0	8,8	0	3	0	3	55	28	18	0	1	1	1	1	1	1
264	47	0	4,6	0	3	1	1	15	10	24	0	0	0	1	1	1	1
265	21	0	14	2	3	3	4	3	14	24	1	1	1	1	1	1	2
266	20	0	6,4	0	3	2	2	5	17	19	0	0	0	0	0	1	1
268	23	0	10	1	3	1	2	10	5	19	0	0	0	0	0	0	1
269	17	0	13	0	3	1	1	27	6	5	0	0	0	0	0	1	1
270	28	1	4,3	1	3	2	1	5	7	0	0	0	0	0	0	1	1
271	25	0	3,6	0	3	2	1	0	6	18	0	0	0	0	0	0	0
272	40	0	8	0	3	2	1	0	0	13	0	1	2	2	2	2	2
273	42	0	11	1	1	2	3	6	5	22	0	0	0	0	0	0	0
274	61	0	10	0	1	0	2	3	10	15	1	1	1	1	1	1	1
275	4	0	6,6	0	1	1	1	5	15	4	0	0	0	0	0	1	1

276	29	0	11	0	3	0	1	10	4	22	0	0	0	0	0	0	0
277	21	0	4,4	0	3	3	1	0	2	21	0	0	0	0	0	2	2
279	49	0	6,6	0	1	0	1	9	6	26	0	0	0	0	0	0	0
280	33	1	4,1	0	3	3	1	0	2	2	1	1	1	1	1	2	2
281	21	0	4,5	0	3	1	2	5	3	14	0	0	0	0	0	2	2
282	30	1	2,9	0	3	2	1	2	3	1	0	0	0	0	0	0	2
283	17	0	2	0	3	1	2	3	6	11	0	0	0	0	0	0	0
284	24	0	3,1	0	3	1	1	5	2	7	0	0	0	0	0	0	0
285	21	0	11	0	3	1	1	0	1	5	0	0	0	0	0	0	0
286	18	0	18	0	3	2	1	27	3	7	0	0	0	0	0	0	0
287	43	0	11	0	1	3	1	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
288	17	0	16	0	2	1	2	36	10	13	0	0	0	0	0	0	0
289	24	0	10	0	3	1	1	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0
290	43	0	18	0	3	2	1	19	3	15	0	0	0	0	0	0	0

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen A. *La modernización de la salud pública en el mundo*, Carácter. 1997: Madrid.
2. Schurman S, Mcenery PT. *Factors influencing short-term and long-term pediatric renal transplant survival*. J Pediatr, 1997. **130**(3): p. 455-62.
3. Lewy JE. *Treatment of children in the U.S. with end-stage renal disease (ESRD)*. Med Arh, 2001. **55**(4): p. 201-2.
4. Simón Gonzalez J. *Trasplante renal y tratamiento de la insuficiencia renal crónica*. An Esp Pediatr, 1983. **19 Suppl 18**: p. 61-70.
5. García Meseguer C. *Trasplante renal pediátrico*. En *Curso de actualización en trasplante renal*, Sociedad Española de Nefrología, Editor. 2000, Drug Farma: Madrid. p. 63-74.
6. Warady B, Alexander SR, Watkins S, Kohaut E, Harmon WE. *Optimal care of the pediatric end-stage renal disease patients on dialysis*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(3): p. 567-83.
7. National Institutes of Health NIDDK/CKUHD. *Excerpts from the United States Renal Data System's 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Am J Kid Dis, 2003. **42**(6, Suppl 5): p. S115-S128.
8. Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harmon WE, Alexander SR, Avner ED. *Pediatric renal transplantation: indications and special considerations*. Pediatr Transplantation, 1998. **2**(2): p. 117-29.
9. Edwards E, Bennett LE, Cecka JM. *Effect of HLA matching on the relative risk of mortality for kidney recipients: a comparison of the mortality risk after transplant to the mortality risk of remaining on the waiting list*. Transplantation, 1997. **64**(9): p. 1274-7.
10. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. *Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(11): p. 2135-41.
11. Tejani A, Sullivan EK, Harmon WE, Fine RN, Kohaut E, Emmett L, Alexander SR. *Pediatric renal transplantation - The NAPRTCS experience*, En *Clinical Transplantation*, J. Cheka, Terasaki PI, Editor. 1997, UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, California. p. 87-100.
12. Seikaly M, Ho PL, Emmett L, Tejani A. *The 12th Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998*. Pediatr Transplant, 2001. **5**(3): p. 215-31.
13. Simón Gonzalez J, Zamora I. *García Ibarra F, Martínez F, Mendizabal S. Diez años de trasplante renal en niños*. An Esp Pediatr, 1990. **32**(3): p. 202-8.
14. Zamora I, Vallo A. *Registro español pediátrico de insuficiencia renal terminal (REPIR), 1998*. Nefrología, 2000. **22**(supl 5).
15. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH. *Successful homotransplantation of the human kidney*. JAMA, 1956. **160**: p. 277-282.
16. Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Abdelhalim F, Hasan M, Baron P, Concepcion W. *Superior long-term results of renal transplantation in children under 5 years of age*. Am Surg, 2002. **68**(12): p. 1115-9.

17. McEnery PT, Stablein DM, Arbus G, Tejani A. *Renal transplantation in children. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. N Engl J Med, 1992. **326**(26): p. 1727-32.
18. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA. *Primer on medical decision analysis: Part 1--Getting started*. Med Decis Making, 1997. **17**(2): p. 123-5.
19. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KA. *Applied regression analysis and other multivariate methods*. 2nd ed. 1988, Belmont: Duxbury Press.
20. Ripley BD. *Pattern recognition and neural networks*. 1996, Cambridge: Cambridge University Press.
21. Haykin S. *Back propagation*, in *Neural Networks. A comprehensive foundation*. Haykin. S, Editor. 1994, McMillan College Publishing Company Inc.: Englewood Cliffs, New Jersey. p. 142-153.
22. Martín B, Sanz A, *Redes neuronales y sistemas borrosos*. 2ª ed. 2001, Madrid: Editorial RA-MA.
23. US Renal Data System (1999)USR, *1999 Annual Data Report*. 1999, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic , and Hematologic Diseases: Bethesda.
24. López K, Saracho R, García F, Gentil MA, Castro P, Castilla J. *Informe de diálisis y trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos*. Nefrología, 2004. **24**(1): p. 21-33.
25. NIH Consensus Development Conference. *Morbidity and mortality of dialysis*. NIH Consensus Statement, 1993. **11**(2): p. 1-33.
26. Najarian J, Frey DJ, Matas AJ, Gillingham KJ, So SK, Cook M, Chavers B, Mauer SM, Nevins TE. *Renal transplantation in infants*. Ann Surg, 1990. **212**(213): p. 353-65.
27. Hamilton DN, Reid WA. *Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft*. Surg Gynecol Obstet, 1984. **159**(3): p. 289-94.
28. Hamilton D. *Kidney transplantation: a history*, in *Kidney transplantation*, P. Morris, Editor. 1988, Saunders Co.: Philadelphia. p. 1-11.
29. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. *24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys*. Lancet, 1967. **2**(7515): p. 536-8.
30. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. *Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage*. Lancet, 1969. **2**(7632): p. 1219-22.
31. Opelz G, Terasaki PI. *Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions*. N Engl J Med, 1978. **299**(15): p. 799-803.
32. Salvatierra O Jr., Vincenti F, Amend W, Potter D, Iwaki Y, Opelz G, Terasaki P, Duca R, Cochrum K, Hanes D, Stoney R J, Feduska NJ. *Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantation. A new approach*. Ann Surg, 1980. **192**(4): p. 543-52.
33. Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJ, Evans DJ, Dunn DC, Pentlow BD, Rolles K. *Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors*. 1978. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(9): p. 1751-6.
34. Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, Goldstein G, Delmonico FL, LaQuaglia MP, Tolkoff-Rubin N, Rubin RH, Herrin JT, Russell PS. *Treatment of acute*

- renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody*. Transplantation, 1981. **32**(6): p. 535-9.
35. Simón Gonzalez J, Zamora Marti I, Garcia Ibarra F, Martinez Sanchez F, Mendizabal Oteiza S. [Ten years of renal transplantation in children]. An Esp Pediatr, 1990. **32**(3): p. 202-8.
 36. Berg U, Bohlin AB, Tyden G. *Influence of donor and recipient ages and sex on graft function after pediatric renal transplantation*. Transplantation, 1997. **64**(10): p. 1424-8.
 37. Basadonna G, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Gores PF, Gruessner RWG, Najarian JS. *Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection*. Transplantation, 1993. **55**(5): p. 993-5.
 38. Singh A., Stablein D, Tejani A. *Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation*. Transplantation, 1997. **63**(9): p. 1263-7.
 39. Offner G, Latta K, Hoyer PF, Baum HJ, Ehrich JH, Pichlmay R, Brodehl J. *Kidney transplanted children come of age*. Kidney Int, 1999. **55**: p. 1509-1517.
 40. Tejani A, Fine RN. *Cadaver renal transplantation in children. Incidence, immunosuppression, outcome, and risk factors*. Clin Pediatr (Phila), 1993. **32**(4): p. 194-202.
 41. Tejani A, Sullivan EK. *Higher maintenance cyclosporine dose decreases the risk of graft failure in North American Children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(550-555).
 42. Johnson R, Webb NJA, Lewis MA, Postlethwaite RJ, Dyer PA, Connolly JK. *Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: a 10 year study*. Kidney Int, 1996. **49**(suppl 53): p. S-72-S-76.
 43. Diethelm A, Deierhoi MH, Hudson SL, Laskow DA, Julian BA, Gaston RS, Bynon JS, Curtis JJ. *Progress in renal transplantation. A single center study of 3359 patients over 25 years*. Ann Surg, 1995. **221**(5): p. 446-458.
 44. Quist E, Laine J, Rönholm K, Jalanko H, Leijala M, Holmberg C. *Graft function 5-7 years after renal transplantation in early childhood*. Transplantation, 1999. **67**(7): p. 1043-9.
 45. Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Sollinger HW, Kalayoglu M, Belzer FO. *Determinants of graft survival after renal transplantation*. Transplantation, 1996. **61**(11): p. 1581-6.
 46. Benfield M, McDonald R, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani A. *The 1997 annual renal transplantation in children report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. Pediatr Transplantation, 1999. **3**(2): p. 152-67.
 47. Tejani A, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. *Predictive factors for delayed graft function and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. Pediatr Transplantation, 1999. **3**(4): p. 293-300.
 48. Furness PN, Levesley J, Luo Z, Taub N, Kazi JI, Bates WD, Nicholson ML. *A neural network approach to the biopsy diagnosis of early acute renal transplant rejection*. Histopathology, 1999. **35**(5): p. 461-7.

49. Sheppard D, McPhee D, Darke C, Shrethra B, Moore R, Jurewitz A, Gray A. *Predicting cytomegalovirus disease after renal transplantation: an artificial neural network approach*. Int J Med Inf, 1999. **54**(1): p. 55-76.
50. Yuge J, Cecka M. *Pediatric recipients and donors*, in *Clinical Transplants*, P. Terasaki, Editor. 1990, UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, CA. p. 425-36.
51. Tesi R, Deboisblanc M, Saul C, Frenz G, Etheredge E. *An increased incidence of rejection episodes*. Arch Surg, 1997. **132**: p. 132-5.
52. Oriol R. *Factores que influyen en los resultados del trasplante renal*, En *Trasplante renal*, G.-V.J. Caralps A, Vives J, Andreu J, Brulles A, Tornos D, Editor. 1983, Ediciones Toray: Barcelona. p. 577-587.
53. Vanrenterghem Y, Roels L, Michielsens P, *Prognostic factors in a transplantation center with good results*. Clinical Nephrology, 1984. **21**(1): p. 64-71.
54. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. *Comparison of kidney transplant survival among transplant centers*. Transplantation, 1975. **19**(3): p. 226-9.
55. Opelz G, Graver B, Terasaki PI. *Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusions*. Lancet, 1981. **2**: p. 223-6.
56. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. *HLA matching and cadaver kidney transplant survival in North America: influence of center variation and presensitization*. Transplantation, 1977. **23**(6): p. 490-7.
57. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. *Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants*. Transpl Proc, 1973. **5**(253-6).
58. Newton WT, Anderson CB. *Planned preimmunization of renal allograft recipients*. Surgery, 1973. **74**(430-2).
59. Potter D, Garovoy M, Hopper S, Terasaki P, Salvatierra O. *Effect of donor-specific transfusions on renal transplantation in children*. Pediatrics, 1985. **76**: p. 402-5.
60. Chavers BM, Sullivan EK, Tejani A, Harmon WE. *Pre-transplant blood transfusion and renal allograft outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. Pediatr Transplantation, 1997. **1**: p. 22-8.
61. Higgins R, Raymond NT, Krishnan NS, Veerasamy M, Rahmati M, Lam FT, Kashi H, West N. *Acute rejection after renal transplantation is reduced by approximately 50% by prior therapeutic blood transfusions, even in tacrolimus-treated patients*. Transplantation, 2004. **77**(3): p. 469-471.
62. Karam G. *Recipient selection and preparation with special reference to urological aspects.*, en *Kidney transplantation*. 2003: Madrid. p. 1-6.
63. Opelz G. *Histocompatibility testing*. in *VIII International histocompatibility workshop study on renal transplantation*. 1980. Los Angeles.
64. Opelz G, Terasaki PI. *International study of histocompatibility in renal transplantation*. Transplantation, 1982. **33**(1): p. 87-95.
65. Kari J, Romagnoli J, Duffy P, Fernando ON, Rees L, Trompeter R. *Renal transplantation in children under 5 years of age*. Pediatr Nephrol, 1999. **13**: p. 730-6.
66. Hoyer P, Offner G, Brodehl J. *Acute rejection episodes after renal transplantation in children*. Clinical Nephrology, 1983. **19**(2): p. 61-6.

-
67. Opelz G, Terasaki PI. *Cadaver kidney transplants in North America. Analisis 1978*. Dial Transplant, 1979. **8**: p. 167-170.
 68. Chavers B, Matas AJ, Nevis TE, Mauer SM, Sutherland DER, Payne W, Dunn D, Gillinham K, Najarian JS. *Results of pediatric kidney transplantation at the university of Minnesota*, in *Clinical Transplants*, P. Terasaki, Editor. 1989, UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, California. p. 253-66.
 69. European Association of Urology. *Immunosuppression after kidney transplantation*, En *Guidelines on renal transplantation*, European Association of Urology, Editor. 2003, Drukkerij Gelderland: Arnhem. p. 51-56.
 70. Oriol R, Cartron JP, Cartron J, Mulet C. *Biosynthesis of ABH and Lewis antigens in normal and transplanted kidneys*. Transplantation, 1980. **29**(3): p. 184-8.
 71. Oriol R, Opelz G, Chun C, Terasaki PI. *The Lewis system and kidney transplantation*. Transplantation, 1980. **29**(5): p. 397-400.
 72. Stastny P, Núñez G. *The role of endothelial and monocyte antigens in kidney transplantation*. Transplant Clin Immunol, 1981. **13**: p. 132-139.
 73. Baldwin W, Soullillou JP, Claas FH, Peyrat MA, van Es LA, van Rood JJ. *Antibodies to endothelial antigens in eluates of 88 human kidneys: correlation with graft survival and presence of T- and B-cell antibodies*. Transplant Proc, 1981. **13**(3): p. 1547-50.
 74. Opelz G, Terasaki PI. *Absence of immunization effect in human-kidney retransplantation*. N Engl J Med, 1978. **299**(8): p. 369-74.
 75. Walker J, Opelz G, Terasaki PI. *Correlation of MLC response with graft survival in cadaver and related donor kidney transplants*. Transplant Proc, 1978. **10**(4): p. 949-51.
 76. Opelz G, Terasaki PI. *Influence of sex on histocompatibility matching in renal transplantation*. Lancet, 1977. **2**(8035): p. 419-21.
 77. Oriol R, Le Pendu J, Chun C. *Influence of the original disease, race, and center on the outcome of kidney transplantation*. Transplantation, 1982. **33**(1): p. 22-6.
 78. Matas A, Gillingham KJ, Payne W, Najarian JS. *The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival*. Transplantation, 1994. **57**(6): p. 857-9.
 79. So S, Gillingham K, Cook M, Mauer SM, Matas A, Nevins TE, Chavers BM, Najarian JS. *The use of cadaver kidneys for transplantation in young children*. Transplantation, 1990. **50**(6): p. 979-983.
 80. Schweitzer E, Matas AJ, Gillinham KJ, Payne WD, Gores PF, Dunn DL, Sutherland DER, Najarian JS. *Causes of renal allograft loss*. Ann Surg, 1991. **214**(6): p. 679-88.
 81. Crocker JF, Wade WA, McDonald TJ, McLellan DH, Lawen JG, Bitter-Suermann H, Acott PD. *Kidney graft loss in children: implications for program development*. CMAJ, 1998. **159**(3): p. 229-235.
 82. Power R, O'Malley KJ, Little DM, Donovan MG, Creagh TA, Murphy DM, Hickey DP. *Long-term followup of cadaver renal transplantation in patients with spina bifida*. J Urol, 2002. **267**: p. 477-9.

83. Humar A, Nevis TE, Remucal M, Cook ME, Matas AJ, Najarian JS. *Kidney transplantation in children younger than 1 year using cyclosporine immunosuppression*. Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 421-8.
84. Oriol G, Mickey MR, Terasaki PI. *Diversity of factors that contribute to the survival of kidney transplants*. Transplant Clin Immunol, 1981. **13**: p. 121-131.
85. Opelz G. *Influence of recipient and donor age in pediatric renal transplantation*. Transpl Int, 1988. **1**: p. 95-100.
86. Meseguer C, López P, Olambada M, Alonso A, Martínez MJ, Bueno J, Navarro M, Jaureguizar E. *Trasplante renal pediátrico en receptores menores de 2 años*. Cir Pediatr, 1993. **6**(4): p. 190-2.
87. Ettenger R, Marik J, Rosenthal JT. *Sequential therapy in pediatric cadaveric renal transplantation: a critical analysis*. J Am Soc Nephrol, 1992. **2**(12 Suppl): p. S304-11.
88. Pirsch J, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffmann RM, Roecker E, Voss BJ, Lorentzen D, Knechtle SJ, Reed A, Kalayoglu M, Belzer FO. *The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplant recipients*. Transplantation, 1992. **53**(1): p. 55-9.
89. Castellón I. *Inmunosupresion in renal transplantation*, En *Kidney transplantation*. 2003, European School of Urology: Madrid. p. 33-42.
90. López JC, López P, García MC, García MJ, López M, Jaureguizar E. *Debe utilizarse los riñones de donantes menores de 3 años?* Cir Pediatr, 1990. **3**(4): p. 162-3.
91. Adams J, Gündemann C, Tönshoff B, Mehls O, Wiesel M. *Renal transplantation in small children. A comparasion between surgical procedures*. Eur Urol, 2001. **40**: p. 552-6.
92. Kälbe T, Fulda T, Benoit G, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos FJ, Wiesel M. *Guidelines on renal trasnplantation*. 1st ed. EAU Guidelines, ed. EAU Healthcare Office. 2003, Drukkerij Gelderland: Arnhem, the Netherlands. 1-70.
93. Ismail H, Kalicinski P, Drewniak T, Smirska E, Kaminski A, Prokurat A, Grenda R, Szymcak M, Chrupek M, Markiewicz M. *Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children*. Pediatr Transplantation, 1997. **1**: p. 43-7.
94. Boom H, Fallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. *Delayed graft function influences renal function, but not survival*. Kidney Int, 2000. **58**(2): p. 859-66.
95. Arbus GS, RJ. Thompson D. *Survival of cadaveric renal transplant grafts from young donors and in young recipients*. Pediatr Nephrol, 1991. **5**: p. 152-7.
96. Domnnelly P, Veich P, Bell P, Henderson R, Oman P, Proud G. *Donor-recipient age difference: an independent risk factor in cyclosporin-treated renal transplant recipients*. Transpl Int, 1991. **4**: p. 88-93.
97. Ildstad S, Tollerud DJ, Noseworthy J, Ryckman F, Sheldon CA, Martin LW. *The influence of donor age on graft survival in renal transplantation*. J Pediatr Surg, 1990. **25**(1): p. 134-9.
98. Cecka J, Terasaki PI. *Matching kidneys for size in renal transplantation*. Clin Transpl, 1990. **4**: p. 82-7.

-
99. Salvatierra O, Singh T, Shifrin R, Conley S, Alexander S, Tanney D, Lemley K, Sarwal M, Mackie F, Alfrey E, Orlandi P, Zarins C, Herfkens R. *Successful transplantation of adult-size kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow.* *Transplantation*, 1998. **66**(7): p. 819-823.
 100. Talbot D, Achilleos AO, Mirza D, Buckels J, Mayer AD, Milford DV. *Early risk factors in pediatric renal transplantation at a single center.* *J Pediatr Surg*, 1998. **33**(9): p. 1396-8.
 101. Neu, A, Stablein DM, Zachary A, Furth SL, Fivush BA. *Effect of parental donor sex on rejection in pediatric renal transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study.* *Pediatr Transplantation*, 1998. **2**: p. 309-12.
 102. Fitzpatrick MM, Duffy PG, Fernando ON, Barratt TM, Dillon MJ, Trompeter, RS. *Cadaveric renal transplantation in children under 5 years of age.* *Pediatr Nephrol*, 1992. **6**: p. 166-71.
 103. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe R. *A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis.* *J Am Soc Nephrol*, 1995. **6**(2): p. 177-83.
 104. Lerner GR, Warrady BA, Sullivan EK, Alexander SR. *Chronic dialysis in children and adolescents.* *Pediatr Nephrol*, 1999. **13**(5): p. 404-17.
 105. Asderakis A, Augustine T, Dyer P, Short C, Campbell B, Parrott NR, Johnson RWG. *Pre-emptive kidney transplantation: the attractive alternative.* *Nephrol Dial Transplant*, 1998. **13**: p. 1799-1803.
 106. Sibley RK, Rynasiewicz J, Ferguson RM, Fryd D, Sutherland DE, Simmons RL, Najarian JS. *Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisone.* *Surgery*, 1983. **94**(2): p. 225-34.
 107. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ. *Impact of the Banff '97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation.* *Transplantation*, 2000. **69**(6): p. 1123-7.
 108. FLechner S, Modlin CS, Serrano DP, Goldfarb DA, Papajcik D, Mastroianni B, Goormastic M, Novick AC. *Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients.* *Transplantation*, 1996. **62**(9): p. 1235-1241.
 109. Almond P, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS. *Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients.* *Transplantation*, 1993. **55**(4): p. 752-6; discussion 756-7.
 110. Ferguson R. *Acute rejection episodes. Best predictor of long term primary cadaveric renal transplant survival.* *Clin Transplant*, 1994. **8**: p. 328.
 111. Isoniemi H, Krogerus L, von Willebrand E, Nurminen M, Tikkanen MJ, Ahonen J, Eklund B, Hockerstedt K, Salmela K, Hayry P. *Histopathologic findings in well functioning long-term renal allografts.* *Kidney Int*, 1992. **41**(1): p. 155.
 112. Matas A, Humar A, Payne WD, Gillingham KJ, Dunn DI, Sutherland DER, Najarian JS. *Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decrease chronic rejection.* *Ann Surg*, 1999. **230**(4): p. 493-500.
-

113. Muñoz R, Romero B, Medeiros M, Zaragoza L. *Renal graft survival in children with early acute rejection*. *Pediatr Transplantation*, 1998. **2**: p. 294-8.
114. Tanabe K., Takahashi K, Kawaguchi H, Ito K, Yamazaki Y, Toma H. *Surgical complications of pediatric kidney transplantation: a single center experience with the extraperitoneal technique*. *J Urol*, 1998. **160**(3): p. 1212-5.
115. del Valle Y, Lorente RM, Berrocal T, Prieto C, Rodríguez R, García-Messeguer MC. *Complicaciones vasculares en el trasplante renal pediátrico: diagnóstico ecográfico*. *An Esp Pediatr*, 1999. **50**(3): p. 263-8.
116. Oh J, Schaeffer F, Veldmann A, Nowak G, Nowak-Góttl U, Tönshoff B, Kreuz W. *Heterozygous prothrombin gene mutation: a new risk factor for early renal allograft thrombosis*. *Transplantation*, 1999. **68**(4): p. 575-8.
117. Nykänen P, Saranummi N. *Clinical Decision Systems*, En *The Biomedical Engineering Handbook*, J. Bronzino, Editor. 1995, CRC Press. p. 2716-23.
118. Miller RA, Geissbuhler A. *Clinical Diagnostic Decision Support Systems: An overview.*, in *Clinical decision support systems : theory and practice.*, E. Berner, Editor. 1999, Springer: New York.
119. van Bommel J, Musen MA. *Handbook of medical informatics*. 1997, Heidelberg: Springer Verlag.
120. Safran C, Perreault LE. *Management of Information in Integrated Delivery Networks*. URL: <http://www.ie.bgu.ac.il/mdss/CH010-FINAL.pdf> (Último acceso el 1 de Febrero de 2003). 1996.
121. Musen M, Shahar Y, Shortliffe EH. *Clinical Decisión-Support Systems*. <http://www.ie.bgu.ac.il/mdss/CH16-FINAL.pdf> (Último acceso el 1 de Febrero de 2003). 1996.
122. Shortliffe E. *The science of biomedical computing*. *Medical Informatics*, 1984. **9**: p. 185-93.
123. GermAlert, *Infection control program*. URL: http://medexpert.imc.akh-wien.ac.at/germalert_info.html (Último acceso el 14 de Enero de 2004). 1997.
124. Oncofarm. *Gestión farmacoterapéutica de pacientes oncológicos*. URL: <http://www.oncofarm.com> (Último acceso el 14 de Enero de 2004). 2000.
125. Kulikowski C, Weiss SM. *Representation of Expert Knowledge for Consultation: The CASNET and EXPERT Projects.*, En *Artificial Intelligence in Medicine*, P. Szolovits, Editor. 1982, Westview Press: Boulder. p. 567-78.
126. de Dombal F. *Medical diagnosis from a clinical's point of view*. *Methods Inform Med*, 1972. **17**: p. 28-32.
127. Shortliffe E. *Computer-based Medical Consultations: MYCIN*. 1976: Elsevier. 134.
128. Miller R. *Interntis-I/Caduceus: Problems facing expert consultant programs*. *Meth Inform Med*, 1984. **5**: p. 23-9.
129. Barnett G, Cimino JJ, Hupp JA, Hoffer EP. *Dxplain: An evolving diagnostic decision support-system*. *JAMA*, 1987. **2**: p. 258:67.
130. Musen M, Tu S, Das A, Shahar Y. *EON: A Component-Based Approach to Automation of Protocol-Directed Therapy*. *JAMA*, 1996. **3**: p. 367-388.
131. Magdalena JR, Serrano-Durbá A, Francés JV, Muñoz J, Rosado A, Serrano AJ. *Aplicación informática de ayuda a la decisión para el diagnóstico*,

-
- estadiaje y tratamiento cánceres de próstata.*, in XVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Caseib'98. 1998: Valencia. p. 349-352.
132. Weinstein MC, Finenberg HV. *Clinical Decision Analysis*. 1980, Philadelphia: Saunders Company.
 133. Chicharro JA, Burgos R. *Test diagnósticos*, in *Metodología de investigación y escritura científica en clínica*, R. Burgos, Editor. 1996, Escuela Andaluza de Salud Pública: Granada. p. 159-176.
 134. Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J. *Postransplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients reciving tacrolimus-based immunosuppression*. *Transplantation*, 1999. **68**(12): p. 1851-1854.
 135. Burgueño MJ, García JL, González JM. *Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas*. *Med Clin*, 1995. **104**: p. 661-670.
 136. Hebb DO. *The organization of behaviour.*, H.K. Wiley, Editor. 1949: New York. p. 60-78.
 137. Rosenblatt F. *The Perceptrón: A Probabilistic Model for Information Storage and Organization in the Brain*. Neurocomputing: Foundations of Research. MIT Press,, 1989: p. 92-113.
 138. Widrow B, Lehr MA. *10 years of Adaptative Neural Networks: Perceptron, Madaline and Backpropagation*. *Proceedings of the IEEE*, 1990. **78**(9): p. 1415-42.
 139. Hilera JR, Martínez VJ. *Redes neuronales artificiales. Fundamentos, modelos y aplicaciones*. RA-MA, 1995.
 140. Kohonen T. *Self-organized formation of topologically correct feature maps*. *Biological Cybernetics*, 1982. **43**: p. 59-69.
 141. Patterson D. *Artificial Neural Networks*. 1996, Singapore: Prentice Hall.
 142. Silva LC. *Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud*, ed. DíazdeSantos. 1995, Buenos Aires: Panamericana.
 143. Lisboa PJG. *A review of evidence of health benefit from artificial neural networks in medical intervention*. *Neural Networks*, 2002. **15**: p. 11-39.
 144. Sarle WS. *Neural Networks and Statistical Models*. En *Proceedings of the Nineteenth Annual SAS Users Group International Conference*. 1994.
 145. Dybowski R, Gant V. *Clinical applications of artificial neural networks*. 2001, Cambridge: Cambridge University Press.
 146. Martín B, Sanz A. *Redes neuronales y Sistemas Borrosos*. 1997, Madrid: Ra-Ma.
 147. Westenskow DR, Orr JA, Simon FH, Bender HJ, Frankenberger H. *Intelligent alarms reduce anesthesiologist's response time to critical faults*. *Anesthesiology*, 1992. **77**(6): p. 1074-9.
 148. Bishop CM. *Neural Networks for Pattern Recognition*. 1996, Oxford: Clarendon Press.
 149. Wang S, Ohno-Machado L, Fraser SF, Kennedy RL. *Using patient-reportable clinical history factors to predict myocardial infarction*. *Computers in Biology and Medicine*, 2001. **31**: p. 1-13.
 150. Ellenius J, Groth T, Lindahl B. *Neural network analysis of biochemical markers for early assessment of acute myocardial infarction*. *Stud Health Technol Inform*, 1997. **43 Pt A**: p. 382-5.
-

151. Zoni-Berisso M, Molini D, Viani S, Mela GS, Delfino L. *Noninvasive prediction of sudden death and sustained ventricular tachycardia after acute myocardial infarction using a neural network algorithm*. Ital Heart J, 2001. **2**(8): p. 612-20.
152. Papaloukas C, Fotiadis DI, Likas A, Michalis LK. *An ischemia detection method based on artificial neural networks*. Artif Intell Med, 2002. **24**(2): p. 167-78.
153. Cathers I. *Neural network assisted cardiac auscultation*. Artif Intell Med, 1995. **7**(1): p. 53-66.
154. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, Seitz C, Snow P, Marberger M. *Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(4): p. 921-9.
155. Setiono R. *Extracting rules from pruned networks for breast cancer diagnosis*. Artif Intell Med, 1996. **8**(1): p. 37-51.
156. Naguib R, Adams AE, Horne CH, Angus B, Smith AF, Sherbet GV, Lennard TW. *Prediction of nodal metastasis and prognosis in breast cancer: a neural model*. Anticancer Res, 1997. **17**: p. 2735-41.
157. Bryce TJ, Dewhirst MW, Floyd CE Jr., Hars V, Brizel DM. *Artificial neural network model of survival in patients treated with irradiation with and without concurrent chemotherapy for advanced carcinoma of the head and neck*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(2): p. 339-45.
158. Birndorf NI, Pentecost JO, Coakley JR, Spackman KA. *An expert system to diagnose anemia and report results directly on hematology forms*. Comput Biomed Res, 1996. **29**(1): p. 16-26.
159. McGuire WL, Clark GM. *Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer*. N Engl J Med, 1992. **326**(26): p. 1756-61.
160. Reckwitz T, Potter SR, Snow PB, Zhang Z, Veltri RW, Partin AW. *Artificial neural networks in urology: Update 2000*. Prostate cancer Prostatic Dis, 1999. **2**: p. 222-226.
161. Niederberg CS, Golden RM. *Artificial neural networks in urology: applications, feature extraction and user implementations*, in *Clinical applications of artificial neural networks*, R. Dybowski, Gant V, Editor. 2001, Cambridge University Press: Cambridge.
162. Kaira P, Togami J, Bansal G, Partin AW, Brawer MK, Mabaian RJ, Ross LS, Niederberger CS. *A neurocomputational model for prostate carcinoma detection*. Cancer, 2003. **98**: p. 1849-54.
163. Borque A, Sanz A, Allepuz C, Plaza L, Gil P, Rioja LA. *The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study*. J Urol, 2001. **166**: p. 1672-1678.
164. Geddes CC, Fox JG, Allison ME, Boulton-Jones JM, Simpson K. *An artificial neural network can select patients at high risk of developing progressive IgA nephropathy more accurately than experienced nephrologists*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(1): p. 67-71.
165. de Figueiredo RJ, Shankle WR, Maccato A, Dick MB, Mundkur P, Mena I, Cotman CW. *Neural-network-based classification of cognitively normal, demented, Alzheimer disease and vascular dementia from single photon*

- emission with computed tomography image data from brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(12): p. 5530-4.
166. Chow HH, Tolle KM, Roe DJ, Elsberry V, Chen H. *Application of neural networks to population pharmacokinetic data analysis*. J Pharm Sci, 1997. **86**(7): p. 840-5.
 167. Brier, M, Zurada JM, Aronoff GR. *Neural network predicted peak and trough gentamicin concentrations*. Pharm Res, 1995. **12**: p. 406-12.
 168. Chen H, Chen TC, Min DI, Fischer GW, Wu YM. *Prediction of tacrolimus blood levels by using the neural network with genetic algorithm in liver transplantation patients*. Ther Drug Monit, 1999. **21**: p. 50-6.
 169. Camps G, Soria E, Jiménez NV. *Artificial Neural Networks for the Classification of Potentially Intoxicated Patients Treated with Digoxin*. in World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. 2000. Boston.
 170. Martín JD, Soria E, Jiménez NV, Camps G, Serrano AJ, Pérez-Ruixo J. *Nonlinear prediction of rhEPO by using Neural Networks*. in World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. 2000.
 171. Fernández E, Valtuille R, Willshaw P, Perrazo CA. *Using artificial intelligence to predict the equilibrated postdialysis blood urea concentration*. Blood Purif, 2001. **19**: p. 271-85.
 172. Ohno-Machado L, Rowland T. *Neural network applications in physical medicine and rehabilitation*. Am J Phys Med Rehabil, 1999. **78**: p. 392-8.
 173. Graupe D, Vern B. *On the inter-relations between artificial and physiological neural networks*. Neurol Res, 2001. **23**: p. 482-8.
 174. Freeman R, Goodacre R, Sisson PR, Magee JG, Ward AC, Lightfoot NF. *Rapid identification of species within the Mycobacterium tuberculosis complex by artificial neural network analysis of pyrolysis mass spectra*. J Med Microbiol, 1994. **40**: p. 170-3.
 175. Chun J, Atalan E, Kim SB, Kim HJ, Hamid ME, Trujillo ME, Magee JG, Manfio GP, Ward AC, Goodfellow M. *Rapid identification of streptomycetes by artificial neural network analysis of pyrolysis mass spectra*. FEMS Microbiol Lett, 1993. **114**: p. 115-9.
 176. Baldi P, Brunak S. *Bioinformatics: the machine learning approach.*, ed. K. Mass. 2001, Cambridge: MIT Press.
 177. Cross SS. *Artificial neural network in laboratory medicine*, En *Clinical applications of artificial neural networks*, R. Dybowski, Gant V, Editor. 2001, Cambridge University Press: Cambridge.
 178. Astion M, Wilding P. *Application of neural networks to the interpretation of laboratory data in cancer diagnosis*. Clin Chem, 1992. **38**: p. 34-8.
 179. Lapuerta P, Rajan S, Bonacini M. *Neural networks as predictors of outcomes in alcoholic patients with severe liver disease*. Hepatology, 1997. **25**: p. 302-6.
 180. Wolberg W, Mangasarian OL. *Computer-designed expert systems for breast cytology diagnosis*. Anal Quant Cytol Histol, 1993. **15**: p. 67-74.
 181. Karakitsos P, Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Pouliakis A. *Potential of the back propagation neural network in the morphologic examination of thyroid lesions*. Anal Quant Cytol Histol, 1996. **18**: p. 494-500.

182. Stotzka R, Manner R, Bartels PH, Thompson D. *A hybrid neural and statistical classifier system for histopathologic grading of prostatic lesions*. Anal Quant Cytol Histol, 1995. **17**: p. 204-18.
183. Doornewaard H, van der Schouw YT, van der Graaf Y, Bos AB, Habbema JD, van den Tweel JG. *The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study*. Mod Pathol, 1999. **12**: p. 995-1000.
184. Kornel P, Molnar B, Schaefer R, Dombovari Z, Tulassay Z, Feher J. *Application of neural networks in medicine-a review*. Med Sci Monit, 1998. **4**: p. 538-546.
185. Westenskow D, Orr JA, Simon FH, Bender HJ, Frankenberger H. *Intelligent alarms reduce anesthesiologist's response time to critical faults*. Anesthesiology, 1992. **77**(6): p. 1074-9.
186. Veselis R, Reinsel R, Sommer S, Carlon G. *Use of neural network analysis to classify electroencephalographic patterns against depth of midazolam sedation in intensive care unit patients*. J Clin Monit, 1991. **7**: p. 259-67.
187. Pradhan N, Sadasivan PK, Arunodaya GR. *Detection of seizure activity in EEG by an artificial neural network: a preliminary study*. Comput Biomed Res, 1996. **29**: p. 303-13.
188. Zernikow B, Hostmannspoetter K, Miche E, Pielemeier W, Hornschuh F, Westerman A, Hennecke KH. *Artificial neural network for risk assessment in preterm neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 1998. **79**: p. 129-F134.
189. Hopfield JJ. *Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities*. Proc Natl Acad Sci, 1982. **79**(8): p. 2554-8.
190. Simpson P. *Foundations of Neural Networks*, En *Artificial Neural Networks, Paradigms, Applications, and Hardware Implementations*, E. Sanchez-Sinencio, Editor. 1992, Saunders: Philadelphia. p. 3-24.
191. vanDijk PCW, Jager KJ, deCharro F, Collart F, Cornet R, Dekker FN. *Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**: p. 1120-29.
192. Hanley JA, McNeil BJ. *A method of comparing the areas under receiver operating characteristics curves derived from the same cases*. Radiology, 1983. **148**: p. 839-43.
193. Breza J, Navratl P. *Renal transplantation in adults*. BJU International, 1999. **84**: p. 216-23.
194. Smith J, Ho PL, McDonald RA. *Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. Pediatr Transplant, 2002. **6**(6): p. 493-9.
195. Tejani A, Ho PL, Emmett L, Stablein DM. *Reduction in acute rejections decreases chronic rejection graft failure in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. Am J Transplant, 2002. **2**(2): p. 142-7.
196. Bresnahan BA, McBride MA, Cherikh WS, Hariharan S. *Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of united network for organ sharing data*. Transplantation, 2001. **72**(2): p. 256-61.

197. Hidalgo, G, Tejani C, Clayton R, Clements P, Distant D, Vyas S, Baqi N, Singh A. *Factors limiting the rate of living-related kidney donation to children in an inner city setting*. *Pediatr Transplant*, 2001. **5**(6): p. 419-24.
198. McDonald R, Ho PL, Stablein DM, Tejani A. *Rejection profile of recent pediatric renal transplant recipients compared with historical controls: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. *Am J Transplant*, 2001. **1**(1): p. 55-60.
199. Pubmed, *Networks AND renal transplant*. <http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/> Último acceso 14 de abril de 2004.
200. Abdolmaleki P, Movhead M, Taniguchi RI, Masuda K, Buadu LD. *Evaluation of complications of kidney transplantation using artificial neural networks*. *Nucl Med Commun*, 1997. **18**(7): p. 623-30.
201. Shokes DA, Ty R, Barba L, Sender M. *Prediction of early graft function in renal transplantation using a computer neural model*. *Transplant Proc*, 1998. **30**(4): p. 1316-7.
202. Simic-Ogrizovic S, Furuncic D, Lezaic V, Radivojevic D, Blagojevic R, Djukanovic L. *Using ANN in selection of the most important variables in prediction of chronic renal allograft rejection progression*. *Transplant Proc*, 1999. **31**(1-2): p. 368.
203. Hamilton D, Miola UJ, Mousa D. *Interpretation of captopril transplant renography using a feed forward neural network*. *J Nucl Med*, 1996. **37**(10): p. 1649-52.
204. Camps-Valls G, Porta-Oltra B, Soria-Olivas E, Martín-Guerrero JI, Serrano-López AJ, Pérez-Rubio JJ, Jiménez-Torres NV. *Prediction of cyclosporine dosage in patients after kidney transplantation using neural networks*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2003. **50**(4): p. 442-8.
205. McLaren A, Fuggle SV, Welsh KI, Gray DW, Morris PJ. *Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis*. *Ann Surg*, 2000. **232**(1): p. 98-103.
206. Melvin DG, Niranjana M, Prager RW, Trull AK, Hughes VF. *Neuro-computing versus linear statistical techniques applied to liver transplant monitoring: a comparative study*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2000. **47**(8): p. 1036-43.
207. Schumacher M, Robner R, Vach W. *Neural networks and logistic regression: Part I*. *Computational Statistics & Data Analysis*, 1996. **21**: p. 661-82.
208. Mattfeldt T, Kestler HA, Hautmann R, Gottfried HW. *Prediction of prostatic cancer progression after radical prostatectomy using artificial neural networks: a feasibility study*. *BJU International*, 1999. **84**: p. 316-23.
209. Chiang D, Chiang HC, Chen WC, Tsai FJ. *Prediction of stone disease by discriminant analysis and artificial neural networks in genetic polymorphisms: a new method*. *BJU International*, 2003. **91**(7): p. 661-6.
210. Sánchez-Cantalejo E, Ocaña R, Perea-Milla E. *Análisis multivariante*, En *Metodología de investigación y escritura científica en clínica*, R. Burgos, Editor. 1996, Escuela Andaluza de Salud Pública: Granada. p. 230-258.
211. Fawcett T. *ROC graphs: notes and practical considerations for data mining researchers*. *HPL*, 2003. **4**: p. 1-27.
212. Hanley JA, McNeil BJ. *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. *Radiology*, 1982. **143**: p. 29-36.

213. Ohno-Machado L. *A comparison of Cox proportional hazards and artificial neural network models for medical prognosis*. Comput Biol Med, 1997. **27**(1): p. 55-65.
214. Servicio de Bioestadística Hospital Ramón y Cajal, *Curvas ROC*. 2003, Hospital Ramón y Cajal.
215. Furness PN, Kazi J, Levesley J, Taub N, Nicholson ML. *A neural network approach to the diagnosis of early acute allograft rejection*. Transpl Proc, 1999. **31**: p. 3151.
216. Serrano-Durbá A, Serrano AJ, Magdalena JR, Camps G, Soria E, Dominguez C, Estornell F, Martínez M, García Ibarra F. *Aplicación de las redes neuronales al tratamiento endoscópico del reflujo*. in LXVII Congreso Nacional de Urología, Reunión Nacional de Grupo de Uropediatría. 2002. Murcia.
217. Serrano-Durbá A, Serrano AJ, Magdalena JR, Martín JD, Soria E, Domínguez C, Estornell F, García-Ibarra F. *The use of neural networks in the prediction of the result of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux*. BJU International, 2004. in press.
218. Finne P, Finne R, Stenman UH. *Neural network analysis of clinicopathological factors in urological disease: a critical evaluation of available techniques*. BJU International, 2001. **88**: p. 825-31.
219. Barry JM. *Renal transplantation*, En *Clinical pediatric urology*, K.L. Belman AB, Kramer SA, Editor. 2002, Martin Dunitz Ltd: London. p. 1200-1210.
220. Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Reed AI. *Delayed graft function after renal transplantation*. Transplantation, 1998. **65**(2): p. 219-23.
221. Nicholson ML, Wheatley TJ, Horsburgh T, Edwards CM, Veitch PS, Bell PR. *The relative influence of delayed graft function and acute rejection on renal transplant survival*. Transpl Int, 1996. **9**(4): p. 415-9.
222. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. *Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival*. Transplantation, 1997. **63**(7): p. 968-74.
223. Lippmann RP. *An introduction to computing with neural nets*. IEEE ASSP Magazine, 1987. **5**: p. 4-22.
224. Clermont G, Angus DC, DiRusso SM, Griffin M, Linde-Zwirble WT. *Predicting hospital mortality for patients in the intensive care unit: a comparison of artificial neural networks with logistic regression models*. Crit Care Med, 2001. **29**(2): p. 291-6.
225. Nguyen T, Malley R, Inkelis SH, Kuppermann N. *Comparison of prediction models for adverse outcome in pediatric meningococcal disease using artificial neural network and logistic regression analyses*. J Clin Epidemiol, 2002. **55**: p. 687-95.
226. Kattan MW. *Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms*. J Urol, 2003. **170**: p. S6-S10.
227. National Institutes of Health NIDDK/CKUHD. *Analytical Methods. Excerpts from the United States Renal Data System's 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Am J Kid Dis, 2003. **42**(6, Suppl 5): p. S181-S213.

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico

VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

Facultad de Medicina.
Departamento de Cirugía.



APLICACIÓN DE LAS REDES NEURONALES
ARTIFICIALES A LA PREDICCIÓN DEL RESULTADO A
CORTO, MEDIO Y LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE
RENAL PEDIÁTRICO.

TESIS DOCTORAL
Presentada por:
Agustín Serrano Durbá.
Valencia, 2004.

Aplicación de las Redes Neuronales al Trasplante Renal Pediátrico
