

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y SIGNIFICADO
PRONÓSTICO DE LA PROTEINURIA EN EL TRASPLANTE
RENAL. VALOR PREDICTIVO DE LA PROTEINURIA
PRECOZ SOBRE LA FUNCIÓN RENAL Y LAS
SUPERVIVENCIAS DEL INJERTO Y DEL PACIENTE.

ASUNCIÓN SANCHO CALABUIG

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 22 d'octubre de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Jesús Romero Maroto
- Dr. Pedro Errasti Goneaga
- Dr. Antonio Gelabert Mas
- Dr. José Luis Gorriz Teruel
- Dr. Juan Martínez León

Va ser dirigida per:

Dr. Manuel Luis Gil Salom

Dr. Juan Alfonso Miguel Carrasco

Dr. Luis M. Pallardó Mateu

©Copyright: Servei de Publicacions
Asunción Sancho Calabuig

Dipòsit legal: V-3438-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7985-1

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

**INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y SIGNIFICADO
PRONÓSTICO DE LA PROTEINURIA EN EL TRASPLANTE
RENAL.**

**VALOR PREDICTIVO DE LA PROTEINURIA PRECOZ
SOBRE LA FUNCIÓN RENAL Y LAS SUPERVIVENCIAS
DEL INJERTO Y DEL PACIENTE.**

Asunción Sancho Calabuig

INDICE

INDICE	3
ABREVIATURAS	10
1.- INTRODUCCIÓN	11
1.1.- Trasplante renal como tratamiento electivo del enfermo con Insuficiencia Renal Crónica.	13
1.2.- Proteinuria como marcador pronóstico de enfermedad renal y riesgo cardiovascular.	14
1.2.1.- Proteinuria, marcador pronóstico de enfermedad renal.	14
1.2.2.- Proteinuria, marcador de riesgo cardiovascular.	16
1.3.- Proteinuria como causa de progresión de nefropatía.	17
1.4.- Proteinuria en el trasplante renal. Causas.	19
1.4.1.- Riñones nativos.	19
1.4.2.- Proteinuria procedente del aloinjerto.	19
1.5.- Disfunción crónica del injerto.	21
1.5.1.- Definición.	21
1.5.2.- Fisiopatología de la DCI.	22
1.5.2.1- Historia natural.	22
1.5.2.2- Fisiopatología. Proteinuria, como expresión del daño renal. ...	22
1.5.3.- Factores de riesgo:	25
1.5.3.1.- No inmunológicos:	25
1.5.3.1.1.- Factores de los que dependerá la calidad del injerto renal.	25
1.5.3.1.1.1.- Dependientes del donante:	25
- Procedencia del donante	25
- Edad.	25
- Raza.	26
- Sexo.	26
- Factores de riesgo cardiovascular	26
1.5.3.1.1.2.- Daño peritrasplante:	26
- Muerte cerebral.	26
- Tiempo de isquemia fría.	26
- Función retrasada del injerto.	26
1.5.3.1.1.3.- Masa nefronal trasplantada.	27
1.5.3.1.2.- Dependientes del receptor:	28

- Edad.	28
- Raza.	28
- Diabetes.	28
- Índice de masa corporal.	28
- Hipertensión.	28
- Tabaquismo.	29
- Dislipemia.	29
- Complimentación terapéutica.	29
1.5.3.1.3.- Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos	29
1.5.3.1.4.- Sirolimus.	30
1.5.3.2.- Inmunológicos:	30
- Sensibilización HLA.	30
- Compatibilidad HLA.	30
- Rechazo.	30
- Inmunosupresión inadecuada.	31
1.5.3.3.- Otros:	31
- Polimorfismos genéticos.	31
- Índices de resistencia de la arteria renal.	31
1.6.- Lesiones histológicas asociadas a proteinuria en el trasplante renal.	31
1.7.- Tratamiento de la proteinuria en el trasplante renal.	33
1.8.- Medidas subordinadas en el trasplante renal. Proteinuria como posible marcador subordinado de la función renal, el fracaso del injerto y la muerte del paciente trasplantado.	36
2.- MOTIVACIÓN.	43
3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.	47
4.- MATERIAL Y MÉTODO.	51
4.1.- Criterios de inclusión.	53
4.2.- Criterios de exclusión.	53
4.3.- Variables analizadas:	53
4.3.1.- Proteinuria.	53
4.3.2.- Dependientes del receptor del injerto renal.	54
4.3.3.- Dependientes del donante.	55
4.3.4.- Relacionadas con el procedimiento del trasplante.	55
4.3.5.- Relacionadas con la evolución del trasplante.	55

4.3.6.- Relacionadas con parámetros bioquímicos.	56
4.3.7.- Relacionadas con el tratamiento inmunosupresor.	56
4.3.8.- Relacionadas con la existencia de patología concomitante postrasplante.	56
4.3.9.- Relacionadas con el tratamiento crónico no inmunosupresor.	57
4.4.- Criterios de selección de donantes y receptores:	57
4.4.1.- Donantes.	57
4.4.2.- Receptores:	57
4.4.2.1.- Inmunológicos.	58
4.4.2.2.- No inmunológicos.	58
4.5.- Protocolo de tratamiento seguido en caso de trasplante renal:	58
4.5.1.- Tratamiento inmunosupresor inicial:	58
4.5.1.1.- Pacientes de riesgo inmunológico estándar.	59
4.5.1.2.- Pacientes de alto riesgo inmunológico.	60
4.5.1.3.- Pacientes de alto riesgo de función retrasada del injerto.	60
4.5.2.- Tratamiento de episodios de rechazo agudo.	60
4.5.3.- Profilaxis infecciosa.	61
4.5.4.- Otros tratamientos.	61
4.6.- Método estadístico.	62
Apéndice I: Valoración anatomopatológica de los injertos renales preimplante.	64
5.- RESULTADOS.	67
5.1.- Sección I: Análisis de la serie global.	69
5.1.1.- Características de los receptores.	69
5.1.2.- Características de los donantes.	70
5.1.3.- Tratamiento inmunosupresor.	71
5.1.4.- Evolución del trasplante renal.	71
5.1.5.- Supervivencia del injerto y del paciente.	73
5.1.6.- Resumen	74
5.2.- Sección II: Análisis de la proteinuria ($\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$) mantenida al menos durante 3 meses en diferentes muestras.	96
5.2.1.- Análisis univariante.	96
5.2.2.- Análisis multivariante.	97
5.2.3.- Análisis de supervivencia.	97

5.2.4.- Resumen.	98
5.3.- Sección III: Análisis de la proteinuria durante el primer año de trasplante.	115
5.3.1.- Análisis de la proteinuria en función de su magnitud.	115
Resumen.	116
5.3.2.- Análisis de la proteinuria a los 3 meses ($\geq 0,1$ g/24h) postrasplante	125
.....	125
5.3.2.1.- Análisis univariante.	125
5.3.2.2.- Análisis multivariante.	126
5.3.2.3.- Análisis de supervivencia.	127
5.3.2.4.- Resumen.	127
5.3.3.- Análisis de la proteinuria a los 12 meses ($\geq 0,1$ g/24h) postrasplante ...	142
5.3.3.1.- Análisis univariante.	142
5.3.3.2.- Análisis multivariante.	143
5.3.3.3.- Análisis de supervivencia.	144
5.3.3.4.- Resumen.	145
5.3.4.- Análisis de la evolución de la proteinuria a lo largo del primer año.	159
5.3.4.1.- Análisis univariante.	159
5.3.4.2.- Análisis multivariante.	160
5.3.4.3.- Análisis de supervivencia.	160
5.3.4.4.- Resumen.	161
5.3.5.- Análisis de la proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h)	
mantenida durante el primer año.	178
5.3.5.1.- Análisis univariante.	178
5.3.5.2.- Análisis multivariante.	179
5.3.5.3.- Análisis de supervivencia.	179
5.3.5.4.- Resumen.	180
5.4.- Sección IV: Análisis del valor predictivo de la proteinuria sobre la función renal, la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente.	195
5.4.1.- Valor predictivo de la proteinuria sobre la función renal subóptima al año y a los 5 años.	195
5.4.2.- Valor predictivo de la proteinuria sobre el fracaso del injerto al año y a los 5 años.	195

5.4.3.- Valor predictivo de la proteinuria sobre el exitus del paciente trasplantado a los 5 años.	196
5.4.4.- Valor predictivo de la proteinuria en función de su magnitud.	196
5.4.5.- Análisis de la proteinuria a los 3 meses y 12 meses, cuantitativas, mediante el cálculo del área bajo la curva ROC.	196
6.- DISCUSIÓN.	201
6.1.- Características de la serie.	203
Resumen.	206
6.2.- Factores de riesgo de la proteinuria en el postrasplante.	207
6.2.1.- Factores de riesgo de la proteinuria $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ mantenida a lo largo de la evolución.	207
6.2.2.- Proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.	209
6.2.2.1.- Análisis de la proteinuria en función de su magnitud.	210
6.2.2.2.- Factores de riesgo de la proteinuria durante el primer año de trasplante.	211
6.2.3. Resumen.	220
6.3.- Significado pronóstico de la proteinuria sobre la supervivencia del injerto y del paciente.	220
6.3.1.- Supervivencia del injerto.	221
6.3.2.- Supervivencia del paciente.	225
6.4.- Análisis del valor predictivo de la proteinuria sobre la función renal, la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente.	227
6.5.- Limitaciones del estudio.	231
7.-CONCLUSIONES.	237
8- BIBLIOGRAFÍA.	241

ABREVIATURAS

Ag II: Angiotensina II.

ARAI: Antagonista de los receptores de la angiotensina.

AUC: Area bajo la curva.

AVC: Accidente cerebrovascular.

CP: Cociente de probabilidades o verosimilitud.

DCI: Disfunción crónica del injerto.

FAS: Molécula de la familia del TNF, también conocida como CD95.

FIAT: Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

FRI: Función retrasada del injerto.

GFR: Tasa de filtrado glomerular.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de monocitos y macrófagos.

HLA: Antígeno de histocompatibilidad.

HTN: Hipertensión arterial.

ICAM-1: Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, también conocida como CD54.

IECA: Inhibidor del enzima convertidora de la angiotensina.

IL-1: Interleucina 1.

IL-6: Interleucina 6.

IMC: Índice de masa corporal.

MBG: Membrana basal glomerular.

MBT: Membrana basal tubular.

MCP-1: Monocyte chemotactic protein-1.

NF- κ B: Necrosis factor- κ B.

PBR: Proteinuria de muy bajo rango (≥ 1 g- $< 0,5$ g/24h).

PDGF: Platelet derived growth factor.

r: Rango.

RA: Rechazo agudo.

RANTES: Regulated on activation normal T cell expressed and secreted.

ROC curve: receiver operator characteristic curve.

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

SRA: Sistema renina-angiotensina.

TA: Tensión arterial.

TCE: Traumatismo craneoencefálico.

TGF- β 1: Tumor growth factor β 1.

TLR-4: Toll-like receptor-4.

TNF- α : Tumor necrosis factor- α .

INTRODUCCIÓN

1.1.- Trasplante renal como tratamiento electivo del enfermo con insuficiencia renal crónica.

Los avances en el manejo quirúrgico y en el tratamiento integral del paciente, incluida la inmunosupresión, han hecho del trasplante renal el tratamiento de elección en los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (Wolfe RA, 1999), que en España, y según la Memoria de la Organización Nacional de Trasplantes correspondiente al año 2007, fue el tratamiento de casi la mitad de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (19.573 pacientes) (<http://www.ont.es>). La necesidad de obtener el máximo de injertos, principalmente cadavéricos, ha favorecido en nuestro país el uso de criterios expandidos de aceptación de donantes (Morales JM, 1998; Serón D, 2003), de tal modo que el 43% de los donantes fueron mayores de 60 años, y la hemorragia cerebral fue la principal causa de mortalidad en el 61% de los mismos (<http://www.ont.es>). El uso de donantes con criterios expandidos ha permitido que España se mantenga a la cabeza del trasplante renal de donante cadáver a nivel mundial, con una tasa de trasplantes renales de 48,9 pmp (47,2 pmp en la Comunidad Valenciana) (Serón D, 2003; <http://www.ont.es>). A pesar de ello, actualmente sigue existiendo una notable desproporción entre el número de pacientes en lista de espera y el número de injertos de que se dispone, circunstancia que se ha visto favorecida por la ampliación de los criterios de inclusión en lista de espera, aceptando pacientes con mayor índice de comorbilidad (Morales JM, 1998; Hariharan S, 2000; Cardinal H, 2005; Wu C, 2005).

Desde que se efectuara el primer trasplante con éxito en Boston en 1954 hasta la actualidad, se han realizado continuos esfuerzos para mejorar los resultados de la supervivencia del injerto y del paciente a corto y largo plazo. Durante la década de los 90, el trasplante renal sufrió cambios significativos en relación a la aparición de nuevos inmunosupresores (Hariharan S, 2000). No obstante, la disminución de la incidencia del rechazo agudo (RA) (Meier-Kriesche HU, 2004) y la mayor prevención de los factores de riesgo cardiovascular (Serón D, 2003) no se han seguido de una mejoría de la supervivencia del injerto a largo plazo.

Durante el primer año del trasplante, diferentes causas pueden favorecer la pérdida precoz del injerto, entre las que se encuentran el fallo primario del injerto, la trombosis del mismo y en menor medida, la recurrencia de las enfermedades renales o muerte del paciente con injerto funcionante (Serón D, 2003). Sin embargo, la mayoría de injertos fracasan después del primer año, siendo las principales causas del fracaso del mismo la muerte del receptor con injerto funcionante y la disfunción crónica del injerto (DCI)

(Ojo AO, 2000; Pascual M, 2002; Ponticelli C, 2002; Serón D, 2003) (Figura 1). El fracaso del injerto renal y la necesidad de un segundo trasplante incrementa el riesgo quirúrgico y de sensibilización del paciente. Su vuelta a diálisis supone un incremento de la potencial morbilidad y mortalidad del paciente (Keith DS, 2004), disminuyendo además las expectativas de trasplante en los pacientes en lista de espera (Brenner BM, 1993). De ahí la importancia de intentar conseguir una mejoría en los resultados del trasplante renal tanto a corto como a largo plazo.

En este escenario, la DCI, hasta hace poco llamada nefropatía crónica del injerto, constituye una de las causas más importantes de enfermedad renal crónica en la actualidad, siendo la proteinuria una de sus principales manifestaciones (Brenner BM, 1993; Racussen LC, 1999).

1.2.- Proteinuria como marcador pronóstico de enfermedad renal y daño cardiovascular.

La proteinuria es uno de los principales marcadores pronósticos de progresión de enfermedad renal en riñones nativos y de daño cardiovascular y mortalidad del paciente nefrótico que ha sido ampliamente estudiado en la población general y en las nefropatías proteinúricas (Breyer JA, 1996; Ruggenenti P, 1998; Iseki K, 2003; Verhave JC, 2004). Nuestro interés en el estudio de la proteinuria arrancó de la constatación de que, paradójicamente, en el ámbito del trasplante renal éste ha sido un parámetro poco analizado (Pascual J, 2007).

1.2.1.- Proteinuria, marcador pronóstico de enfermedad renal.

La proteinuria es el marcador pronóstico aislado más importante en la enfermedad renal crónica (Taal MW, 2008). Diferentes estudios poblacionales la han identificado como un predictor de deterioro futuro de la tasa de filtrado glomerular (GFR) (Verhave JC, 2004) y de desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada (Iseki K, 2003). En grandes estudios prospectivos, la proteinuria basal se ha mostrado como el predictor independiente más potente de deterioro de función renal en población con nefropatía diabética (Breyer JA, 1996) e insuficiencia renal crónica no diabética (Ruggenenti P, 1998). Así mismo, es conocido su papel como marcador pronóstico de las glomeruloesclerosis focales y segmentarias secundarias, vg asociadas a la reducción de masa nefronal, y también de algunas glomerulonefritis mediadas inmunológicamente, como la glomerulonefritis membranosa (Rosenkranz AR, 2000). La importancia de la proteinuria en la delimitación de los riesgos renales es tal que ha sido considerada en una propuesta apoyada por el UK Consensus Conference on Early Stage Chronic Kidney Disease para la modificación de la clasificación de la enfermedad renal crónica

añadiendo el uso del sufijo “P” al estadio de la enfermedad renal crónica para denotar la presencia de proteinuria significativa $>1\text{g/d}$ y que conllevaría un mayor riesgo de progresión de enfermedad renal (Taal MW, 2008).

Tal y como sucede en los riñones nativos, la proteinuria se ha mostrado como un excelente marcador de mal pronóstico del injerto renal a largo plazo, independientemente de la función renal excretora, siendo la magnitud de la proteinuria el predictor más potente de deterioro de función renal (Barnas U, 1997). En el ámbito del trasplante renal, existen pocos trabajos que hayan analizado el valor pronóstico de la proteinuria sobre la función renal, la supervivencia del injerto o la supervivencia del paciente trasplantado. Inicialmente, éstos se centraron en el valor pronóstico de la proteinuria como evento tardío, probablemente debido al concepto clásico de que la proteinuria precoz era un evento transitorio carente de valor pronóstico (First RM, 1984). Así, Roodnat y cols., demostraron el incremento del riesgo de fracaso del injerto y muerte del paciente en aquellos pacientes que presentaban al año del trasplante cifras de proteinuria superior a $0,20\text{ g/L}$ de forma mantenida (Roodnat JI, 2001). Fernández-Fresnedo y cols., en un estudio multicéntrico, corroboraron el papel de la proteinuria $>0,5\text{ g/d}$ al año del trasplante como factor de riesgo independiente de mala supervivencia del injerto y mortalidad cardiovascular (Fernández-Fresnedo G, 2004). Otros estudios, se han centrado en la importancia de la permanencia de la proteinuria y la magnitud de la misma, observando una peor supervivencia del injerto en aquellos casos con proteinuria mantenida (no transitoria) y peor supervivencia a mayor cuantía de la misma (Vathsala A, 1990; Fontán MP, 1999; Yildiz A, 1999). Hohage y cols., constataron la relación entre la presencia de proteinuria a partir de los 6 meses y la peor supervivencia del injerto (Hohage H, 1997). Vathsala y cols., relacionaron la presencia de proteinuria permanente en el primer mes con el antecedente de rechazo agudo (RA), observando una pobre supervivencia de aquellos injertos que presentaban proteinuria (Vathsala A, 1990). Barnas y cols., demostraron que la proteinuria al año postrasplante $>1\text{g/d}$ es un predictor preciso del fracaso del injerto, con un elevado valor predictivo positivo sobre el deterioro de función renal a los dos años del trasplante (Barnas U, 1997). Yakupoglu y cols., observaron una relación entre la proteinuria en rango nefrótico postrasplante y el peor pronóstico del injerto, sobre todo cuando ésta aparecía en el contexto de DCI (Yakupoglu U, 2004).

El estudio del valor predictivo de la proteinuria precoz, iniciado por Fontán y cols., ha sido retomado últimamente por otros autores que han señalado el valor pronóstico de la

proteinuria precoz (primeros 3 meses del trasplante) y de bajo grado (<1g/d), sobre el fracaso del injerto (Halimi JM, 2005; Ibis A, 2007) y muerte del paciente (Fontán MP, 1999).

Clásicamente se ha atribuido a la albuminuria, o proteinuria selectiva, un mejor pronóstico que el que presenta la proteinuria no selectiva sobre la supervivencia del injerto renal, en tanto que ésta supone la existencia de un mayor daño a nivel de la membrana basal glomerular (MBG) al afectar a la selectividad de carga y al tamaño de los poros endoteliales (Barnas U, 1997). No obstante, dos estudios publicados recientemente por el mismo grupo han relacionado tanto la albuminuria como la proteinuria no albuminúrica con la peor supervivencia del injerto y del paciente trasplantado renal (Halimi JM, 2007a; Halimi JM, 2007b). Estos autores apuntan, así mismo, que la proteinuria >1g/d está formada fundamentalmente por albúmina, si bien cuando es <1g/d (bajo rango) la proteinuria incluye proteínas cuya presencia en orina se relaciona con la existencia de lesiones de origen tubular, como la α -1 microglobulina, β -2 macroglobulina, TGF- β (tumor necrosis factor- β) e IgG, que coexisten con grados variables de albuminuria (desde normo a macroalbuminuria) (Halimi JM, 2007a).

Nuestro grupo, en un estudio previo, encontró una relación entre la proteinuria $\geq 0,5$ g/d mantenida en el tiempo con la peor supervivencia del injerto, sin llegar a demostrar una asociación con la supervivencia del paciente (Sancho A, 2007a). El hecho de que los pacientes que desarrollaban proteinuria $\geq 0,5$ g/d mantenida iniciaran la misma de forma precoz a lo largo del primer año postrasplante aumentó nuestro interés por conocer el comportamiento de la proteinuria, los factores de riesgo asociados a su presencia, su significado pronóstico y la evolución de la proteinuria en el postrasplante renal, especialmente durante el primer año, que resulta determinante en el curso posterior del injerto renal y del paciente trasplantado.

1.2.2.- Proteinuria, marcador de riesgo cardiovascular.

La proteinuria además es un marcador de lesión endotelial sistémica y un conocido factor de riesgo cardiovascular tanto en población general (Toto RD, 2004; Ojo AO, 2006) como en el trasplante renal (Fernández-Fresnedo G, 2004; Seeman T, 2008). En el trasplante renal se ha demostrado la relación entre la proteinuria y una mayor incidencia de eventos y mortalidad de origen cardiovascular (Fernández-Fresnedo G, 2002a) y no cardiovascular (Roodnat JJ, 2003). También la proteinuria se ha asociado a otros factores de riesgo cardiovascular relacionados con la peor supervivencia del injerto y del

paciente, como son el sobrepeso (Sancho A, 2007b), la obesidad (Armstrong KA, 2005) y la ganancia de peso durante el primer año postrasplante (Ducloux D, 2005). Nuestra intención fue analizar en nuestra serie si la presencia de proteinuria se asociaba a un incremento de la mortalidad y las causas de la misma.

1.3.- Proteinuria como causa de progresión de nefropatía.

La proteinuria no solo es consecuencia del daño renal y marcador de disfunción renal, sino que tiene un papel significativo en la progresión de la enfermedad renal. Actualmente la proteinuria se considera el nexo de unión entre la patología glomerular y el establecimiento de la fibrosis intersticial y atrofia tubular, de ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz (Reichel H, 2004). La mayoría de estudios existentes acerca del papel de la proteinuria sobre la progresión de la enfermedad renal están basados en enfermedades renales proteinúricas, siendo el punto de partida los cambios que se producen en la hemodinámica renal a causa de la pérdida de nefronas (Remuzzi G, 1998; Rossenkranz AR, 2000; Zoja C, 2003). La disminución del número de nefronas funcionantes favorece la hipertensión e hiperfiltración en el capilar glomerular y un aumento de las proteínas contenidas en el filtrado glomerular, con el consiguiente aumento de la oferta y endocitosis de las mismas por las células del epitelio tubular. La superación de la capacidad de degradación proteica por los lisosomas de las células epiteliales ante una sobrecarga proteica, favorece la ruptura de las membranas lisosomiales, la extravasación de su contenido y la consiguiente activación de las células de los túbulos proximales. Esta circunstancia favorece el aumento de la síntesis y expresión de una serie de genes que codifican moléculas con propiedades vasoactivas, inflamatorias y fibrogenéticas sobre el riñón, como son la angiotensina II (AgII), la endotelina I, citokinas y quimiocinas (Remuzzi G, 1998; Meyer TW, 2003; Reichel H, 2004).

Estudios “in vitro” han demostrado que el aumento de la concentración de proteínas como la IgG, la transferrina o la albúmina en cultivos de células epiteliales inducen la síntesis de endotelina I (péptido vasoconstrictor, que induce la proliferación de células renales y de matriz extracelular y actúa como quimioattractante de monocitos, aumenta el tono arteriolar y favorece la isquemia intersticial y posterior fibrosis) y también de especies reactivas de oxígeno (ROS) que activan de un modo dosis-dependiente genes como el NF- κ B. Este gen favorece la activación de moléculas como el factor quimioattractante de los monocitos (MCP-1) y la citoquina proinflamatoria RANTES, con efectos quimioatrayentes sobre monocitos y células T de memoria. También se

produce un aumento de la síntesis de sustancias como la fractalkina, con propiedades quimioatrayentes y de activación de las moléculas de adhesión en las células epiteliales tubulares (Wang S-N, 1994). Estudios “in vivo” confirman que la inflamación se halla mediada principalmente por el MCP-1. La disminución de la expresión del MCP-1 a través de la reducción de la activación y la expresión del NF- κ B sería uno de los mecanismos a través del cual los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ejercen su efecto antiproteinúrico (Wang S-N, 1994).

La presencia de componentes del sistema del complemento en el filtrado glomerular cuando existe proteinuria resulta especialmente nociva. En estos pacientes puede observarse la presencia de C3, que forma parte de las vías clásica y alternativa del complemento, y del complejo C5b-9, vía alternativa, en la cara luminal de las células tubulares (Remuzzi G, 1998; Zoja C, 2003). El complemento puede producir alteraciones del citoesqueleto y citolisis de las células renales, favoreciendo la inflamación local al aumentar la generación de mediadores proinflamatorios, como el TNF- α y la IL-6 (estudios “in vitro”) (Rosenkranz AR, 2000).

La consecuencia final de la proteinuria sería la activación de mecanismos fibrogénicos a partir del daño en las células tubulares proximales. La activación proinflamatoria de las mismas favorecería el reclutamiento local de macrófagos y linfocitos, éstos liberarían TGF- β 1 (tumor growth factor- β 1), PDGF (platelet derived growth factor-B) y factores estimulantes de los fibroblastos corticales, concluyendo en un incremento de la síntesis de colágeno y la transformación de las células epiteliales tubulares que adquieren el fenotipo de los miofibroblastos (Rosenkranz AR, 2000; Zoja C, 2003). Se ha demostrado un incremento en el número de fibroblastos en pacientes trasplantados con fibrosis intersticial, que destacan por producir menos colágeno tipo IV, que es el constituyente de la membrana basal tubular (MBT), con la consiguiente alteración de la misma y posterior atrofia tubular (D’Amico G, 1995). La fibrosis intersticial favorecería la obliteración de los capilares peritubulares, produciendo anoxia, atrofia tubular, aparición de glomérulos atubulares y mayor disminución del número de nefronas funcionantes. Este daño crónico fibrótico, más que la respuesta inflamatoria aguda inicial, se ha descrito como el mejor predictor de deterioro de función renal a largo plazo, tanto en el trasplante renal como en riñones nativos, en los que los niveles de creatinina sérica y el pronóstico de la función renal se correlacionan más con el daño intersticial que con la extensión del daño glomerular (D’Amico G, 1995).

En el trasplante renal además se pueden producir mecanismos de lesión tisular dependientes de la respuesta inmune. Las células epiteliales tubulares pueden expresar moléculas HLA clase II, susceptibles de ser atacadas por las células T del receptor. Así, en el RA se ha observado un aumento de la expresión de moléculas HLA clase II y de moléculas de adhesión intracelular, como la ICAM-1, implicada en el desarrollo de infiltrados inflamatorios y aumento posterior de la matriz túbulo-intersticial (Rosenkranz AR, 2000).

Un trabajo reciente de Yamamoto y cols., relaciona la expresión a nivel del endotelio glomerular de la proteína PV-1 (plasmalemmal vesicle-associated protein-1) con el desarrollo de proteinuria y con la glomerulopatía del trasplante. Esta proteína, mediante la modificación de la estructura caveolar de la célula endotelial glomerular (cambio de fenotipo), permitiría la filtración masiva de proteínas plasmáticas a la orina (Yamamoto I, 2007).

1.4.- Proteinuria en el trasplante renal. Causas.

La proteinuria en el trasplante renal puede tener diferentes orígenes, aunque nuestro interés fundamental ha sido el análisis de la proteinuria en relación a la DCI.

1.4.1.- Riñones nativos.

Suele producirse durante el postrasplante inmediato en aquellos pacientes transplantados con función renal residual significativa, como acontece en el trasplante previo a la inclusión del paciente en diálisis (preemptive transplantation) o en aquellos casos con elevada diuresis residual. En presencia de un aloinjerto renal funcionante, se acepta que esta proteinuria tiende a resolverse en unas 3-4 semanas postrasplante (rango: 1-10 semanas) en relación con la pérdida de la función renal residual. La persistencia de esta proteinuria, su aumento en los controles desde la etapa inicial hasta el primer año postrasplante, de más de 500 mg/d, o si es superior a 1500 mg/d, son datos sugestivos de aparición de patología sobre el aloinjerto (D´Cunha PT, 2005; Myslak M, 2006; Amer H, 2007).

1.4.2.- Proteinuria procedente del aloinjerto.

Cabe la posibilidad de que el donante presente proteinuria durante el proceso de muerte encefálica. Se trata de una proteinuria transitoria que tiende a resolverse tras el trasplante renal y que tiene su origen en cambios fisiopatológicos originados por el aumento de la permeabilidad glomerular secundario a la liberación de citocinas proinflamatorias que se producen durante la muerte encefálica. Suele tratarse de una proteinuria de bajo peso molecular de mayor magnitud en jóvenes donantes fallecidos por traumatismo

craneoencefálico (TCE) si se compara con donantes fallecidos por patología cerebrovascular (Steiner R, 2002).

Tras el trasplante, la principal causa primaria de fracaso del injerto es la presencia de patología glomerular, que incluye la glomerulopatía del trasplante, las glomerulonefritis recurrentes y las glomerulonefritis de novo (El-Zoghby ZM, 2009). Estas entidades se han relacionado con la presencia de proteinuria en rango nefrótico, que se produce entre un 3,0 y un 13,7% de los trasplantes renales, según las series (Fernández-Fresnedo G, 2002a, Yakupoglu U, 2004). La principal causa de síndrome nefrótico en el trasplante es la DCI (40%), seguida de la glomerulopatía de novo del trasplante (26%) y las glomerulonefritis recurrentes (20%) (Yakupoglu U, 2004). La DCI, debido a su relevancia se tratará en una sección aparte.

La glomerulopatía del trasplante, es una entidad anatomoclínica caracterizada por la presencia de dobles contornos en los ovillos capilares debido a la interposición de matriz mesangial, junto a la existencia de mesangiolisis y cambios esclerosantes progresivos que a menudo resultan difícil de distinguir de la glomerulonefritis membranoproliferativa o de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (Solez K, 1999). Se ha relacionado con la presencia de anticuerpos circulantes anti-HLA en injertos con fracaso crónico y presencia de C4d en los capilares peritubulares (Solez K, 2007; Campistol JM, 2008). Se ha descrito como la causa del fracaso de un 15% de injertos renales (El-Zoghby ZM, 2009).

Las glomerulonefritis recurrentes, suponen del 4-15,0% de los injertos fracasados (El-Zoghby ZM, 2009; KDIGO, 2009). La más frecuente es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con una tasa de recurrencia del 20% al 80%, según diferentes series y con una tasa de pérdida del injerto del 30% al 40% (Striker G, 1997; KDIGO, 2009). En segundo lugar, la nefropatía por IgA presenta una tasa de recurrencia del 20% al 75% y de pérdida del injerto del 10%, y en tercer lugar, la glomerulonefritis membranoproliferativa que presenta tasas de recurrencia que oscilan, en el caso del tipo I entre el 20% y el 30%, y en el tipo II entre el 50 y el 100%. Menos frecuentes resultan el síndrome hemolítico-urémico (10-30%), la enfermedad por anticuerpos anti-MBG (10-25%), la granulomatosis de Wegener (menos de un 10%) y la nefritis lúpica (menos de un 5%). Por último, una gran variedad de enfermedades glomerulares pueden afectar al injerto trasplantado (glomerulonefritis de novo), siendo la más frecuente la glomerulonefritis membranosa (2-5%), aunque su presentación suele ser tardía a diferencia de las glomerulonefritis recurrentes (Striker G, 1997; KDIGO, 2009).

1.5.- Disfunción crónica del injerto (DCI).

En ausencia de glomerulopatía del trasplante o glomerulonefritis recurrentes o de novo, la principal causa de proteinuria en el postrasplante renal es la DCI.

1.5.1.- Definición:

La DCI, antiguamente conocida como “nefropatía crónica del injerto”, se caracteriza por un deterioro relativamente lento pero invariable de la función renal desde los primeros meses postrasplante, que se asocia frecuentemente a la presencia de proteinuria, a la aparición de hipertensión (HTN) de novo o a un empeoramiento de la HTN previa (Paul LC, 1999). Hasta un 40% de injertos desarrollan DCI después de los primeros meses postrasplante y acaban fracasando en un plazo inferior a una década, a pesar del uso adecuado de inmunosupresores. Así, Nankivel y cols., encontraron al año del trasplante lesiones histológicas de nefropatía crónica del injerto grado I en un 94,2% de pacientes (Nankivell BJ, 2003). La DCI se considera la principal causa de síndrome nefrótico en el postrasplante presentando una tasa de fracaso del injerto renal del 84%, menor tasa de remisión (9%) y menor tiempo desde el inicio del síndrome nefrótico hasta el fracaso del mismo (14,4 meses) (Yakupoglu U, 2004).

Ninguna de las manifestaciones clínicas de la DCI (deterioro de función renal, proteinuria e HTN) son específicas, por lo que su diagnóstico requiere de la exclusión de otras causas de disfunción renal. La histopatología de la DCI tampoco es específica y consiste en arteriosclerosis, esclerosis glomerular, reduplicación de la membrana basal de los capilares peritubulares, fibrosis intersticial y atrofia tubular (Racussen LC, 1999). Los hallazgos mediante técnicas de inmunofluorescencia incluyen depósitos lineales de IgG a lo largo de la MBG o depósitos granulares de IgG o IgA en los ovillos capilares periféricos. Con microscopía electrónica, es típica la multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, que aparece en hasta el 80% de injertos con DCI. La existencia de más de 7 capas en la membrana basal de estos capilares peritubulares podría ser un hallazgo específico que está presente en un 38% de casos de DCI. Las técnicas de inmunohistoquímica muestran depósitos de matriz extracelular en los glomérulos, la pared vascular y el intersticio, junto con depósitos de colágeno tipo IV, laminina, heparán sulfato, decorina y colágeno tipo III (todos ellos componentes normales de la membrana basal), igual que sucede en diferentes enfermedades que afectan a riñones nativos (Paul LC, 1999).

En realidad el término “nefropatía crónica del injerto” ha sido utilizado de forma generalizada para referirse a cualquier causa de DCI, motivo por el que el grupo de

Banff en su última reunión (2005) decidió redefinirlo para hablar sólo de fibrosis intersticial y atrofia tubular. Este diagnóstico implica la necesidad de realizar una biopsia renal que permita excluir otras causas de disfunción del injerto renal como son la HTN crónica, la toxicidad por anticalcineurínicos, la obstrucción crónica, o la existencia de pielonefritis bacterianas o infecciones virales (Solez K, 2007; Campistol JM, 2008).

1.5.2.- Fisiopatología de la DCI. Proteinuria como expresión de lesión tisular.

1.5.2.1- Historia natural de la DCI:

La DCI es la consecuencia de una serie de agresiones que resultan en un daño creciente y acumulativo sobre las nefronas del riñón trasplantado. Nankivel y cols., realizaron un estudio prospectivo de 120 trasplantes renales, en pacientes con diabetes tipo I, en condiciones ideales (donantes jóvenes, tiempos de isquemia mínimos, escasa incidencia de necrosis tubular aguda y excelente cumplimentación) con el fin de conocer la evolución de la DCI sin la influencia que pudiera representar la pre-existencia de daños en el órgano a implantar (Nankivell BJ, 2003). Estos autores distinguieron dos fases en el daño renal que conducen a las lesiones que conocemos como DCI:

- Fase inicial de daño tubulointersticial, de origen eminentemente inmunológico. Las lesiones tubulointersticiales se producen preferentemente en los primeros 3 meses en relación al daño por isquemia-reperfusión, RA y rechazo subclínico (Nankivell BJ, 2003). Progresan rápidamente siguiendo una curva exponencial y se hace más lenta a partir del año de trasplante (Nankivel BJ, 2004; Serón D, 2007)

- Fase tardía, a partir del primer año, caracterizada por daño microvascular y glomerular, empeoramiento del daño tubulointersticial inicial y aparición de lesiones derivadas de la nefrotoxicidad provocada por el uso crónico de anticalcineurínicos (Nankivell BJ, 2003). Estas lesiones, tubulointersticiales y glomerulares, una vez establecidas resultan irreversibles, provocando un deterioro progresivo de la función renal y el consiguiente fracaso del injerto (Nankivell BJ, 2003).

1.5.2.2- Fisiopatología. Proteinuria como expresión del daño renal.

El riñón presenta una respuesta a los insultos relativamente restringida, motivo por el que la simple descripción de las lesiones histológicas en cualquier momento del postrasplante no permite en muchas ocasiones establecer las causas de las mismas (Chapman JR, 2005). Así, cualquier insulto o daño al injerto resulta en alteraciones funcionales, que se siguen de un daño estructural consistente en la aparición de inflamación y posterior fibrosis. Mientras el daño isquémico y los episodios de RA pueden resolverse completamente, la fibrosis es irreversible (Chapman JR, 2005). Y

aunque la duración y extensión del daño son determinantes intuitivamente importantes, los mecanismos moleculares que participan en ellos están lejos de aclararse. Una gran cantidad de mediadores, sintetizados y secretados tanto por las células inflamatorias, como por las células activadas del parénquima renal, entre las que se incluyen citokinas proinflamatorias, enzimas, factores del crecimiento como el TGF- β , PDGF, IL-1 β , TNF- α , AgII y endotelina-I, parecen participar en diferentes estadios de las respuestas a la inflamación y la restauración tisular.

Las semejanzas existentes entre la DCI y la enfermedad renal crónica progresiva de riñones nativos a nivel clínico (HTN, proteinuria) e histológico (fibrosis intersticial) abre la posibilidad de que ambas entidades presenten mecanismos fisiopatológicos comunes (Barnas U, 1997). Así, existen referencias acerca de que la proteinuria de bajo grado postrasplante sería debida a una pérdida de selectividad de carga (Bordhardt KA, 1996), mientras que la proteinuria en rango nefrótico en el trasplante estaría causada por una pérdida de selectividad de carga y de tamaño (Oberbauer R, 1995), de forma similar a lo que sucede en la nefropatía diabética (Barnas U, 1997). Los hallazgos clínicos e histológicos que caracterizan a la DCI, también pueden encontrarse en diferentes entidades que se asocian a estados de hiperfiltración glomerular inicial, a consecuencia de la pérdida del número de nefronas, como la oligomeganefronia, la diabetes mellitus, la agenesia renal unilateral, la escisión quirúrgica de masa renal, enfermedad por depósito de glicógeno tipo I o la anemia de células falciformes (Brenner BM, 1993). Parece ser que un estado de hiperfiltración mediaría, al menos en parte, en la DCI (Brenner BM, 1993). La reducción de la masa renal favorecería el incremento de la presión y el flujo sanguíneo a los capilares glomerulares, el aumento de la permeabilidad glomerular y la hipertrofia glomerular. La hipertensión glomerular favorecería el aumento del tráfico de macromoléculas a través del mesangio, la expansión mesangial, la glomeruloesclerosis y la proteinuria, hecho que contribuiría finalmente a la fibrosis intersticial. No obstante, aunque la disminución de la presión glomerular conlleva una disminución de la proteinuria y una mejoría en la supervivencia del injerto, experiencias en ratas han demostrado que la hipertensión glomerular por sí sola no es capaz de producir lesiones típicas de DCI. La glomeruloesclerosis focal, que es la lesión histológica predominante de la HTN y de la hiperfiltración glomerular, no es la lesión histológica predominante en la DCI (Kingma I, 1993). Todo ello, apoyaría la hipótesis de que la hiperfiltración glomerular podría tener un papel modulador en la DCI, pero no sería el único mecanismo implicado en su existencia. En el caso del trasplante renal,

habría que añadir el daño producido por la isquemia, el rechazo, la HTN y la nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores, que afectarían al injerto de forma aguda y variable (Paul LC, 1999).

Existen otras hipótesis, diferentes a la de la reducción de la masa renal trasplantada, que intentan explicar el origen de la DCI: (1) La primera sugiere que la DCI podría emerger de la existencia de lesiones vasculares iniciales provocadas por episodios de RA vascular, la disrupción de los linfáticos que se produce en los focos de inflamación tisular, o por la coexistencia de ambos tipos de lesiones. (2) Otra teoría afirma que la DCI podría deberse a un proceso de formación excesiva de cicatrices a consecuencia de la síntesis y liberación excesiva de citoquinas fibrogénicas, como el TGF- β (Meyer TW, 2003). (3) Para otros, es la pérdida de la arquitectura de la matriz extracelular el origen de la DCI, ya que las células epiteliales tubulares requieren, a diferencia de los vasos sanguíneos, de una MBT intacta para regenerarse y no perder su polaridad; de no ser así, entran en un círculo de apoptosis (mediada por IL-1, TNF, citoquinas proinflamatorias y FAS) o pueden diferenciarse hacia fibroblastos, produciéndose la pérdida de túbulos renales y la consiguiente fibrosis. (4) Finalmente, otra teoría atribuye la DCI al envejecimiento prematuro de las células endoteliales o tubulares del injerto. Los múltiples daños que sufren las células del injerto sobrepasarían la capacidad de división celular (límite de Hayflick), convirtiéndose en células senescentes y viendo alterada su capacidad de reparación tisular y control de la fibrosis (Paul LC, 1999). Existen múltiples evidencias de que la senectud replicativa (suspensión de las células en la fase G1 del ciclo celular), situación que genera resistencia a las señales apoptóticas y otras señales externas, está presente tanto en riñones de ratas durante el envejecimiento, como en los aloinjertos renales con rechazo crónico (Halloran PF, 1999). No obstante, las características de la senectud (expresión de inhibidores del ciclo celular p16 y p21 o de la β -galactosidasa asociada a la senectud) se han encontrado sólo en el compartimento tubulointersticial, lo que sugiere que este fenómeno es más importante en el desarrollo de las lesiones tubulointersticiales, lo que implicaría la existencia de mecanismos adicionales para explicar el desarrollo de las lesiones glomerulares y vasculares específicas que se observan en los injertos con DCI (Melk A, 2003; Chkhotua AB, 2003; Joosten SA, 2003).

Por último, los podocitos, células epiteliales altamente especializadas, cuya misión es mantener la integridad de la barrera de la filtración glomerular, también se han implicado en la perpetuación del daño renal en las nefropatías proteinúricas, por

diferentes mecanismos: (1) aumento de la expresión de C5a, convirtiéndose en diana del daño mediado por complemento, (2) aumento de la liberación de TLR-4, con el consiguiente reclutamiento de células inflamatorias, (3) producción y liberación de ROS, que aumenta la liberación de GM-CSF y acaba produciendo apoptosis de podocitos y daño en la MBG, (4) síntesis y liberación de angiotensina II, factor fibrogénico por excelencia, y (5) activación de los podocitos y adquisición de un fenotipo inflamatorio por los mismos. Así, estas células vulnerables a cualquier daño glomerular (complemento, ROS, toxinas,...), con una capacidad limitada de reparación y regeneración, contribuirían a aumentar el daño inmunológico y no inmunológico glomerular perpetuando el daño renal (MeyerTW, 2003; Tipping PG, 2008).

1.5.3.- Factores de riesgo:

La DCI es un proceso multifactorial secuencial, causado por una serie de daños tiempo-dependientes que podemos clasificar como factores de riesgo o factores de progresión (Tabla 1), o en base a su naturaleza, en factores inmunológicos y no inmunológicos (Figura 2) (Barnas U, 1997; Paul LC, 1999; Nankivell BJ, 2003; Scolari MP, 2005).

1.5.3.1.- No inmunológicos:

1.5.3.1.1.- Factores de los que depende la calidad del injerto renal:

1.5.3.1.1.1.- Dependientes del donante:

- Procedencia del donante: el trasplante renal de donante vivo constituiría la mejor opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio terminal. El trasplante de donante vivo entre hermanos HLA idénticos se acerca mucho al tratamiento ideal con una expectativa de vida prácticamente indefinida y con el mínimo tratamiento inmunosupresor. No obstante, incluso el trasplante de donante de vivo no emparentado, presenta una supervivencia mayor que la de los trasplantes procedentes de donante cadáver, similar al del emparentado haploidentico (Delmonico FL, 2007), con la ventaja de poder realizarse antes de que el paciente entre en diálisis.
- Edad: los injertos procedentes de donantes muy jóvenes (<3 años) tienen una menor supervivencia que los que tienen una edad entre 15 y 55 años, al presentar una superficie de filtración reducida y menor tolerancia a las presiones de perfusión de los adultos. En el otro extremo de edad, diversos estudios han demostrado la relación entre la edad avanzada de los donantes y el desarrollo de DCI: presentan mayor incidencia de función retrasada del injerto (FRI), susceptibilidad a la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos, HTN y pérdida de reserva funcional derivado de la edad avanzada (Brenner BM, 1993; Oppenheimer F, 2004). Un estudio reciente ha demostrado en donantes vivos de riñón

que el deterioro de función renal se hace más rápido cuando superamos la edad de 45 años (aproximadamente 8 ml/min por 1,73m² por década a partir de los 45 años, frente a los 4ml/min por 1,73m² por década antes de los 45 años) (Poggio ED, 2009). También se ha descrito un riesgo incrementado de RA en los injertos de donantes añosos que resultarían más inmunogénicos (De Fijter JW, 2001). En el donante, la edad así como los antecedentes de HTN, la función renal y la mortalidad de causa cerebrovascular, han sido señalados como factores de riesgo independientes de fracaso del injerto (Port FK, 2002).

- Raza: Los injertos procedentes de donantes de raza negra tienen una menor supervivencia que los de raza caucásica, lo que se ha relacionado con una menor masa nefronal y menor superficie de filtración (Brenner BM, 1993).

- Sexo: Injertos procedentes de donantes de sexo femenino tienen menor supervivencia, hecho que se ha relacionado con el menor número de nefronas (aproximadamente un 20%) que presentan las mujeres con respecto a los varones, ajustando al peso corporal (Brenner BM, 1993).

- Factores de riesgo cardiovascular: la existencia de HTN, la diabetes mellitus o el tabaquismo del donante se han relacionado con la peor evolución del injerto renal. La HTN del donante se ha relacionado con el aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios y el desarrollo de proteinuria posterior en la evolución del trasplante (Pratschke J, 2004).

1.5.3.1.1.2.- Daño peritrasplante:

- Muerte cerebral: los injertos procedentes de donantes vivos presentan mayor supervivencia que los procedentes de donantes cadáver aún en presencia de un menor grado de histocompatibilidad (Knight RJ, 2001). Esto parece relacionarse con el hecho de que los trasplantes de injertos procedentes de donante vivo, efectuados de manera programada, presentan menor lesión por isquemia-reperfusión y la progresión del deterioro de función renal hacia la DCI, en aquellos que presentan episodios de RA, es mucho menor que en los procedentes de donante cadáver (Bos EM, 2008).

- Tiempo de isquemia fría prolongado, se asocia a una mayor lesión por isquemia-reperfusión, aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias y activación del endotelio, relacionándose con mayor incidencia de FRI, RA y menor supervivencia del injerto (Tullius SG, 2000).

- Función retrasada del injerto: la muerte cerebral y la lesión por isquemia-reperfusión pueden favorecer el retraso de la función del injerto y generar una respuesta inflamatoria

que aumentaría la inmunogenicidad del mismo (Bos EM, 2008). La FRI se asocia a un pequeño aumento del riesgo de rechazo crónico, aunque el riesgo parece relacionarse con la ocurrencia de episodios de RA (Boom H, 2000; Joostens SA, 2005). Así mismo, la FRI se ha relacionado con una peor supervivencia del paciente trasplantado y un incremento de la mortalidad de origen cardiovascular (Woo YM, 1999).

1.5.3.1.1.3.- Masa nefronal trasplantada:

Los riñones de individuos normales presentan considerables variaciones de peso, volumen cortical y número de nefronas, en función del sexo, peso o superficie corporal, y edad. El número y el volumen de los glomérulos, que depende de una correcta embriogénesis (Ingelfinger JR, 2003), se correlacionan estrechamente con el peso corporal, y negativamente con la edad del sujeto a partir de los 60 años, momento en que el número de glomérulos esclerosados aumenta progresivamente (Brenner BM, 1993). Se ha descrito que los injertos procedentes de donantes pediátricos presentan una mayor predisposición a desarrollar lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y proteinuria (Hayes JM, 1991). Diversos estudios además han relacionado el menor número de nefronas con un mayor riesgo de HTN esencial (Keller G, 2003), proteinuria e insuficiencia renal (Reichel H, 2004). Un metanálisis realizado con donantes vivos de riñón seguidos durante 10 años, constató la relación entre la disminución de la masa renal y el riesgo incrementado de proteinuria $> 300\text{mg/d}$, que se produjo en un 10% de casos, y con la disminución de la GFR $< 60\text{ml/min}$ que se produjo en un 12% de pacientes (Garg AX, 2006). La relación entre la masa nefronal y el peso del paciente ha llevado a estudiar la relación entre el peso del injerto renal, cuando es único, y el del receptor, considerándose aceptable cuando supera los 2g/kg . Por debajo de esta cifra, el riesgo de fracaso del injerto y la proporción de pacientes con proteinuria se incrementaría, presentándose ésta de forma más precoz y en mayor magnitud (Giral M, 2005). No obstante, parece que la clave en la función posterior del injerto está en la desproporción entre las demandas metabólicas del receptor, mayores en el sexo masculino, y la masa nefronal trasplantada (Andrés A, 2004; Kwon OJ, 2005; Oh CK, 2006). Así, el número de nefronas adecuado dependerá del tipo de receptor, lo que obligaría a individualizar la elección de un injerto determinado. El desarrollo de HTN en el periodo temprano postrasplante podría ser marcador de un injerto con una superficie vascular inadecuada. La existencia de hiperpotasemia y acidosis metabólica podrían indicar una inadecuada masa tubular para el receptor (Brenner BM, 1993). En estos casos, sería útil reducir las demandas metabólicas del receptor mediante la restricción

proteica y de sal en la dieta, la instauración de un adecuado tratamiento antihipertensivo, la reducción de agentes vasoconstrictores, como la ciclosporina, y evitar otros agentes nefrotóxicos (Brenner BM, 1993). Otra opción en estas circunstancias, sería el incremento de la masa nefronal mediante el implante de dos injertos renales, opción sólo justificable si prolongase la función renal de forma sustancial (Brenner BM, 1993; Remuzzi G, 1999; Andrés A, 2004).

1.5.3.1.2.- Factores dependientes del receptor:

- Edad: la juventud se ha relacionado con un mayor grado de respuesta inmunológica a los aloantígenos (Bradley BA, 2002), y también a la falta de cumplimentación de la medicación inmunosupresora, que pueden favorecer episodios de RA y la aparición posterior de DCI (Joostens SA, 2005). Por otra parte, la edad elevada del receptor es un factor ampliamente conocido de pérdida del injerto y muerte del paciente (Meier-Kriesche HU, 2000; Ponticelli C, 2002; Moreso F, 2004).

- Raza: los pacientes de raza negra presentan insuficiencia renal crónica más precoz que los caucásicos (Hariharan S, 2000), hecho atribuido a diferencias en la capacidad de respuesta inmune.

- Diabetes: la hiperglucemia induce hiperfiltración, hecho que reduce la supervivencia del injerto de forma significativa a unos 6 años en el trasplante renal, en comparación a los 17-22 años que tarda en deteriorar su función los riñones nativos sometidos al mismo grado de hiperglucemia (Brenner BM, 1993).

- Índice de masa corporal (IMC): situaciones de sobrepeso e infrapeso juegan un papel negativo en el pronóstico del injerto renal, produciéndose una curva parabólica en la que los extremos se asocian a peor evolución del mismo (Chang SH, 2007). El bajo índice de masa corporal se ha relacionado con la nefropatía crónica del trasplante, debido a un efecto inmunomodulador de la restricción calórica sobre la activación de las células T (Rettkowski O, 2007). Por otra parte, diferentes estudios han demostrado el papel del sobrepeso y la obesidad en el desarrollo de proteinuria así como en la progresión de la insuficiencia renal en el injerto y la supervivencia del paciente trasplantado (Armstrong KA, 2005; Cardinal H, 2005; Ducloux D, 2005; Wu C, 2005; Praga M, 2006; Sancho A, 2007a).

- Hipertensión: es un factor de riesgo bien conocido de fracaso del injerto y se ha relacionado con el desarrollo de nefropatía crónica del injerto (Massy ZA, 1996). Su prevalencia aumentó de un 50% en la era de la azatioprina a un 80% en la era de la ciclosporina (Brenner BM, 1993). La existencia de HTN al año del trasplante se ha

relacionado con una menor supervivencia del injerto (Barnas U, 1997; Fernández-Fresnedo G, 2001) y con la muerte del paciente trasplantado (Ponticelli C, 2002). Es además un predictor potente de proteinuria tanto en el trasplante renal como en la enfermedad renal crónica primaria (Brantsma AH, 2007) al favorecer la HTN glomerular (Schindler R, 2003; Reichel H, 2004; Palatini P, 2006). En los últimos años se han relacionado diversos polimorfismos del sistema renina-angiotensina-aldosterona con el desarrollo de DCI, por lo que su conocimiento podría mejorar los resultados del trasplante mediante la adaptación de la terapia antihipertensiva (Israni AK, 2007).

- Tabaquismo: El tabaquismo reduce el flujo plasmático renal, mediante el incremento de endotelina I y disminución de óxido nítrico, incrementando el riesgo de fracaso del injerto renal y el riesgo de proteinuria persistente en la población general (Halimi JM, 2000; Joostens SA, 2005). El 90% de los fumadores en el momento del trasplante, continúan con este hábito después del mismo. El tabaquismo se ha descrito como factor predictor de peor supervivencia del paciente trasplantado (Ponticelli C, 2002; Cardinal H, 2005).

- Dislipemia: un 70-80% de pacientes trasplantados presentan hipercolesterolemia y un 30-40% presentan hipertrigliceridemia, circunstancia relacionada con la existencia de nefropatía crónica del injerto (Massy ZA, 1996), probablemente en relación al acúmulo de LDL oxidadas en el intersticio renal que favorecen la fibrosis del mismo (Bosmans JL, 2001), así como la aparición de eventos cardiovasculares (Ponticelli C, 2002).

- Cumplimentación terapéutica: la falta de adhesión al tratamiento inmunosupresor, observada hasta en un 25% de receptores, se ha relacionado con la menor supervivencia del injerto a 5 años (De Geest S, 1995). El sexo varón, la juventud del receptor, un número elevado de medicamentos, la ausencia de percepción del beneficio derivado del tratamiento, la falta de confianza en los profesionales sanitarios responsables de su cuidado o enfermedades como la depresión, se han descrito entre los factores de riesgo para una mala cumplimentación terapéutica (Kiley DJ, 1993; Gremigni P, 2007).

1.5.3.1.3.- La nefrotoxicidad por anticalcineurínicos: la ciclosporina y el tacrolimus son capaces de producir de forma crónica lesiones sobre el injerto renal (hialinosis arteriolar, estrechamiento de pequeños vasos, glomeruloesclerosis progresiva) que una vez establecidas no se revierten con reducciones leves o moderadas del fármaco. Este fenómeno, considerado universal a los 10 años del trasplante, se ha relacionado con la ausencia de mejoras en la supervivencia a largo plazo del injerto renal a pesar de la reducción significativa de la incidencia de episodios de RA (Paul LC, 1999; Seron D,

2007). Estos resultados han sido cuestionados por un estudio publicado recientemente que analiza los resultados de las biopsias de injertos fracasados en una amplia serie de pacientes en los que únicamente consiguieron demostrar lesiones típicas de nefrotoxicidad por CNI como causa del fracaso del injerto, en un solo caso de un total de 153 (0,6%) (El-Zoghby ZM, 2009).

1.5.3.1.4.- Sirolimus. La conversión de ciclosporina a sirolimus se siguió del desarrollo de proteinuria en hasta un 30% de pacientes trasplantados renales estables (Sennesael JJ, 2005), aunque los mecanismos están lejos de aclararse. Se han descrito cambios hemodinámicas o cambios de permeabilidad glomerular tras la suspensión del anticalcineurínico (Sennesael JJ, 2005), defectos en la reabsorción tubular (Straathof – Galema L, 2006) o una menor eficacia para controlar la activación inmunológica del injerto. La existencia de proteinuria en pacientes que se convierten a sirolimus ha sido descrita como factor de riesgo para el fracaso del injerto a largo plazo (Diekmann F, 2008).

1.5.3.2.- Inmunológicos:

- Sensibilización HLA: la presencia de anticuerpos contra los antígenos de histocompatibilidad humanos (HLA) en relación a transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes previos, aún cuando las pruebas de compatibilidad pretrasplante hayan sido negativas, se relacionan con la presencia de DCI (Joostens SA, 2005). La aparición de anticuerpos anti-HLA de novo postrasplante es un hallazgo que aparece en un 24-100% de pacientes previamente a presentar deterioro de función renal y pérdida del injerto por DCI (Piazza A, 2001).
- Compatibilidad HLA: los beneficios clínicos de la compatibilidad HLA persisten en la actualidad, a pesar de la existencia de nuevos fármacos inmunosupresores, habiéndose observado un incremento de la vida media estimada en aquellos injertos con compatibilidad HLA con respecto a aquellos sin compatibilidad (Opelz G, 2001).
- Rechazo: El RA celular (tubulointersticial) que responde a esteroides parece no favorecer la aparición de DCI, excepción hecha de los casos en que se producen episodios repetidos y prolongados (Nankivell BJ, 2003). Se ha observado un incremento en las lesiones histológicas de DCI en aquellos casos de RA grave, fundamentalmente vascular, o que requieren tratamiento con globulinas antilinfocitarias (Fontán MP, 1999). En el caso del rechazo subclínico, la función renal se mantiene a expensas de la hiperfiltración compensatoria de las nefronas no afectas, puesto que el daño inmunológico resulta un proceso parcheado, lo que favorece el diagnóstico tardío e

incluso la ausencia de diagnóstico. La detección tardía del RA exacerba las lesiones de DCI, que en el caso del rechazo subclínico, podrían aparecer de forma precoz a partir de los 3 meses postrasplante (Nankivell BJ, 2003). Los episodios de RA que ocurren después de 2-6 meses también implican mayor riesgo de DCI (Massy ZA, 1996).

- Inmunosupresión inadecuada: las dosis bajas de inmunosupresión en los primeros meses postrasplante se han relacionado con una peor evolución del injerto.

-1.5.3.3.- Otros:

- En los últimos años se han descrito diferentes polimorfismos genéticos de genes involucrados en la inflamación y la apoptosis que pueden predisponer al desarrollo de lesiones histológicas de DCI (Paul LC, 1999; Scolari MP, 2005).

- El incremento de las resistencias de la arteria renal (≥ 80) se ha relacionado con la proteinuria y la mala evolución del injerto y muerte del paciente trasplantado (Radermacher J, 2003).

1.6.- Lesiones histológicas asociadas a la proteinuria:

Diferentes estudios han analizado la histología de pacientes trasplantados que presentan proteinuria, con resultados diversos en función de los niveles de proteinuria considerados en cada una de las series (First RM, 1984; Yakupoglu U, 2004; Kang CM, 2005; Amer H, 2007). La proteinuria (mayor de 0,5g/24h) es cuatro veces más prevalente en pacientes con DCI que en pacientes con función renal estable (Massy ZA, 1996). La mayoría de autores coinciden en que la presencia de proteinuria es siempre un indicador de enfermedad glomerular y mal pronóstico del injerto, incluso en pacientes sin lesiones glomerulares detectables, como aquellos que presentan únicamente fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) (First RM, 1984; Amer H, 2007). En las biopsias de protocolo, las lesiones de FIAT se consideran factor de riesgo independiente de la supervivencia del injerto (Serón D, 2007). Amer y cols., en una serie de 613 trasplantes renales con proteinuria al año del trasplante, observaron que el 80% de pacientes con proteinuria mayor de 1500 mg/d presentaba evidencia histológica de enfermedad glomerular, siendo las lesiones glomerulares (glomerulopatía del trasplante, glomerulonefritis de novo y glomerulonefritis recurrente) las más frecuentes entre los pacientes con proteinuria en los que fracasaba el injerto a lo largo del seguimiento (Amer H, 2007). Sin embargo, en este trabajo no se consiguió asociar a la proteinuria de bajo rango (≤ 500 mg/día) ninguna lesión histológica específica. Hasta este momento no existen trabajos que hayan relacionado lesiones histológicas concretas en pacientes con proteinuria de bajo grado (Amer H, 2007; Serón D, 2008). En el trasplante renal, la

proteinuria aparece en el 45% de pacientes junto a lesiones de FIAT, pero en estos casos raramente supera los 500mg/d. A pesar de la ausencia de lesiones glomerulares en la biopsia, se ha descrito recientemente la relación entre la proteinuria de bajo rango y el mal pronóstico del injerto renal (Halimi JM, 2005; Ibys A, 2007), hecho que podría deberse a la asociación entre la proteinuria y otros indicadores de mal pronóstico, entre los que se incluirían la HTN y la peor función del injerto renal. La proteinuria de bajo rango además podría estar parcialmente suprimida por el efecto de los IECAs y/o ARAII, el efecto hemodinámico de los anticalcineurínicos sobre el injerto o por el efecto estabilizador del citoesqueleto de los podocitos que se ha descrito con el uso de la ciclosporina en las nefropatías proteínúricas (Mathieson PW, 2008).

En estos momentos, la relación entre la proteinuria y las lesiones tubulointersticiales no está definida, aunque probablemente, la proteinuria es el nexa para el desarrollo de lesiones tubulointersticiales en patologías dirigidas inicialmente hacia el glomérulo. La asociación entre ambas se ha descrito como factor de peor evolución de las glomerulonefritis crónicas idiopáticas (nefropatía IgA, nefropatía membranosa y GN membranoproliferativa tipo I) (D'Amico G, 1995).

Actualmente se recomienda la realización de una biopsia en el receptor de un injerto renal siempre que la proteinuria sea $>1\text{g/d}$, sobre todo, si además los pacientes están recibiendo tratamiento con IECAs o ARAII, puesto que esta proteinuria podría estar parcialmente disminuida por el efecto de estos fármacos (Serón D, 2008). En caso de proteinuria entre $0,5\text{-}1\text{ g/d}$ se deja la indicación de la biopsia a criterio del nefrólogo puesto que no existe experiencia acerca de si el diagnóstico histológico puede ayudar a modificar la historia natural de las lesiones (Serón D, 2008). En este caso, cabría pensar que las lesiones histológicas a nivel glomerular serían focales y no se detectarían al realizar la biopsia o que la proteinuria pudiera relacionarse más con la gravedad de la disfunción tubular, como apuntan Halimi y cols. (Halimi JM, 2007a). Así pues, la proteinuria de bajo grado presenta un origen diverso, entre los que destacan fenómenos de hiperfiltración glomerular, efectos de fármacos como el sirolimus (Sennesael JJ, 2005; Straathof-Galema L, 2006), pérdida del efecto antiproteínúrico de los anticacineurínicos o defectos en la absorción tubular de la albúmina, entre otros. Y aunque se trate de proteinuria de bajo grado, parece ser que la existencia de cualquier grado de proteinuria, independientemente de su origen en el trasplante renal, pudiera ser sugestiva de la existencia de un injerto con problemas y debería alertar al clínico acerca de un peor pronóstico del mismo (Amer H, 2007). En este trabajo de investigación

hemos intentado acercarnos al comportamiento y significado pronóstico de la proteinuria en estadios precoces, incluyendo a la proteinuria de bajo grado, motivo por el que definimos proteinuria como cualquier grado de proteinuria $\geq 0,1\text{g}/24\text{h}$. Este valor está cercano al límite inferior detectado por la técnica empleada en la determinación de la proteinuria y permitiría estudiar a la proteinuria de bajo grado real o aquella proteinuria infraestimada por el uso de bloqueantes del sistema renina angiotensina.

1.7.- Tratamiento de la proteinuria en la población general y en el trasplante renal.

La importancia de la proteinuria como factor de riesgo se ve incrementada por la observación de que la proteinuria y el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica pueden verse modificados por el tratamiento (Taal MW, 2008). El uso del tratamiento antiproteinúrico se basa en tres líneas de evidencia, extraídas de experiencias previas sobre la progresión de la enfermedad renal crónica y estudios sobre la nefropatía diabética (Jafar TH, 2001; Ruggenenti P, 2003; De Zeeuw D, 2004). La primera, es que la magnitud de la proteinuria basal es un factor predictor de la evolución renal, de tal forma que a mayor proteinuria basal, el deterioro de la tasa de filtrado glomerular es más rápido (Jafar TH, 2001). La segunda es que el grado en que la proteinuria se reduce tras el inicio del tratamiento antiproteinúrico es un potente predictor de la evolución a medio y largo plazo (a mayor reducción, mejor evolución) (De Zeeuw D, 2004). La tercera, es que la magnitud de la proteinuria que permanece tras el inicio del tratamiento o proteinuria residual se asocia de forma proporcional al riesgo de progresión de enfermedad renal (Ruggenenti P, 2003).

El tratamiento de la proteinuria recomendado en población general se basa en diferentes intervenciones, algunas de ellas (Tabla 2) de probada eficacia y disponibles para el uso clínico y otras todavía en investigación o con poca experiencia (Tabla 3) (Palmer BF, 2007).

1.- Disminución de la tensión arterial (TA) sistólica entre 110 y 130 mmHg, sobre todo en aquellos pacientes con proteinuria entre 0,5-1 g/d para disminuir la progresión de la insuficiencia renal. Se deben evitar cifras de TA sistólicas $<110\text{mmHg}$ por el riesgo de deterioro de función renal, a consecuencia del fracaso de la autorregulación del flujo renal en el riñón enfermo, y por el riesgo de enfermedad cardiovascular subyacente. El control tensional debe girar en torno al uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), sin que se halla podido demostrar mayor efecto antiproteinúrico en un grupo frente a otro (Palmer BF, 2007). El

uso de IECA o ARAII limita el tráfico de proteínas a través de la barrera glomerular disminuyendo el deterioro de función renal y la progresión hacia la enfermedad renal crónica, independientemente de la enfermedad renal basal. Su efecto protector se debe a sus propiedades como antiproteinúrico, antihipertensivo y reductor de la producción intrarrenal de citocinas proinflamatorias y profibróticas, como la angiotensina II, factor estimulante del PDGF y el TGF- β (Montanaro D, 2004). En población no trasplantada, el bloqueo del SRA con IECA o ARAII reduce la proteinuria y enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica en diabéticos (Lewis EJ, 1993; Shainfar S, 2005) y no diabéticos (Jaffar TH, 2001), además de reducir la mortalidad en pacientes con nefropatía diabética (Lewis EJ, 1993) y pacientes de alto riesgo (The Heart Outcomes, 2000). En la actualidad se recomienda el uso rutinario de IECA y/o ARAII en pacientes con nefropatía diabética y no diabética con proteinuria, incluso en ausencia de HTN (KDOQI, 2002). Si no se consiguiera el objetivo de TA deseado, se recomienda asociar un antagonista del calcio no-dihidropiridínico. Los beneficios de la terapia antiproteinúrica en población general se confirmaron en un estudio en que 360 pacientes con enfermedad renal crónica no diabética se randomizaron hacia dosis estándar o dosis máximas antiproteinúricas de IECA o ARAII; en ambos grupos, los pacientes con dosis máximas evidenciaron la mayor reducción de proteinuria y una disminución de la incidencia de doblar la creatinina sérica, presentar insuficiencia renal crónica avanzada o muerte, a pesar de un control similar de la TA (Taal MW, 2008). Más aún, la proteinuria predijo si los pacientes se beneficiarían del tratamiento con IECA. En un metanálisis que incluyó a 1860 pacientes con enfermedad renal crónica no diabética, el tratamiento con IECA se asoció a beneficios adicionales frente a otros antihipertensivos a todos los niveles de riesgo en aquellos pacientes con proteinuria basal $\geq 0,5\text{g/d}$, sin que se pudiera observar ningún efecto renoprotector adicional en aquellos con proteinuria $< 0,5\text{g/d}$ (Kent DM, 2007). Jaffar y cols., tampoco encontraron una reducción significativa de la proteinuria en el subgrupo de pacientes que presentaban proteinuria $< 0,5\text{g/d}$ (Jaffar TH, 2001). Se ha demostrado además que la proteinuria residual en pacientes tratados con IECA y/o ARAII es un factor de riesgo para la progresión de enfermedad renal comparable al grado de proteinuria en pacientes no tratados (De Zeeuw D, 2004).

2.- Restricción del sodio de la dieta y tratamiento diurético eficaz. La restricción del sodio de la dieta disminuye la proteinuria al disminuir la TA y mejorar la hemodinámica renal. El objetivo sería conseguir una ingesta entre 80-110 mmol/d, verificando la cumplimentación mediante la medición del sodio urinario en orina de 24h. Esta medida,

aunque de difícil cumplimiento, es fundamental, sobre todo en aquellos pacientes en tratamiento con IECA, ARA II o antagonistas del calcio no-dihidropiridínicos, en los que la ingesta de sal disminuye el efecto antiproteinúrico. Las tiazidas son útiles en aquellos casos con tasa de filtrado glomerular (GFR) > 30 ml/min, recomendándose el uso de diuréticos de asa si el filtrado glomerular es menor (Palmer BF, 2007).

3.- Evitar una elevada ingesta de proteínas en la dieta, limitándola a un máximo de 0,8 g/kg de peso. La reducción de la ingesta de proteínas de 0,2g/kg/d se ha correlacionado con una reducción del deterioro de la GFR de 1,15 ml/min/año en pacientes con nefropatías proteinúricas (Levey AS, 1996).

4.- Uso de bloqueadores del SRA a dosis moderadas o elevadas para conseguir el máximo efecto antiproteinúrico o combinar el uso de IECA y ARAII.

5.- Uso combinado de antagonistas de la aldosterona con bloqueantes del SRA. El uso de espironolactona tiene efectos beneficiosos aditivos, al obtenido con el uso de IECA y/o ARA II, reduciendo la proteinuria y retrasando la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatías proteinúricas (>1 g/24h) de forma independiente al efecto derivado de la reducción de la TA (Bianchi S, 2007) y de su efecto diurético (Wenzel U, 2007). El riesgo de hiperpotasemia debe ser controlado a las 1-2 semanas de iniciado el tratamiento. Se recomienda evitar esta combinación en casos con GFR <30 ml/min.

6.- Uso de estatinas. Las estatinas, cuyo uso ha sido asociado a una mejoría de la supervivencia del paciente trasplantado (Cosio FG, 2002a), también se ha asociado a la disminución de la proteinuria. Un metanálisis mostró que tras el uso de estatinas se producía un descenso de la proteinuria y la disminución de la progresión de insuficiencia renal en pacientes con microalbuminuria y con proteinuria. Este efecto es aditivo al observado con bloqueantes del SRA, pero las dosis óptimas todavía no están establecidas (Sandhu S, 2006). Un estudio reciente demuestra que el tratamiento con dosis altas de atorvastatina reduce la expresión histológica (menor fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis, menor expresión de colágeno tipo III y TGF- β 1) y clínica (menor creatinina y proteinuria) de la nefropatía crónica del injerto (Zhang W, 2007).

7.- Abandono del hábito tabáquico. El tabaco se ha identificado en diferentes estudios como factor de riesgo independiente de elevación de la creatinina sérica, deterioro de función renal y desarrollo de enfermedad renal crónica o muerte asociada a la insuficiencia renal crónica (Taal MW, 2006). El tabaco favorece la microalbuminuria en individuos sanos y el empeoramiento de la proteinuria y progresión de la insuficiencia renal de cualquier origen (Halimi JM, 2000).

8.- Pérdida de peso. La obesidad y el sobrepeso se han relacionado con un incremento en la presión intraglomerular y la proteinuria, que pueden disminuir con la reducción de peso (Armstrong KA, 2005; Taal MW, 2006; Sancho A, 2007b).

En la población trasplantada, la proteinuria también debería considerarse en la actualidad como un factor de riesgo modificable (Arias M, 2005) en cuyo manejo deberían incluirse todas las recomendaciones anteriores. En relación al tratamiento con bloqueantes del SRA hay múltiples experiencias acerca de su uso en población trasplantada. Una revisión sistemática de los estudios existentes acerca del uso de bloqueo del SRA en el trasplante mostró que el tratamiento con IECA y/o ARAII se sigue de una reducción importante de la proteinuria, del hematocrito y de la GFR (Hiremath S, 2007). Además, el tratamiento con bloqueantes del SRA se ha relacionado con la mejoría de la supervivencia a largo plazo del injerto renal en pacientes con DCI (Artz MA, 2004), así como con la mejoría de la supervivencia del paciente (Heinze G, 2006a). No obstante, el momento del inicio del tratamiento con IECA/ARAII sigue siendo un tema controvertido, aunque cada vez aparecen más experiencias que abogan por su uso desde estadíos iniciales del trasplante. Así, Jenings y cols., observaron una mejoría de la supervivencia del injerto a largo plazo tras la introducción del bloqueo del SRA en las primeras 12 semanas del trasplante (Jenings DL, 2008) mientras que autores como Heinze y cols., abogan por iniciar su uso más precozmente, incluso en casos de fracaso renal agudo postisquémico en el postrasplante inmediato (Heinze G, 2006b).

Los pacientes trasplantados renales son pacientes de alto riesgo de progresión de la insuficiencia renal en los que el tratamiento debería intensificarse. El fracaso crónico del injerto es un proceso mediado por diferentes mecanismos cuya contribución sobre el mismo no está evaluada todavía, y como problema multifactorial necesita de un enfoque que englobe estrategias desde el pretrasplante para conseguir una mejor compatibilidad HLA y evitar sensibilizaciones futuras, una inmunosupresión óptima y un control estricto y temprano de problemas como la HTN, la proteinuria, la dislipemia, el sobrepeso y la obesidad, y el tabaquismo, entre otros (Joostens SA, 2005). Dado que la proteinuria es un factor de riesgo de progresión de cualquier tipo de nefropatía, y puesto que éste ha sido un tema escasamente estudiado en el trasplante renal, decidimos analizar los factores de riesgo y la evolución de los pacientes que presentaban proteinuria a lo largo de la evolución, con especial atención al primer año del trasplante.

1.8.- Medidas subordinadas en el trasplante renal. Proteinuria como posible marcador

subordinado de la función renal, el fracaso del injerto y la muerte del paciente trasplantado.

Los end-point clínicos más representativos en el trasplante renal han sido clásicamente la supervivencia del injerto y la mortalidad. No obstante, la mejoría de la supervivencia del injerto que se produjo entre los años 80 y 90, trasladó este end-point hacia el RA. Con la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores el RA también sufrió una reducción gradual, por lo que en estos momentos existe una necesidad de encontrar marcadores o medidas subordinadas de supervivencia que permitan identificar de un modo fácil y precoz el pronóstico del injerto renal o del paciente (Kaplan B, 2003; Hariharan S, 2004; Lachenbruch PA, 2004; Meier-Kriesche HU, 2004; Hernández D, 2007). Muchas son las variables que se han utilizado como medidas subordinadas o sustitutas de la supervivencia del injerto y el paciente, entre las que se incluyen variables bioquímicas como la creatinina sérica (Ojo AO, 2000; Hariharan S, 2002; First RM, 2003), histológicas como las biopsias de protocolo (Serón D, 2007), inmunológicas y otras, como marcadores de enfermedad cardiovascular, aparición de cánceres e infecciones o indicadores de calidad de vida (Hariharan S, 2004). Sin embargo, la consideración de una variable como sustituta de un evento final, como el fracaso del injerto, requiere que la variable en cuestión tenga valor predictivo sobre el evento considerado, o lo que es lo mismo, que los cambios que se produzcan en la variable inicial generen cambios en el evento final. La existencia de una correlación estadística entre una variable y un evento final, que podemos identificar, por ejemplo, mediante la realización de análisis de regresión o de análisis del riesgo proporcional de Cox, no presupone que la primera tenga un valor predictivo sobre éste (Lachenbruch PA, 2004). Para ello se requieren otros métodos de validación, como el estudio de la sensibilidad y especificidad de la variable sustituta para el evento final o el cálculo del área bajo la curva (AUC) de las curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC (receiver operator characteristic curve) (Kaplan B, 2003; Lachenbruch PA, 2004; Hernández D, 2007). La proteinuria en el trasplante renal posee una serie de características que la hacen especialmente atractiva para considerarla una variable sustituta ideal, es de fácil determinación, no invasiva, económica y, como hemos señalado, aparece de forma precoz en la evolución del injerto. Hasta este momento, ninguno de los trabajos que han estudiado el valor pronóstico de la proteinuria, tanto precoz como tardía en la supervivencia del injerto, han analizado este aspecto. El conocimiento acerca del valor predictivo de la proteinuria sobre la función renal, el fracaso del injerto y la muerte del paciente podría resultar útil en el

planteamiento de estrategias de tratamiento precoces con el objeto de mejorar los resultados a corto y largo plazo del trasplante renal.

Figura 1. Causas de pérdida tardía del injerto renal (Pascual M, 2002).

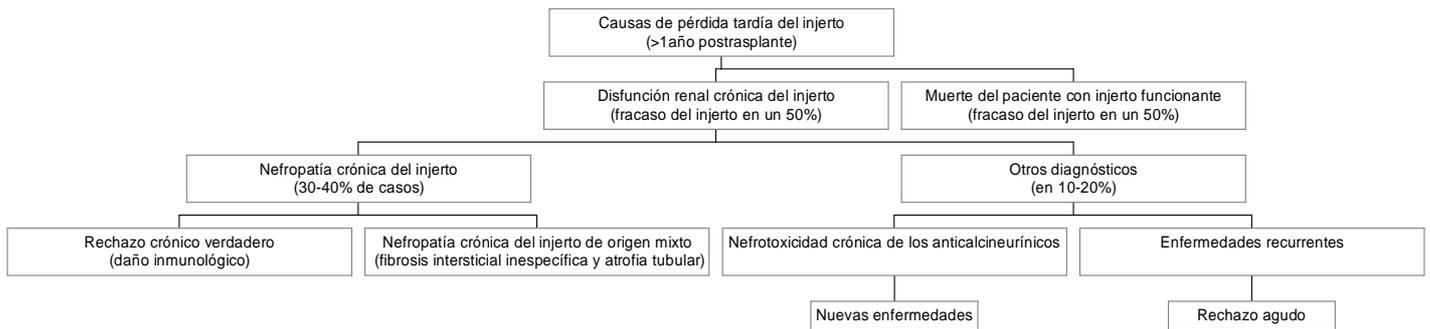


Figura 2. Patogénesis de la disfunción crónica del injerto (Pascual M, 2002).

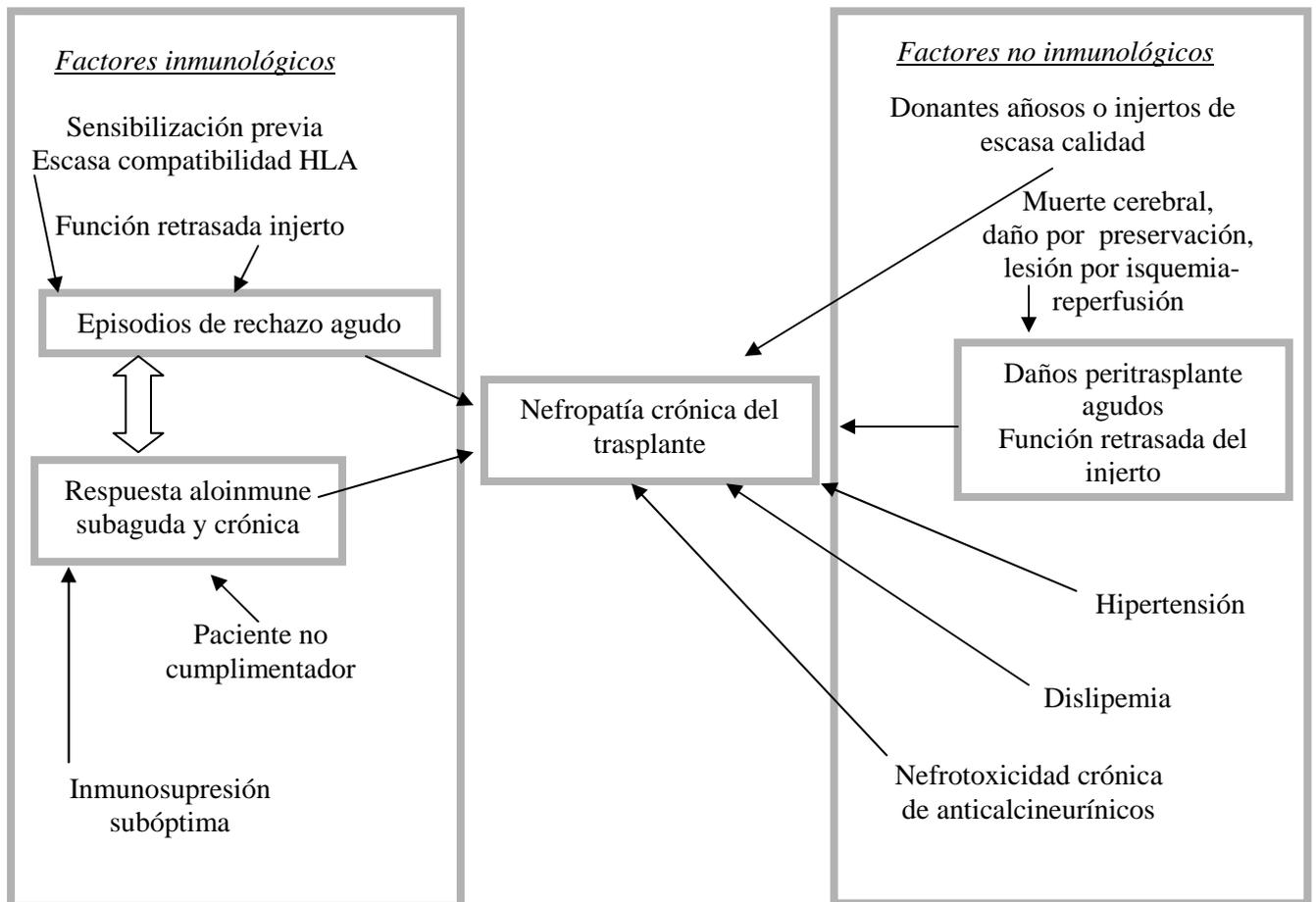


Tabla 1.- Factores de riesgo y de progresión de la disfunción crónica del injerto (Joostens SA, 2005).

Factores de riesgo	Factores de progresión
Edad del receptor	Donante cadáver
Histocompatibilidad HLA	Donante de edad avanzada
Sensibilización pretrasplante	Tabaquismo del receptor
Sensibilización post-trasplante	Disminución del filtrado glomerular
Rechazo agudo vascular	Proteinuria
Rechazo agudo tardío	Hipertensión
No adhesión al tratamiento	Dislipemia
	Sobrepeso
	Nefrotoxicidad por fármacos

Tabla 2.- Estrategias clínicas para disminuir la proteinuria (Palmer BF, 2007).

<p>Disminuir la TA sistólica entre 110 y 130 mmHg (evitando TAS <110mmHg).</p> <p>Tratamiento farmacológico debe centrarse en torno al uso de ACEI o ARB.</p> <p>Restricción del sodio de la dieta a < 5 g/día.</p> <p>Restricción de la ingesta proteica a < 0,8 g/kg de peso/día.</p> <p>Uso de tratamiento diurético eficaz (tiazida si GFR > 30 ml/min, diuréticos de asa si GFR < 30 ml/min).</p> <p>Añadir antagonista del calcio no-dihidropiridínico como tercer agente, después del bloqueante del eje renina-angiotensina y el diurético, si no se consigue el objetivo de tensión arterial.</p> <p>Maximizar la dosis de bloqueante del eje renina-angiotensina.</p> <p>Combinar IECA y bloqueantes del sistema renina-angiotensina (ARB).</p> <p>Añadir antagonista de la aldosterona al IECA o al ARB, pero no a la combinación de ambos.</p> <p>Tratamiento con estatinas: dosis para ajuste del colesterol LDL según las guías.</p> <p>Abandono del hábito tabáquico.</p> <p>Pérdida de peso.</p>

Tabla 3. Fármacos reductores de proteinuria en investigación (Palmer BF, 2007).

<p>Antagonista selectivo de la Endotelina A.</p> <p>Paricalcitol (análogo de vitamina D).</p> <p>Sulodexide (glicosaminglicano).</p> <p>Pentoxifilina (propiedades anti-TNF).</p> <p>Ruboxistaurina (inhibidor de la isoforma $\beta 1$ de PKC).</p> <p>Dipiridamol (inhibidor de la recaptación de la adenosina).</p>

MOTIVACIÓN

La proteinuria es considerada como el principal marcador independiente de progresión de enfermedad renal en riñones nativos (Taal MW, 2008). Su presencia en el trasplante renal es indicativa de lesión renal a nivel glomerular y/o tubulointersticial, y se ha relacionado también con una peor supervivencia tanto del injerto como del paciente trasplantado renal (Fontán MP, 1999; Roodnat JI, 2001; Fernández-Fresnedo G, 2004; Halimi JM, 2005; Amer H, 2007; Ibis A, 2007; Serón D, 2007).

La población trasplantada renal es una población con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal, al tratarse de pacientes con una masa renal reducida, susceptible de sufrir tanto daño inmunológico como otros insultos no inmunológicos, comunes a los riñones nativos. A pesar de ello, existen pocas evidencias acerca del papel pronóstico y predictivo de la proteinuria en el trasplante renal. Dado que la proteinuria mantenida es un factor de progresión de la lesión renal hemos intentado profundizar en su conocimiento en nuestra población trasplantada renal, que presenta el interés añadido de ser representativa del perfil habitual de donantes en nuestro país al incluir una elevada prevalencia de trasplantes con órganos de donantes con criterios expandidos.

Este trabajo de investigación surgió de un estudio previo en el que observamos que más de la mitad de los pacientes que desarrollaban proteinuria mantenida mayor o igual a 0,5 g/24h a lo largo de la evolución la iniciaban en el transcurso del primer año. Nos pareció interesante, además de confirmar estos hallazgos con una serie más amplia como la actual, el caracterizar los acontecimientos que acompañan a la proteinuria del primer año y que no han sido estudiados con profundidad en la literatura, así como conocer el momento de inicio de la misma, en tanto que la persistencia en el tiempo de la proteinuria comportaría un mayor grado de lesión renal y por tanto menor supervivencia del injerto, o expresaría peor estado del lecho vascular, con un mayor riesgo de fallecimiento del receptor.

Inicialmente se analizó la relación entre la magnitud de la proteinuria durante el primer año y el pronóstico del injerto y del paciente, para posteriormente analizar los factores de riesgo y el significado pronóstico de dicha proteinuria, categorizada según diferentes criterios. La presencia de proteinuria se definió como aquella con valores mayores o iguales a 0,1 g/24h, valor cercano al límite inferior de detección de la técnica empleada en nuestro centro. Se estimó oportuno analizar si la proteinuria, a partir de niveles tan bajos, podría tener implicaciones pronósticas, teniendo en cuenta que en más de la mitad de los pacientes ésta podría estar infraestimando la proteinuria real por el uso concomitante de bloqueantes del sistema renina-angiotensina. Analizamos así la

presencia de proteinuria precoz en el tercer mes y de la proteinuria en el duodécimo mes, como presentación tardía de la misma, tratando de definir los factores de riesgo que se asociaron a su existencia. Así mismo, estudiamos en qué medida la proteinuria era un hecho irreversible o bien transitorio, y susceptible por ello de disminuir o regresar a lo largo del primer año, y los factores con ello relacionados, aspectos que han sido escasamente valorados en el ámbito del trasplante renal.

Estimamos justificado además analizar si la existencia de cualquier grado de proteinuria detectable, de bajo nivel, determinación sencilla, rutinaria y económica, podría ser un marcador pronóstico de riesgo de progresión de la insuficiencia renal en el enfermo trasplantado renal, al igual que acontece con la microalbuminuria en los riñones nativos, considerando que, probablemente los límites de proteinuria aceptables en los riñones nativos pueden ser inadecuados en los riñones trasplantados. Para ello, analizamos la proteinuria de muy bajo grado persistente durante el primer año, definida como aquella inferior a 0,5g/24h, valores más bajos que los analizados en la literatura actual.

La relación entre la proteinuria y una peor función renal y su confirmación como factor predictor de riesgo de fracaso del injerto y muerte del paciente justificó el estudio de la misma como posible medida subordinada de la función renal subóptima, del fracaso del injerto y de la muerte del paciente con injerto funcionante. Ningún trabajo publicado hasta este momento ha analizado el valor predictivo de la proteinuria mediante estudios de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidades o el cálculo del área bajo la curva ROC.

Para concluir, el conocimiento del momento de inicio de la proteinuria, la cuantía de la misma, su evolución a lo largo del primer año, el análisis de los factores asociados a su presencia y el impacto de la misma sobre el pronóstico del injerto y del paciente, nos permitirán establecer estrategias dirigidas a su detección precoz y a planificar un tratamiento de nefroprotección global con el principal objetivo de disminuir la progresión de la insuficiencia renal en la población trasplantada. El estudio del valor predictivo de la misma nos permitirá identificar de forma precoz y de modo adecuado aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar función renal subóptima, fracaso del injerto o muerte, pacientes en los que será necesario intensificar aquellas medidas más oportunas en cada caso.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La hipótesis de trabajo planteada en este trabajo fue la siguiente: “La proteinuria es un evento frecuente y precoz en la evolución del trasplante renal, que posee valor pronóstico sobre la función renal, la supervivencia del injerto y del paciente, y cuya disminución durante el primer año se asocia a una mejoría en la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo”.

Para ello nos planteamos los siguientes objetivos:

- 1.- La proteinuria se ha considerado clásicamente una complicación que suele presentarse de forma habitual en el curso tardío del trasplante renal, sin que se conozca su prevalencia y magnitud en estadíos iniciales como el primer año de trasplante. En este caso, esperamos poder demostrar que la proteinuria es un evento que aparece desde etapas precoces del trasplante, presentando la mayoría de pacientes proteinuria considerada de muy bajo rango ($< 0,5$ g/24h).
- 2.- La proteinuria se produce como consecuencia del daño renal, pero su presencia es un factor de riesgo de progresión de la afectación renal, por lo que, la identificación de aquellos factores asociados a su presentación podría ser determinante para su prevención. Pretendemos determinar que además de factores ya descritos anteriormente como aquellos relativos a las características del donante, del receptor o de la evolución inicial del injerto, otros factores como los relacionados con la inmunosupresión pueden ser condicionantes de la aparición de la proteinuria y que su presencia se asocia a peor función renal y mayor número de complicaciones.
- 3.- La proteinuria al año del trasplante ha sido descrito como factor de riesgo de peor supervivencia del injerto y del paciente trasplantado renal, habiendo sido escasamente estudiado el papel pronóstico y la capacidad predictiva de la proteinuria durante el primer año de trasplante. En este caso, esperamos demostrar que la presencia de proteinuria desde etapas precoces del trasplante es un marcador pronóstico de peor supervivencia del injerto y del paciente con una capacidad predictiva similar a la de la proteinuria presente al año del trasplante.
- 4.- La reducción de la proteinuria en los riñones nativos se sigue de una reducción de la progresión de la enfermedad renal crónica, circunstancia no estudiada en el trasplante renal. En este caso, esperamos poder demostrar que la disminución de la proteinuria durante el primer año se asocia a una mejoría en la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo, subrayando así la importancia del tratamiento de la proteinuria desde etapas precoces en el paciente trasplantado renal.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de cohortes.

4.1.- Criterios de inclusión:

La serie analizada la constituyen 468 trasplantes renales consecutivos efectuados en 464 pacientes desde el 1 de Noviembre de 1996 hasta el 30 de Noviembre del 2007 en el Hospital Universitari Dr Peset de Valencia. A los efectos del estudio cada trasplante se contempló como un paciente distinto.

4.2.- Criterios de exclusión:

Únicamente se excluyeron:

- Pacientes con seguimiento menor de 6 meses, debido a fracaso del injerto en este periodo de tiempo o exitus (63 pacientes).
- Pacientes que presentaron recidiva precoz de glomerulonefritis focal y segmentaria que cursaron con proteinuria en rango nefrótico desde el postrasplante inmediato (4 casos).
- No se consideraron como tales aquellos valores de proteinuria puntuales y transitorios en relación a problemas de estenosis vasculorrenal, que se normalizaron tras angioplastia de la arteria renal, ni aquellos valores de proteinuria que pudieran aparecer de forma ocasional en el contexto de episodios de infección urinaria.

4.3.- Variables analizadas:

Los datos clínicos y analíticos se obtuvieron de la historia clínica del paciente. La recogida de datos finalizó el 31 de Mayo del 2008.

4.3.1.- Proteinuria.

El objetivo del estudio fue el análisis de la proteinuria, que fue la variable principal y la que determinó las distintas cohortes del estudio. La proteinuria se determinó en orina de 24h mediante diferentes métodos según el periodo de tiempo analizado. Inicialmente se realizó mediante un procedimiento colorimétrico que utiliza el complejo Pirogalol rojo molibdeno y desde el año 2005 mediante un método turbidimétrico basado en el método de cloruro de bencetonio. El límite inferior de detección osciló entre 10 y 67,5 mg/l, en función de las diferentes técnicas.

La proteinuria se categorizó en base a diferentes criterios:

1.- En el estudio de la proteinuria de grado elevado, se determinó la proteinuria \geq 0,5g/24h persistente en diferentes tomas durante al menos 3 meses (si vs no).

2.- En el estudio de la proteinuria durante el primer año, se analizaron diferentes categorías:

a) Proteinuria en función de su magnitud. Se determinaron cuatro categorías de proteinuria en función de su magnitud: no proteinuria, proteinuria $\geq 0,1$ g/24h y $< 0,5$ g/d, proteinuria $\geq 0,5$ g/24h y < 1 g/d y proteinuria ≥ 1 g/24h.

b) Proteinuria cualitativa (si vs no). Se consideró proteinuria la presencia de cualquier grado de proteinuria cuantificable ($\geq 0,1$ g/24h) mediante recogida de orina de 24h. Se analizó su presencia en cuatro momentos a lo largo del primer año: al mes, 3, 6 y 12 meses postrasplante. Se realizó el estudio de los factores de riesgo y significado pronóstico en aquellos casos con proteinuria al tercer y duodécimo mes postrasplante.

c) Evolución de la proteinuria a lo largo del primer año del trasplante. Se consideraron aquellos pacientes en que se consiguieron determinaciones de proteinuria en al menos 3 de los cuatro periodos de tiempo analizados. Se definió “disminución” de la proteinuria como el descenso de proteinuria $\geq 0,2$ g/24h por debajo de sus valores iniciales, “estabilidad” de la proteinuria, caso de que los valores no se modificaran u oscilasen menos de 0,2 g/24h en ambos sentidos, y “aumento” de la proteinuria, en aquellos casos en que se produjera un incremento $\geq 0,2$ g/24h por encima de sus valores basales (Halimi JM, 2005).

d) Proteinuria de muy bajo rango (PBR), definida por la presencia de cualquier grado de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h y $< 0,5$ g/24h persistente durante el primer año. Se creó una nueva variable que recogiera aquellos casos en que la proteinuria por debajo de 0,5g/24h fuera la predominante a lo largo del primer año de trasplante (en caso de que dos categorías se repartieran por igual en el tiempo, se elegiría como categoría final la última en el tiempo).

4.3.2.- Variables dependientes del receptor del injerto renal:

Características antropométricas: edad (años), edad ≥ 55 años (si vs no), sexo (varón /hembra), peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal [IMC], sobrepeso [IMC ≥ 25 - < 30] (si vs no), obesidad (IMC ≥ 30).

Etiología de la insuficiencia renal: glomerulonefritis, enfermedad intersticial, enfermedad vascular, fundamentalmente nefroangiosclerosis, poliquistosis, nefropatía diabética, enfermedad sistémica, miscelánea y no filiada.

Tipo de diálisis (hemodiálisis vs diálisis peritoneal). En caso de que hubiesen recibido ampos tipos de tratamiento se consideró la técnica previa al momento del trasplante actual.

Tiempo en tratamiento sustitutivo renal (meses), considerado desde el inicio de la terapia sustitutiva hasta el trasplante actual.

Características inmunológicas: Transfusiones previas al trasplante (si vs no) y número de transfusiones, retrasplante (si vs no), número de trasplantes previos, sensibilización frente al panel (si vs no), tasa máxima de sensibilización HLA (%) y número de compatibilidades e incompatibilidades del trasplante actual.

Factores de riesgo cardiovascular pretrasplante: HTN (si vs no), hipertrofia ventricular izquierda (si vs no), tabaquismo (si vs no), dislipemia (si vs no), cardiopatía (si vs no), cardiopatía isquémica (si vs no), valvulopatía (si vs no), miocardiopatía dilatada (si vs no), accidente cerebrovascular (si vs no), presencia de diabetes mellitus pretrasplante (si vs no), tipo de diabetes (tipo 1 o 2) o antecedentes de intolerancia hidrogenocarbonada.

Se analizó la existencia de otras patologías concomitantes como la infección por VHC (si vs no) o VHB (si vs no).

4.3.3.- Dependientes del donante:

Características antropométricas: edad (años), edad ≥ 55 años (si vs no) y sexo (varón /hembra).

Causa de la muerte: traumatismo craneoencefálico (TCE), accidente cerebrovascular (ACV) u otras (si vs no).

Existencia de antecedentes de HTN (si vs no).

Cifras de proteinuria (mg/dl) y creatinina sérica en el momento del ingreso que motivó el fallecimiento (mg/dl).

4.3.4.- Relacionadas con el procedimiento del trasplante:

Tiempo de isquemia fría (horas) y tiempo de sutura vascular (minutos). No se dispuso del tiempo de isquemia caliente en un elevado porcentaje de pacientes puesto que la mayoría de las extracciones se realizaron en otros centros hospitalarios, si bien se consideró que en la mayoría fueron tiempos cortos al efectuarse la perfusión en la aorta previa a la nefrectomía.

4.3.5.- Relacionadas con la evolución del trasplante:

Función retrasada del injerto (si vs no), considerando FRI como la existencia de función renal inicial inadecuada con necesidad de al menos una sesión de hemodiálisis durante la primera semana postrasplante.

Tiempo de resolución de la necrosis tubular aguda (días), considerado como aquel necesario hasta que se produjo un descenso mantenido de las cifras de creatinina.

El diagnóstico de rechazo agudo (si vs no), se efectuó en la mayoría de pacientes por criterios histológicos. El grado histológico del RA se aplicó según criterios de Banff vigentes en cada momento (Solez K, 1999; Racusen LC, 1999; Solez K, 2007).

Se consideraron los diagnóstico histológicos resultantes de la realización de biopsias del injerto renal en los primeros 6 meses y a partir de los 6 meses postrasplante.

4.3.6.- Relacionadas con parámetros bioquímicos:

- Variables cuantitativas: creatinina sérica (mg/dl) y proteinuria (g/24h) al mes, 3 y 6 meses y anualmente hasta el fin del seguimiento, glucemia (mg/dl) basal, al mes, 3 y 6 meses y anualmente hasta el fin del seguimiento, colesterol, fracciones del colesterol (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl) al mes, 6 meses y anualmente hasta el fin del seguimiento. Se realizaron los diagramas de barras correspondientes para cada variable, que muestran la media y su intervalo de confianza del 95% .
- Variables cualitativas: valores de creatinina sérica al año $\geq 1,5$ mg/dl (si vs no).

4.3.7.- Relacionadas con el tratamiento inmunosupresor (ver detalles en apartado de Protocolo Inmunosupresor):

- Inmunosupresor principal inicial (tacrolimus o ciclosporina microemulsionada) (si vs no).
- Tratamiento con Timoglobulina (si vs no), anticuerpos anti-CD25 (si vs no), OKT3 (si vs no) o ATGAM (si vs no).
- Cambio de protocolo inmunosupresor a lo largo de la evolución del trasplante renal (si vs no) y fármaco al que se cambia (tacrolimus, inhibidor m-Tor, ciclosporina microemulsionada).

4.3.8.- Relacionadas con la existencia de patología concomitante postrasplante:

- Aparición de diabetes mellitus postrasplante (si vs no), considerando únicamente aquellos casos que recibieron tratamiento médico/dietético.
- Existencia de hipertensión arterial al año del trasplante. Para ello se consideraron criterios diagnósticos estrictos para la definición de HTN, como los recomendados por la National Kidney Foundation (NKF) guías KDOQI de HTN para los pacientes con insuficiencia renal crónica y el Seventh Joint National Committee (Bakris GL, 2000; Chobanian AV, 2003), que proponen en los pacientes con proteinuria alcanzar como objetivo cifras de TA de 125/75. Se realizó el diagrama de barras correspondiente a la tensión arterial

media a lo largo de la evolución [TAM =1/3 (TA sistólica + (TA diastólica x 2))].

- Necesidad de reingresar (si vs no) por cualquier motivo y reingresos por patología infecciosa (si vs no).
- Índice de masa corporal (IMC) al mes, a los 6 meses y anual hasta el fin del seguimiento.

4.3.9.- Relacionadas con el tratamiento crónico no inmunosupresor, considerado como aquél que recibió el paciente durante más de 6 meses:

- Uso de antihipertensivos (si vs no), betabloqueantes (si vs no), diuréticos (si vs no), estatinas (si vs no), fibratos (si vs no) y antiagregantes (si vs no).
- Número de antihipertensivos (cuantitativa).
- Uso de IECA o ARAII (si vs no), independientemente de su indicación (antiproteinúrico, antihipertensivo, cardiopatía isquémica) y uso de doble bloqueo: IECA + ARAII (si vs no).

4.4.- Criterios de selección de donantes y receptores.

Se siguieron los siguientes criterios de selección:

4.4.1.- Donantes:

- Edad del donante superior a 1 año. Si la edad es inferior a 5 años (la mediana de peso y talla de niños españoles de 5 años son 19 kg y 1,08 cm, respectivamente) se realizó el implante de ambos injertos renales en bloque.

- En los donantes de más de 70 años, el tratarse de varones, la presencia de antecedentes de riesgo vascular, como la hipertensión arterial o diabetes mellitus de larga evolución o con repercusión a nivel clínico (IMA, ACV, etc.) disminuye la probabilidad de que los injertos renales sean válidos para su posterior implante. El cálculo estimativo del aclaramiento de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault se empleó para la toma de decisiones, especialmente en donantes con criterios expandidos. Si el aclaramiento de creatinina era inferior a 60 ml/min, salvo que fuera atribuible a un deterioro de origen funcional, se desaconsejó el implante. Entre 60 y 80 ml/min se consideró adecuado para el trasplante. Si era superior a 80 ml/min fue aceptado como donante óptimo.

- En aquellos donantes en que por edad, causa de muerte, factores de riesgo cardiovascular o estimación del filtrado glomerular existieran dudas acerca de la idoneidad del injerto renal, se realizó una biopsia en cuña preoperatoria que permitió evaluar el estado de cada uno de los compartimentos renales (glomerular, vascular,

intersticial y tubular). Mediante un sistema de puntuación los injertos quedaron clasificados en diferentes categorías que permitieron o contraindicaron el trasplante (Apéndice I, pág. 64).

4.4.2.- Receptores:

4.4.2.1.- Inmunológicos:

- La presencia de una prueba cruzada positiva con linfocitos T y sueros actuales (menos de un año de antigüedad) fue contraindicación absoluta para trasplante.

- La presencia de una prueba cruzada positiva con linfocitos T y sueros históricos o con linfocitos B y sueros históricos o actuales (más de un año) no fue contraindicación para el trasplante (excepto si dichos anticuerpos acontecieran en un paciente con pérdida de injerto previa en los primeros 12 meses de causa inmune).

- En la elección de receptores se contempló el mayor grado de histocompatibilidad HLA, con prioridad para las identidades HLA-DR sobre las del HLA-A y B.

- A mayor grado de sensibilización HLA se intentó optimizar, en lo posible, el número de identidades HLA, especialmente a nivel HLA-DR.

- En caso de igualdad de compatibilidad HLA en diferentes receptores potenciales, se priorizó en función del tiempo en diálisis, la compatibilidad de sexo (evitando el donante mujer a receptor varón) y/o masa corporal.

4.4.2.2.- No inmunológicos:

- Se intentó compatibilizar en lo posible la edad entre el donante y el receptor, como en los donantes añosos evitar una diferencia mayor de 10 años entre donante y receptor.

- Se intentó evitar desajustes excesivos entre el peso corporal de donante y receptor.

- Se procuró compatibilizar en lo posible el sexo de donante y receptor, intentando evitar el trasplante de mujer a receptor varón, sobre todo si la diferencia de peso era desproporcionada.

- Se consideró el tiempo en hemodiálisis o diálisis peritoneal, problemática de accesos vasculares y otros criterios de prioridad en base a enfermedad de base, comorbilidad, etc.

4.5.- Protocolo de tratamiento seguido en caso de trasplante renal.

4.5.1.- Tratamiento inmunosupresor inicial.

Los pacientes recibieron tratamiento con triple inmunosupresión, consistente en un anticalcineurínico (ciclosporina microemulsionada [Sandimmun Neoral®, Novartis], preferentemente en las primeras etapas del programa de trasplante, o tacrolimus [Prograf®, Astellas Pharma] más recientemente). Como segundo fármaco inmunosupresor se utilizó fundamentalmente el micofenolato mofetil (Cell-CEPT®, Roche) o el micofenolato sódico (Myfortic®, Novartis) y 9 pacientes recibieron tratamiento con rapamicina (Rapamune®, Wyeth) en protocolos que contemplaban su uso junto a ciclosporina microemulsionada como fármaco principal. Como tercer fármaco se empleó la prednisona en pautas descendentes en función del riesgo inmunológico y la comorbilidad del paciente.

El protocolo de inmunosupresión utilizado en el centro, considera tres tipos de pacientes en función del riesgo inmunológico y el riesgo de FRI:

4.5.1.1.- Pacientes de riesgo inmunológico estándar. Incluye primeros trasplantes o retrasplantes por pérdida tardía o precoz de causa no inmunológica sin sensibilización HLA (vg, trombosis vascular). El protocolo incluye la administración de 250 mg de 6-metilprednisolona preoperatoriamente y 125 mg el primer día de trasplante. Se sigue de 20 mg vo de prednisona el segundo día postrasplante, en pauta descendente con el objetivo de llegar a 10mg/d al mes del trasplante, 7,5 mg/d al tercer mes y 5mg/d al sexto mes; posteriormente reducción lenta e individualizada para suspender en el primer o segundo año postrasplante. En relación a los anticalcineurínicos, la dosis inicial de ciclosporina es de 10 mg/kg/d o de 0,20 mg/kg/d en el caso de tacrolimus, repartidos en dos tomas cada 12h. Posteriormente el ajuste de dosis se realiza en función de niveles plasmáticos; los niveles plasmáticos objetivo en el caso de la ciclosporina son 250-300 ng/ml en el primer mes y 125-175 ng/ml al año; en el caso del tacrolimus los niveles objetivo planteados son de 10-15 ng/ml al mes, 8-12 ng/ml hasta el sexto mes y disminución gradual. En caso de usar rapamicina, los niveles objetivos al mes son de 8 a 12 ng/ml para llegar a 5-8 ng/ml al año. En casos de triple terapia con ciclosporina la dosis de micofenolato mofetil es de 2 g/día, pudiendo reducirse a 1,5 g/día, según tolerancia, o su equivalente en micofenolato sódico (1440 mg al día); en caso de triple terapia con tacrolimus la dosis de micofenolato mofetil inicial es de 2 g/día el primer mes y de 1 g/día con posterioridad. En caso de intolerancia o aparición de efectos secundarios derivados del uso de micofenolato mofetil se considera su sustitución por micofenolato sódico a dosis consideradas equivalentes. La retirada del micofenolato

mofetil o del micofenolato sódico, ha sido posible en casos seleccionados (ausencia de episodios de RA, bajo riesgo inmunológico, patología concomitante).

4.5.1.2.- Pacientes de alto riesgo inmunológico. Incluye pacientes con sensibilización HLA, especialmente si supera el 50% y trasplantes, ante todo si el fracaso del injerto previo fue precoz o se debió a causas inmunológicas (RA). El tratamiento incluye el esquema anterior de triple terapia con tratamiento de inducción de inicio. La inducción se realiza con Timoglobulina 2 mg/kg/d de inicio (Thymoglobuline®, Sangstat), siguiendo con 1,5 mg/kg/d hasta un total de 7 dosis en días consecutivos, salvo contraindicación (leucopenia inferior a 2500/mm³ o plaquetopenia inferior a 50.000/mm³) u otros efectos secundarios graves. El anticalcineurínico se introduce el día previo a la última dosis de timoglobulina. La introducción del esteroide y el micofenolato mofetil se realiza según la pauta comentada anteriormente, no obstante, no se produce una reducción tan rápida de la dosis de esteroides ni se plantea la suspensión de los mismos.

4.5.1.3.- Pacientes de alto riesgo de FRI. Incluye pacientes que reciben injertos de donantes de edad avanzada (añosos), con estancias prolongadas en Unidad de Cuidados Intensivos o aquellos con deterioro previo de función renal. El tratamiento incluye el esquema general de pacientes de riesgo estándar asociando tratamiento previo de inducción. En este caso la inducción se realiza con Basiliximab (Simulect®, Novartis) a dosis de 20 mg iv pretrasplante que se repite el cuarto día postrasplante, o Timoglobulina a dosis de 1,25 mg/kg/d, prequirófano, un total de 2-3 dosis administradas a días alternos. En estos casos, el anticalcineurínico se introduce el día antes o el mismo día en que finaliza la Timoglobulina reduciéndose ligeramente la dosis del mismo (tacrolimus 0,15 mg/kg/día). La prednisona y el micofenolato mofetil se administran según la pauta comentada para los pacientes de riesgo estándar.

4.5.2.- Tratamiento de episodios de rechazo agudo:

En aquellos casos en que no se dispone de biopsia del injerto renal o la biopsia muestra rechazo grado Ia, Ib o IIa de Banff, el tratamiento incluye bolos de 500 mg de 6-metilprednisolona intravenosa durante 3 días consecutivos. Con respecto a la medicación oral, los anticalcineurínicos se mantienen dentro del ámbito terapéutico aconsejado para el momento evolutivo, incrementando ligeramente la dosis oral de esteroides y enlenteciendo la reducción. En algún caso, puede ser útil la conversión de ciclosporina a tacrolimus.

En caso de RA grave, grado IIb o III de Banff, se administra Timoglobulina (como tratamiento de rescate) a dosis inicial de 2mg/kg, para seguir con 1,5mg/kg/d a administrar entre 7 y 10 días consecutivos (máximo 14 dosis). En caso de rechazo de componente humoral, se indica el uso de plasmaféresis en número no inferior a 5 sesiones, gammaglobulina intravenosa a dosis de 2 g/kg y Thymoglobulina. En casos resistentes se considera el uso de Rituximab intravenoso.

4.5.3.- Profilaxis infecciosa:

Los pacientes trasplantados recibieron tratamiento profiláctico con el fin de evitar complicaciones infecciosas en el postoperatorio inmediato y en los primeros meses del trasplante. Todos ellos se ajustaron diariamente al grado de función renal. Se utilizó:

- Cefotaxima, o ciprofloxacino en caso de alergia a betalactámicos, como antimicrobianos en el postrasplante inmediato durante las primeras 48-72h postrasplante.
- Ganciclovir durante dos semanas, como profilaxis frente a la infección por herpes simple y el citomegalovirus. En pacientes con serología negativa para citomegalovirus con donantes citomegalovirus positivo o tratados con Timoglobulina (en inducción o por rechazo corticorresistente) la profilaxis se prolongó via oral hasta completar los 3 meses, inicialmente con ganciclovir y más recientemente con valganciclovir oral.
- Trimetropin-sulfametoxazol, en administración oral a días alternos, como profilaxis frente al *Pneumocistis carinii* y las infecciones urinarias, durante los primeros 6 meses postrasplante.
- Nistatina, en forma de enjuagues orales, durante el primer mes como profilaxis de la candidiasis oral.

4.5.4.- Otros tratamientos:

En nuestro centro se sigue otra serie de tratamientos con diferentes fines:

- Desmopresina a dosis única preoperatoria (0,3 microgramos/kg iv, dosis máxima 20 microgramos) con el fin de mejorar la agregabilidad plaquetar y disminuir así el riesgo de sangrado durante el postoperatorio inmediato.
- Dopamina en infusión, a dosis diuréticas especialmente en casos de necrosis tubular aguda oligoanúricas.
- Eritropoyetina subcutánea, con el fin de mantener el hematocrito.

- Suplementos de calcio orales (con o sin vitamina D) de forma precoz, con el fin de disminuir el riesgo de la osteopenia derivada del uso de esteroides de forma crónica. En pacientes con marcada osteopenia se administra bifosfonatos.
- Heparina de bajo peso molecular, profiláctica para disminuir el riesgo de trombosis venosas profundas en pacientes de alto riesgo de trombosis, estimulándose en todos los pacientes una movilización precoz y fisioterapia si fuese necesario.
- Betabloqueantes, en pacientes afectados de cardiopatía isquémica.
- La hemodiálisis se realizó con criterios restrictivos a fin de no interferir con la recuperación de la función renal.

4.6.- Metodo estadístico:

El seguimiento fue calculado según la mediana estimada por el método de Kaplan Meier inverso para evitar que el tiempo se viera penalizado por los eventos tempranos (Clark TG, 2003).

Los resultados de las variables se muestran en forma de porcentaje en las variables cualitativas o categóricas, o como media \pm desviación estándar en las variables cuantitativas.

Las variables categóricas se compararon mediante el test de chi cuadrado, utilizando la prueba exacta de Fisher en caso de que las frecuencias esperadas fueran pequeñas. Las variables no categóricas se compararon mediante el test t de Student o el Anova si la distribución de la variable no era normal.

Se utilizó el test de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución de las variables, para valorar la existencia de relación entre parámetros cuantitativos.

El test de regresión logística binaria “paso a paso” se utilizó para analizar aquellos factores que pudieran influir en las variables cualitativas o dicotómicas y su riesgo relativo (RR), incluyendo un número de variables equivalente, como máximo, al 10% de la serie de menor tamaño. La supervivencia del injerto y paciente se analizó mediante la realización de curvas de Kaplan-Meier comparando los resultados mediante el test de log-rank y exponiendo las tablas de individuos en riesgo, completas cuando se analizaban las variables principales o resumidas en tres momentos del seguimiento (primer, quinto y noveno año). En la supervivencia del injerto se muestran los datos censurando para la muerte del paciente con injerto funcionante.

El análisis de regresión de Cox (modelo explicativo) se utilizó para estimar la función de supervivencia del injerto y del paciente teniendo en cuenta aquellas variables que

podieran influir en la misma y el tamaño de su efecto (riesgo relativo [HR]), así como el efecto de las variables de interés (proteinuria) sobre la supervivencia del injerto y del paciente (modelo estimativo), en cada caso. El modelo máximo en cada caso, incluyó un número de variables, junto a sus posibles interacciones, que no superaran el 10% del número de fracasos, o de exitus (en caso de analizar la supervivencia del paciente). Se ajustaron los resultados a las variables de confusión. La interacción o variación de la relación entre una variable y la supervivencia según los diferentes niveles de otra variable, se calculó en función del siguiente modelo:

$$\text{Ln}(h/h_0) = \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \alpha_3 X_1 X_2$$

donde $\text{Ln}(h/h_0)$ es el logaritmo del HR, los alfa son los coeficientes de regresión estimados, X_1 y X_2 , son las variables con sus determinados valores (1 ó 0). El criterio para evaluar la confusión fue un cambio en más del 10% de la exponencial del coeficiente (HR) de la variable de interés al comparar un modelo ajustado por el posible confusor y uno sin ajustar.

Para el estudio del valor predictivo de la proteinuria se realizó un estudio de sensibilidad y especificidad (Altman DG, 1994a) de cada una de las variables utilizadas enfrentadas a: (1) la existencia de función renal subóptima a 1 y 5 años, (2) la supervivencia del injerto a 1 y 5 años, y (3) a la supervivencia del paciente a 5 años. Se calculó además el valor predictivo positivo y negativo (Altman DG, 1994b) y el cociente de probabilidades (CP) o verosimilitud (Jaeschke R, 1997) para cada caso, junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para valorar la función renal subóptima al año se utilizó el valor $\geq 1,5$ mg/dl de la creatinina sérica, variable ampliamente conocida como factor de riesgo de fracaso del injerto (Hariharan S, 2002; First RM, 2003; Siddiqi N, 2004). A los 5 años se consideró como función renal subóptima el valor de la creatinina sérica $\geq 1,55$ mg/dl, que fue el valor de máxima sensibilidad y especificidad obtenido mediante la realización de las curvas ROC (receiver operator characteristic curve) de la variable cuantitativa creatinina a los 5 años (Altman DG, 1994c). Como medida de la capacidad predictiva de las variables cuantitativas, proteinuria a los 3 meses y a los 12 meses, se calculó el area bajo la curva (AUC) de la curva ROC en relación a la existencia de función renal subóptima, fracaso del injerto y muerte del receptor a 1 y 5 años en el caso de la proteinuria a 3 meses, y a 5 años en el caso de la proteinuria a 12 meses.

Se consideraron significativos aquellos valores de P menores a 0,05.

Se utilizó el paquete estadístico de SPSS 11.0 para Windows.

Apéndice I: Valoración anatomopatológica de los injertos renales preimplante.

Nombre Hospital
Dirección Hospital
Población Hospital
Teléfono Hospital

PROTOCOLO DIAGNOSTICO: VAL. MORFO. CUÑAS RENALES

C10	● A) GLOMÉRULOS ESCLEROSADOS:
01	● (0) Ausencia.
02	● (1) 0-10%
03	● (2) 11-20%
04	● (3) +20%
C11	● B) GLOMÉRULOS CON FIBROSIS CAPSULAR:
05	● (0) Ausencia.
06	● (1) 0-15%
07	● (2) 16-40%
08	● (3) +40%
C12	● C) GLOMÉRULOS QUISTIFICADOS:
09	● (0) Ausencia.
10	● (1) 0-15%
11	● (2) 16-40%
12	● (3) +40%
C13	● D) ARTERIOPATÍA HIALINA
13	● (0) Ausencia.
14	● (1) Presencia de hialina sin oclusión patente de luces en menos del 50% de las arteriolas.
15	● (2) Presen. de hialina sin oclus. patente de luces entre el 50-100% de las arteriolas o con oclus. en menos 25%.
16	● (3) Presencia de hialina con oclusión patente de las luces en 50-100% de las arteriolas
C14	● E) ELASTOSIS MIOINTIMAL:
17	● (0) Ausencia.
18	● (1) Engrosamiento intimal con reducción entre el 0-20% de la luz arterial.
19	● (2) Engrosamiento intimal con reducción entre el 20-50% de la luz arterial.
20	● (3) Engrosamiento intimal con reducción de más del 50% de la luz arterial.
C15	● F) ATROFIA TUBULAR Y CILINDROS:
21	● (0) Ausencia
22	● (1) Atrofia afectando a menos de 4 campos por cada 20 de 40x escogidos al azar y/o muy ocasionales cilindros.
23	● (2) Atrofia afectando entre 4-10 campos por cada 20 de 40x y/o al menos 1 cilindro por campo de 40x.
24	● (3) Atrofia afectando a más del 50% de 10 campos de 40x y/o presencia de cilindros patentes en todo los campos.

PROTOCOLO DIAGNOSTICO: VAL. MORFO. CUÑAS RENALES

C16	● G) FIBROSIS INTERSTICIAL:
25	● (0) Ausencia.
26	● (1) Fibrosis afectando a menos de 3 campos por cada 20 de 40x escogidos al azar.
27	● (2) Fibrosis afectando entre 3-8 campos por cada 20 de 40x.
28	● (3) Fibrosis afectando a más de 8 campos entre 20 de 40x.
29	● **<5, riñón óptimo. 5-8, receptor añoso. 9-12, posible doble trasplante. >12, riñón no apto.

RESULTADOS

5.1.- Sección I: Análisis de la serie global.

Se incluyeron en el estudio 401 trasplantes renales con una mediana de seguimiento de $70,2 \pm 3,8$ meses (IC 95%: 62,8 - 77,6 meses). La distribución de los pacientes finalmente incluídos, en función del año de trasplante, se recoge en la Figura 3. De ellos, el número promedio de trasplantes efectuados desde el año 1998 al año 2006 fue de 39 trasplantes al año; los años 1996 y 1997 fueron los años en que se inició el programa de trasplante renal y la actividad trasplantadora fue menor. En el año 2007 se incluyeron únicamente los trasplantes efectuados hasta el mes de Noviembre.

5.1.1.- Características de los receptores:

Las características demográficas de los receptores figuran en la Tabla 4. Se trataba de 233 (58,1%) varones y 168 (41,9%) mujeres, de una edad media de $50,02 \pm 12,75$ años (rango [r]: 20-72 años). La distribución por edades de los receptores se observan en la Figura 4. Cabe destacar que 170 (42,4%) pacientes tenían 55 ó más años y que cerca de un tercio de la población trasplantada (28,4%) superaba los 60 años. La distribución por edad y sexos aparece en la Figura 5.

Características clínicas en el momento del trasplante renal:

El índice de masa corporal de los pacientes era de $25,4 \pm 4,3$ (r: 13,5-42,3), presentando sobrepeso un 41% de la población (165 casos) y obesidad un 12,3% de la población (49 casos). Factores de riesgo cardiovascular como el antecedente de hipertensión arterial, afectaba a 359 pacientes (89,5%), la hipertrofia ventricular izquierda a 201 pacientes (51,3%), la dislipemia al 46% de la población (184 pacientes) y el antecedente de tabaquismo o tabaquismo activo a un 41,8% (165 pacientes) de los receptores. El 10,3% de los pacientes presentaba algún tipo de cardiopatía y el 8,3% de la serie presentaba cardiopatía isquémica. Siete pacientes (2%) habían presentado algún episodio de accidente cerebrovascular previo al trasplante. La existencia de algún grado de valvulopatía (según criterios ecocardiográficos) se produjo en 117 pacientes (29,8%), y solamente 18 (4,5%) presentaban signos de miocardiopatía dilatada. Veinticuatro pacientes presentaban diabetes mellitus (6%): tipo 1 en 5 casos (1,2%), tipo 2 en 19 casos (4,7%). Dos casos presentaban antecedentes de intolerancia hidrogenocarbonada (0,5%). Veinticinco pacientes (6,2%) presentaban anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y sólo el 1% (4 pacientes) antigenemia HBs positiva.

Causa de insuficiencia renal y tipo de tratamiento sustitutivo renal:

La causa más frecuente de insuficiencia renal terminal en los pacientes trasplantados fueron las glomerulonefritis, presentes en 104 pacientes (25,9%), poliquistosis en 60

pacientes (15%), nefropatía intersticial en 54 pacientes (13,5%), nefroangiosclerosis en 50 pacientes (12,5%), enfermedades sistémicas (vasculitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, amiloidosis) en 15 pacientes (3,7%), nefropatía diabética en 12 pacientes (3%) y miscelánea, que incluyó 5 casos con hipoplasia o agenesia renal (1,2%). En el 25,2% de la serie (101 pacientes) no se había filiado la causa de la insuficiencia renal.

El tipo de terapia sustitutiva renal en el momento del trasplante fue la hemodiálisis en 352 pacientes (88%) y la diálisis peritoneal en los 48 restantes (12%); sólo una paciente se trasplantó previamente a su inclusión en programa de diálisis periódica. El tiempo medio en diálisis fue de $45,3 \pm 41,7$ meses (r: 4,3-307,7).

Características inmunológicas:

Ciento sesenta y nueve pacientes (42,5%) habían recibido alguna transfusión previamente al trasplante, siendo el número medio de transfusiones de $5,4 \pm 4,9$ (r: 1-30).

Veinticinco pacientes (6,2%) habían recibido con anterioridad algún trasplante renal previamente. En 19 pacientes el trasplante actual era el segundo y en 6 pacientes el tercero. Veinte pacientes (5%) presentaban sensibilización positiva frente al panel, siendo la tasa máxima de sensibilización de $66,9 \pm 32,5$ (r: 13-100).

El número medio de compatibilidades HLA fue de $2,3 \pm 1,1$ (r: 0-6) y el de incompatibilidades fue de $3,3 \pm 1,4$ (r: 0-6)

5.1.2.- Características de los donantes:

El 100% de los trasplantes se realizaron con injertos procedentes de donantes cadáver. Se trataba de 176 mujeres (43,9%) y 225 varones (56,1%). La edad media fue de $48,9 \pm 17,5$ años (r: 2-80), siendo el 47,1% de ellos (189 pacientes) de edad mayor o igual a 55 años y un tercio del total (31,4%) de edad mayor o igual a 60 años (Tabla 5). La distribución de los donantes según la edad aparece en la Figura 6, por edad y sexo en la Figura 7. La causa de la muerte fue el accidente cerebrovascular en 251 pacientes (62,6%), traumatismo craneoencefálico en 123 casos (30,7%) y miscelánea en 27 casos (6,7%), que incluyen encefalopatías postanóxicas de diferentes orígenes, tumores cerebrales, intoxicaciones por metanol, etc. La mayor parte de los donantes de nuestro programa de trasplante proceden de otros centros extractores, con lo que la información acerca de los mismos resultó ocasionalmente incompleta. Se obtuvieron datos acerca de la existencia de antecedentes de HTN en 395 donantes (98,5%), alguna cifra de creatinina sérica en 392 (97,7%) y de proteinuria en 304 donantes (75,8%). En el caso de

disponer de varias cifras de creatinina sérica se utilizó la que coincidía con el momento del ingreso, al estar supuestamente menos interferida por el tratamiento de mantenimiento posterior del donante. Ciento dieciocho donantes presentaban antecedentes de HTN (39,9%). La cifra promedio de creatinina sérica fue de $0,9 \pm 0,4$ mg/dl (r: 0,3-4,9) y la proteinuria, presente en 48 donantes, presentó un nivel promedio de proteinuria de rango bajo ($17,8 \pm 22,2$ mg/dl, r: 10-75). Aquellos donantes de más de 55 años o con patología concomitante que pudiera estar relacionada con el desarrollo o existencia de insuficiencia renal (hipertensión arterial, diabetes mellitus, proteinuria), fueron biopsiados para confirmar la idoneidad del injerto previamente a su implante, mediante un sistema de puntuación comentado en la sección Material y Métodos (Apéndice I, pág. 64). Se intentó adecuar al máximo la edad de donante y receptor. En la Figura 8 se observa la correlación entre ambas variables que resulta significativa ($P=0,000$), con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,554. El tiempo promedio de isquemia fría fue de $19,1 \pm 4,3$ horas (r: 6-34) y el de sutura vascular fue de $49,5 \pm 16,6$ minutos (r: 18-120).

5.1.3.- Tratamiento inmunosupresor:

La totalidad de los pacientes recibieron tratamiento con prednisona oral en pautas descendentes. La mayor parte de ellos recibieron tratamiento inicial con un anticalcineurínico (Tabla 6): 206 trasplantados (51,4%) se trataron con ciclosporina microemulsionada y ciento noventa y cinco pacientes (48,6%) recibieron tacrolimus. La casi totalidad de los trasplantes (97,7%) recibieron micofenolato mofetil como segundo fármaco inmunosupresor. En la última etapa se produjo un incremento del uso de micofenolato sódico, en caso de intolerancia o secundarismos derivados del uso de micofenolato mofetil. Únicamente 9 receptores (2,3%) recibieron inhibidores m-Tor como segundo fármaco. Ciento noventa y siete pacientes recibieron tratamiento con inducción (49,2%): setenta y ocho pacientes con anti-CD25 (19,5%), 94 pacientes con Timoglobulina (23,4%), 22 pacientes con ATGAM (5,4%) y en 4 casos se utilizó OKT3 (0,9%). En 20 pacientes la indicación de la terapia de inducción fue la existencia de un elevado riesgo inmunológico (11 Timoglobulina, 6 ATGAM, 3 OKT3).

5.1.4.- Evolución del trasplante renal (Tabla 7):

Ciento cuarenta y tres pacientes (35,7%) presentaron FRI, necesitando al menos una sesión de hemodiálisis en el postrasplante inmediato. Dichos pacientes necesitaron $18,4 \pm 13,1$ días (r: 3-90) para conseguir un descenso mantenido de creatinina sérica. Ochenta y cinco pacientes (21,2%) presentaron algún episodio de RA. En 75 casos (88,2%) se

confirmó histológicamente; el resultado de la biopsia mostró en 26 casos (31%) RA grado I de Banff, en 26 casos (31%) grado II de Banff, en 13 (15,5%) grado III, 2 casos (2,4%) mostraron afectación predominantemente de origen humoral y 7 casos (8,3%) RA border-line. En los diez casos (11,9%) restantes en los que no se pudo realizar una biopsia del injerto renal, por diferentes motivos, el diagnóstico se realizó en base a criterios clínicos. El tratamiento incluyó además de los bolos de esteroides intravenosos, el uso de Timoglobulina (15 pacientes) y OKT3 (3 pacientes) en los RA corticorresistentes o con criterios de gravedad histológica. La plasmaféresis se utilizó en un caso por RA humoral.

Del total de la serie, 120 pacientes (29,9%) fueron biopsiados en los primeros 6 meses; los diagnósticos histológicos fueron los siguientes: necrosis tubular aguda en 35 pacientes (29,2%), RA en 66 (55%), nefrotoxicidad por anticalcineurínicos en 9 pacientes (7,5%), nefropatía crónica del injerto en 5 pacientes (4,2%), nefropatía por virus BK en un caso (0,8%), embolismo por colesterol en un caso (0,8%) y síndrome hemolítico urémico en un caso (0,8%). En dos casos biopsiados, como condición del protocolo en el que estaban incluidos, no se apreciaron lesiones histológicas relevantes.

La biopsia tardía (a partir de los 6 meses) se realizó en 49 casos (12,2%). Los hallazgos principales fueron la presencia de signos de nefropatía crónica del injerto en 26 pacientes (54,2%), nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos en 3 casos (6,3%), RA tardío en 12 casos (25%), nefropatía por virus BK en 3 casos (6,3%), miscelánea en 3 casos, grupo que incluyó un caso de recidiva de nefropatía membranosa y ausencia de lesiones histológicas relevantes en otros 2 casos.

El valor promedio de la creatinina sérica a lo largo del seguimiento se expone en la Figura 9, siendo en 215 pacientes (57,0%) mayor o igual a 1,5 mg/dl al año. Los valores promedio de la proteinuria aparecen en la Figura 10, alcanzando un valor igual o superior a 0,5g/24h en 128 pacientes (31,9%). En la Figura 11 se observa el momento de aparición de la proteinuria en el tiempo de seguimiento. Destaca el hecho de que aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron proteinuria lo hicieron en el primer año. Se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre las cifras de proteinuria y las correspondientes de creatinina sérica en cada punto de corte (el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,276 para los valores de proteinuria y creatinina sérica al mes, de 0,317 a los 3 meses, de 0,319 a los 6 meses, de 0,449 al año, 0,232 a los 2 años, 0,301 a los 3 años, 0,301 a los 4 años, 0,184

a los 5 años, 0,268 a los 6 años, 0,380 a los 7 años, 0,485 a los 8 años y 0,500 a los 9 años ($P < 0,05$). Las cifras de TA media se observan en la Figura 12.

Dos tercios de los pacientes (269 pacientes, 67,2%) requirieron algún reingreso, siendo en 183 (45,8%) por complicaciones infecciosas. La evolución de la glucemia en el tiempo de seguimiento se observa en la Figura 13. Treinta pacientes (7,5%) presentaron diabetes mellitus postrasplante. La evolución de otros parámetros metabólicos como el colesterol y triglicéridos séricos se observan en las Figuras 14 y 15. La Figura 16 muestra la evolución del IMC en el tiempo de seguimiento. Destaca el incremento del mismo a lo largo del primer año y su estabilización posterior alrededor de cifras que se enmarcan dentro de los límites del sobrepeso ($IMC \geq 25 - < 30$).

Tratamiento no inmunosupresor:

En cuanto al tratamiento crónico de los pacientes (Tabla 7), destaca la utilización de antihipertensivos en 353 pacientes (94,6%), con un valor promedio de antihipertensivos de $1,67 \pm 0,9$ (r: 0-4) por paciente. Doscientos un pacientes (53,3%) recibieron tratamiento crónico con beta-bloqueantes, 238 pacientes (60,8%) recibieron tratamiento con IECA y/o ARAII y los diuréticos se utilizaron de forma crónica en 139 pacientes (36,9%). Las estatinas se utilizaron en 249 pacientes (66,4%), limitándose el uso de fibratos a 12 pacientes (3,2%). En 173 pacientes (46,4%) se utilizó algún tipo de antiagregante.

5.1.5.- Supervivencia del injerto y del paciente:

La supervivencia del injerto de la serie analizada fue del 98,7% al año, 87,0% a los 5 años y 73,6% al final del seguimiento (Figura 17). El análisis de riesgos proporcionales de Cox para valorar qué variables se relacionaban con el fracaso del injerto (Tabla 8) incluyó en su modelo máximo variables categóricas conocidas como factores de riesgo de fracaso del injerto como la edad del donante ≥ 55 años (si vs no), la FRI (si vs no), el RA (si vs no), la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no) y la TA $\geq 125/75$ al año (si vs no). La creatinina sérica (HR: 2,345, IC 95%: 1,296 - 4,243, $P = 0,005$) y la FRI (HR: 1,832, IC 95%: 1,076 - 3,117, $P = 0,026$) fueron las variables que se relacionaron de forma independiente con la peor supervivencia del injerto. Las causas más frecuentes de fracaso del injerto (Tabla 9) fueron la DCI (30 casos, 45,5%) y el exitus con injerto funcionante (31 casos, 47%).

La supervivencia del paciente fue de 99,2% al año, 94% a los 5 años y 83,3% al final del seguimiento (Figura 18). En el análisis de Cox sobre la supervivencia del paciente, el

modelo máximo incluyó las siguientes variables: edad del receptor ≥ 55 años (si vs no), FRI (si vs no), creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl a los 12 meses (si vs no) y TA $\geq 125/75$ al año del trasplante (si vs no). De ellas, la edad del receptor ≥ 55 años (HR: 3,623, IC95%: 1,654-7,935, P= 0,001) y la FRI (HR: 2,785, IC95%: 1,353-5,734, P= 0,005) se relacionaron con la peor supervivencia del paciente (Tabla 10). Las causas de exitus más frecuentes (Tabla 11) fueron la infecciosa (9 casos, 29%), la tumoral (9 casos, 29%) y la cardiovascular (8 casos, 25,8%).

5.1.6.-Resumen:

La serie analizada estuvo compuesta de forma preferente por receptores de edad media elevada, afectos en casi su totalidad de HTN y con sobrepeso en más de la mitad de los mismos. Los donantes presentaron una edad media elevada y el fallecimiento en dos tercios de los mismos se debió a patología cerebrovascular. Se utilizó de igual forma tanto ciclosporina como tacrolimus y casi un 40% de la población estudiada recibió tratamiento de inducción, bien con anti-CD25, bien con dosis reducidas de timoglobulina. La FRI afectó a más de un tercio de la población. El RA se produjo en algo más de un 20% de casos. Casi un 60% de trasplantes presentaron una creatinina al año $\geq 1,5$ mg/dl y un tercio de la población presentaba proteinuria $\geq 0,5$ g/24h de forma mantenida a lo largo del seguimiento. Las cifras de proteinuria presentaron una correlación positiva y significativa con los valores de creatinina sérica a lo largo del seguimiento. Casi la totalidad de los pacientes recibían tratamiento antihipertensivo. Los factores que se relacionaron de forma independiente con la supervivencia del injerto fueron la función renal al año medida por la creatinina sérica y la FRI. Las causas principales de fracaso del injerto fueron la DCI y el exitus con injerto funcionante. Las variables que se asociaron con el fallecimiento del paciente fueron la edad del receptor ≥ 55 años y la función retrasada del injerto. Las causas más frecuentes de muerte del paciente fueron las infecciosas, tumorales y cardiovasculares.

Tabla 4. Características demográficas de los receptores en el momento del trasplante renal.

	401 pacientes, x ± DS, n (%)
Edad receptor (años)	50,0 ± 12,7 (r: 20-72)
Sexo (Mujer/Varón)	168/233 (41,9/58,1)
Índice de masa corporal (%)	25,4 ± 4,3 (r: 13,5-42,3)
Sobrepeso (IMC >25)	215 (53,6)
Hipertensión	359 (89,5)
Hipertrofia ventricular izquierda	201 (51,3)
Dislipemia	184 (46,0)
Tabaquismo	165 (41,8)
Cardiopatía	41 (10,3)
Cardiopatía isquémica	33 (8,3)
Accidente cerebrovascular	7 (2,0)
Valvulopatía	117 (29,8)
Miocardiopatía dilatada	18 (4,5)
Anticuerpos VHC positivos	25 (6,2)
Antigenemia HBs positiva	4 (1,0)
Etiología de la insuficiencia renal:	
Glomerulonefritis	104 (25,9)
Poliquistosis	60 (15,0)
Intersticial	54 (13,5)
Vascular	50 (12,5)
Sistémica	15 (3,7)
Diabetes mellitus	12 (3,0)
No filiadas/miscelánea	106 (26,4)
Tipo de tratamiento sustitutivo renal:	
Hemodiálisis	352 (88,0)
Diálisis peritoneal	48 (12,0)
Tiempo en diálisis	45,3 ± 41,7 (r: 4,3-307,7)
Transfundido	169 (42,5)
Nº de transfusiones*	5,4 ± 4,9 (r: 1-30)
Retrasplantes	25 (6,2%)
Nº de trasplantes previos	1,1 ± 0,3 (r: 1-4)
Sensibilización frente al panel	20 (5,0)
Tasa máxima de sensibilización**	66,9 ± 32,5 (r: 13-100)
Nº de compatibilidades	2,3 ± 1,1 (r: 0-6)
Nº de incompatibilidades	3,3 ± 1,4 (r: 0-6)

* los que han recibido alguna transfusión.

** en aquellos pacientes con sensibilización frente al panel > 0%.

Tabla 5: Características demográficas de los donantes y tiempos de isquemia.

	401 pacientes, $x \pm DS$, n (%)
Edad (años)	48,9 \pm 17,5 (r: 2-80)
Edad \geq 55 años	189 (47,1)
Sexo (Mujer/Varón)	176/225 (43,9/56,1)
Causa muerte:	
Traumatismo craneoencefálico	123 (30,7)
Accidente cerebrovascular	251 (62,6)
Otras	27 (6,7)
Hipertensión arterial	118 (39,9)
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 \pm 0,4 (r: 0,3-4,9)
Proteinuria (mg/dl)	17,8 \pm 22,2 (r: 10-75)
Tiempo isquemia fría (horas)	19,1 \pm 4,3 (r: 6-34)
Tiempo de sutura vascular (minutos)	49,5 \pm 16,6 (r: 18-120)

Tabla 6. Tratamiento inmunosupresor inicial.

	401 pacientes, $x \pm DS$, n (%)
Ciclosporina microemulsionada/Tacrolimus	206 /195 (51,4/48,6)
Micofenolato mofetil/Micofenolato sódico	392 (97,7)
Sirolimus	9 (2,3)
Esteroides orales	401 (100)
Anti-CD25	78 (19,5)
Timoglobulina	109 (27,2)
OKT3	8 (1,9)
ATGAM	22 (5,4)

Tabla 7: Características en relación a la evolución posterior del trasplante.

	401 pacientes, x ± DS, n (%)
Función retrasada injerto	143 (35,7)
Tiempo de recuperación función renal (días)*	18,4 ± 13,1 (r: 3-90)
Rechazo agudo	85 (21,2)
Grado histológico del rechazo agudo:	
I	26 (31,0)
II	26 (31,0)
III	13 (15,5)
Border-line	7 (8,3)
No biopsia	10 (11,9)
Biopsia renal precoz (< 6 meses)	120 (29,9)
Resultado biopsia renal precoz:	
Necrosis tubular aguda	35 (28,5)
Rechazo agudo	67 (54,5)
Nefrotoxicidad	9 (7,3)
Nefropatía crónica injerto	5 (4,1)
Recidiva enfermedad de base	2 (1,6)
Nefropatía por virus BK	1 (0,8)
Sin hallazgos relevantes	2 (1,6)
Otras	2 (1,6)
Biopsia renal tardía (≥ 6 meses)	49 (12,2)
Resultado biopsia renal tardía:	
Nefropatía crónica injerto	26 (53,1)
Rechazo agudo	12 (24,5)
Nefrotoxicidad	3 (6,1)
Recidiva enfermedad de base	2 (4,1)
Nefropatía por virus BK	3 (6,1)
Sin hallazgos relevantes	3 (6,1)
Creatinina sérica ≥ 1,5mg/dl a los 12meses	215 (57,0)
Proteinuria ≥ 0,5g/24h mantenida mínimo 3 m	128 (31,9)
Tiempo libre de proteinuria (meses)	47,9 ± 39,9 (r: 0,17-134,5)
Diabetes mellitus postrasplante	30 (7,5)
Hipertensión arterial al año (≥ 125/75 mmHg)	286 (75,9)
IMC al año:	
≥ 25-< 30:	138 (43,1%)
≥ 30:	80 (25%)
Reingresos	269 (67,2)
Cambio de protocolo inmunosupresor:	
No cambio	294 (73,3)
A Tacrolimus	58 (14,5)
A Inhibidor m-Tor	41 (10,2)
A Ciclosporina microemulsionada	8 (2,0)
Reingresos por patología infecciosa	183 (45,8)
Tratamiento crónico:	
Antihipertensivos	353 (94,6)
Betabloqueantes	201 (53,3)
Diuréticos	139 (36,9)
Estatinas	249 (66,4)
Fibratos	12 (3,2)
Antiagregantes	173 (46,4)
IECA o ARAII	188 (46,9)
IECA+ARAI	50 (12,5)
Nº de antihipertensivos	1,67 ± 0,9 (r: 0-4)

*aquellos que presentaron función retrasada del injerto.

Tabla 8: Análisis de Cox de supervivencia del injerto de la serie global.

	Significación	Exp (B)	95% del IC Inferior-Superior
Cr \geq 1,5 mg/dl a los 12m	0,005	2,345	1,296 - 4,243
Función retrasada injerto	0,026	1,832	1,076 - 3,117
Rechazo agudo	0,201	1,466	0,815 - 2,638
TA \geq 125/75 a los 12m	0,036	2,382	1,060 - 5,356
Edad donante \geq 55 años	0,425	1,253	0,720 - 2,182

VARIABLES INCLUIDAS:

Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl a los 12 meses (si vs no), función retrasada del injerto (si vs no), rechazo agudo (si vs no), tensión arterial al año \geq 125/75 mmHg (si vs no) y edad donante \geq 55 años (si vs no) .

Tabla 9. Causas de fracaso del injerto.

	Frecuencia	Porcentaje
Exitus con injerto funcionante	31	47,0
Disfunción crónica del injerto	30	45,5
Recidiva enfermedad base	1	1,5
Nefropatía BK	1	1,5
Pérdida de seguimiento	3	4,5
Total	66	100,0

Tabla 10. Análisis de Cox de supervivencia del paciente de la serie global.

	Significación	Exp (B)	95% del IC Inferior-Superior
Edad receptor ≥ 55 años	0,001	3,623	1,654 - 7,935
Función retrasada injerto	0,005	2,785	1,353 - 5,734
Cr $\geq 1,5$ mg/dl al año	0,736	0,874	0,400 - 1,910
Tensión arterial $\geq 125/75$ al año	0,741	1,179	0,444 - 3,136

VARIABLES INCLUIDAS:

Edad del receptor ≥ 55 años (si vs no), función retrasada del injerto (si vs no), creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl a los 12 meses (si vs no) y tensión arterial $\geq 125/75$ mmHg al año del trasplante (si vs no).

Tabla 11. Causa de muerte.

	Frecuencia	Porcentaje
Infecciosa	9	29,0
Tumoral	9	29,0
Cardiovascular	8	25,8
Hepática	2	6,5
Digestiva	1	3,2
Otras	2	6,5
Total	31	100,0

Figura 3. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función del año de trasplante.

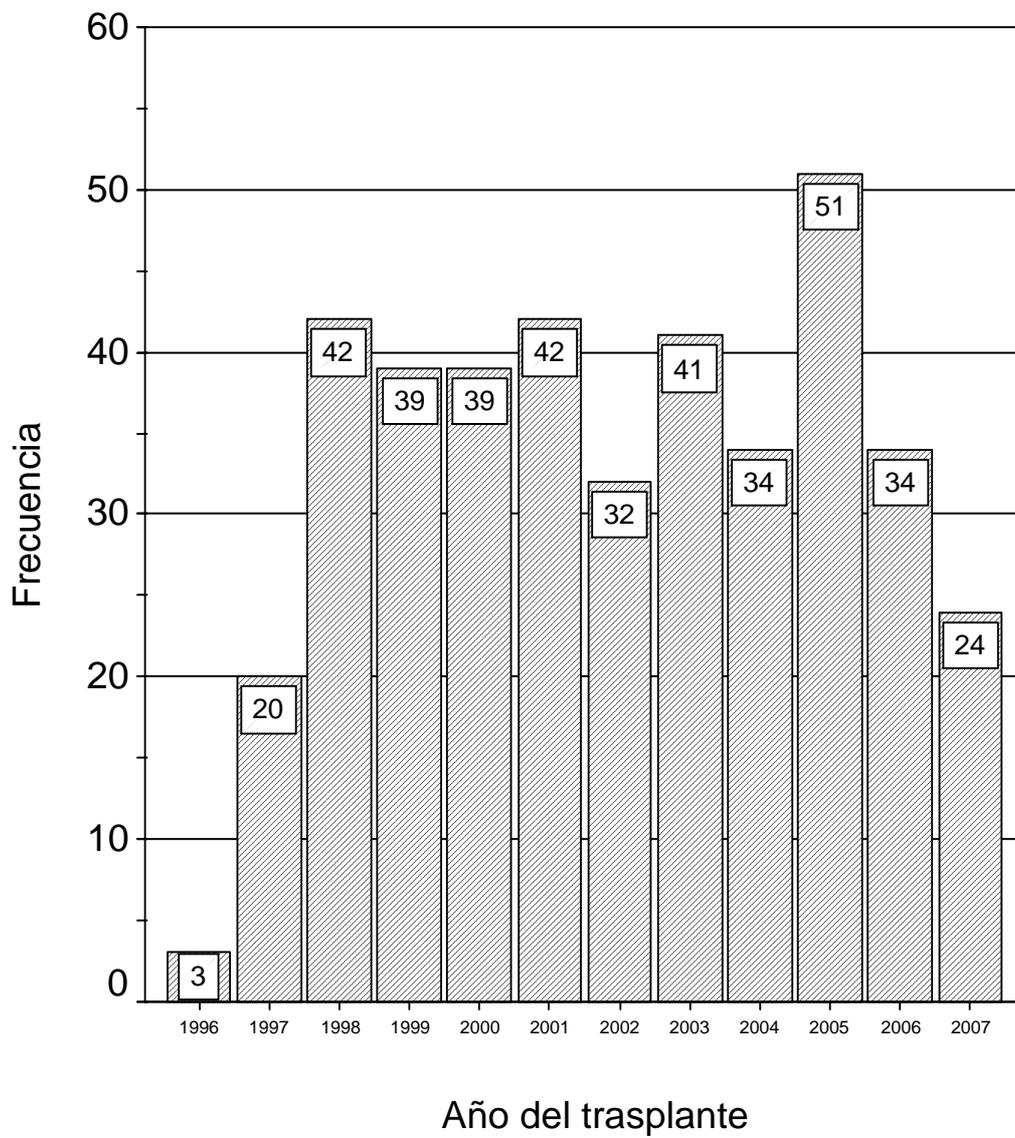


Figura 4. Distribución por edad de los receptores.

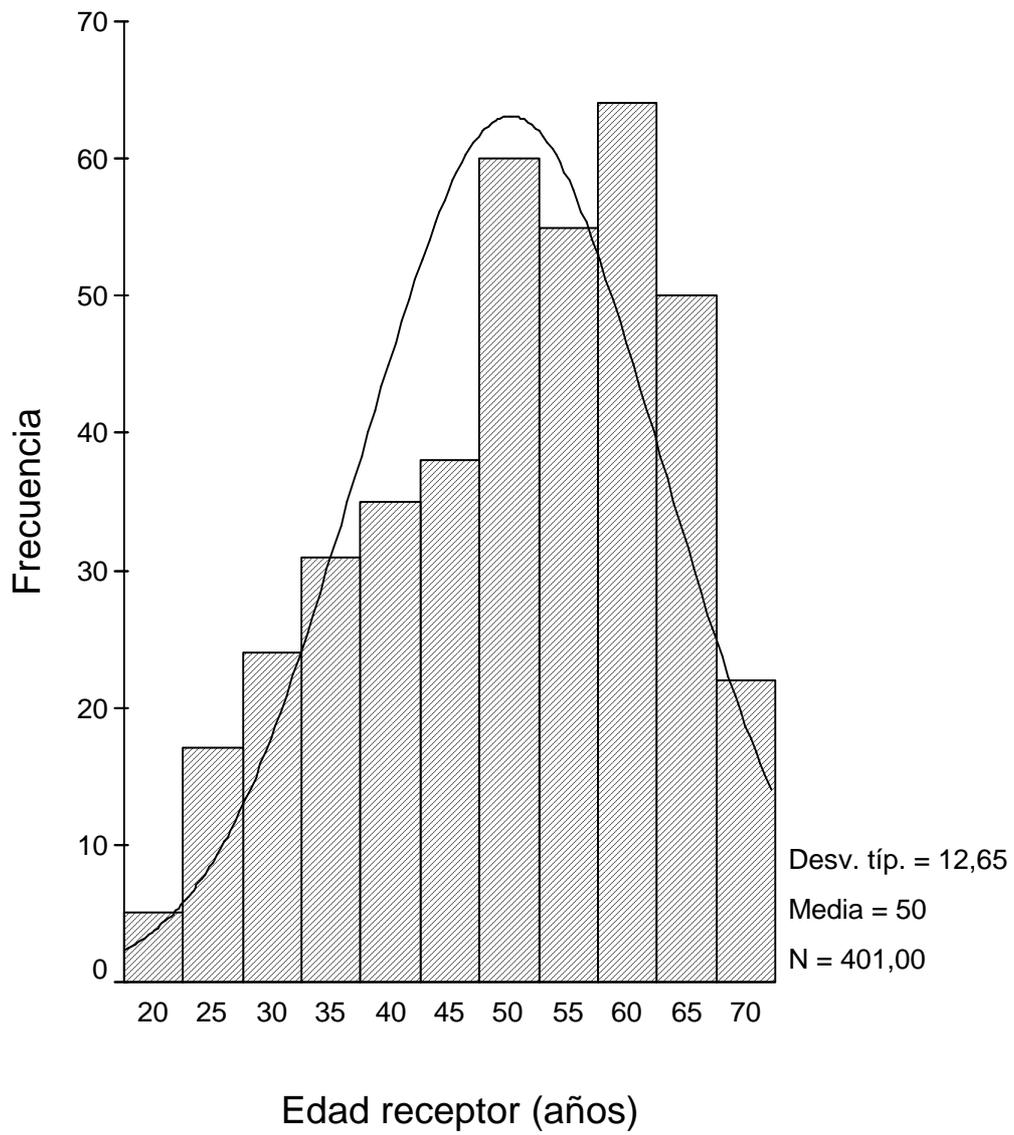


Figura 5. Distribución de los receptores por edad y sexo.

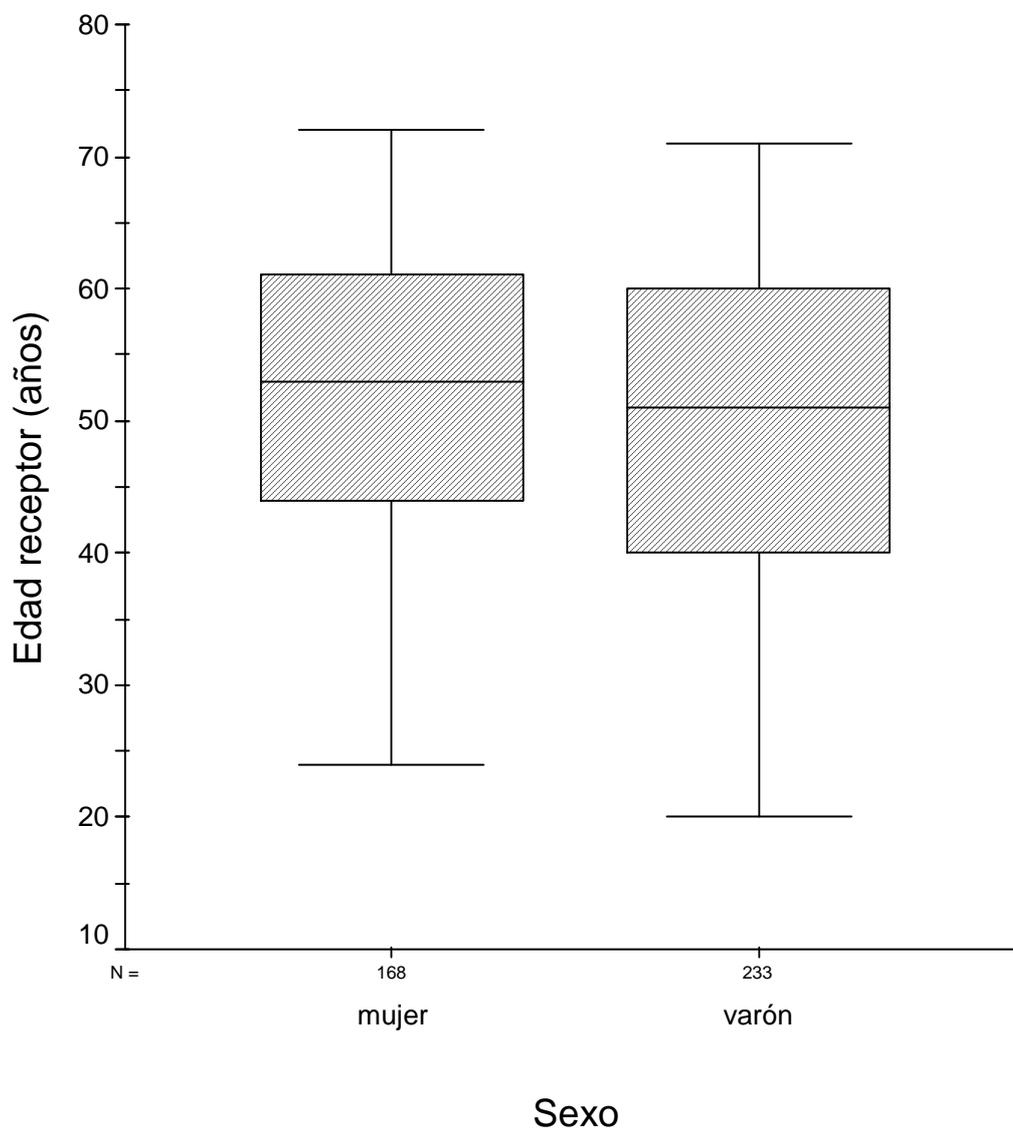


Figura 6. Distribución por edad de los donantes.

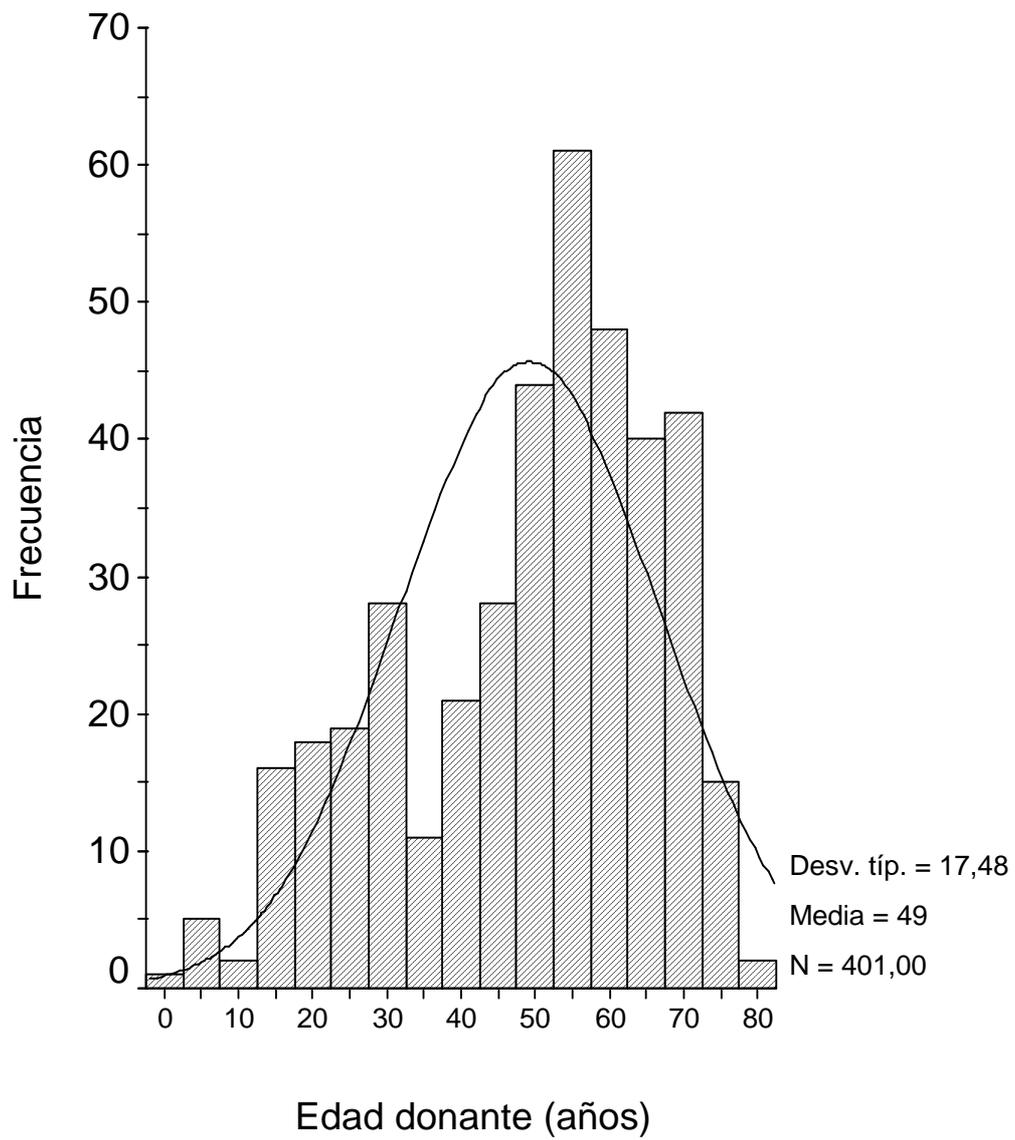


Figura 7. Distribución por edad y sexo de los donantes.

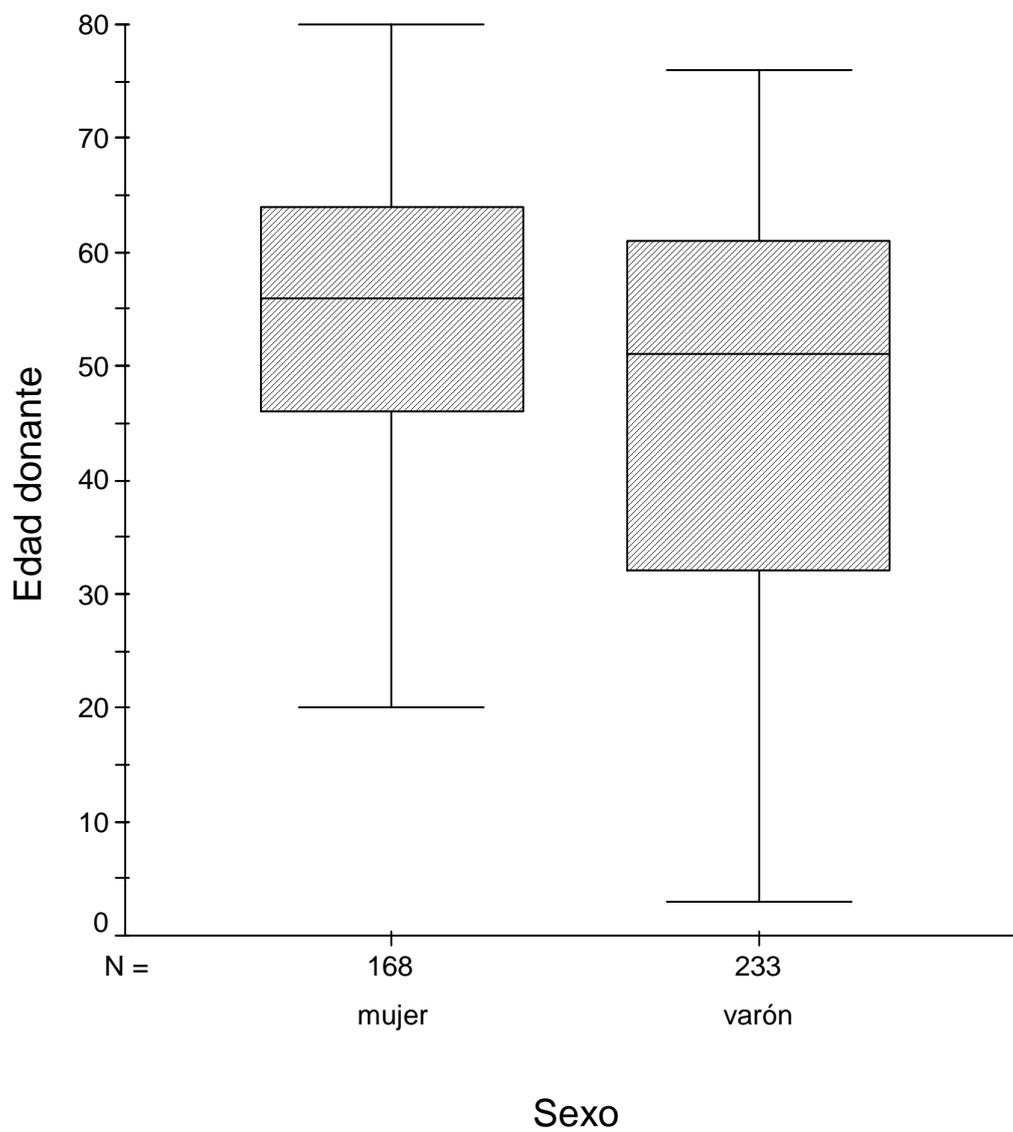


Figura 8. Correlación entre la edad del donante y receptor (coeficiente de correlación = 0,554, P = 0,000)

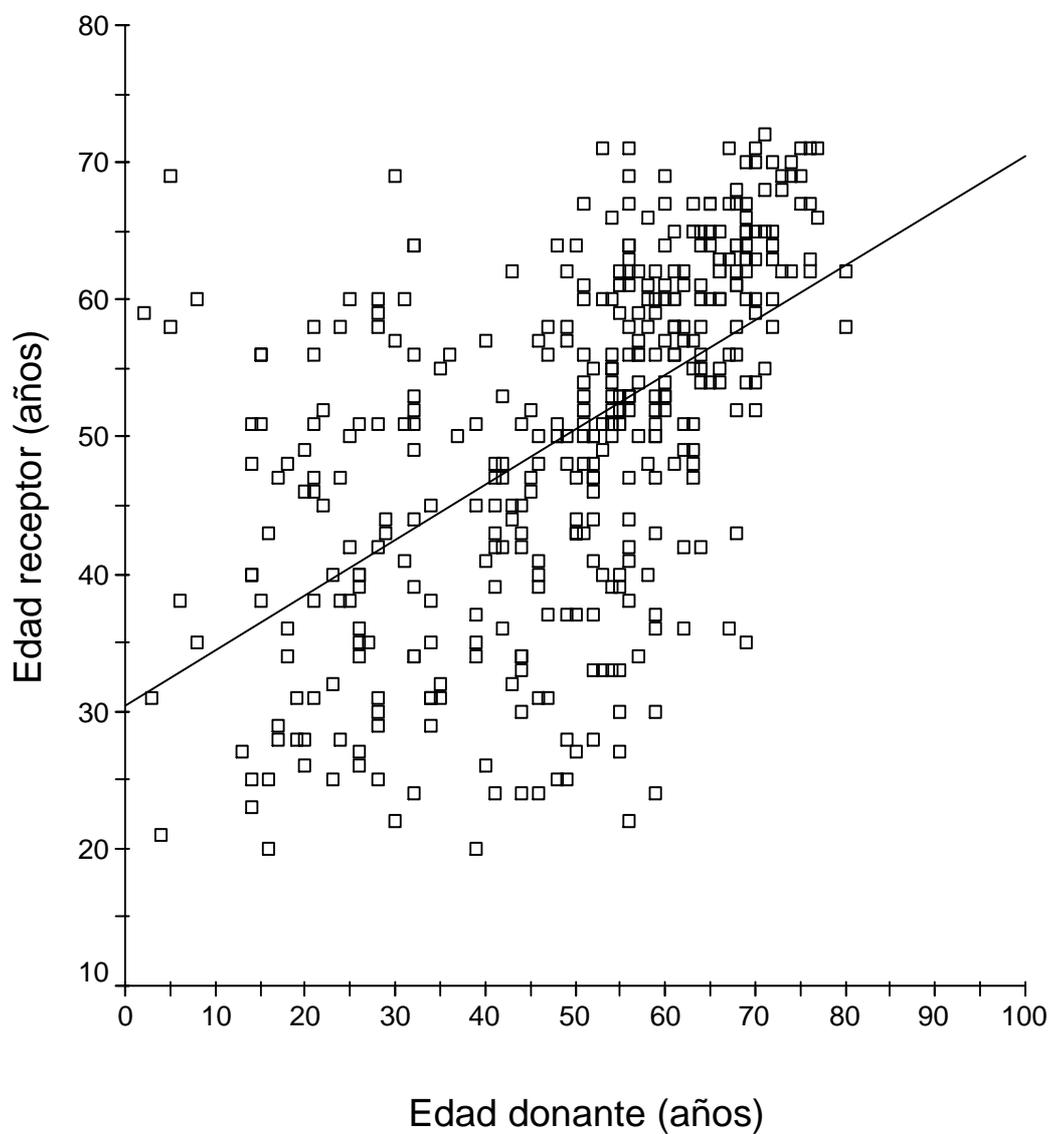


Figura 9. Evolución de los valores promedio de la creatinina sérica (mg/dl) (95% IC de la media) a lo largo del seguimiento.

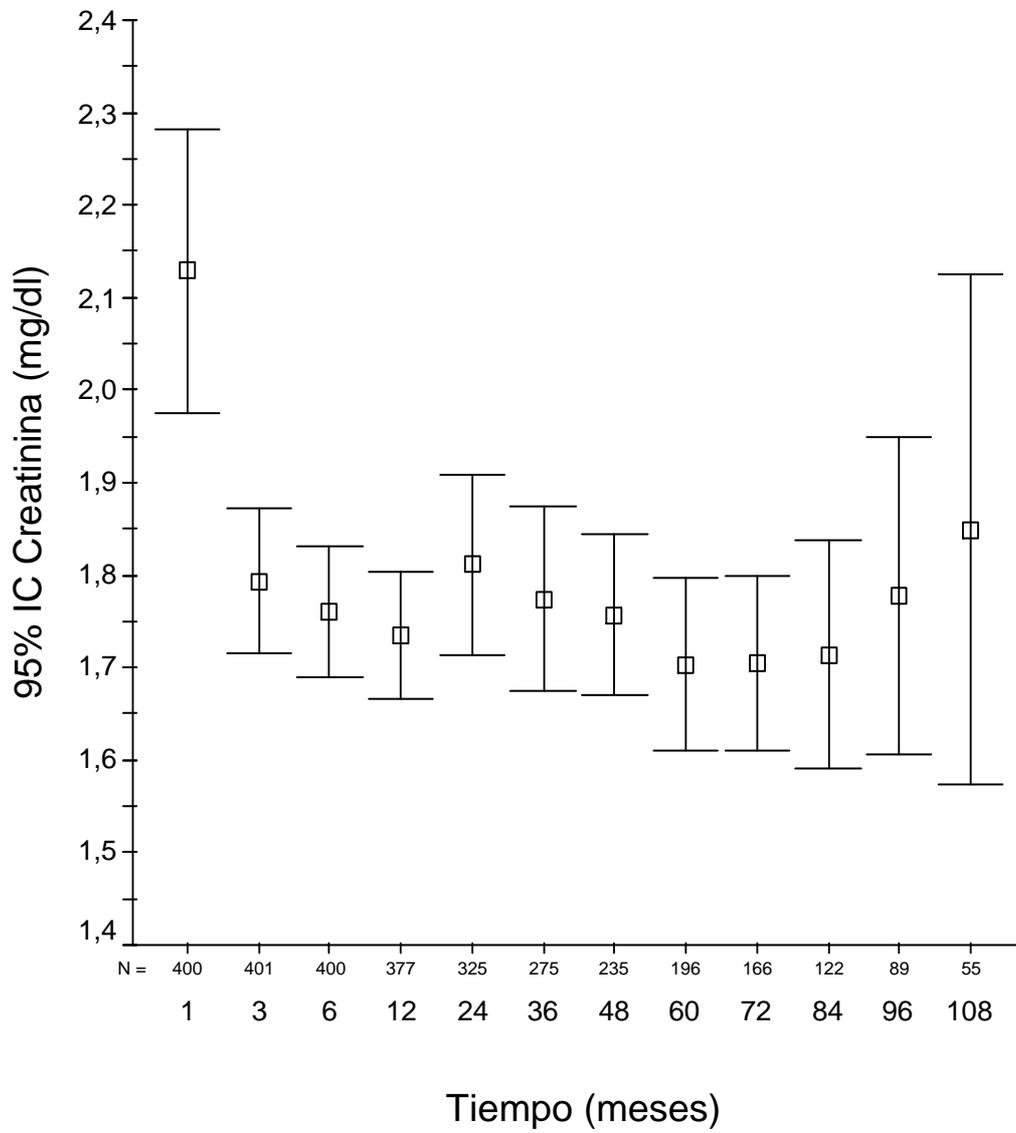


Figura 10. Evolución de los valores promedio de la proteinuria (g/24h) (95% IC de la media) a lo largo del seguimiento.

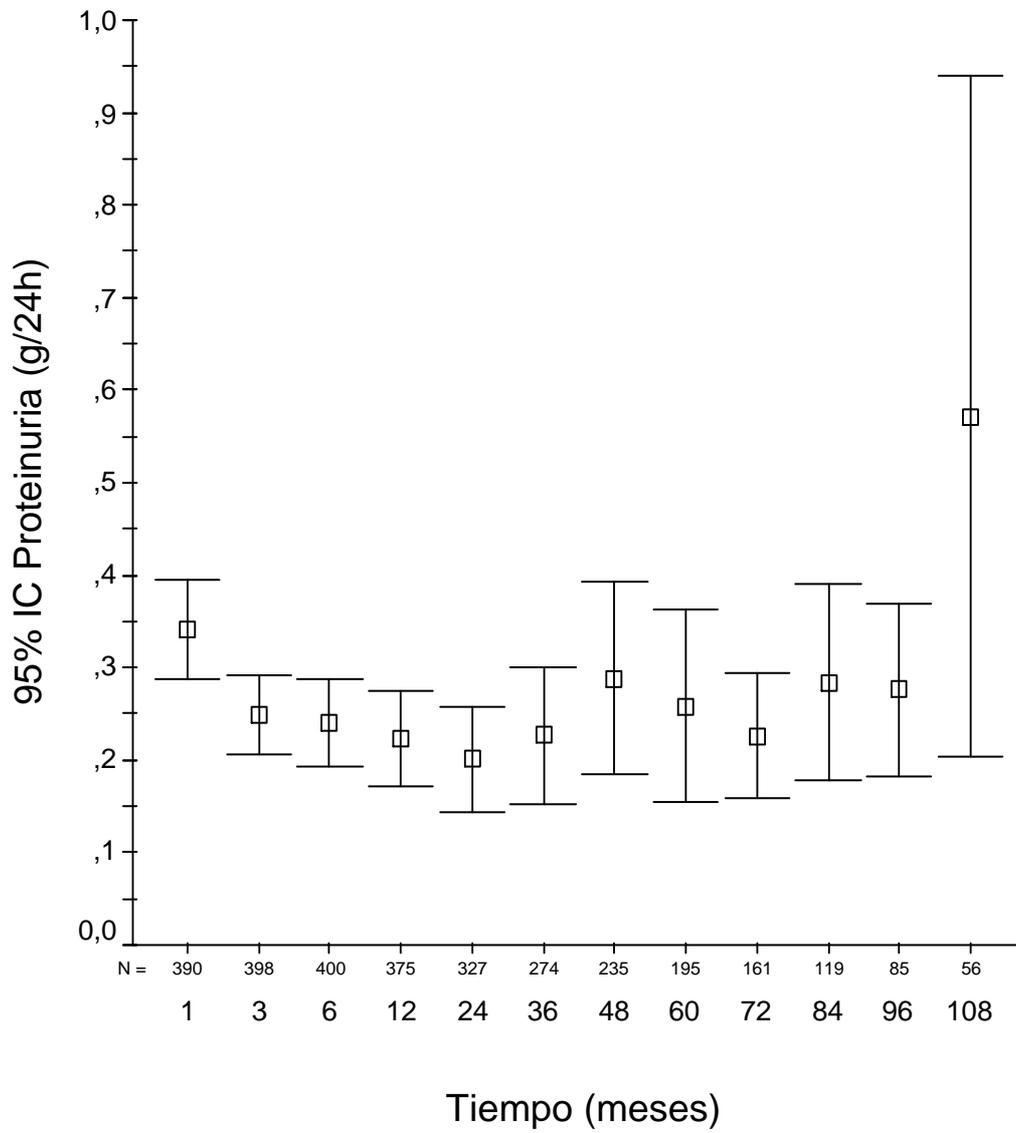


Figura 11. Distribución de frecuencias en función del momento de aparición de la proteinuria en la serie global.

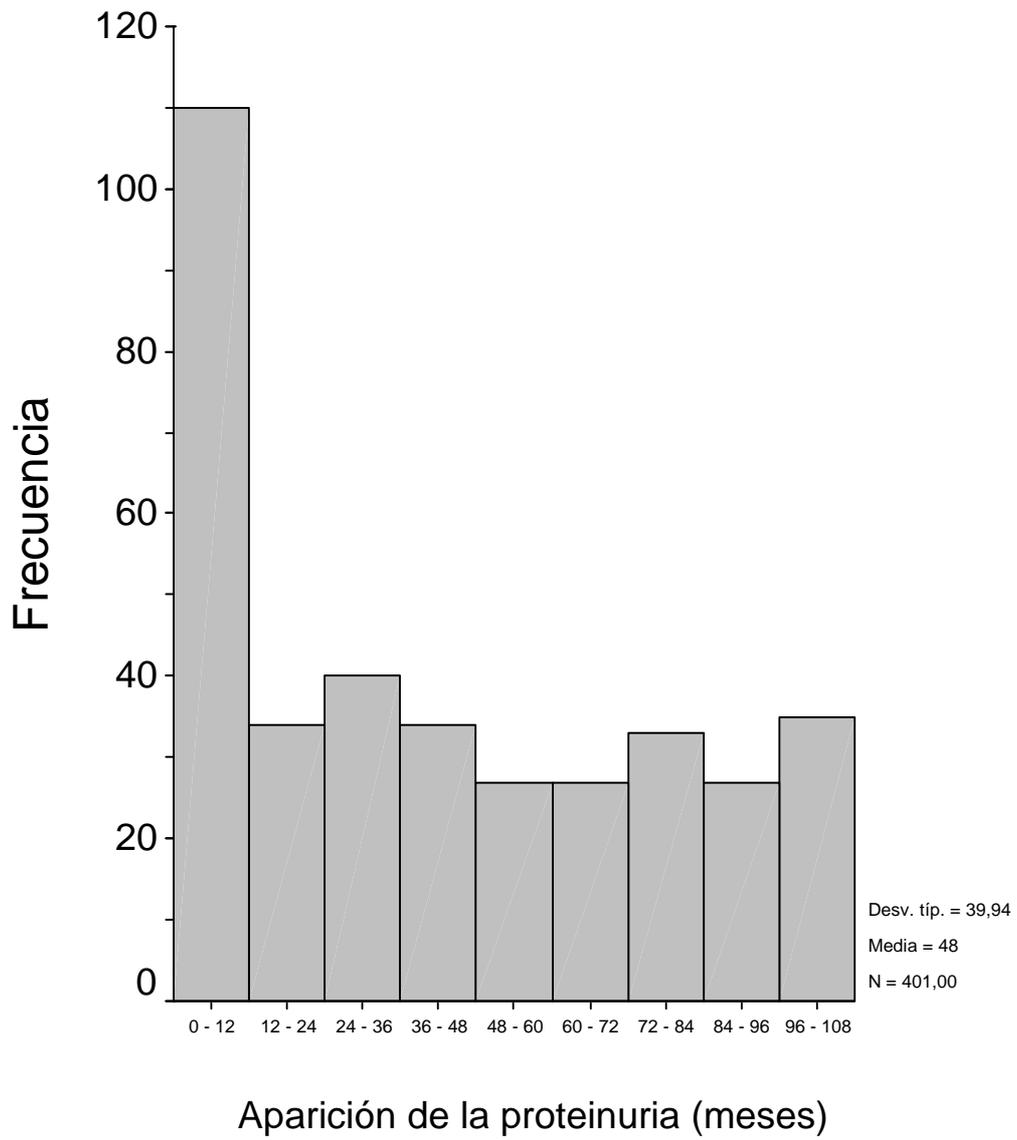


Figura 12. Evolución de los valores promedio de la tensión arterial media (mmHg) (95% IC de la media) a lo largo del seguimiento.

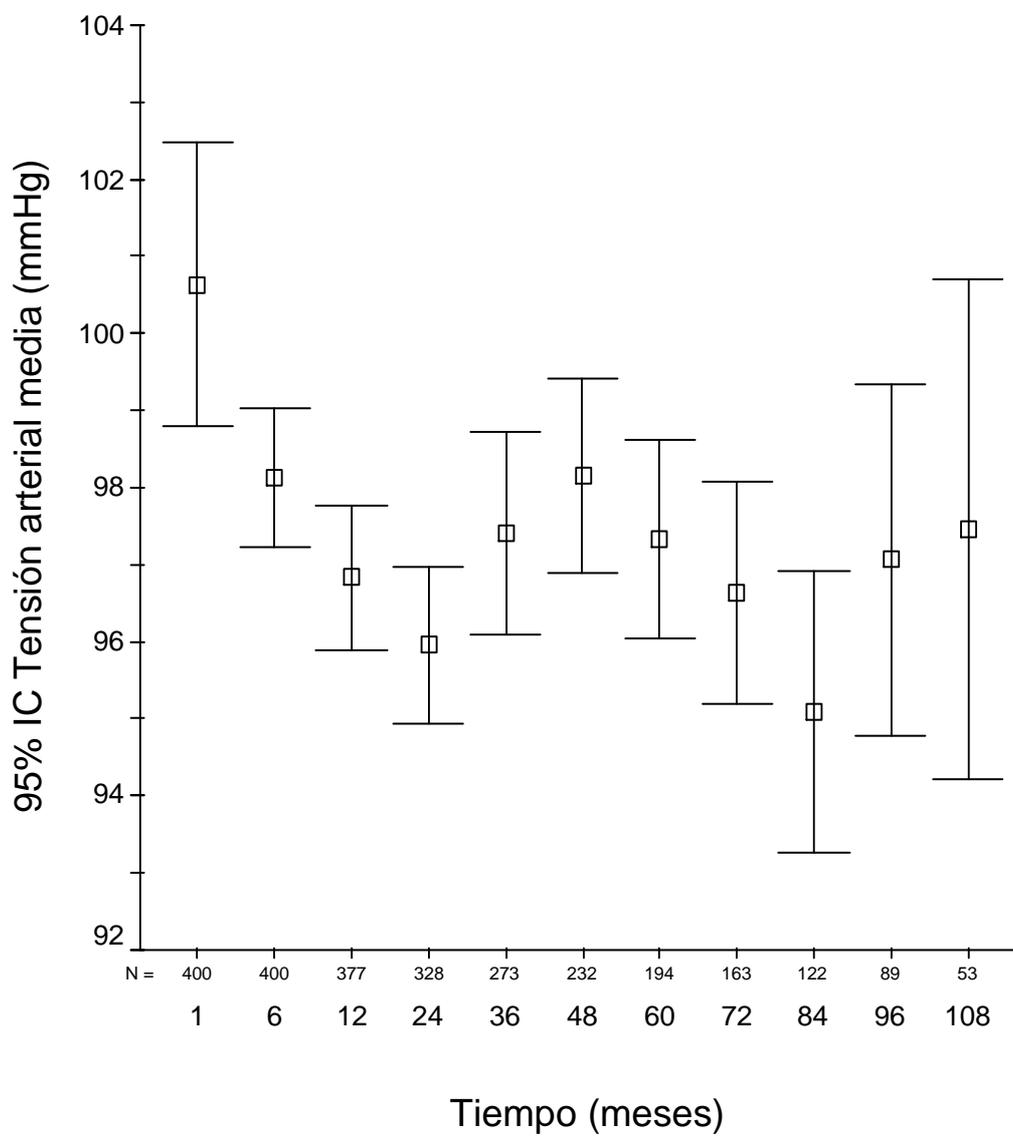


Figura 13. Evolución de los valores promedio de la glucemia (mg/dl) (95% IC de la media) a lo largo del seguimiento.

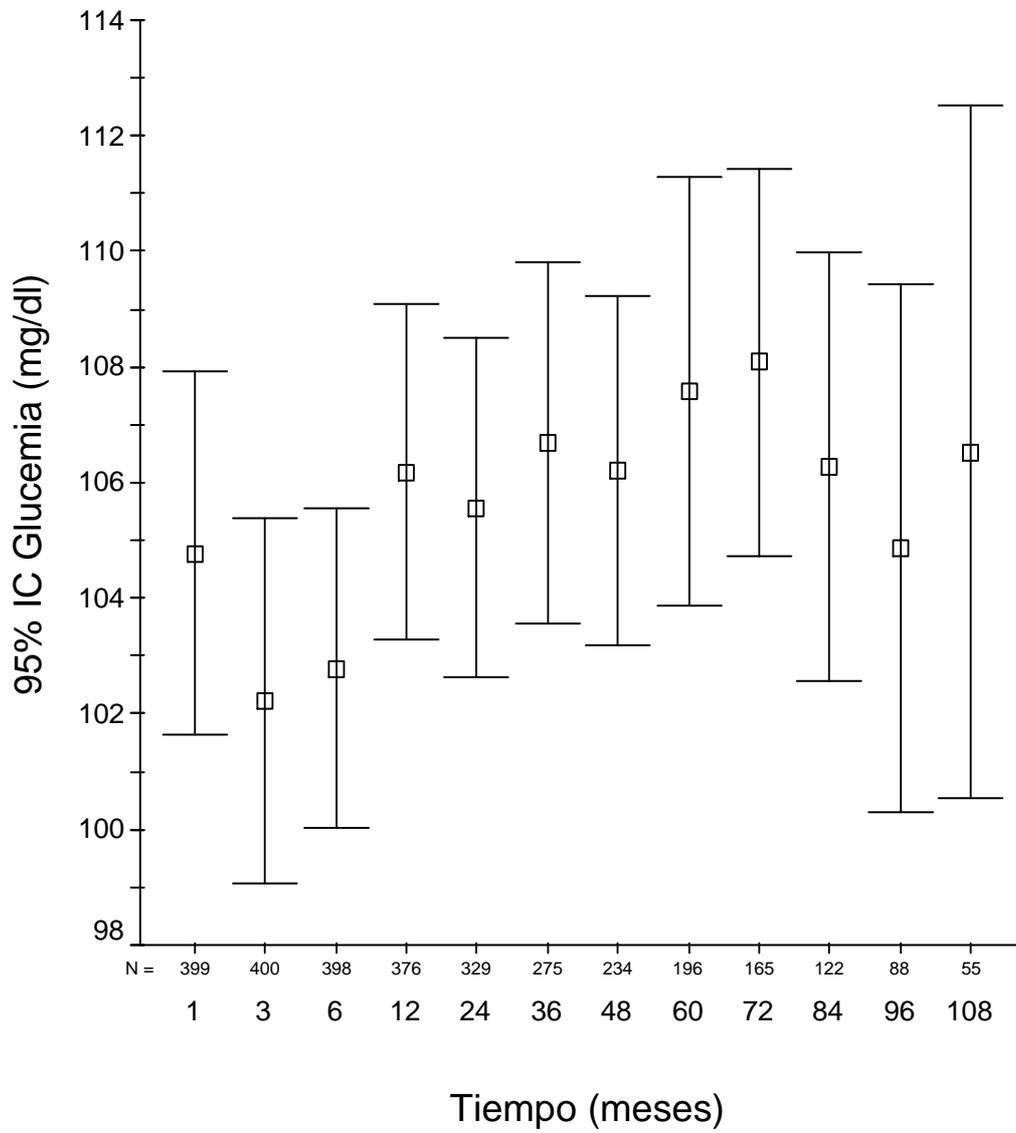


Figura 14: Evolución de los valores promedio de colesterol sérico (mg/dl) a lo largo del seguimiento (95% IC de la media).

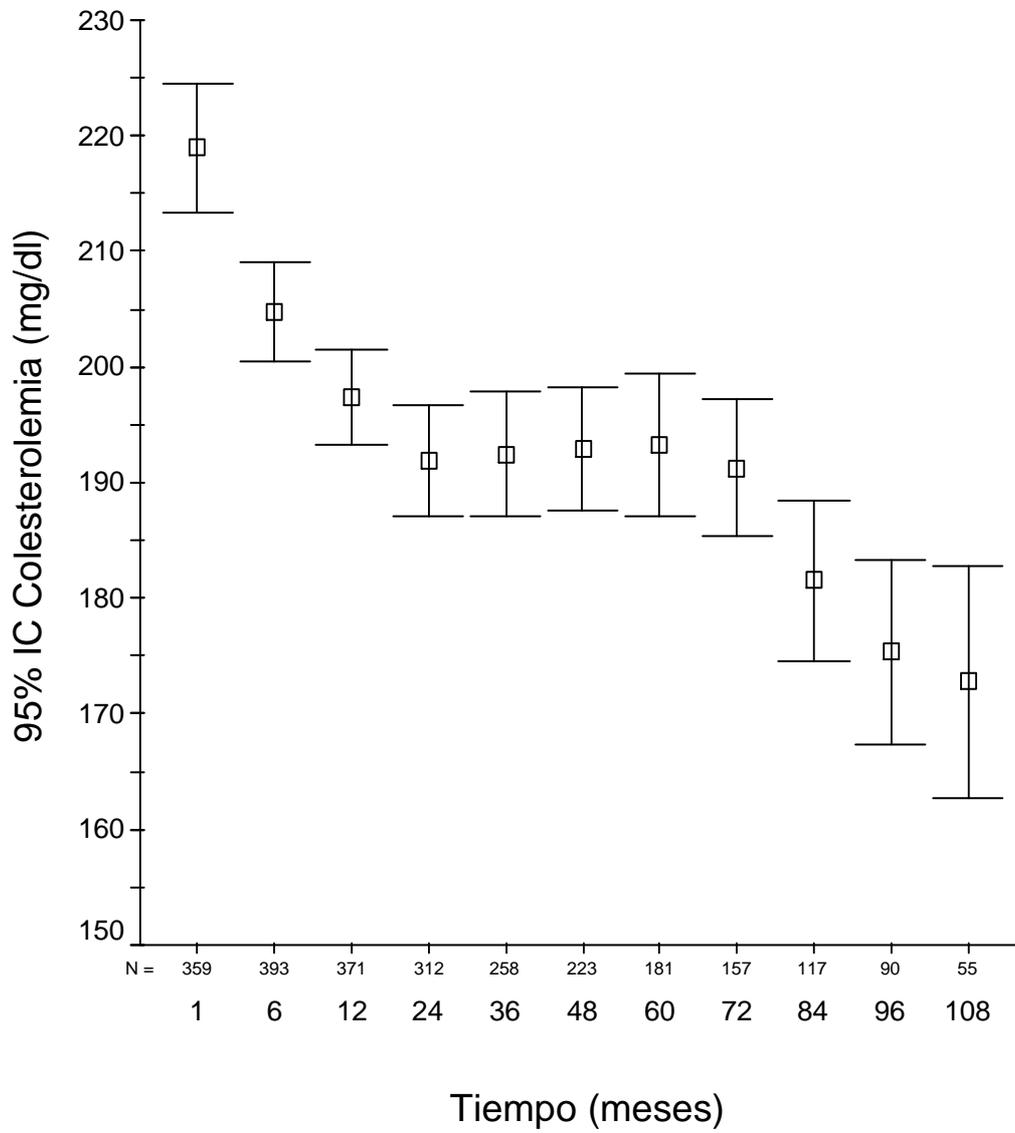


Figura 15: Evolución de los valores promedio de triglicéridos séricos (mg/dl) a lo largo del seguimiento (95% IC de la media).

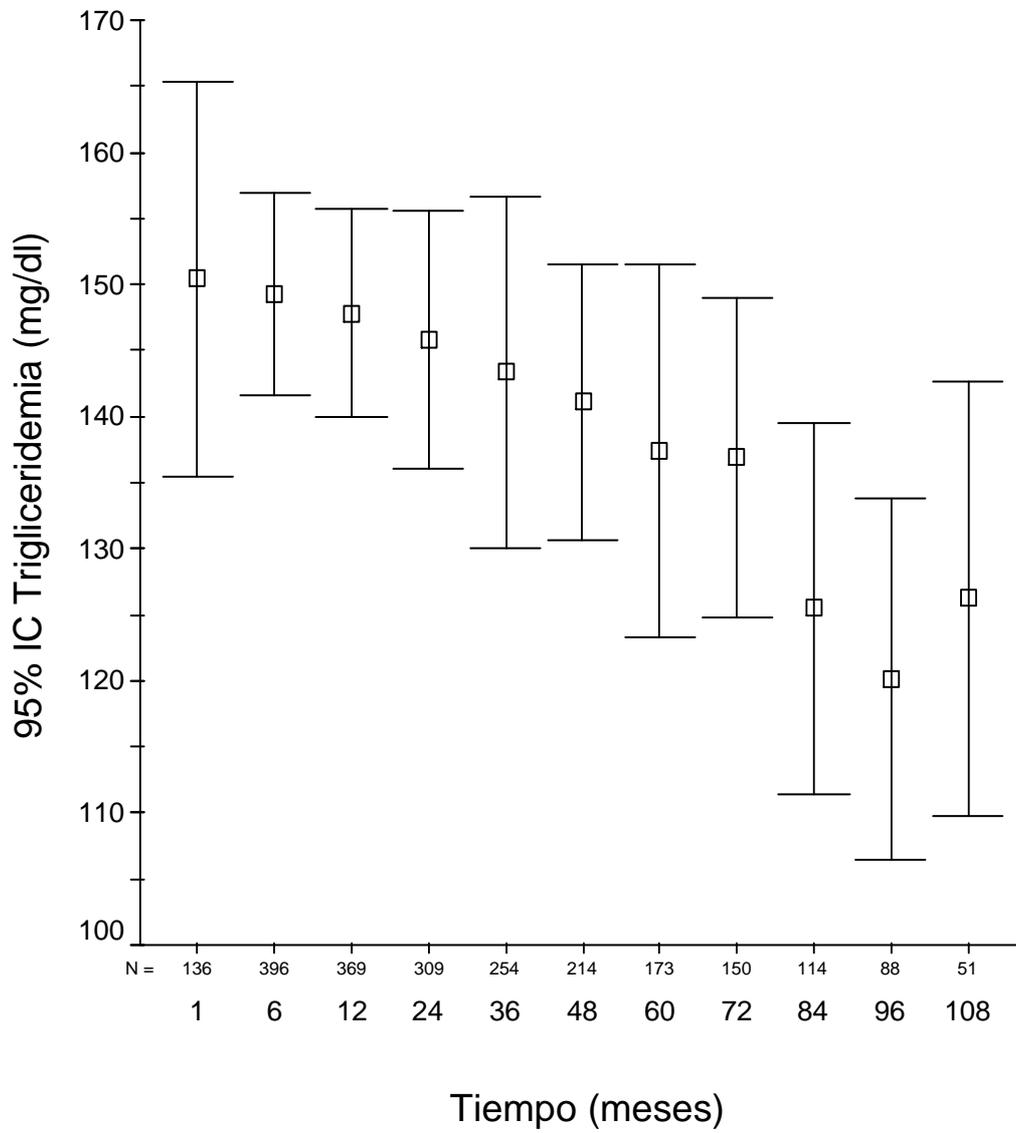


Figura 16. Evolución de los valores promedio del índice de masa corporal a lo largo del seguimiento.

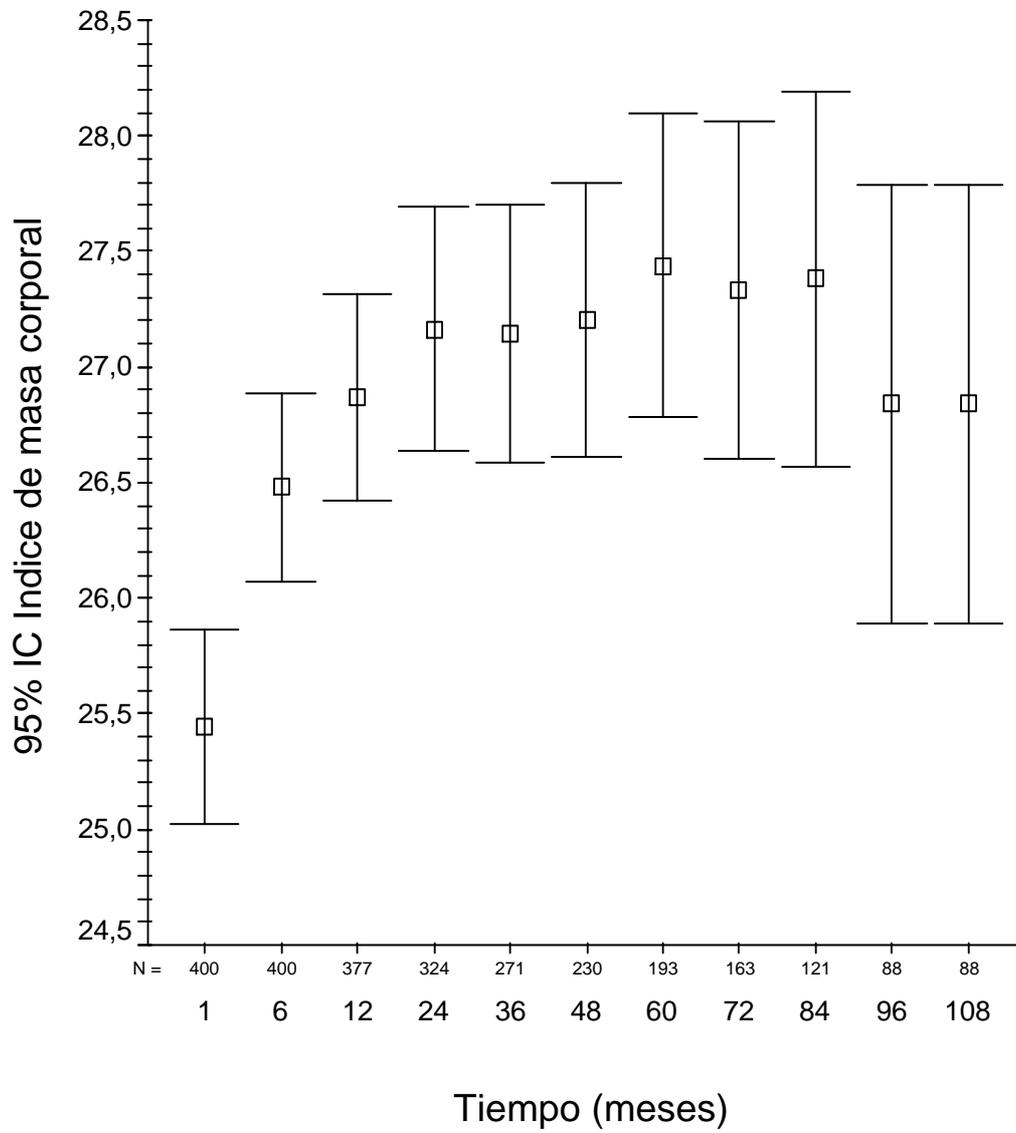
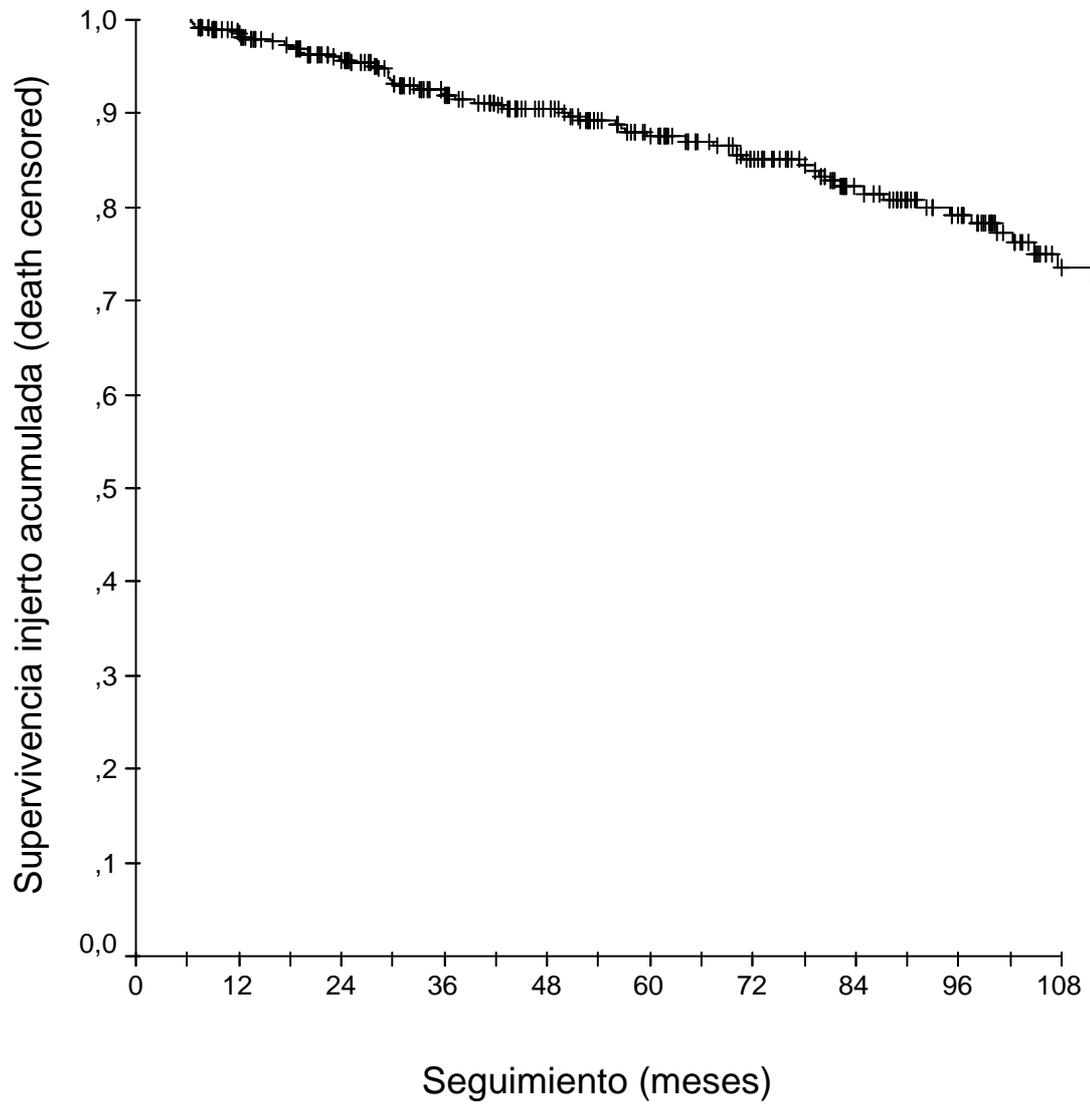
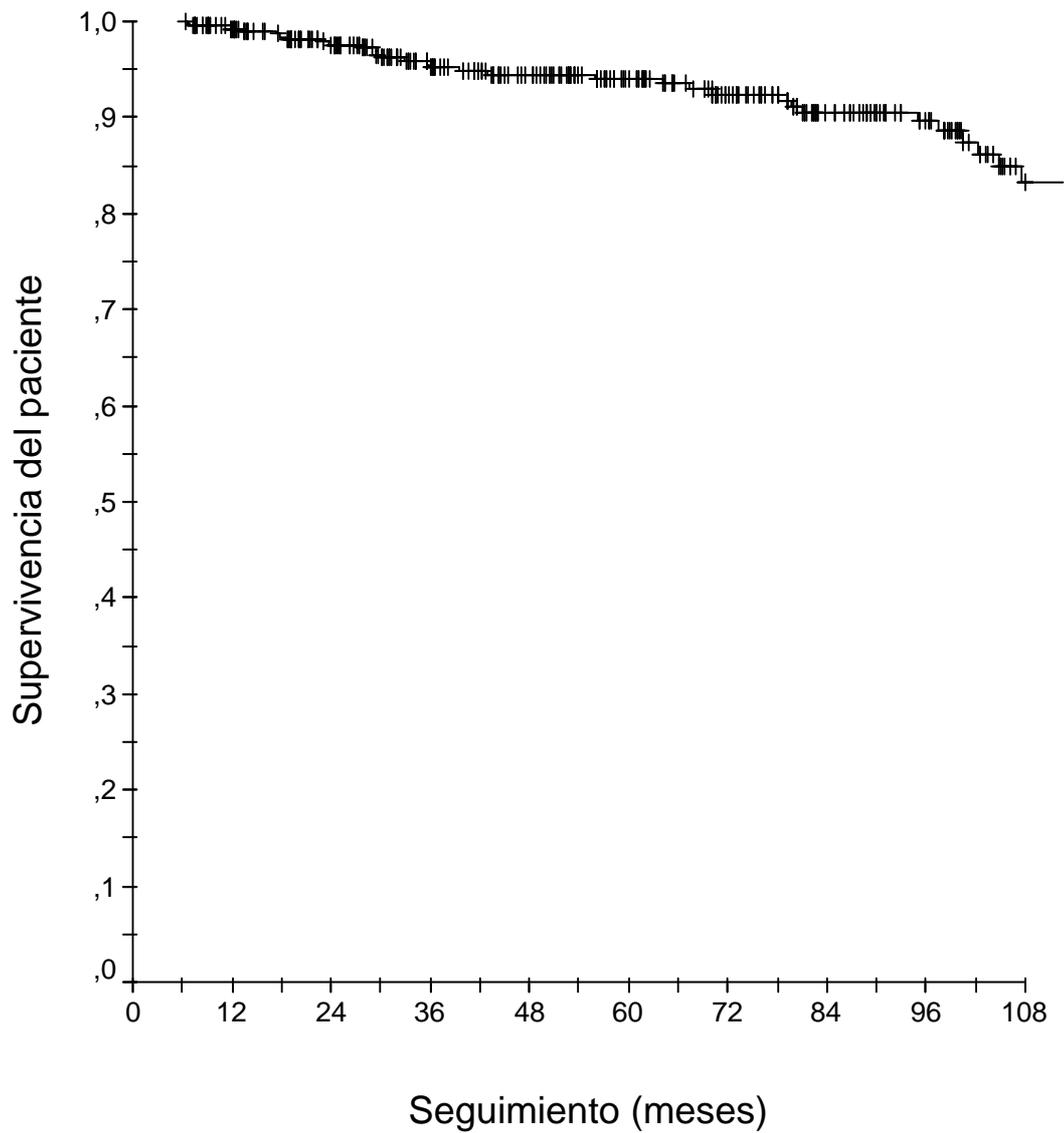


Figura 17. Supervivencia del injerto en la serie global.



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
%	98,7	95,6	94,8	90,4	87,5	85,1	82,1	79,1	73,6
N	373	327	271	235	197	164	124	93	54

Figura 18. Supervivencia del paciente en la serie global.



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
%	99,2	97,5	95,2	94,4	94,0	92,4	90,5	89,6	83,3
N	375	327	271	235	198	164	124	93	55

5.2.- Sección II: Análisis de la proteinuria ($\geq 0,5$ g/24h) mantenida al menos durante 3 meses en diferentes muestras.

De los 401 pacientes de la serie, 128 (31,9%) presentaron proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida al menos durante 3 meses en diferentes muestras, en algún momento del seguimiento, frente a los 273 restantes (68,1%). La aparición de la proteinuria se produjo de forma temprana, con un tiempo medio de aparición de la misma de $14,9 \pm 23,1$ meses y una mediana de 3,066 meses (Figura 19).

5.2.1.- Análisis univariante:

Las características demográficas de los receptores según la presencia o no de proteinuria aparecen en la Tabla 12. No hubo diferencias al analizar la edad y el sexo de los receptores. Cabe destacar la existencia de un mayor IMC en los pacientes con proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida ($26,2 \pm 4,6$ vs $24,9 \pm 4,1$, $P= 0,006$), sin diferencias en el resto de características pretrasplante. No se encontraron diferencias en relación a los tratamientos inmunosupresores administrados (Tabla 13) ni en relación a las variables analizadas dependientes del donante (Tabla 14). La Tabla 15 muestra el análisis de las variables relacionadas con la evolución del trasplante renal. El grupo de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida mostró mayor frecuencia de FRI (47,7% vs 30,0%, $P= 0,001$), sin diferencias en el tiempo de recuperación de función renal ($P= 0,103$), ni en la aparición de episodios de RA ($P= 0,088$). Los pacientes con proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida sufrieron mayor realización de biopsias renales, tanto precoces (40,6% vs 24,9%, $P= 0,002$) como tardías (20,3% vs 8,4%, $P= 0,001$), sin presentar diferencias en los diagnósticos histológicos, así como un mayor número de reingresos postrasplante (75,8% vs 63,2%, $P= 0,016$) de origen no atribuible a patología infecciosa ($P= 0,282$). Este grupo presentó un mayor porcentaje de pacientes con cifras de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año del trasplante (76,4% vs 47,8%, $P= 0,000$) y se asoció a cifras más elevadas de creatinina sérica durante todo el seguimiento (Figura 20), con diferencias estadísticamente significativas en todos los controles desde el primer mes del trasplante hasta el final del seguimiento (a los 9 años) ($P < 0,05$).

Las cifras de proteinuria a lo largo de todo el seguimiento fueron, lógicamente, superiores en el grupo con proteinuria ≥ 5 g/24h mantenida ($P=0,000$) (Figura 21). Este grupo presentó un peor control tensional (Figura 22), que alcanzó significación estadística desde el segundo año hasta el final del seguimiento ($P < 0,05$). El grupo con proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida recibió mayor número de antihipertensivos ($2,25 \pm$

1,0 vs $2,09 \pm 0,9$, $P= 0,027$), especialmente IECA o ARAII (52,4% vs 45,9%) y doble bloqueo del SRA (IECA + ARAII) (26,6% vs 6,3%, $P= 0,000$). Este grupo presentó un mayor porcentaje de pacientes en los que se modificó el inmunosupresor principal (32,8% vs 23,1%) hacia el uso de tacrolimus (21,9% vs 9,9%, $P= 0,031$) de forma preferente.

No se observaron diferencias al analizar las cifras de glucemia (Figura 23) ni de colesterol sérico (Figura 24). En el grupo de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, los triglicéridos alcanzaron mayores cifras desde el 6º mes hasta el 4º año de seguimiento ($P < 0,05$) (Figura 25). El grupo de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, presentó así mismo, mayor IMC a lo largo de todo el seguimiento con diferencias estadísticamente significativas desde el primer mes hasta los 2 años postrasplante ($P < 0,05$) (Figura 26).

5.2.2.- Análisis multivariante:

Incluimos en el modelo máximo aquellas variables clínica y/o estadísticamente significativas en el análisis univariante: IMC ≥ 25 (si vs no), edad del donante ≥ 55 años (si vs no), inmunosupresores principales (CsA vs Tac), FRI (si vs no), RA (si vs no), TA $\geq 125/75$ mmHg al año y creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año de trasplante (si vs no). La Tabla 16 muestra cómo la función renal al año medida por la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (HR: 3,063, IC 95%: 1,879-4,495, $P= 0,000$) y la FRI (HR: 1,758, IC95%: 1,103-2,802, $P= 0,018$) fueron las variables relacionadas con la presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida.

5.2.3.- Análisis de supervivencia:

La Figura 27 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del injerto en función de la presencia o no de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, con la tabla de individuos de riesgo. La presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida se asoció a una peor supervivencia del injerto ($P= 0,0071$). La principal causa de fracaso en este grupo fue la DCI (16,4% vs 3,3%, $P= 0,000$). Se realizó un análisis de Cox para averiguar las variables que se relacionaban de forma independiente con la supervivencia del injerto. El modelo máximo incluyó las siguientes variables: proteinuria $\geq 0,5$ g/d mantenida (si vs no), FRI (si vs no), creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no) y TA $\geq 125/75$ mmHg al año del trasplante (si vs no), junto con sus interacciones. Las variables que se relacionaron con el fracaso del injerto fueron la FRI (HR: 1,711, IC 95%: 1,004-2,917, $P= 0,048$) y la creatinina sérica (HR: 2,068, IC 95%: 1,127-3,793, $P= 0,019$). Al realizar un modelo estimativo para valorar el efecto de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida

sobre la supervivencia del injerto, se observó que la existencia de proteinuria $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ mantenida, tras ajustar por FRI, presentaba un riesgo diferente en función de los valores de la creatinina sérica (variable de confusión). Así, la proteinuria $\geq 0,5\text{g}/\text{d}$ mantenida en presencia de valores de creatinina sérica $\geq 1,5\text{ mg}/\text{dl}$ suponía un mínimo incremento del riesgo de fracaso del injerto (HR: 1,295, IC 95%: 0,700-2,395, P= 0,410). Sin embargo, cuando los valores de la creatinina sérica eran inferiores a $1,5\text{ mg}/\text{dl}$, la existencia de proteinuria $\geq 0,5\text{ g}/24\text{h}$ incrementaba en más de 3 veces y media el riesgo de fracaso del injerto (HR: 3,650, IC 95%: 1,603-8,315, P= 0,002). Las curvas de Kaplan Meier para cada uno de los valores de creatinina, junto a las tablas resumidas de individuos de riesgo al año, 5 años y fin de seguimiento, se muestran en la Figura 28.

La supervivencia del paciente fue similar (P= 0,8762) en ambas series (Figura 29), sin presentar diferencias entre las causas de muerte de los pacientes en relación al grado de proteinuria (P= 0,675). En el análisis de Cox que incluyó la edad del receptor ≥ 55 años (si vs no), la FRI (si vs no), la creatinina sérica $\geq 1,5\text{mg}/\text{dl}$ (si vs no), la TA $\geq 125/75$ al año del trasplante (si vs no) y la proteinuria $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ (si vs no), la única variable relacionada con el exitus del paciente fue la FRI (HR: 3,464, IC95%: 1,672-7,177, P= 0,001). Al realizar el modelo estimativo, se observó que la presencia de proteinuria $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ mantenida a lo largo de la evolución, tras ajustar para la FRI, no presentó un incremento significativo del riesgo de mortalidad del paciente (HR: 0,942, IC 95%: 0,443-2,004, P= 0,876).

5.2.4.- Resumen:

La proteinuria $\geq 0,5\text{ g}/24\text{h}$ mantenida al menos durante tres meses en diferentes determinaciones afectó a un tercio de la población trasplantada de la serie, presentándose en más de la mitad de los casos de forma temprana al tercer mes del trasplante. Se relacionó con un mayor IMC del receptor en el momento del trasplante. Se asoció a la presencia de FRI por necrosis tubular aguda en el postrasplante inmediato. Se acompañó de peor función del injerto durante todo el seguimiento y peor control tensional a pesar de un mayor uso de antihipertensivos, especialmente IECA y/o ARAII. Su presencia se asoció a una mayor incidencia de biopsias, reingresos y cambio de protocolo inmunosupresor.

La presencia de proteinuria se relacionó con una peor supervivencia del injerto en presencia de cifras de creatinina sérica por debajo de $1,5\text{ mg}/\text{dl}$. En caso de creatinina superior a esta cifra la presencia de proteinuria supuso un incremento menor del riesgo

de fracaso del injerto. La nefropatía crónica del injerto fue la principal causa de fracaso del injerto. La presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h no se acompañó de un riesgo incrementado de muerte del paciente.

Tabla 12. Características demográficas de los receptores en el momento del trasplante renal según presencia o no de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida.

	Pro<0,5 273 (68,1%)	Pro \geq 05 128 (31,9%)	P
Edad receptor (años)	50,1 \pm 12,5	49,7 \pm 13,2	0,738
Edad receptor \geq 55 años	112 (41)	58 (45,3)	0,449
Sexo (Mujer/Varón)	112/161 (66,7/69,1)	56 (33,3)/72 (30,9)	0,664
Índice de masa corporal (%)	24,9 \pm 4,1	26,2 \pm 4,6	0,006
Sobrepeso (IMC >25)	136 (50,2)	78 (60,9)	0,053
Hipertensión	241 (88,3)	118 (92,2)	0,233
Hipertrofia ventricular izquierda	138 (51,7)	63 (50,4)	0,829
Tabaquismo	109 (40,5)	56 (44,4)	0,512
Dislipemia	125 (45,8)	59 (46,5)	0,915
Cardiopatía isquémica	22 (8,1)	11 (8,7)	0,847
Accidente cerebrovascular	4 (1,5)	3 (2,3)	0,658
Diabetes mellitus	15 (5,5)	9 (7,0)	0,652
Anticuerpos frente al VHC	17 (6,2)	8 (6,3)	1,000
Valvulopatía	80 (29,9)	37 (29,4)	0,900
Miocardiopatía dilatada	15 (5,6)	3 (2,3)	0,150
Etiología de la insuficiencia renal:			ns
Glomerulonefritis	77 (28,2)	27 (21,1)	
Intersticial	42 (15,4)	12 (9,4)	
Vascular	32 (11,7)	18 (14,1)	
Poliquistosis	41 (15,0)	19 (14,8)	
Diabetes	4 (1,5)	8 (6,3)	
Sistémica	5 (1,8)	10 (7,8)	
Hipoplasia/agenesia renal	5 (1,8)	0	
No filiadas	67 (24,5)	34 (26,6)	
Tipo de tratamiento sustitutivo renal:			0,869
Hemodiálisis	240 (88,2)	112 (87,5)	
Diálisis peritoneal	32 (11,8)	16 (12,5)	
Tiempo en diálisis (meses)	45,8 \pm 41,4	48,4 \pm 42,3	0,299
Transfundido	109 (40,1)	60 (47,6)	0,191
Nº de transfusiones*	5,4 \pm 5,1	5,5 \pm 4,7	0,885
Retrasplante	13 (4,8)	12 (9,4)	0,081
Sensibilización frente al panel	10 (3,7)	10 (7,8)	0,087
Tasa máxima de sensibilización**	52,9 \pm 32,6	79,5 \pm 28,1	0,073
Nº de compatibilidades HLA	2,2 \pm 1,1	2,3 \pm 0,9	0,340
Nº de incompatibilidades HLA	3,3 \pm 1,1	3,3 \pm 1,1	0,733

* los que han recibido alguna transfusión.

** en aquellos pacientes con sensibilización frente al panel > 0%.

Tabla 13. Tratamiento inmunosupresor inicial según presencia o no de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida.

	Pro<0,5 273 (68,1%)	Pro $\geq 0,5$ 128 (31,9%)	P
Principal:			
Ciclosporina microemulsionada	131 (48,0)	75 (58,6)	0,286
Tacrolimus	142 (52,0)	53 (41,4)	0,054
Anti-CD25	56 (20,5)	22 (17,2)	0,433
Timoglobulina	66 (80,5)	43 (76,8)	0,600
ATGAM	12 (14,6)	10 (17,5)	0,644
OKT3	5 (1,8)	3 (2,3)	0,714

Tabla 14: Características demográficas de los donantes y tiempo de isquemia, según presencia o no de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida.

	Pro<0,5 273 (68,1%)	Pro $\geq 0,5$ 128 (31,9%)	P
Edad (años)	48,4 \pm 17,6	49,8 \pm 17,6	0,446
Edad ≥ 55 años	120 (44)	69 (53,9)	0,069
Sexo (Mujer/Varón)	119/154 (43,6/56,4)	57/71 (44,5/55,5)	0,714
Causa muerte:			0,827
Traumatismo craneoencefálico	83 (30,4)	40 (31,3)	
Accidente cerebrovascular	173 (63,4)	78 (60,9)	
Otras	17 (6,2)	10 (7,8)	
Hipertensión arterial	77 (28,9)	41 (32,3)	0,482
Creatinina sérica (mg/dl)	0,94 \pm 0,4	0,96 \pm 0,5	0,719
Proteinuria (mg/dl)*	18,23 \pm 23,3	21,5 \pm 24,7	0,688
Tiempo isquemia fría (horas)	18,9 \pm 4,4	19,4 \pm 4,0	0,310
Tiempo de sutura vascular (minutos)	52,9 \pm 32,6	48,1 \pm 13,7	0,448

* calculado sólo con aquellos donantes que presentaron proteinuria.

Tabla 15: Características en relación a la evolución posterior del trasplante, según presencia o no de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida.

	Pro<0,5 273 (68,1%)	Pro \geq 0,5 128 (31,9%)	P
Función retrasada injerto	82 (30,0)	61 (47,7%)	0,001
Tiempo de recuperación función renal (días)*	17,0 \pm 13,8	20,6 \pm 13,3	0,103
Rechazo agudo	51(18,7)	34 (26,6)	0,088
Grado histológico del rechazo agudo:			0,113
I	11 (22,0)	15 (44,1)	
II	15 (30,0)	11 (32,4)	
III	8 (16,0)	5 (14,7)	
Border-line	5 (10,0)	2 (5,9)	
No biopsia	9 (18,0)	1 (2,9)	
R. humoral	2 (4)		
Biopsia renal precoz (< 6 meses)	68 (24,9)	52 (40,6)	0,002
Resultado biopsia renal precoz:			0,252
Necrosis tubular aguda	19 (27,9)	16 (30,8)	
Rechazo agudo	37 (54,4)	29 (55,8)	
Nefrotoxicidad	8 (11,0)	1 (1,9)	
Nefropatía crónica injerto	2 (2,9)	3 (5,8)	
Recidiva enfermedad de base	0	0	
Nefropatía por virus BK	0	1 (1,9)	
Miscelánea	2 (3,0)	1 (1,5)	
Biopsia renal tardía (≥ 6 meses)	23 (8,4)	26 (20,3)	0,001
Resultado biopsia renal tardía:			0,685
Nefropatía crónica injerto	10 (45,0)	16 (61,5)	
Rechazo agudo	7 (31,8)	5 (19,2)	
Nefrotoxicidad	1 (4,5)	2 (7,7)	
Recidiva enfermedad de base	0	1 (3,8)	
Nefropatía por virus BK	2 (9,1)	1 (3,8)	
Sin hallazgos relevantes	2 (9,1)	1 (3,8)	
Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl a los 12meses	121 (47,8)	97 (76,4)	0,000
Tiempo libre de proteinuria (meses)	64,1 \pm 36,4	14,9 \pm 23,1	0,000
Diabetes mellitus postrasplante	23 (8,4)	7 (5,5)	0,319
Tensión arterial al año $\geq 125/75$ mmHg	189 (74,7)	87 (78,2)	0,522
Reingresos	172 (63,2)	97 (75,8)	0,016
Reingresos por patología infecciosa	119 (43,8)	64 (50)	0,282
Cambio de protocolo inmunosupresor:			0,031
No cambio	210 (76,9)	84 (65,6)	
A Tacrolimus	30 (11)	28 (21,9)	
A Inhibidor m-Tor	27 (9,9)	14 (10,9)	
A Ciclosporina mic.	6 (2,2)	2 (1,6)	
Tratamiento crónico:			
Antihipertensivos	241 (94,5)	112 (94,9)	1,000
Betabloqueantes	146 (56,4)	55 (46,6)	0,095
Diuréticos	94 (36,3)	45 (38,1)	0,818
Estatinas	173 (67,1)	76 (65)	0,724
Fibratos	9 (3,5)	3 (2,6)	0,760
Antiagregantes	120 (46,9)	53 (45,3)	0,823
Nº de antihipertensivos	2,09 \pm 0,9	2,25 \pm 1,0	0,027
IECAs o ARAII	123 (45,9)	98 (52,4)	0,000
IECAs+ARAII	17 (6,3)	33 (26,6)	

*aquellos que presentaron necrosis tubular aguda

Tabla 16: Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida.

	Significación	Exp (B)	95% del IC Inferior-Superior
Cr $\geq 1,5$ mg/dl a los 12m	0,000	3,063	1,879 - 4,995
Función retrasada injerto	0,018	1,758	1,103 - 2,802
Uso Tacrolimus de inicio	0,135	0,703	0,443-1,116
IMC > 25	0,215	1,340	0,844-2,128
Rechazo agudo	0,749	1,092	0,637-1,649
Edad donante ≥ 55 años	0,950	1,015	0,625-1,649

VARIABLES INCLUIDAS:

Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl a los 12 meses (si vs no), función retrasada del injerto (si vs no), tratamiento inmunosupresor inicial (Ciclosporina vs Tacrolimus, siendo la categoría de menor riesgo la referida al uso de ciclosporina), índice de masa corporal ≥ 25 (si vs no), rechazo agudo (si vs no) y edad donante ≥ 55 años (si vs no).

Figura 19. Momento de aparición de la proteinuria en los pacientes con proteinuria mantenida mayor o igual a 0,5 g/24h.

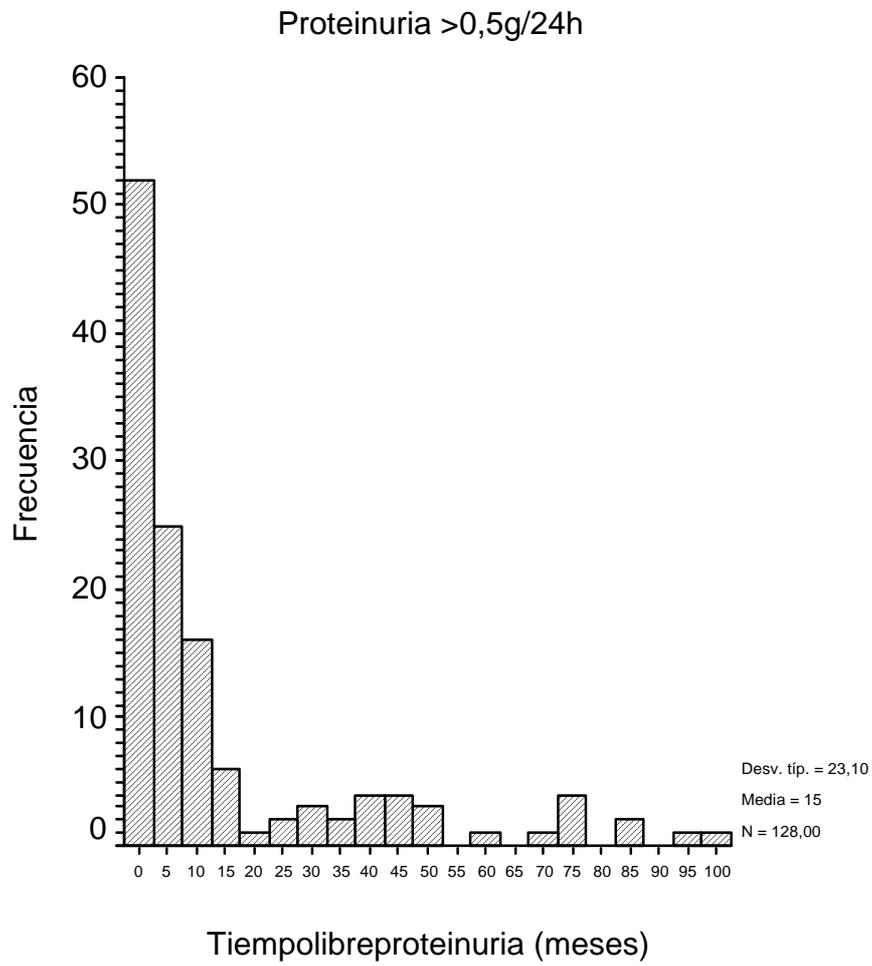


Figura 20. Evolución de los valores promedio de la creatinina sérica en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h (proteinuria $\geq 0,5$ g/d en negro, proteinuria $< 0,5$ g/d en gris, *: P < 0,05).

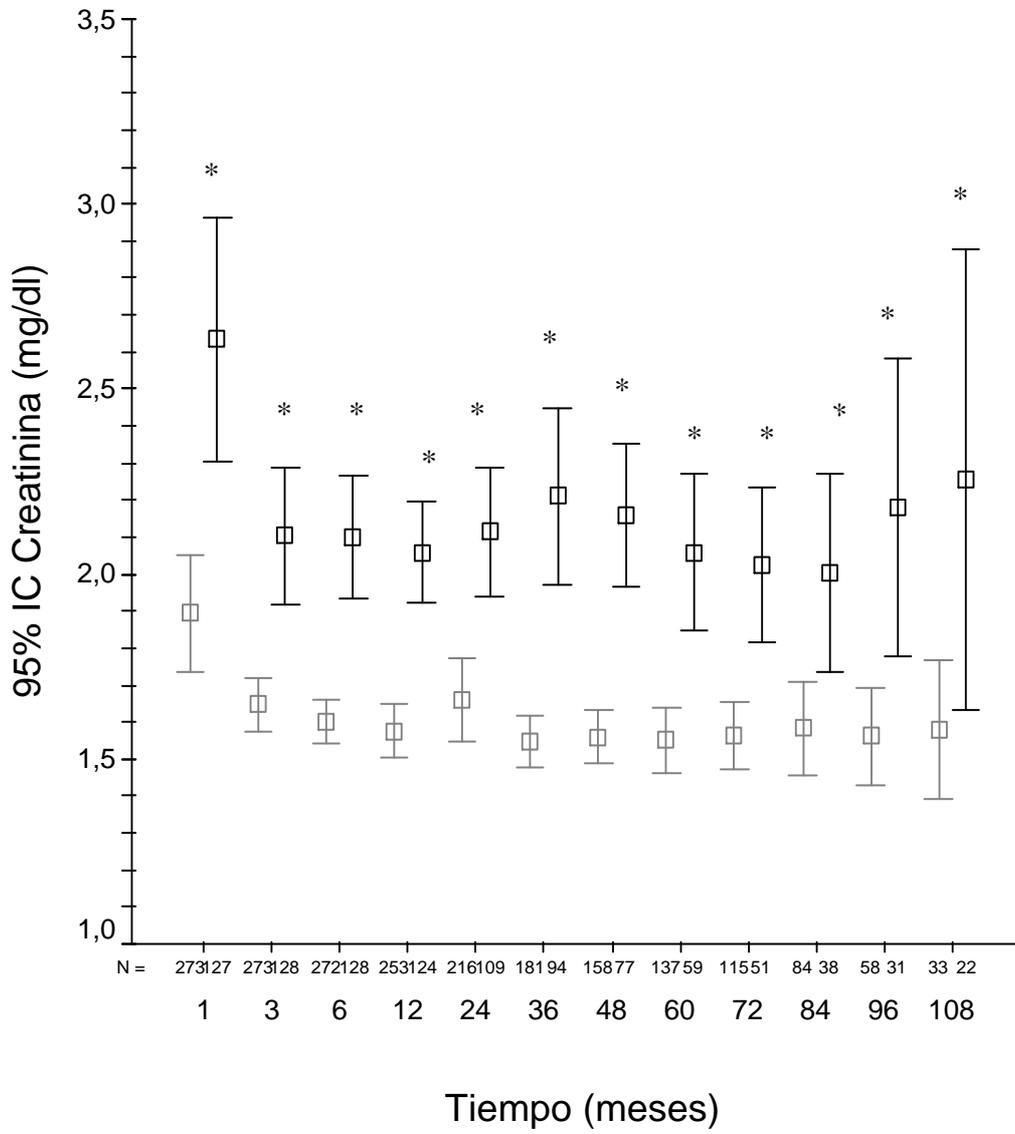


Figura 21. Evolución de los valores promedio de la proteinuria en el tiempo (g/24h) en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h (proteinuria $\geq 0,5$ g/24h en negro, proteinuria $< 0,5$ g/24h en gris, *: P = 0,000).

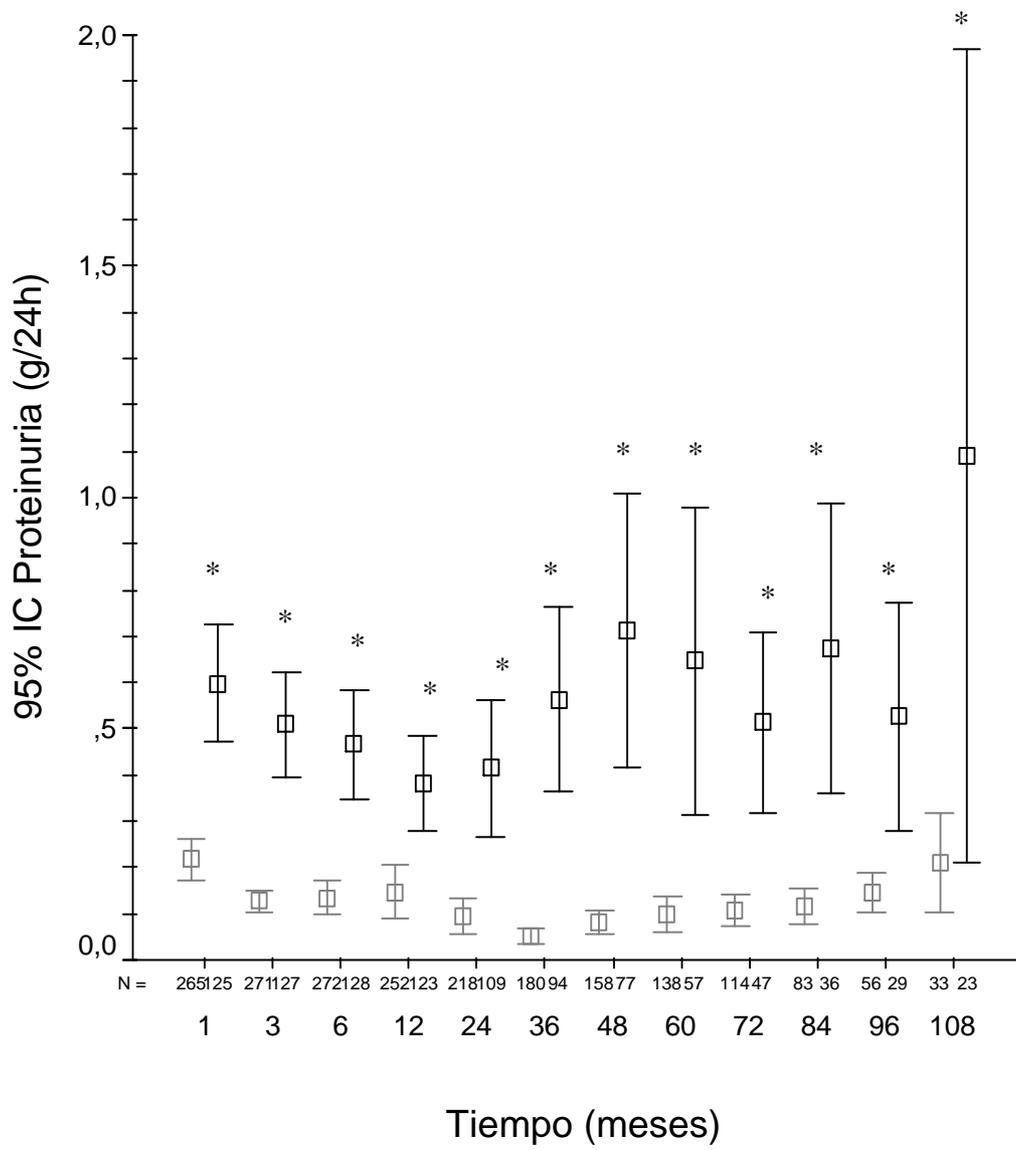


Figura 22. Evolución de los valores promedio de la tensión arterial media en el tiempo (mmHg) en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h (proteinuria $\geq 0,5$ g/24h en negro, proteinuria $< 0,5$ g/24h en gris, *: $P < 0,05$).

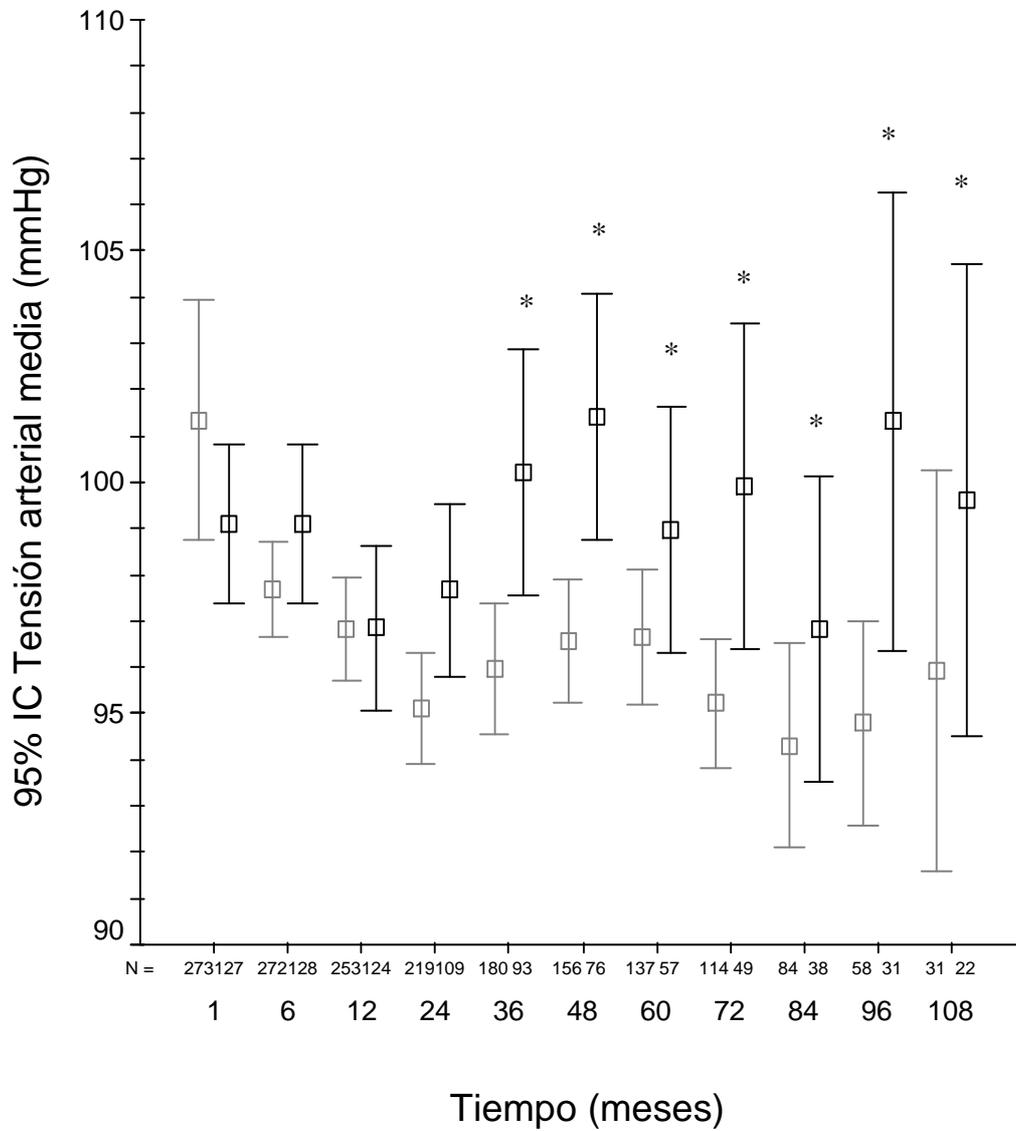


Figura 23. Evolución de los valores promedio de la glucemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h (proteinuria \geq 0,5 g/24h en negro, proteinuria $<$ 0,5 g/24h en gris, *: $P < 0,05$).

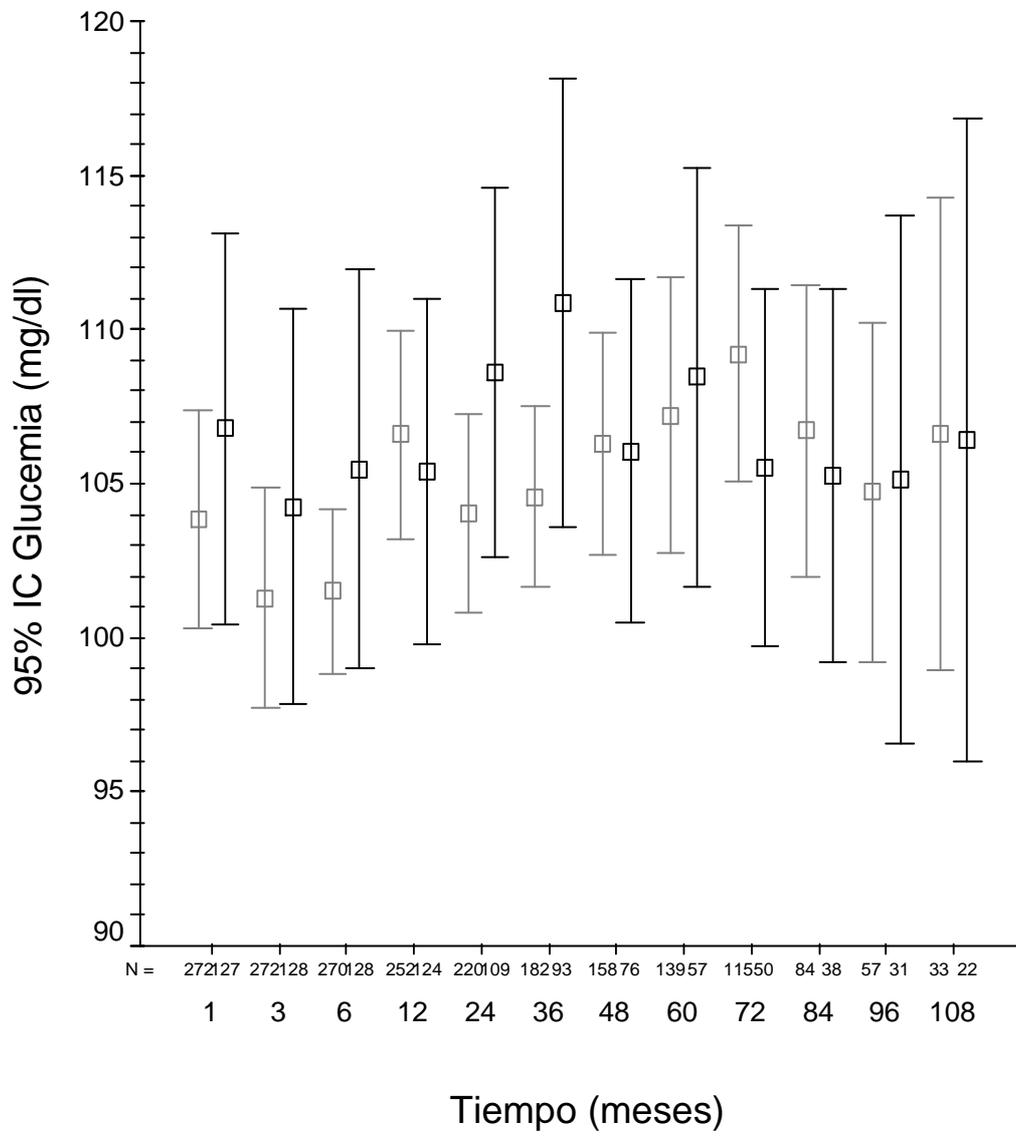


Figura 24. Evolución de los valores promedio del colesterol sérico en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h (proteinuria $\geq 0,5$ g/24h en negro, proteinuria $< 0,5$ g/d24h en gris, *: P < 0,05).

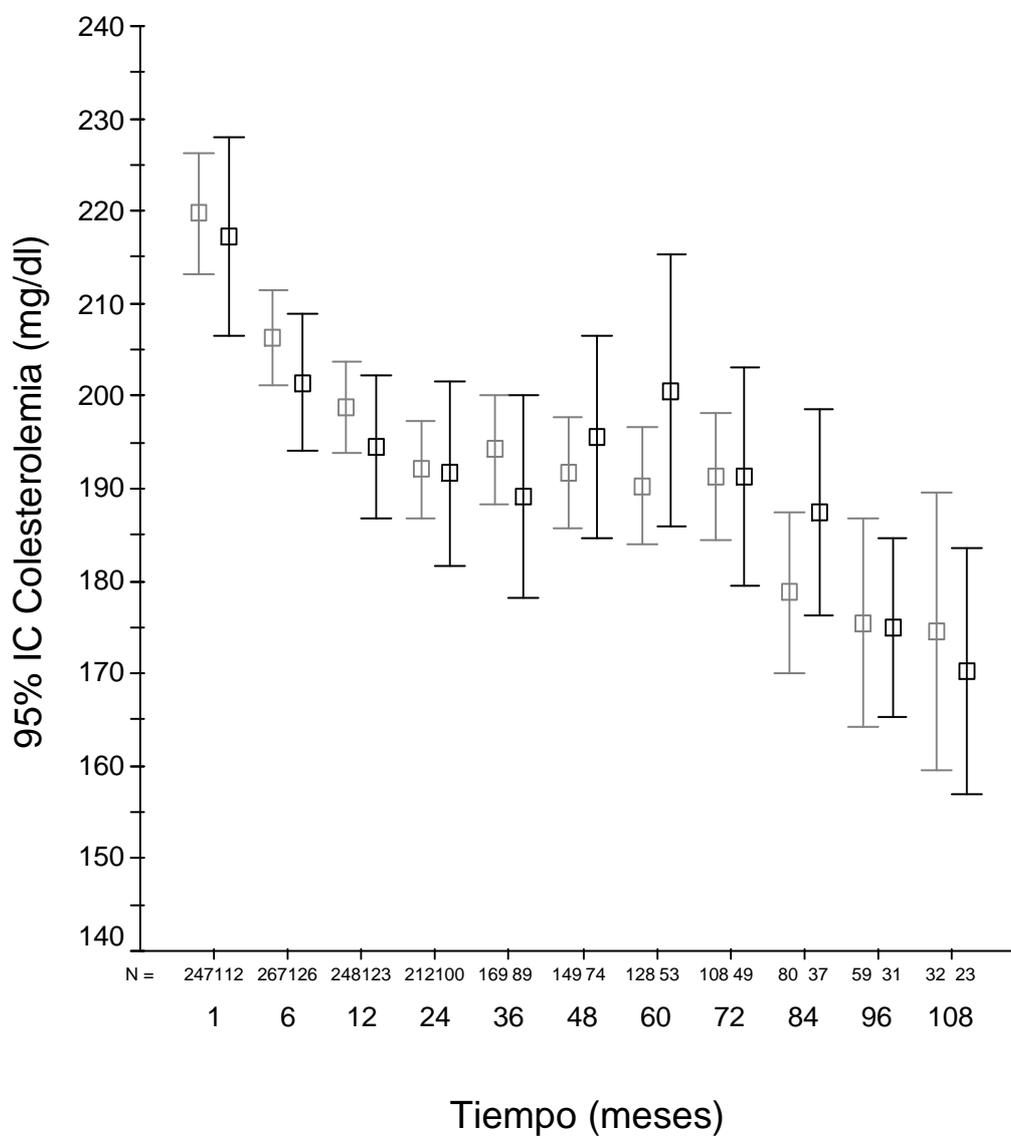


Figura 25. Evolución de los valores promedio de la trigliceridemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h (proteinuria \geq 0,5 g/24h en negro, proteinuria $<$ 0,5 g/24h en gris, *: $P < 0,05$).

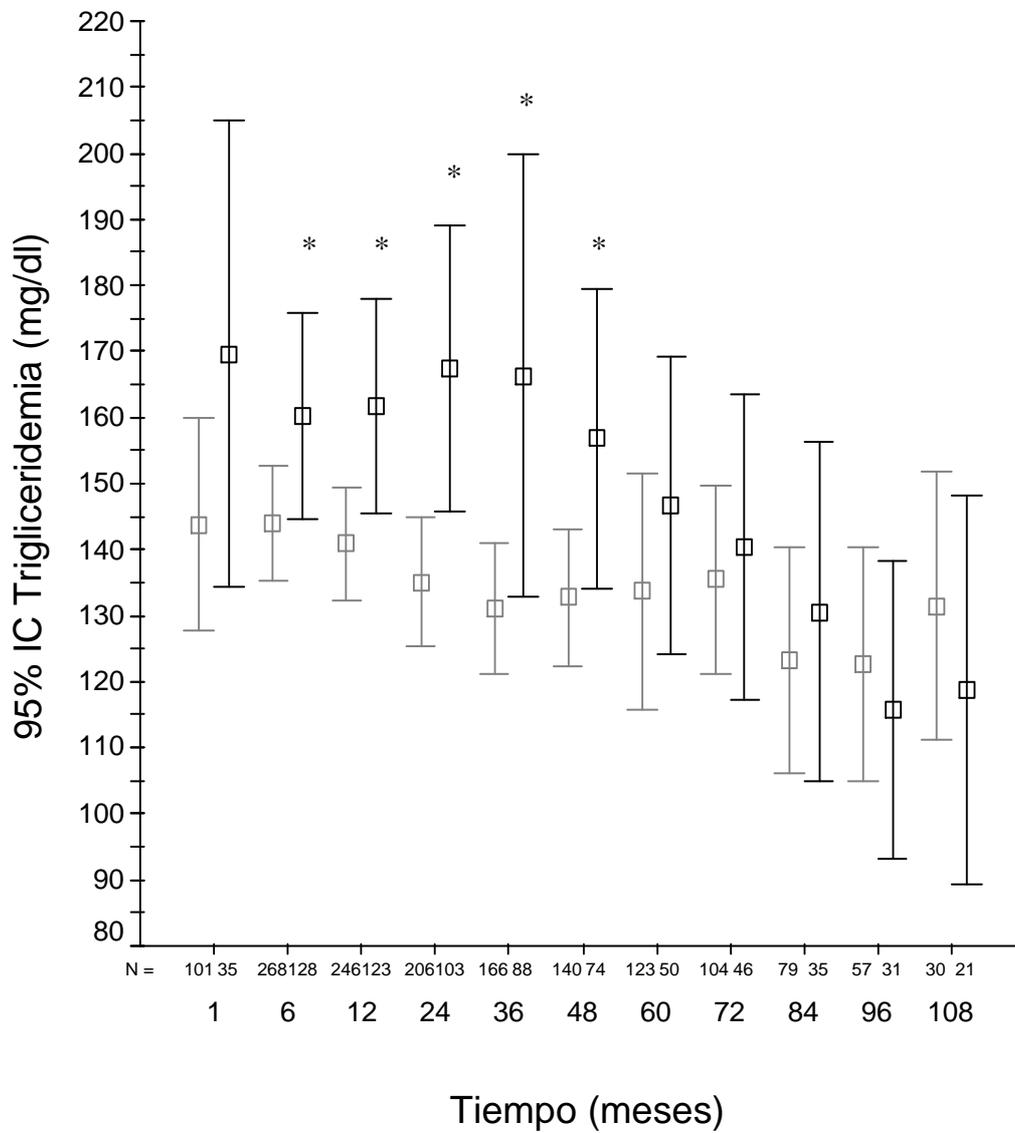


Figura 26. Evolución de los valores promedio del índice de masa corporal en el tiempo en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h (proteinuria \geq 0,5g/24h en negro, proteinuria $<$ 0,5 g/24h en gris, *: P < 0,05).

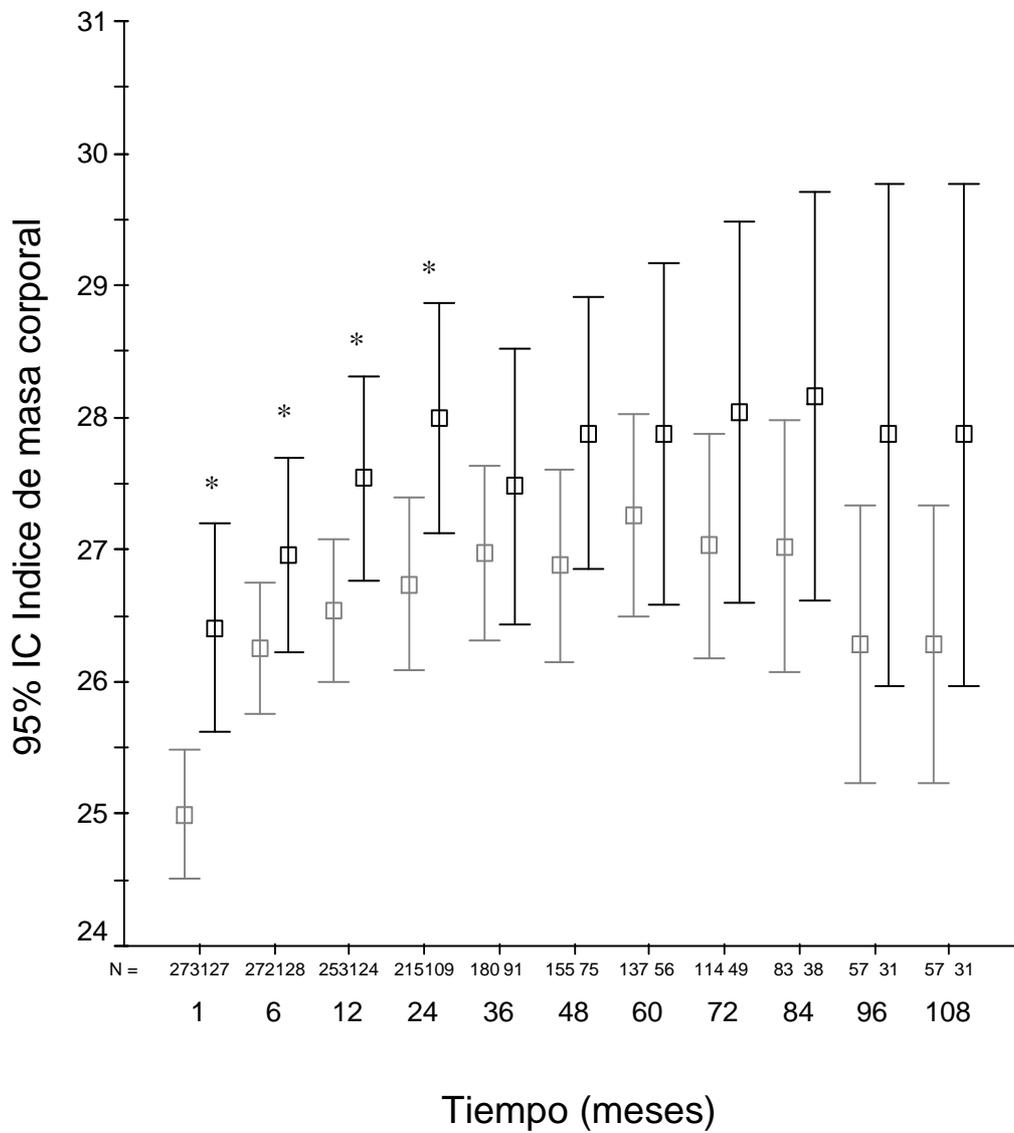
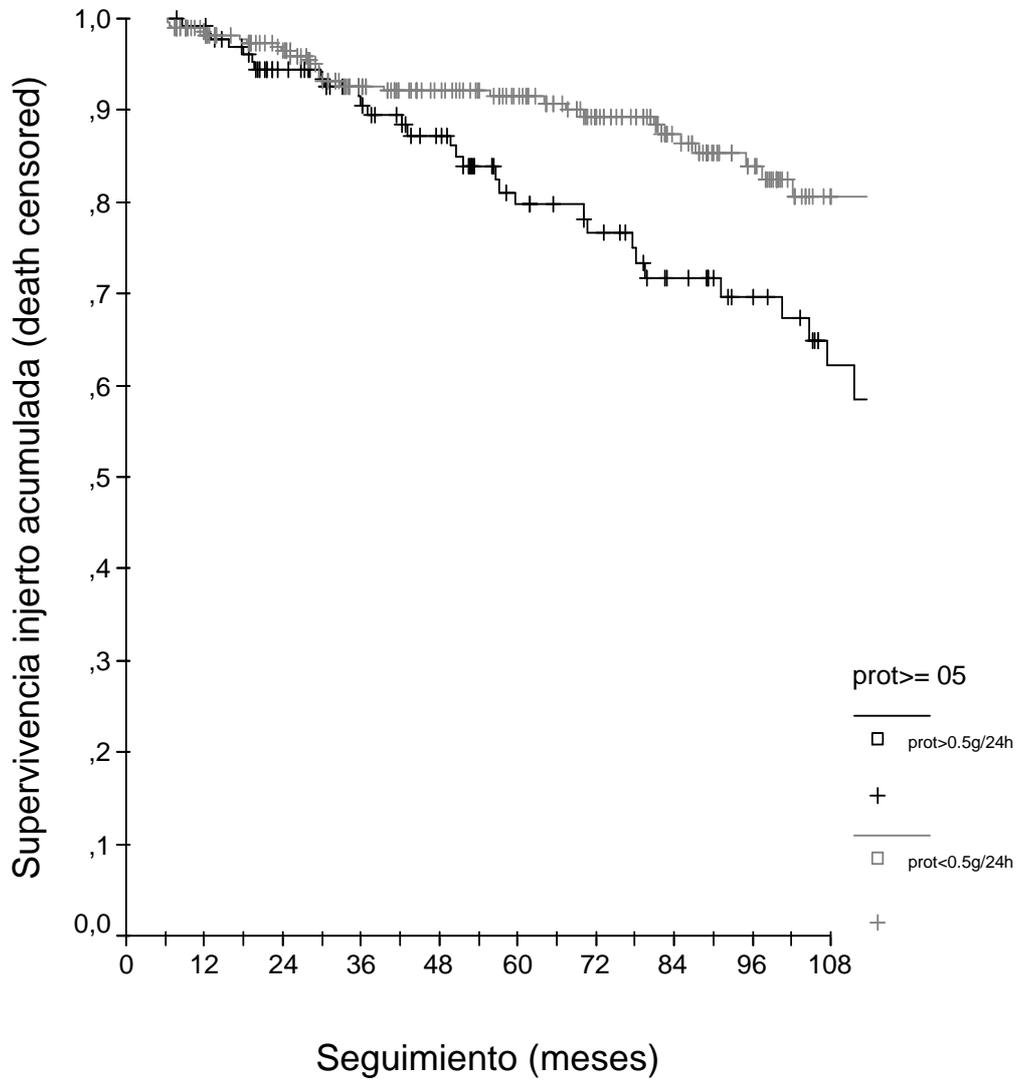
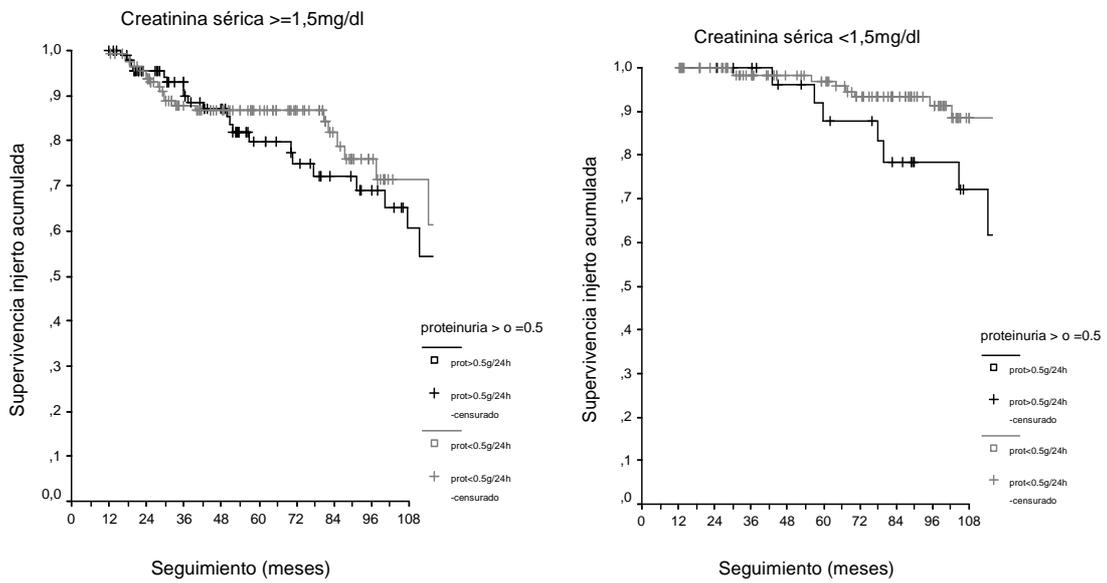


Figura 27. Supervivencia del injerto en función de la presencia o no de proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h mantenida (P= 0,0071), (proteinuria $\geq 0,5$ g/24h en negro, proteinuria $< 0,5$ g/24h en gris).



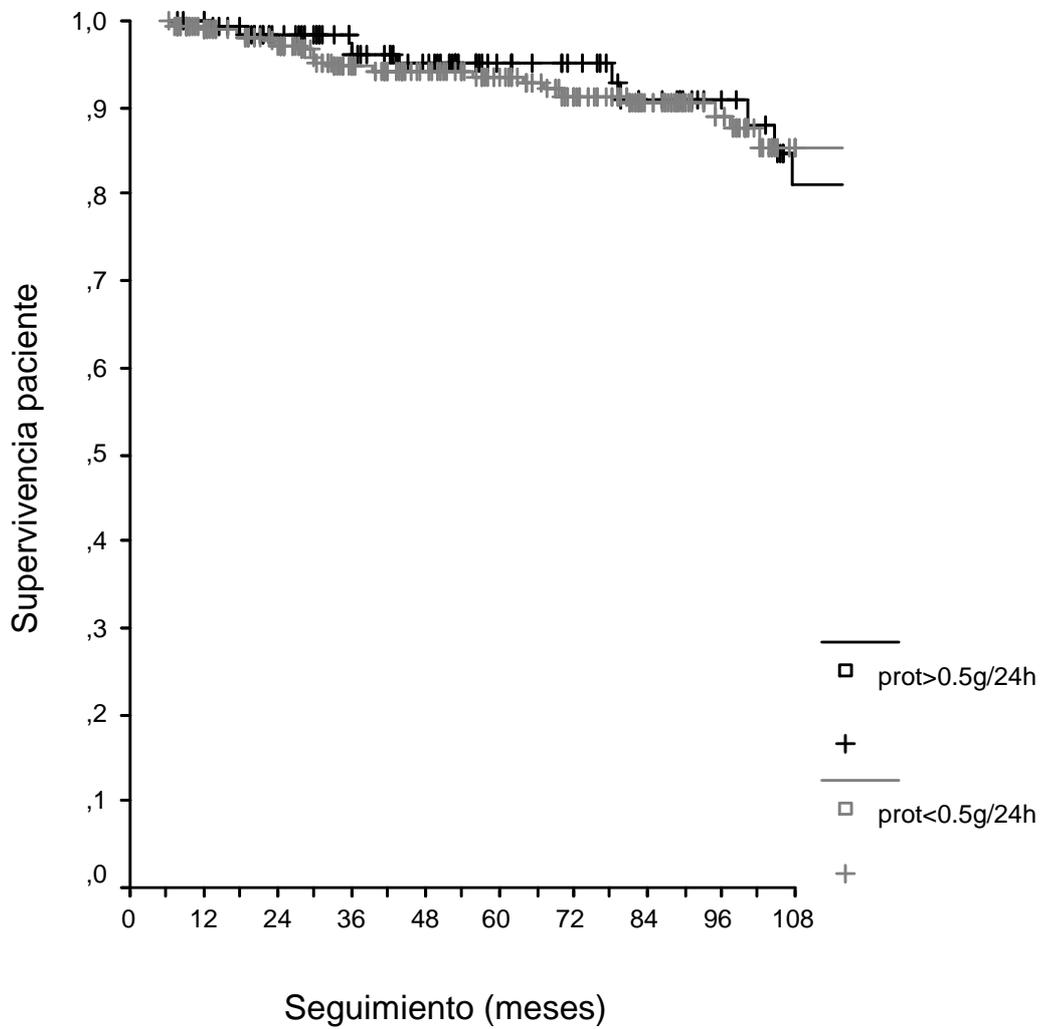
Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Pro $\geq 0,5$ d, % (N)	99,2 (126)	94,3 (105)	90,5 (90)	87,3 (77)	79,6 (57)	76,6 (50)	71,6 (70)	69,6 (32)	62,1 (23)
Pro $< 0,5$ d, % (N)	98,5 (249)	95,9 (221)	91,8 (181)	91,5 (158)	90,6 (140)	88,5 (114)	86,6 (91)	83,2 (62)	79,9 (32)

Figura 28. Supervivencia del injerto en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/d mantenida en el grupo de pacientes con creatinina $\geq 1,5$ mg/dl o $< 1,5$ mg/dl. (Proteinuria $\geq 0,5$ g/24h en negro, proteinuria $< 0,5$ g/24h en gris).



	Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl			Creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl		
Meses	12	60	108	12	60	108
Pro $\geq 0,5$ /d,% (N)	100 (93)	79,7 (36)	60,2 (15)	100 (29)	87,0 (18)	72,1 (11)
Pro $< 0,5$ /d,% (N)	117(99,2)	88,7 (56)	71,5 (8)	100 (127)	97,0 (83)	88,3 (23)

Figura 29. Supervivencia del paciente en función de presentar o no proteinuria mayor o igual a 0,5 g/24h mantenida (P= 0,8762). (Proteinuria \geq 0,5 g/24h en negro, proteinuria $<$ 0,5 g/24h en gris).



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Pro \geq 0,5/d,% (N)	99,2 (124)	98,4 (106)	96,2 (90)	95,0 (77)	95,0 (56)	95,0 (490)	90,8 (42)	90,8 (31)	81,0 (22)
Pro $<$ 0,5/d,% (N)	98,8 (247)	97,2 (221)	94,7 (181)	94,1 (158)	93,5 (140)	91,3 (114)	90,4 (84)	88,9 (61)	85,4 (32)

5.3.-Sección III: Análisis de la proteinuria durante el primer año de trasplante.

5.3.1.- Análisis de la proteinuria durante el primer año de trasplante en función de su magnitud.

La distribución de la proteinuria a lo largo del primer año en función de su magnitud (Material y Métodos, apartado 4.3.5.2.b) para los diferentes intervalos de tiempo considerados (1, 3, 6 y 12 meses postrasplante), aparece en la Figura 30. Se observó proteinuria cuantificable ($\geq 0,1$ g/24h) en el 59,5% de la población ya desde el primer mes del trasplante. Del primer al tercer mes se produjo la mayor reducción de la prevalencia de la proteinuria (12,3%). A partir del tercer mes se produjo una disminución de los pacientes con proteinuria que llegó a una reducción de un 5,3% adicional en el duodécimo mes postrasplante.

De los pacientes con proteinuria, la categoría más prevalente fue la correspondiente a la proteinuria $< 0,5$ g/24h, que se presentó en aproximadamente un tercio de la población, seguida de aquellos con proteinuria entre 0,5 y 1 g/24h y siendo menor la proporción de pacientes con proteinuria ≥ 1 g/24h. El análisis del valor promedio de la proteinuria a lo largo del primer año en los diferentes periodos de tiempo analizados (1, 3, 6 y 12 meses), mostró valores (Figura 31) que oscilaron alrededor del medio gramo de proteinuria en 24h.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan Meier (tablas de individuos de riesgo resumidas para 12, 60 y 108 meses) para valorar la relación entre la magnitud de la proteinuria y la supervivencia del injerto en cada uno de los periodos de tiempo analizados. No se observaron diferencias en la supervivencia del injerto entre las diferentes categorías de proteinuria al primer mes ($P= 0,1598$) (Figura 32). Se apreció, no obstante, una peor supervivencia del injerto a mayor grado de proteinuria al tercer ($P= 0,0051$) (Figura 33), sexto ($P= 0,0040$) (Figura 34) y duodécimo mes postrasplante ($P= 0,0000$) (Figura 35). En este último caso, la pendiente de la curva nos permitió estimar una semivida del injerto para aquellos pacientes con proteinuria entre 0,5 y 1g/d de 90 meses que se redujo a 76 meses en los casos con proteinuria de ≥ 1 g/24h. En relación a la supervivencia del paciente, la distribución de la proteinuria en función de estas cuatro categorías mostró un incremento de la mortalidad a mayor cuantía de la proteinuria sólo en la proteinuria a los 12 meses ($P= 0,0012$) (Figura 36), no así en el resto de periodos de tiempo analizados ($P> 0,05$).

Puesto que la proteinuria presentó una prevalencia algo más constante a partir del tercer mes, se decidió analizar la evolución de las diferentes categorías de proteinuria desde el tercer mes al año del trasplante, observándose los siguientes hechos:

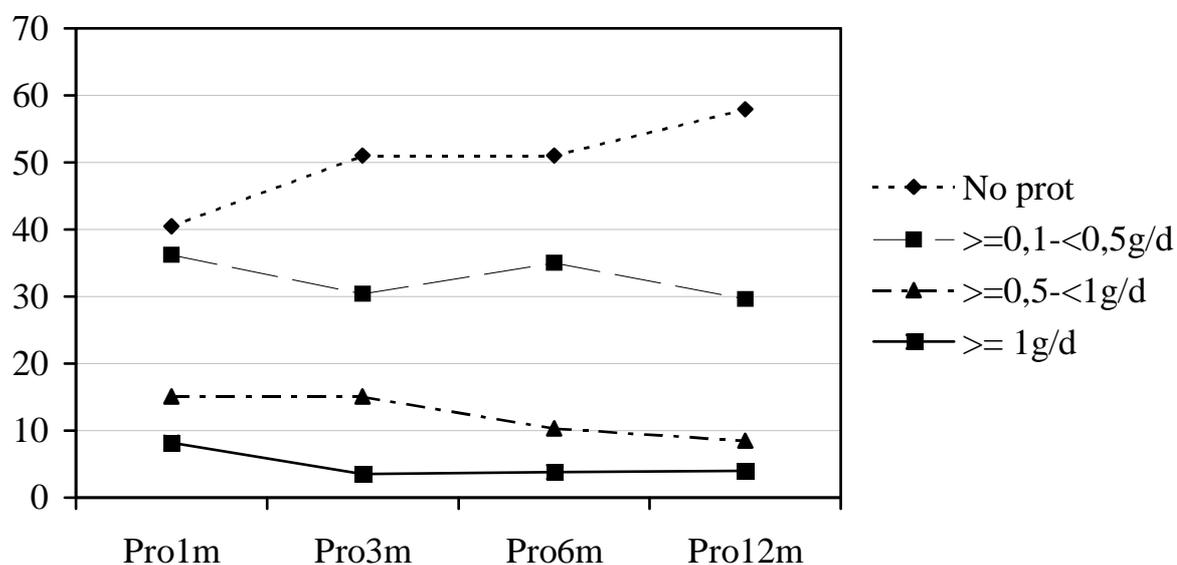
- de los pacientes sin proteinuria a los 3 meses, un 20,2% desarrolló proteinuria a los 12 meses (12,1% menor de 0,5 g/24h , 5,6% entre 0,5 y 1 g/24h y 2,5% \geq 1 g/24h) y el 79,8% permaneció sin proteinuria al año.
- de la categoría “proteinuria \geq 0,1- < 0,5 g/24h” a los 3 meses, el 64,4% siguió con proteinuria al año del trasplante, el 53,8% en la misma categoría, el 10,6% restante pasó a categorías de proteinuria superior (7,7% entre 0,5 y 1 g/24h y 2,9% \geq 1 g/24h), y un 35,6% negativizó la proteinuria al año del trasplante.
- de la categoría “proteinuria \geq 0,5 g/24h y < 1 g/24h” a los 3 meses, un 67,2% presentó proteinuria persistente al año del trasplante, el 17,2% mantuvo proteinuria de la misma cuantía que a los 3 meses, un 43,1% redujo la cuantía de la misma y un 6,9% aumentó a \geq 1 g/24h. El 32,8% restante negativizó la proteinuria al año.
- de la categoría “proteinuria \geq 1g/d” a los 3 meses, el 25% permaneció constante, un 25% disminuyó a proteinuria <0,5g/d, un 25% disminuyó a proteinuria \geq 0,5g/d y <1g/d y un 25% se negativizó al año.

Alrededor de dos tercios de los pacientes con proteinuria al tercer mes presentaron proteinuria de carácter permanente, manteniendo algún grado de proteinuria al año del trasplante: la tendencia de los mismos fue en casi un 50% hacia la reducción de su cuantía, un porcentaje menor de casos incrementó la magnitud de la proteinuria en este periodo de tiempo y en un tercio de pacientes aproximadamente la proteinuria al tercer mes postrasplante se negativizó al año del trasplante.

Resumen:

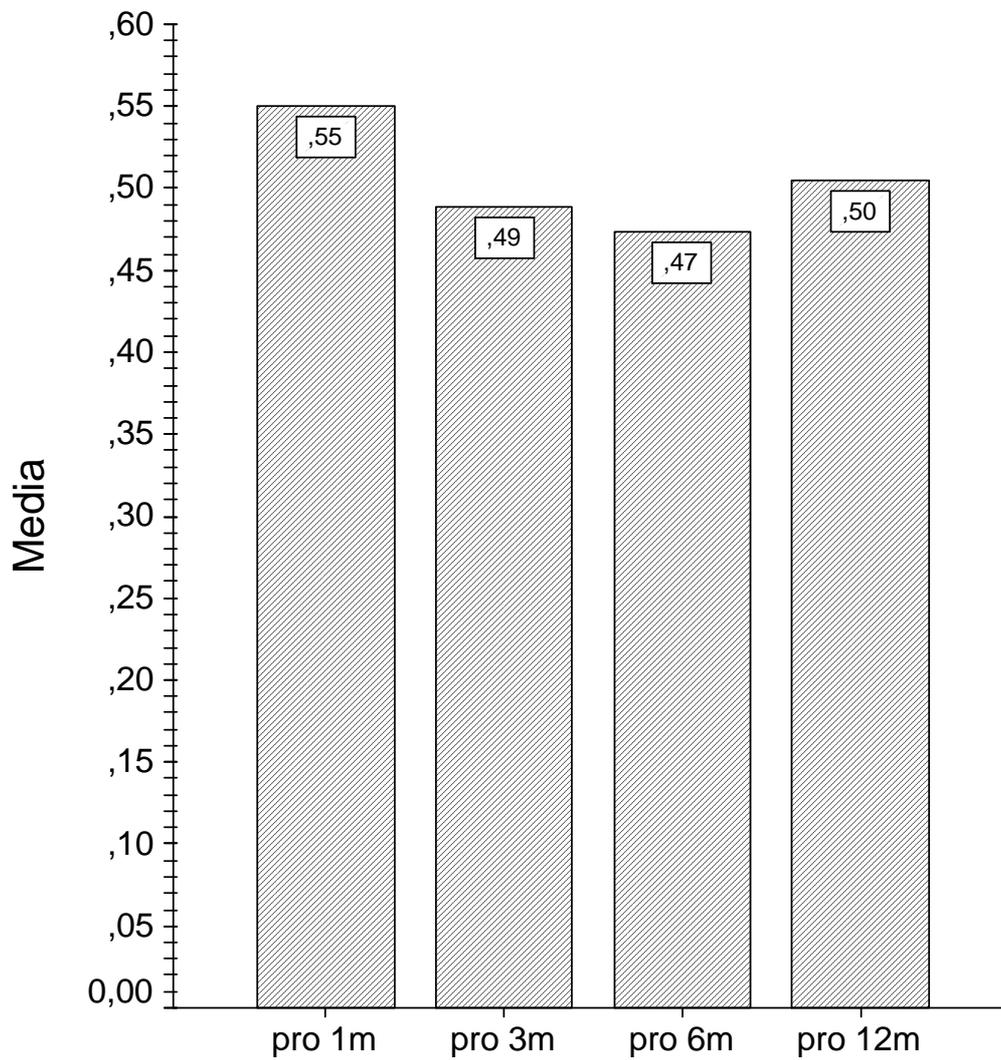
La proteinuria en diferentes grados estuvo presente en más de la mitad de la población trasplantada ya desde el primer mes postrasplante. A los 3 meses este porcentaje disminuyó en un 12,3% y a partir de este momento se observó una reducción adicional de los pacientes con proteinuria de un 5,3% al llegar al año de trasplante. La mayor proporción de pacientes con proteinuria fue la de aquellos con proteinuria de bajo rango (\geq 0,1- < 0,5 g/24h). La magnitud de la proteinuria, a partir del tercer mes y hasta el primer año postrasplante, se relacionó con la peor supervivencia del injerto y con una peor supervivencia del paciente en aquellos con proteinuria a los 12 meses. Dos tercios

Figura 30. Evolución de la proteinuria en función de la magnitud de la misma a lo largo del primer año.



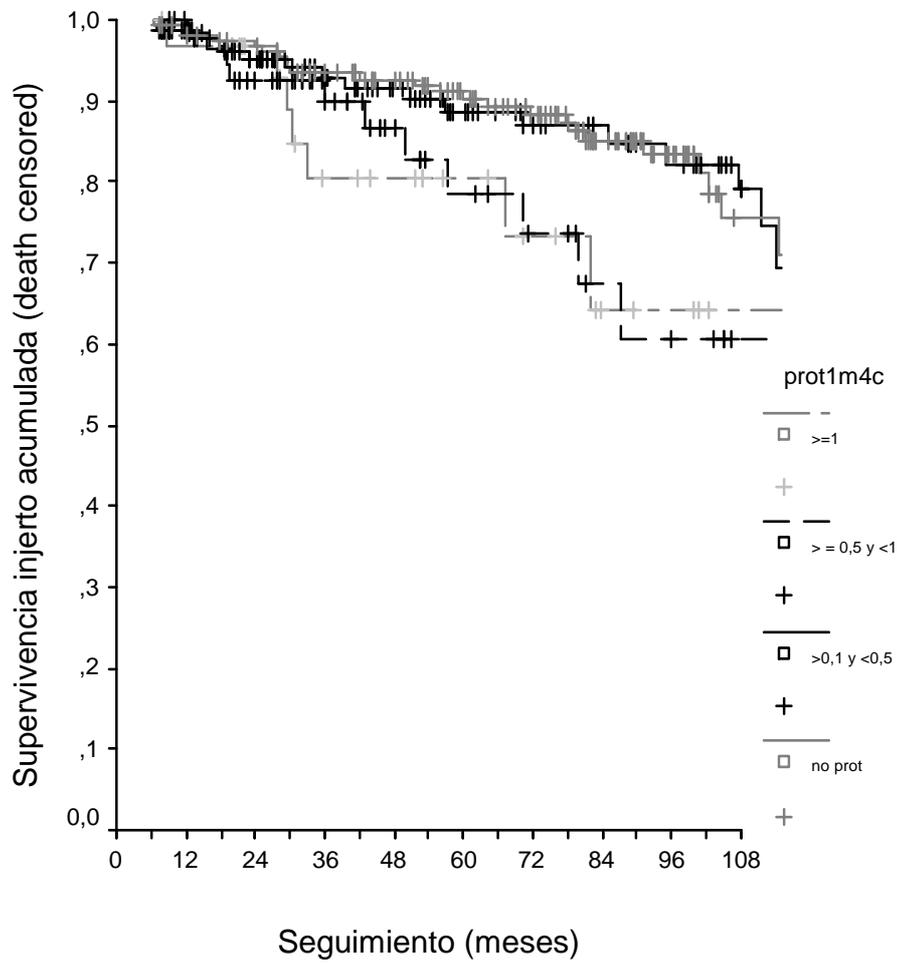
	Pro1m (N,%)	Pro3m (N,%)	Pro6m (N,%)	Pro12m (N,%)
No proteinuria:	158 (40,5)	209 (52,5)	204 (51,0)	218 (58,0)
Proteinuria (total):	232 (59,5)	189 (47,5)	196 (49,0)	158 (42,0)
Prot $\geq 0,1 - < 0,5$ g/d	141 (36,2)	117 (29,4)	140 (35,0)	119 (31,7)
Prot $\geq 0,5 - < 1$ g/d	59 (15,1)	58 (14,6)	41 (10,2)	27 (7,1)
Prot ≥ 1 g/d	32 (8,2)	14 (3,5)	15 (3,8)	12 (3,2)

Figura 31.- Valor promedio de la proteinuria (g/24h) en aquellos pacientes con proteinuria > 0,1 g/24h.



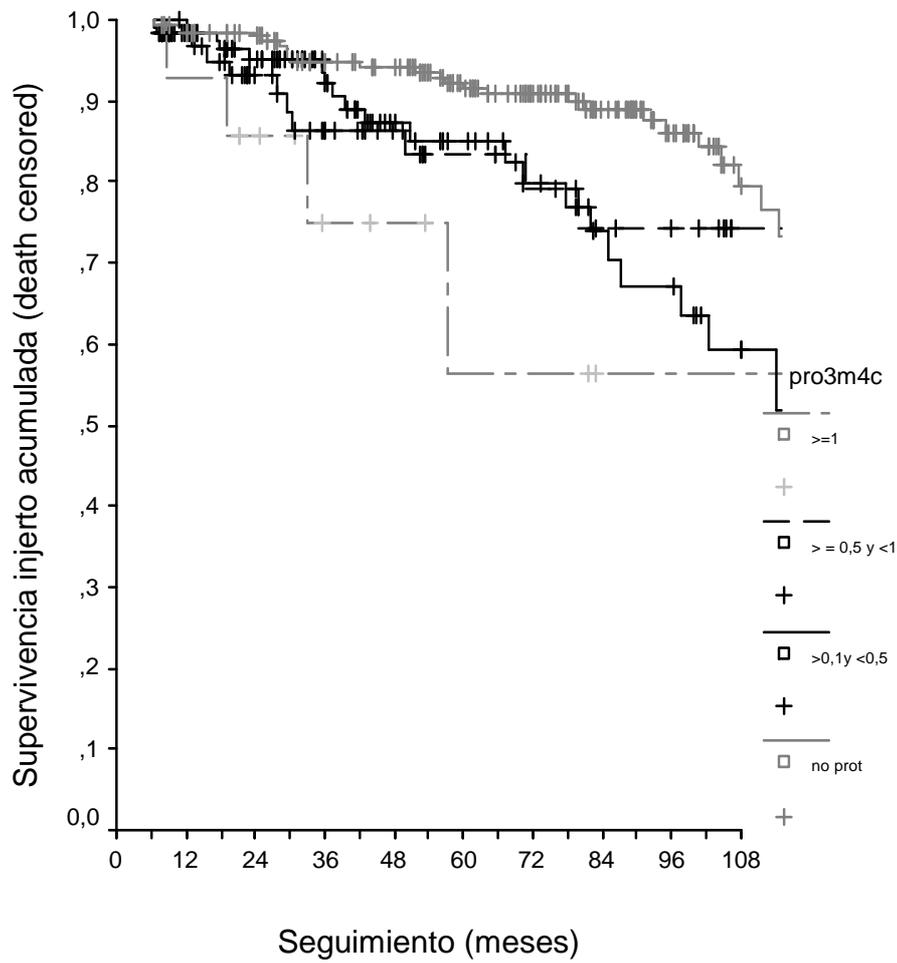
	Media (g/24h)	Desviación estándar	Mínimo-Máximo
Pro 1m	0,55	0,55	0,10-3,56
Pro 3m	0,49	0,51	0,10-5,51
Pro 6m	0,47	0,58	0,10-5,08
Pro 12m	0,50	0,67	0,10-4,74

Figura 32.- Supervivencia del injerto en función de la cuantía de la proteinuria en el primer mes de trasplante (Log Rank, P= 0,1166).



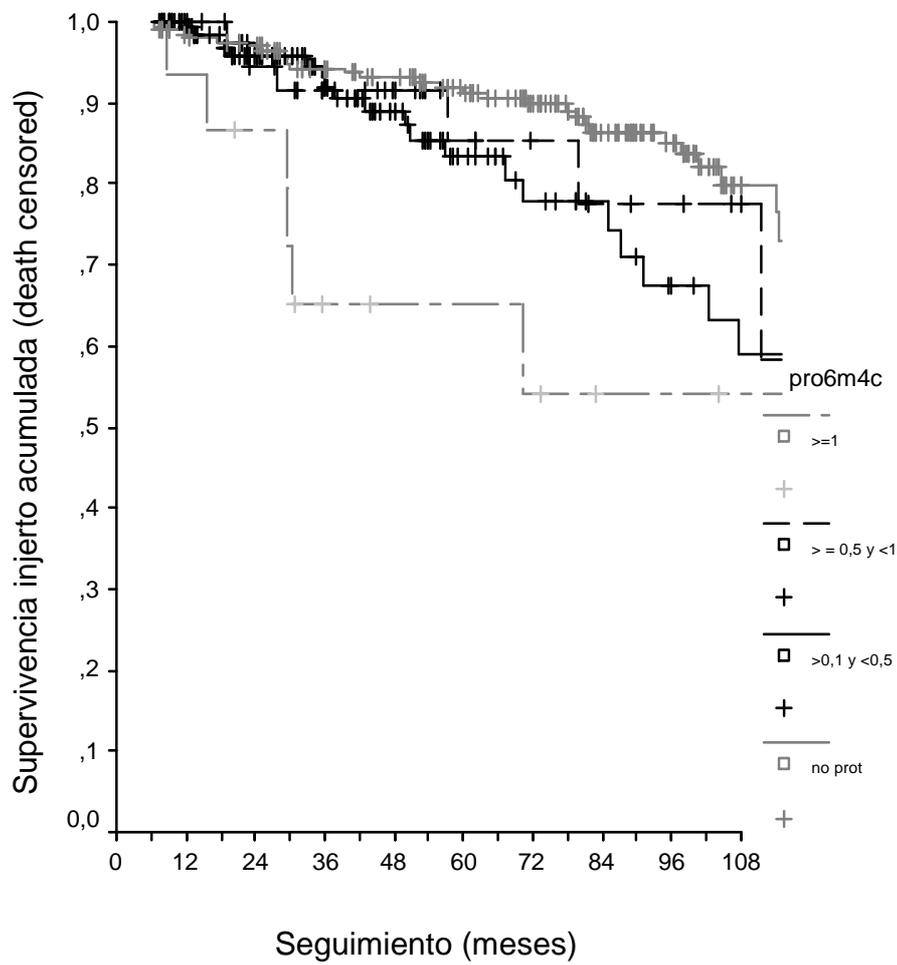
Meses	12 (n,%)	60 (n,%)	108 (n,%)
No proteinuria	153 (98,7)	107 (90,2)	26 (75,5)
≥ 0,1- < 0,5g/d	124 (98,5)	54 (88,7)	24 (79,1)
≥ 0,5- < 1g/d	56 (98,2)	18 (78,4)	5 (60,6)
≥ 1g/d	30 (96,7)	12 (80,5)	1 (64,1)

Figura 33.- Supervivencia del injerto en función de la cuantía de la proteinuria en el tercer mes de trasplante (Log Rank, P= 0,0078).



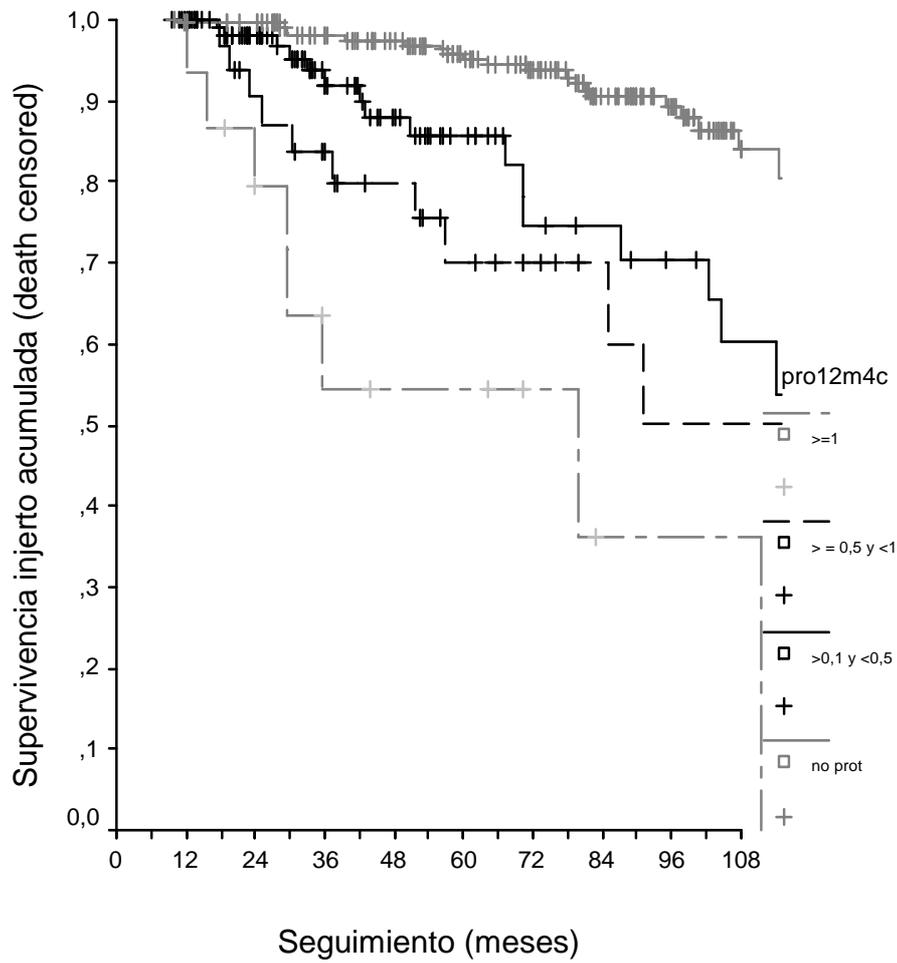
Meses	12 (n,%)	60 (n,%)	108 (n,%)
No proteinuria	199 (99,0)	134 (91,5)	33 (79,6)
≥ 0,1- < 0,5g/d	101 (98,3)	37 (85,1)	13 (59,3)
≥ 0,5- < 1g/d	59 (100)	22 (83,2)	7 (74,4)
≥ 1g/d	13 (92,8)	3 (56,2)	0

Figura 34.- Supervivencia del injerto en función de la cuantía de la proteinuria en el sexto mes de trasplante (Log Rank, P= 0,0061).



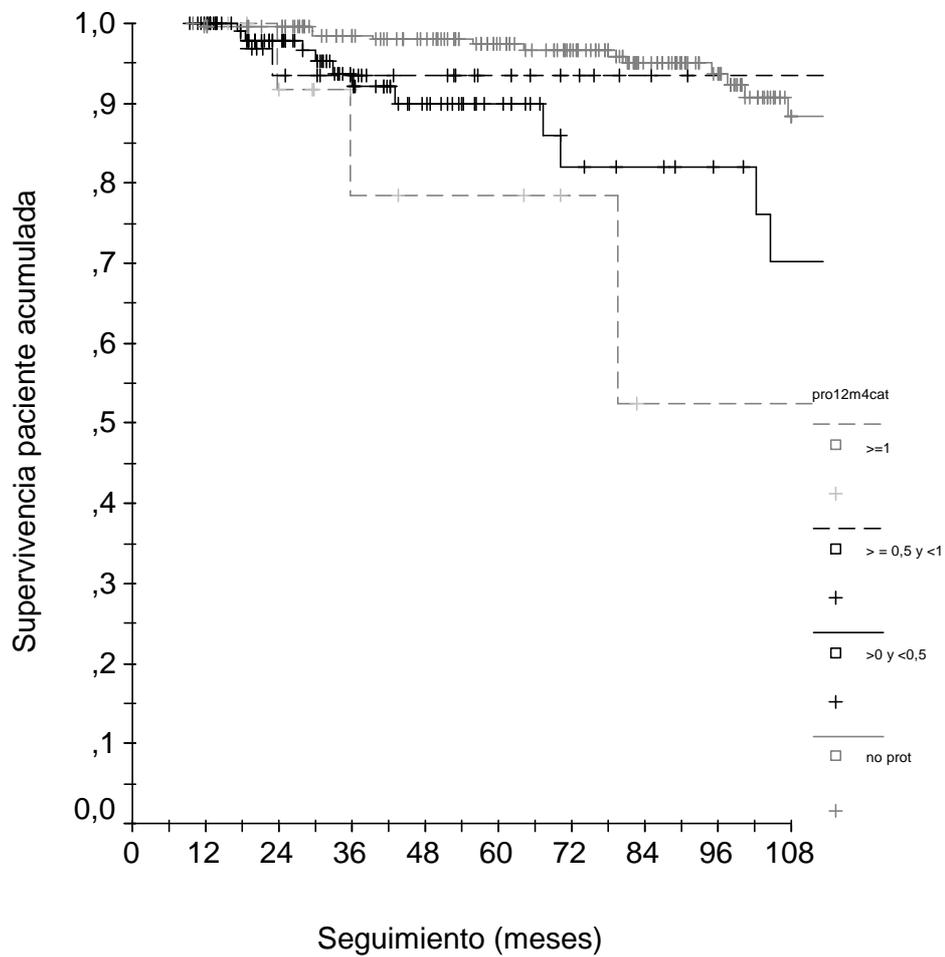
Meses	12 (n,%)	60 (n,%)	108 (n,%)
No proteinuria	193 (98,5)	140 (91,2)	32 (79,9)
≥ 0,1- < 0,5g/d	126 (100)	37 (83,7)	14 (59,0)
≥ 0,5- < 1g/d	40 (100)	14 (85,3)	6 (77,6)
≥ 1g/d	14 (93,3)	6 (65,0)	2 (54,2)

Figura 35.- Supervivencia del injerto en función de la cuantía de la proteinuria en el duodécimo mes de trasplante (Log Rank, P= 0,0000).



Meses	12 (n,%)	60 (n,%)	108 (n,%)
No proteinuria	214 (99,5)	150 (95,0)	36 (84,0)
≥ 0,1- < 0,5g/d	107 (100)	29 (85,7)	12 (60,3)
≥ 0,5- < 1g/d	31 (96,8)	13 (70,0)	5 (50,0)
≥ 1g/d	14 (93,3)	5 (54,5)	1 (36,3)

Figura 36.- Supervivencia del paciente en función de la cuantía de la proteinuria en el duodécimo mes de trasplante (Log Rank, P= 0,0012).



Meses	12 (n,%)	60 (n,%)	108 (n,%)
No proteinuria	213 (99,5)	150 (97,3)	36 (88,2)
≥ 0,1- < 0,5g/d	107 (100)	29 (89,9)	12 (70,2)
≥ 0,5- < 1g/d	31 (100)	13 (93,4)	5 (93,4)
≥ 1g/d	14 (100)	5 (78,6)	1 (52,4)

5.3.2.- Análisis de la proteinuria a los 3 meses postrasplante ($\geq 0,1$ g/24h).

En esta sección se analizó la proteinuria considerada como cualquier grado medible de proteinuria al tercer mes de trasplante ($\geq 0,1$ g/24h), independientemente de su carácter transitorio o permanente a lo largo del primer año de trasplante. Comparamos a ciento ochenta y nueve pacientes (47,5%) con proteinuria presente al tercer mes con respecto a 209 casos sin proteinuria en este momento (52,3%).

5.3.2.1.- Análisis univariante.

La Tabla 18 muestra las características demográficas de los pacientes en función de la presencia o no de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h en el tercer mes. En el grupo de los pacientes con presencia de proteinuria al tercer mes postrasplante, la edad del receptor fue superior ($52,5 \pm 12,4$ vs $47,9 \pm 12,5$, $P= 0,000$), con una mayor porcentaje de pacientes de edad ≥ 55 años (50,8% vs 34,4%, $P= 0,001$). El valor promedio del IMC fue superior en el grupo con proteinuria ($26,2 \pm 4,5$ vs $24,7 \pm 4,1$, $P= 0,001$), con un elevado porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad ($IMC > 25$) (61,7% vs 46,6%, $P= 0,003$). No hubo otras diferencias salvo en el número de compatibilidades HLA entre donante y receptor que fue menor en el grupo con proteinuria ($2,1 \pm 1,0$ vs $2,4 \pm 1,0$, $P= 0,029$).

La edad del donante en el grupo con proteinuria (Tabla 19) fue superior ($53,1 \pm 16,6$ vs $45,4 \pm 17,9$, $P= 0,000$), con un 58,2% de los pacientes con una edad ≥ 55 años en el grupo con proteinuria, frente a un 36,4% en los pacientes sin proteinuria ($P= 0,000$). El origen de la muerte fue cerebrovascular en un 67,7% en el grupo con proteinuria frente al 57,7% en el grupo sin proteinuria ($P= 0,048$). El antecedente de HTN del donante fue más frecuente (36,7% vs 23%, $P= 0,004$) en los pacientes que desarrollaron proteinuria. El tiempo promedio de isquemia fría fue similar en ambos grupos, aunque el tiempo de sutura vascular resultó ser más prolongado en el grupo de la proteinuria ($53,2 \pm 18,7$ vs $47,3 \pm 14,5$, $P= 0,016$).

La Tabla 20 muestra las variables relacionadas con la inmunosupresión. El uso de tacrolimus como inmunosupresor principal fue más frecuente en el grupo con proteinuria (54,5% vs 43,1%, $P= 0,027$), así como el uso de terapia de inducción con anti-CD25 (25,4% vs 14,4%, $P= 0,008$). Un elevado porcentaje de pacientes debutó con FRI en relación a necrosis tubular aguda entre el grupo con proteinuria (48,1% vs 24,4%, $P= 0,000$) (Tabla 21), con un tiempo promedio de recuperación superior ($21,8 \pm 16,2$ días vs $14,1 \pm 8,1$ días, $P= 0,000$). No hubo diferencias en relación a la presencia de episodios de RA o grado histológico de los mismos. Los pacientes con proteinuria presentaron una

mayor frecuencia de realización de biopsias renales en los primeros 6 meses (37,6% vs 23%, P= 0,002), siendo el resultado más prevalente la necrosis tubular aguda (P= 0,292). No se observaron diferencias en relación a la realización de biopsias tardías ni al resultado de las mismas.

El grupo con proteinuria presentó más frecuentemente cifras de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año del trasplante (64% vs 51%, P= 0,012). En relación al tratamiento no inmunosupresor, el 98,3% de los pacientes con proteinuria al tercer mes recibió tratamiento antihipertensivo frente al 91,5% de los pacientes sin proteinuria (P= 0,005), con un mayor uso de antihipertensivos ($2,3 \pm 0,9$ vs $1,9 \pm 1,0$, P= 0,001). El uso de betabloqueantes fue superior en el grupo con proteinuria (61,9% vs 46,2%, P= 0,003), así como el uso de diuréticos (42% vs 32,2%, P= 0,048). La presencia de proteinuria se asoció a mayores cifras de creatinina sérica a lo largo del seguimiento (Figura 37), con diferencias estadísticamente significativas durante los primeros 4 años. Los valores promedio de la proteinuria (Figura 38) fueron lógicamente superiores, alcanzando la significación estadística a lo largo del primer año postrasplante (P= 0,000). No hubo diferencias al analizar las cifras de TA media a lo largo de la evolución como se aprecia en la Figura 39.

En relación a parámetros metabólicos, la glucemia fue superior en el grupo con proteinuria durante la mayor parte del seguimiento, pero sólo alcanzó significación estadística a los 6 meses postrasplante (P= 0,042) (Figura 40). Las cifras de colesterol (Figura 41) y triglicéridos séricos (Figura 42) fueron similares en ambos grupos. El valor promedio del IMC fue superior en el grupo de la proteinuria durante los primeros 12 meses postrasplante (Figura 43).

5.3.2.2.- Análisis multivariante.

El modelo máximo (Tabla 22) incluyó las siguientes variables: edad del receptor ≥ 55 años (si vs no), IMC >25 (si vs no), incompatibilidades HLA (numérica), uso de anti-CD25 (si vs no), RA (si vs no), FRI (si vs no), uso de tacrolimus de inicio (si vs no), creatinina sérica (cuantitativa, en mg/dl) a los 3 meses, edad del donante ≥ 55 años y muerte del donante por AVC (si vs no). Las variables que se relacionaron con la presencia de proteinuria a los 3 meses fueron la FRI (HR: 2,000, IC 95%: 1,260-3,174, P= 0,003), la edad del donante ≥ 55 años (HR: 1,846, IC 95%: 1,190-2,864, P= 0,006), el uso de tacrolimus inicial (HR: 1,588, IC 95%: 1,038-2,430) y la creatinina sérica a los 3 meses (cuantitativa, por mg/dl) (HR: 1,585, IC 95%: 1,132-2,218, P= 0,007).

5.3.2.3.- Análisis de supervivencia.

El análisis de supervivencia de Kaplan Meier mostró una menor supervivencia del injerto (Figura 44) en el grupo que presentó proteinuria a los tres meses postrasplante ($P= 0,0009$). La supervivencia fue del 98,4%, 81,0%, y 63,4% en el grupo con proteinuria, frente al 99,0%, 91,5% y 79,6% en el grupo sin proteinuria al año, 5 y fin de seguimiento, respectivamente.

El análisis de Cox incluyó las siguientes variables: FRI (si vs no), la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no), la TA $\geq 125/75$ al año del trasplante (si vs no), la presencia de proteinuria a los 3 meses (si vs no), la edad del donante ≥ 55 años (si vs no) y el RA (si vs no). Las variables que se relacionaron con el fracaso del injerto de forma independiente fueron la función renal al año (HR: 2,150, IC 95%: 1,181-3,915, $P= 0,012$), la presencia de proteinuria a los 3 meses (HR: 1,824, IC 95%: 1,054-3,157, $P= 0,032$) y la FRI (HR: 1,752, IC 95%: 1,009-3,045, $P= 0,047$). Tras ajustar para creatinina sérica y FRI, el efecto (HR) de la presencia de proteinuria a los 3 meses fue de 2,275 (IC 95%: 1,358-3,814, $P= 0,002$). Las causas de pérdida de injerto fueron similares entre ambos grupos ($P= 0,129$).

La presencia de proteinuria a los 3 meses del trasplante también se relacionó con peor supervivencia del paciente (Figura 45), con una supervivencia del 98,9%, 91,0% y 80,2% en el grupo de la proteinuria frente al 99,5%, 96,6% y 85,4% en el grupo sin proteinuria, al año, 5 y fin de seguimiento, respectivamente ($P= 0,0469$).

El análisis de riesgos proporcionales de Cox, cuyo modelo máximo incluyó la FRI (si vs no), la proteinuria a los 3 meses (si vs no), la creatinina sérica al año $\geq 1,5$ mg/dl (si vs no) y la TA al año $>125/75$ mmHg (si vs no), la única variable que se relacionó con la peor supervivencia del paciente fue la FRI (HR: 3,222, IC 95%: 1,525-6,807, $P= 0,002$). Tras ajustar para FRI, el efecto (HR) de la presencia de proteinuria a los 3 meses sobre la supervivencia del paciente fue de 2,075 (IC 95%: 1,004-4,290, $P= 0,049$). Entre las causas de exitus, cabe destacar en el grupo de proteinuria a los 3 meses una mayor incidencia de exitus de causa infecciosa (3,7% vs 1,4%) y cardiovascular (2,6% vs 1%), y menor mortalidad tumoral (0,5% vs 3,8%) en relación a los pacientes sin proteinuria a los 3 meses ($P= 0,042$).

5.3.1.4.- Resumen:

La proteinuria al tercer mes postrasplante apareció más frecuentemente en pacientes de mayor edad e IMC en el momento del trasplante y se relacionó con menor grado de

compatibilidad HLA, edad avanzada del donante, mortalidad preferentemente de origen cerebrovascular y antecedentes de HTN. Se asoció así mismo con el uso de tacrolimus de inicio y con el uso de terapia de inducción con anti-CD25, con la FRI por necrosis tubular aguda y con un tiempo de recuperación de la función renal más prolongado. Su presencia se relacionó con peores parámetros de función renal como la creatinina sérica, sin presentar un peor control tensional, pero sí un mayor uso de antihipertensivos, especialmente betabloqueantes y diuréticos. La proteinuria se acompañó de peor supervivencia del injerto renal y del paciente, presentando un riesgo incrementado de fracaso del injerto y de mortalidad.

Tabla 18. Características demográficas de los receptores en el momento del trasplante renal, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1\text{g}/24\text{h}$ el tercer mes postrasplante (Pro3m).

	No proteinuria 209 (52,5%)	Pro3m 189 (47,5%)	P
Edad receptor (años)	47,9 \pm 12,5	52,5 \pm 12,4	0,000
Edad receptor ≥ 55 años	72 (34,4)	96 (50,8)	0,001
Sexo (Mujer/Varón)	86/123 (41,1/58,9)	80/109 (42,3/57,7)	0,839
Índice de masa corporal (%)	24,7 \pm 4,1	26,2 \pm 4,5	0,001
Sobrepeso (IMC >25)	97(46,6)	116 (61,7)	0,003
Hipertensión	181 (86,6)	175 (92,6)	0,071
Hipertrofia ventricular izquierda	100 (49,0)	99 (53,5)	0,417
Tabaquismo	83 (40,1)	81 (43,8)	0,474
Dislipemia	97 (46,4)	86 (45,7)	0,920
Cardiopatía isquémica	12 (5,8)	20 (10,8)	0,095
Accidente cerebrovascular	4 (1,9)	3 (1,6)	1,000
Diabetes mellitus	8 (3,8)	16 (8,5)	0,059
Anticuerpos frente al VHC	13 (6,2)	12 (6,3)	1,000
Valvulopatía	63 (30,8)	54 (29,0)	0,490
Miocardopatía dilatada	14 (6,8)	4 (2,1)	0,030
Etiología de la insuficiencia renal:			0,228
Glomerulonefritis	60 (28,7)	43 (22,8)	
Intersticial	27 (12,9)	27 (14,3)	
Vascular	22 (10,5)	28 (14,8)	
Poliquistosis	33 (15,8)	27 (14,3)	
Diabetes	4 (1,9)	8 (4,2)	
Sistémica	6 (2,9)	9 (4,8)	
Hipoplasia/agenesia renal	5 (2,4)	0	
No filiadas	52 (24,9)	47 (24,9)	
Tipo de tratamiento sustitutivo renal:			0,540
Hemodiálisis	185 (88,9)	164 (86,8)	
Diálisis peritoneal	23 (11,1)	25 (13,2)	
Tiempo en diálisis (meses)	45,8 \pm 45,5	44,5 \pm 37,7	0,752
Transfundido	88 (42,3)	79 (42,2)	1,000
Nº de transfusiones*	5,4 \pm 5,3	5,5 \pm 4,6	0,904
Retrasplante	15 (7,2)	10 (5,3)	0,536
Sensibilización frente al panel	10 (4,8)	10 (5,3)	0,823
Tasa máxima de sensibilización**	61,0 \pm 34,4	75,7 \pm 31,2	0,540
Nº de compatibilidades HLA	2,4 \pm 1,0	2,1 \pm 1,0	0,029
Nº de incompatibilidades HLA	3,2 \pm 1,1	3,4 \pm 1,1	0,061

* los que han recibido alguna transfusión.

** en aquellos pacientes con sensibilización frente al panel > 0%.

Tabla 19: Variables en relación a la evolución posterior del trasplante, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1\text{g}/24\text{h}$ el tercer mes postrasplante (Pro3m).

	No proteinuria 209 (52,5%)	Pro3m 189 (47,5%)	P
Principal:			
Ciclosporina microemulsionada	119 (56,9)	77 (45,5)	0,001
Tacrolimus	90 (43,1)	103 (54,5)	0,027
Anti-CD25	30 (14,4)	48 (25,4)	0,008
Timoglobulina	66 (31,6)	72 (38,1)	0,206
OKT3	6 (2,9)	2 (1,1)	0,289
ATGAM	11 (16,4)	12 (16,4)	1,000

Tabla 20: Características demográficas de los donantes y tiempo de isquemia, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1\text{g}/24\text{h}$ el tercer mes postrasplante (Pro3m).

	No proteinuria 209 (52,5%)	Pro3m 189 (47,5%)	P
Edad (años)	45,4 \pm 17,9	53,1 \pm 16,0	0,000
Edad ≥ 55 años	76 (36,4)	110 (58,2)	0,000
Sexo (Mujer/Varón)	92/117 (44,0/56,0)	83/106 (43,9/56,1)	1,000
Muerte x AVC	120 (57,7)	128 (67,7)	0,048
Hipertensión arterial	47 (23,0)	69 (36,7)	0,004
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 \pm 0,5	0,9 \pm 0,3	0,862
Proteinuria (mg/dl)*	18,1 \pm 21,0	17,4 \pm 23,5	0,915
Tiempo isquemia fría (horas)	18,8 \pm 4,2	19,3 \pm 4,5	0,206
Tiempo de sutura vascular (minutos)	47,31 \pm 14,5	53,2 \pm 18,7	0,016

* calculado sólo con aquellos donantes que presentaron proteinuria.

Tabla 21: Características en relación a la evolución posterior del trasplante, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1\text{g}/24\text{h}$ el tercer mes postrasplante (Pro3m).

	No proteinuria 209 (52,5%)	Pro3m 189 (47,5%)	P
Función retrasada injerto	51 (24,4)	91 (48,1)	0,000
Tiempo de recuperación función renal (días)*	14,1 \pm 8,1	21,8 \pm 16,2	0,000
Rechazo agudo	42 (20,1)	43 (22,8)	0,542
Grado histológico del rechazo agudo:			0,133
I	8 (19,5)	18 (41,9)	
II	13 (31,7)	13 (30,2)	
III	9 (22,0)	4 (9,3)	
Border-line	3 (7,3)	4 (9,3)	
No biopsia	6 (14,6)	4 (9,3)	
R. humoral	2 (4,9)	0	
Biopsia renal precoz (< 6 meses)	48 (23,0)	71 (37,6)	0,002
Resultado Bx renal precoz			0,292
NTA	9 (18,8)	25 (35,2)	
RA	33 (68,8)	33 (46,5)	
Nefrotoxicidad	3 (6,3)	6 (8,5)	
NCI	2 (4,2)	3 (4,2)	
Otras	1 (2,1)	4 (5,6)	
Biopsia renal tardía (≥ 6 meses)	21 (10,0)	27 (14,3)	0,219
Resultado Bx renal tardía			0,580
NCI	11 (55,0)	14 (51,9)	
RA	4 (20,0)	8 (29,6)	
Nefrotoxicidad	1 (5,0)	2 (7,4)	
Nefropatía BK	1 (5,0)	2 (7,4)	
Otras	3 (15)	1 (3,7)	
Creatinina sérica $\geq 1,5\text{mg}/\text{dl}$ a 12 meses	103 (51,0)	110 (64,0)	0,012
Diabetes mellitus postrasplante	15 (7,2)	15 (7,9)	0,850
Tensión arterial al año $\geq 125/75$ mmHg	152 (75,2)	131 (76,2)	0,904
Reingresos	143 (68,4)	124 (66,0)	0,668
Reingresos por patología infecciosa	102 (48,8)	79 (42,0)	0,190
Cambio de protocolo inmunosupresor:			0,595
No cambio	154 (73,7)	139 (73,5)	
A Tacrolimus	30 (14,4)	27 (14,3)	
A Inhibidor m-Tor	19 (9,1)	21 (11,1)	
A Ciclosporina microemulsionada	6 (2,9)	2 (1,1)	
Tratamiento crónico:			
Antihipertensivos	182 (91,5)	169 (98,3)	0,005
Betabloqueantes	92 (46,2)	109 (61,9)	0,003
Diuréticos	64 (32,2)	74 (42,0)	0,048
Estatinas	126 (63,62)	121 (69,1)	0,274
Fibratos	6 (3,1)	6 (3,5)	1,000
Antiagregantes	100 (50,5)	73 (42,2)	0,118
Nº de antihipertensivos	1,9 \pm 1,0	2,3 \pm 0,9	0,001
IECA y/o ARAII			0,650
IECA o ARAII	94 (46,1)	93 (50,3)	
IECA + ARAII	26 (12,7)	24 (13,0)	

*aquellos que presentaron necrosis tubular aguda

Tabla 22: Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la presencia de proteinuria $\geq 0,1\text{g}/24\text{h}$ el tercer mes postrasplante.

	Significación	Exp (B)	95% del IC Inferior-Superior
Función retrasada injerto	0,003	2,000	1,260-3,174
Edad donante ≥ 55 años	0,006	1,846	1,190-2,864
Uso de Tacrolimus inicial	0,033	1,588	1,038-2,430
Creatinina sérica a 3 meses	0,007	1,585	1,132-2,218
Edad receptor ≥ 55 años	0,418	1,229	0,746-2,022
Uso de anti-CD25	0,629	1,155	0,643-2,074
Muerte donante cerebrovascular	0,835	0,952	0,598-1,515
IMC > 25	0,089	1,452	0,944-2,233
Rechazo agudo	0,910	0,970	0,568-1,655

Variabes incluidas:

Edad receptor ≥ 55 años (si vs no), edad del donante ≥ 55 años (si vs no), muerte del donante por AVC (si vs no), índice de masa corporal ≥ 25 (si vs no), uso de anti-CD25 (si vs no), uso de tacrolimus de inicio (si vs no), función retrasada del injerto (si vs no), rechazo agudo (si vs no) y creatinina sérica a los 3 meses (cuantitativa, mg/dl).

Figura 37. Evolución de los valores promedio de la creatinina sérica en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria en el tercer mes. (Proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P < 0,05).

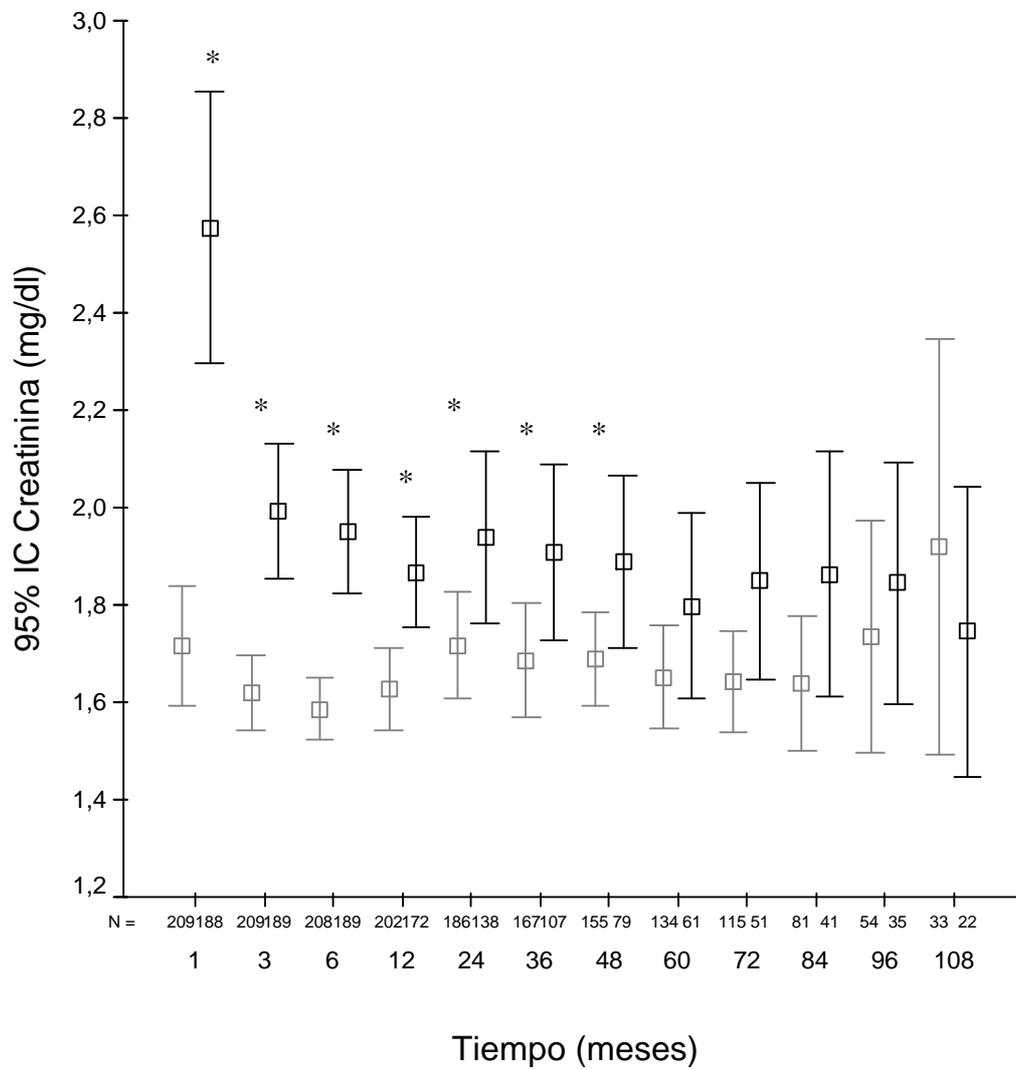


Figura 38. Evolución de los valores promedio de la proteinuria en el tiempo (g/24h) en función de la presencia o no de proteinuria en el tercer mes. (Proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P < 0,05).

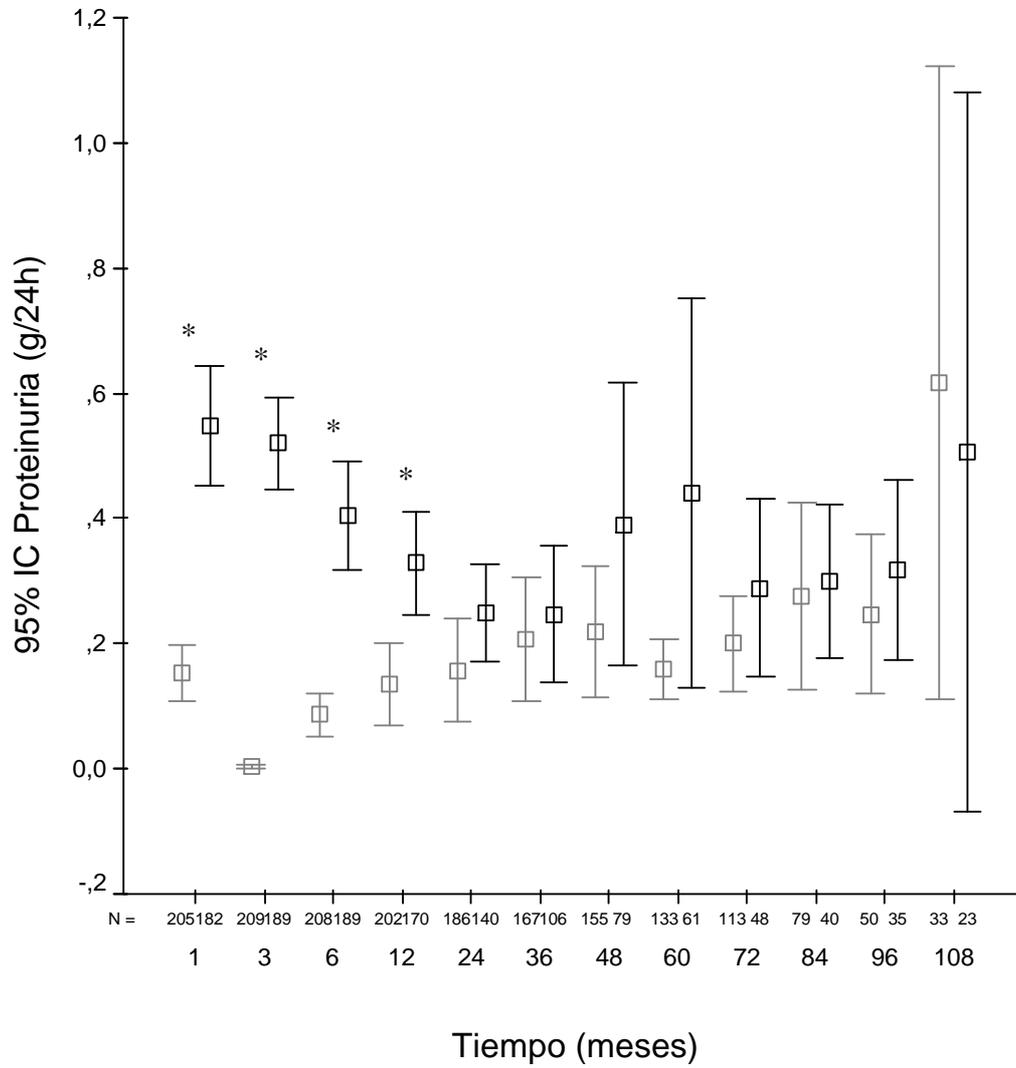


Figura 39. Evolución de los valores promedio de la tensión arterial media en el tiempo (mmHg) en función de la presencia o no de proteinuria en el tercer mes. (Proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P < 0,05).

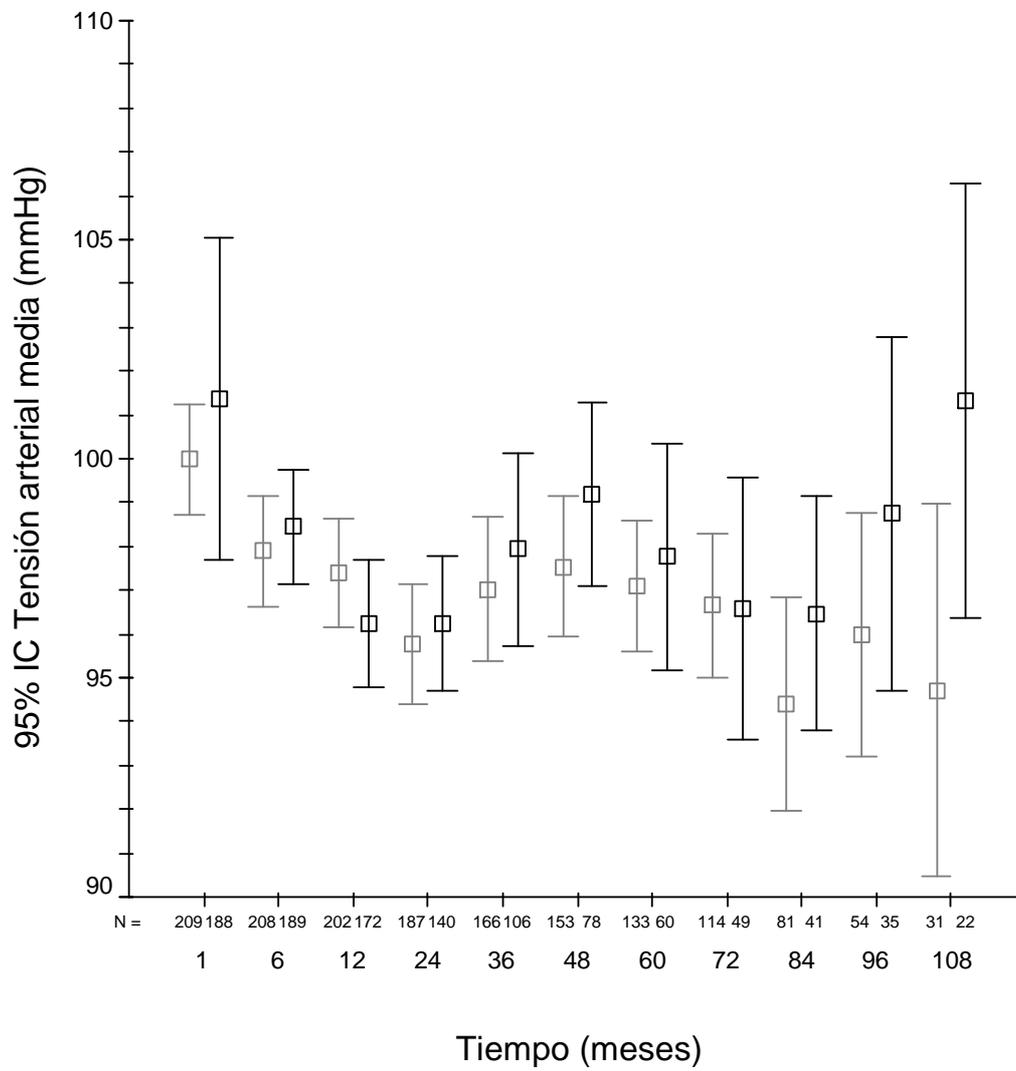


Figura 40. Evolución de los valores promedio de la glucemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria en el tercer mes. (Proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P < 0,05).

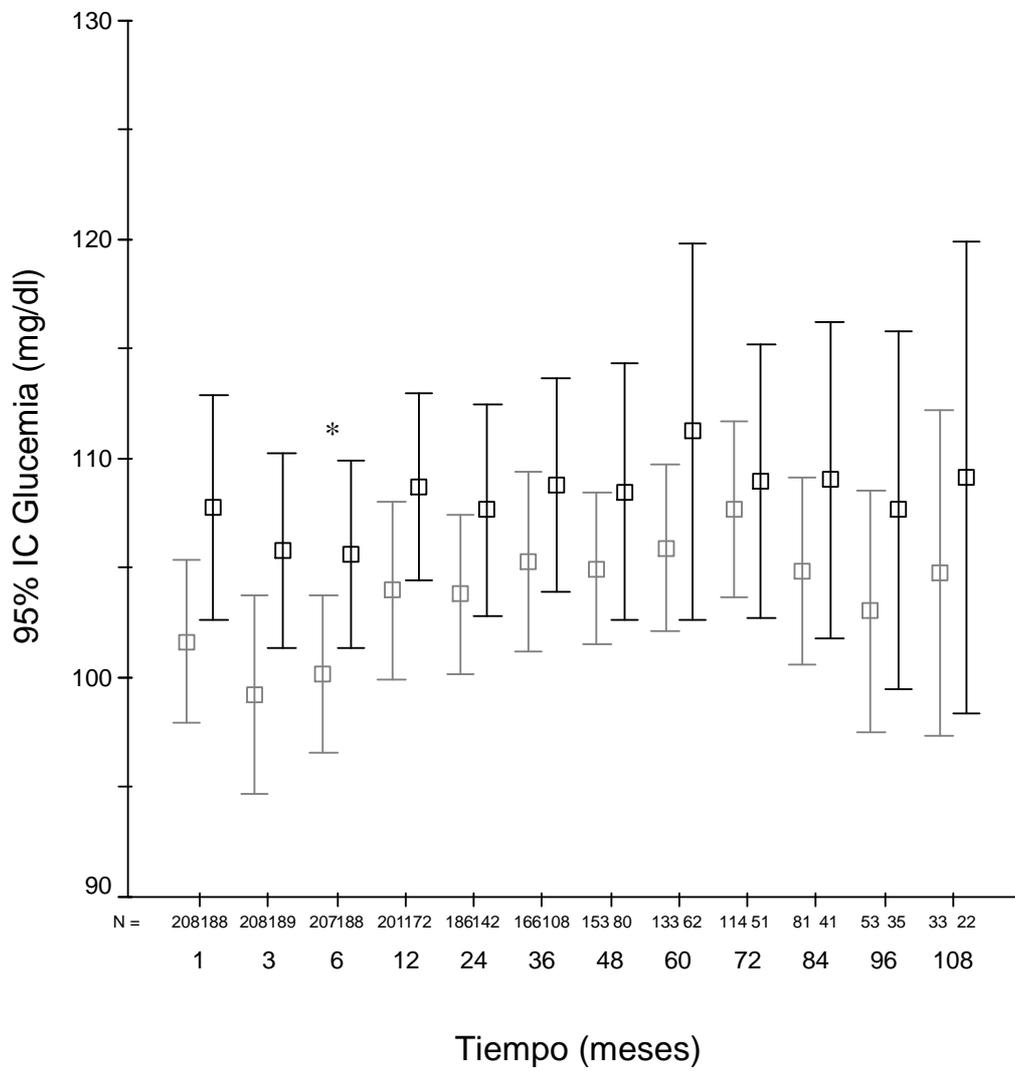


Figura 41. Evolución de los valores promedio del colesterol sérico en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria en el tercer mes. (Proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P < 0,05).

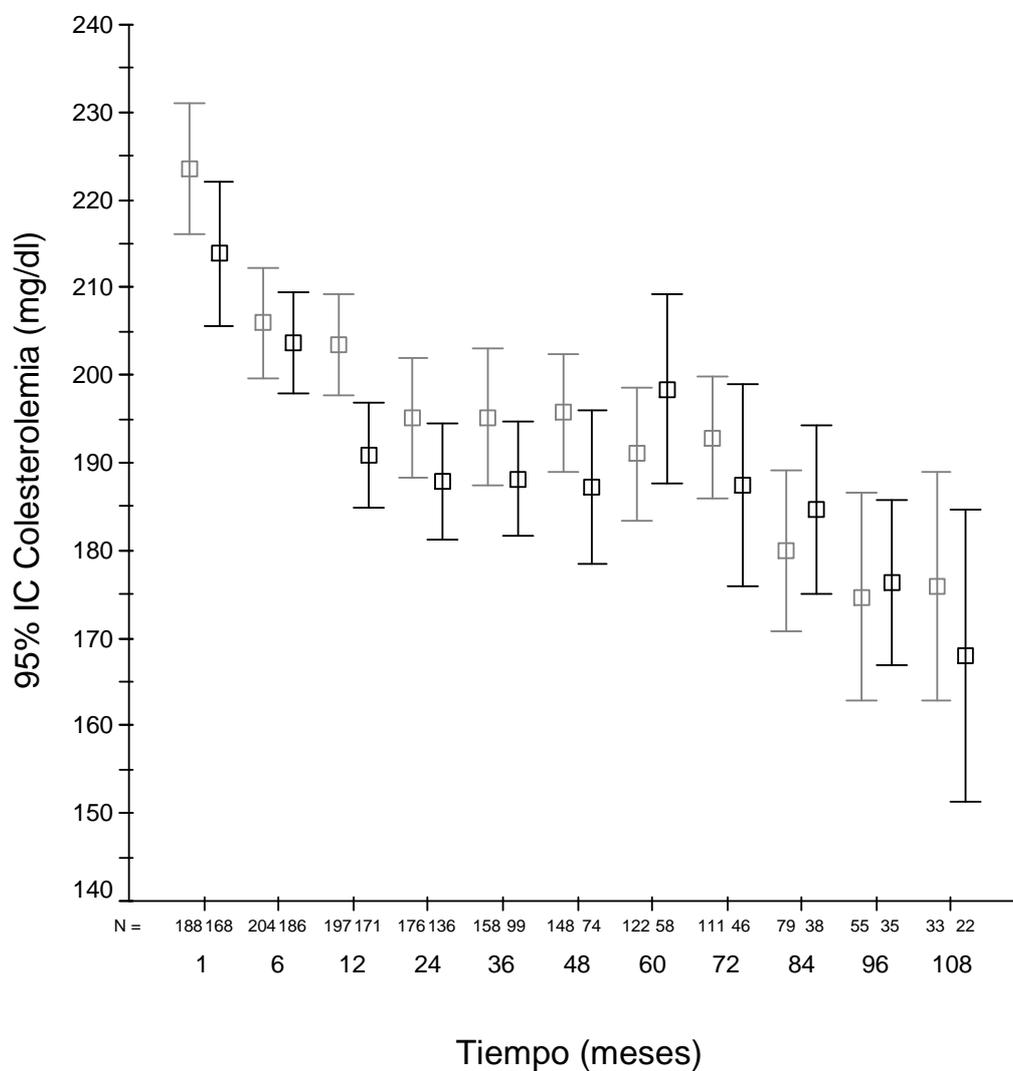


Figura 42. Evolución de los valores promedio de la trigliceridemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria en el tercer mes. (Proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P < 0,05).

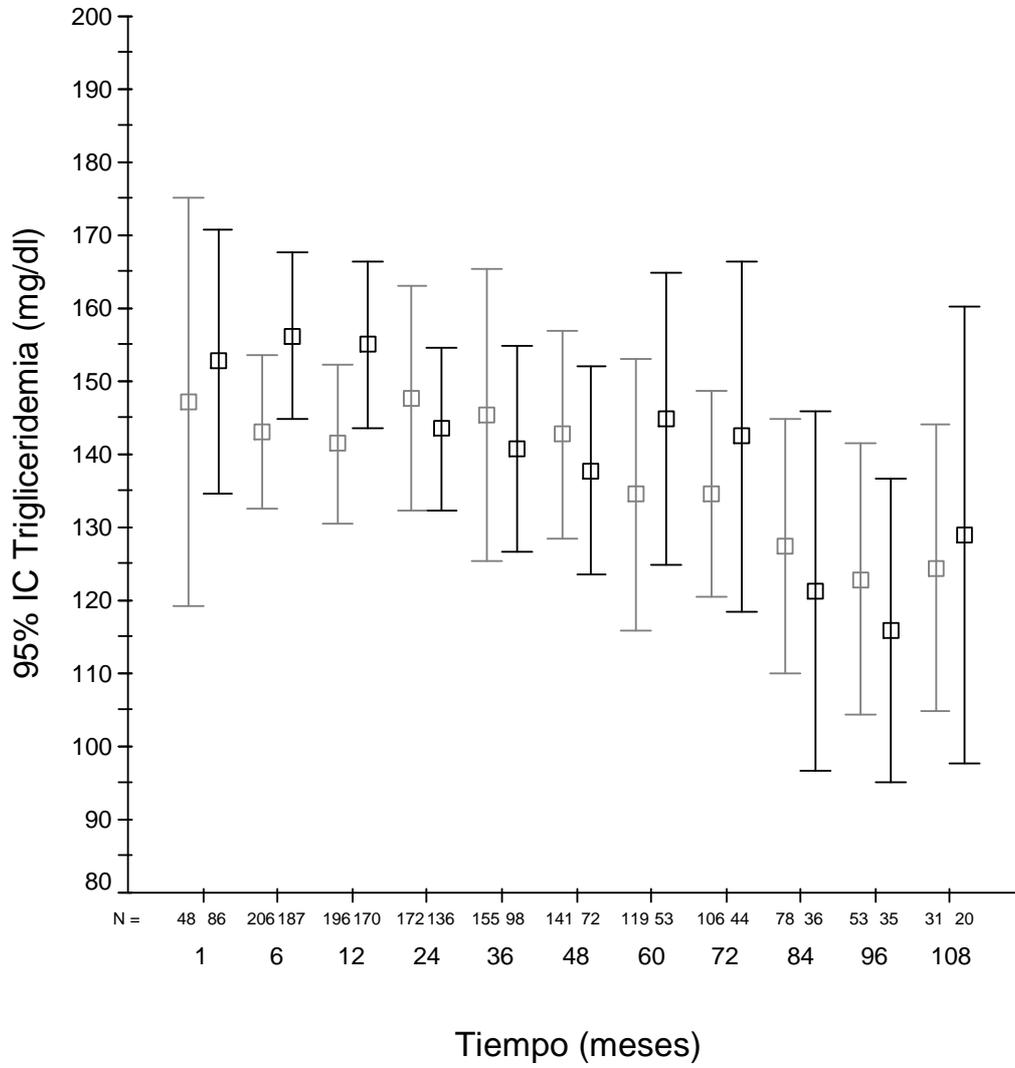


Figura 43. Evolución de los valores promedio del índice de masa corporal el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria en el tercer mes. (Proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P < 0,05).

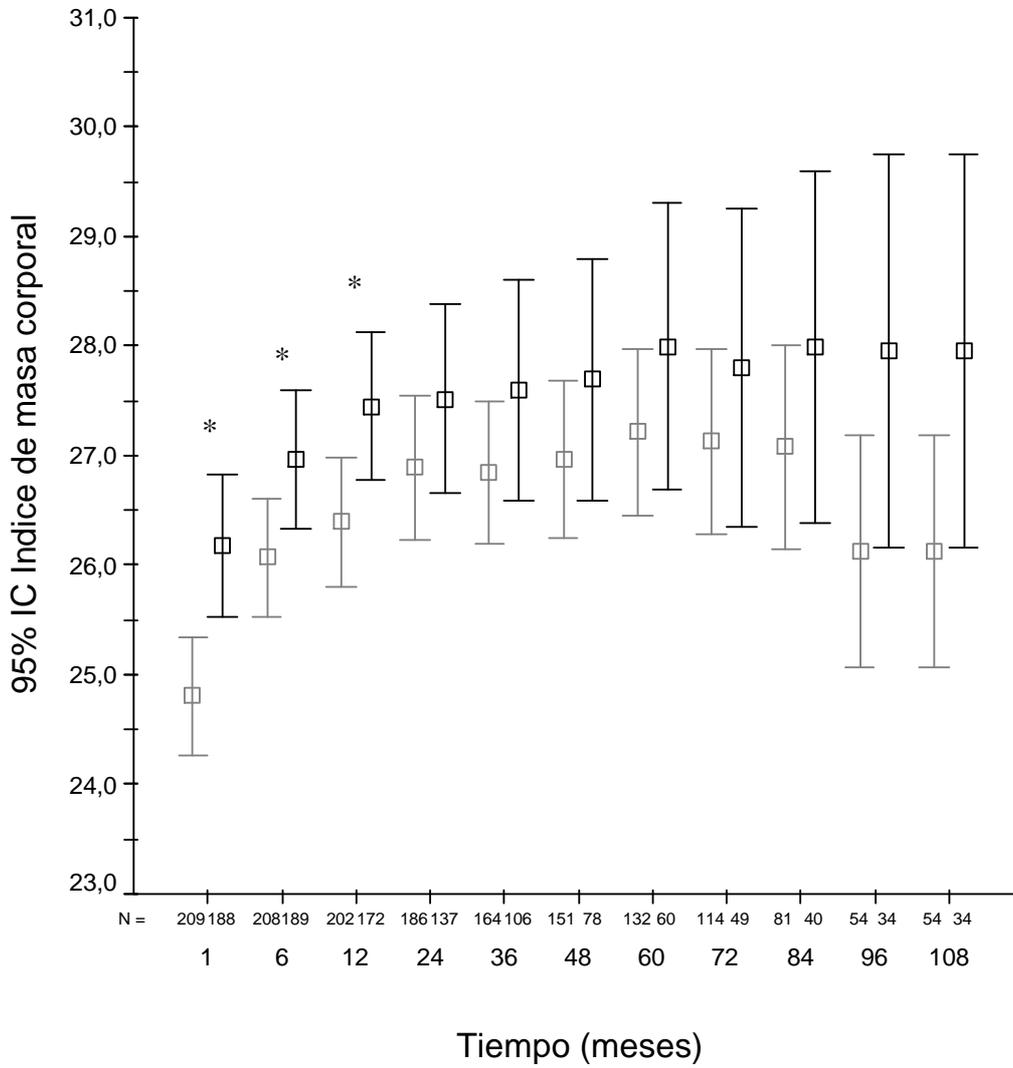
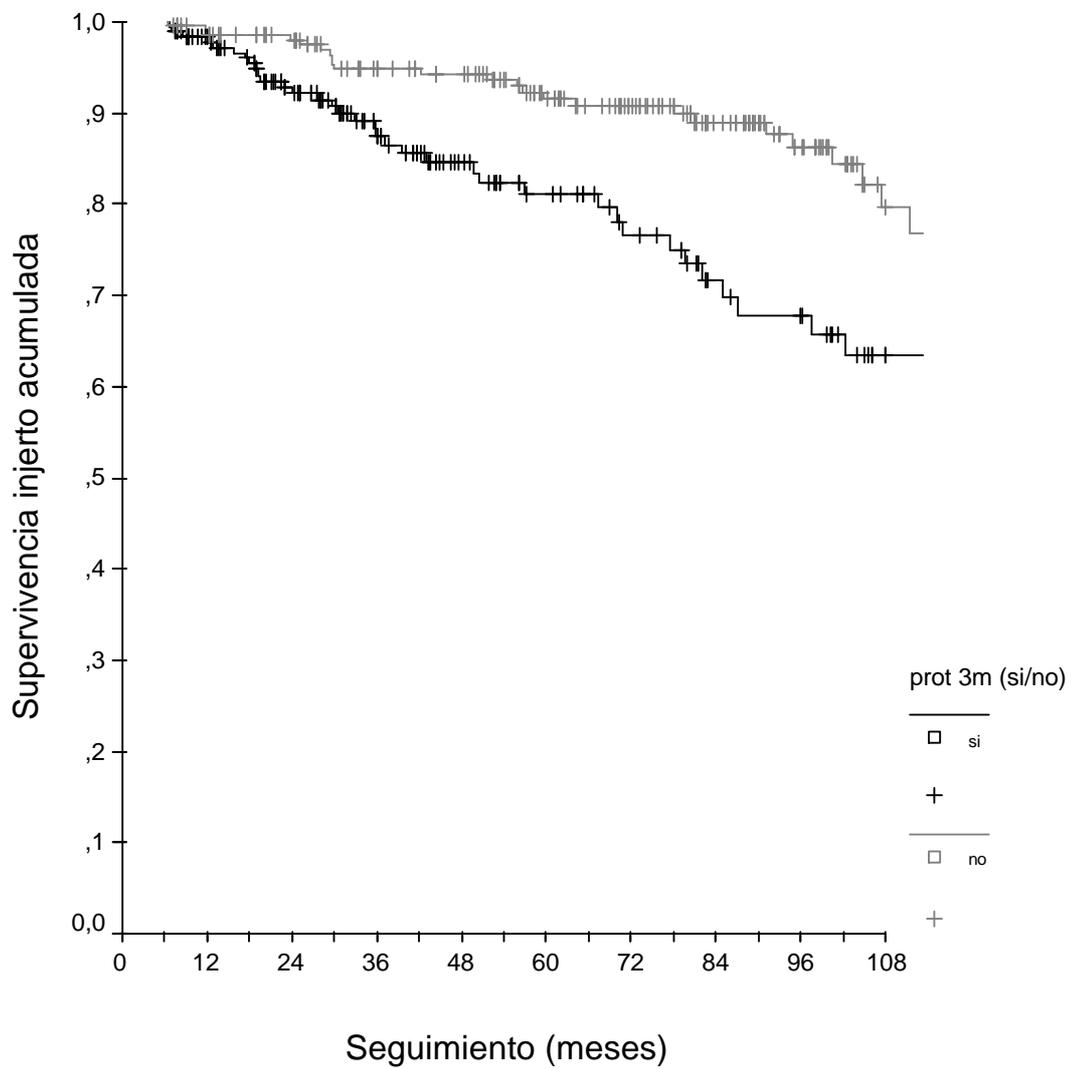
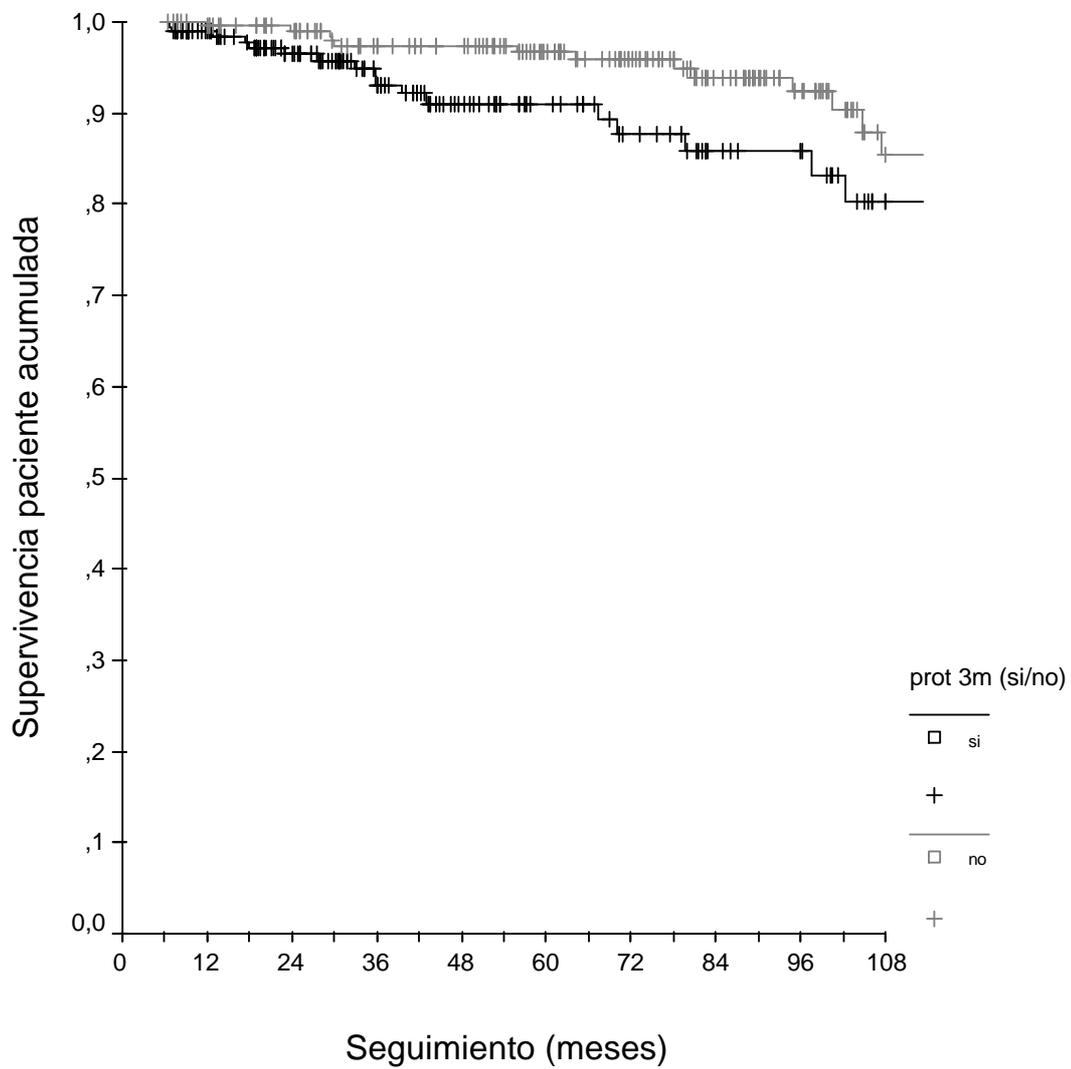


Figura 44. Supervivencia del injerto en función de la presencia o no proteinuria en el tercer mes (Pro3m) postrasplante (Log rank, P= 0,0009).



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Prot 3m,% (N)	98,4 (169)	93,4 (137)	87,9 (102)	85,1 (76)	81,5 (62)	77,0 (51)	72,0 (38)	68,3 (35)	63,8 (21)
No prot,% (N)	98,5 (201)	98,1 (189)	94,7 (168)	94,2 (158)	91,5 (134)	90,8 (113)	89,0 (86)	86,2 (58)	79,6 (33)

Figura 45. Supervivencia del paciente en función de la presencia o no proteinuria en el tercer mes (Pro3m) postrasplante (Log rank, P= 0,0469).



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Prot 3m,% (N)	98,9 (169)	96,4 (137)	92,9 (102)	90,9 (75)	90,9 (61)	87,6 (54)	85,7 (38)	85,7 (35)	80,2 (21)
No prot,% (N)	99,5 (202)	98,9 (189)	97,3 (168)	97,3 (157)	96,6 (134)	95,8 (113)	93,9 (86)	93,9 (64)	85,4 (33)

5.3.3.- Análisis de la proteinuria a los 12 meses postrasplante ($\geq 0,1$ g/24h).

En esta sección se analizó la proteinuria considerada como cualquier grado medible de proteinuria al duodécimo mes de trasplante ($\geq 0,1$ g/24h), independientemente de su carácter transitorio o permanente a lo largo del primer año de trasplante. Comparamos 158 casos (41,9%) con proteinuria presente a los 12 meses del trasplante con 218 (58,1%) que no la presentaron.

5.3.3.1.- Análisis univariante:

La Tabla 23 muestra las características demográficas de los pacientes en función de la presencia o no de cualquier grado medible de proteinuria al año del trasplante. La edad del receptor fue superior ($51,4 \pm 13,3$ vs $48,7 \pm 11,9$, $P=0,047$), con una mayor porcentaje de pacientes de edad mayor o igual a 55 años (48,4% vs 36,7%, $P= 0,026$). No hubo diferencias al analizar el resto de variables relacionadas con el IMC o presencia de factores de riesgo cardiovascular. El porcentaje de pacientes diabéticos en el momento del trasplante fue superior en el grupo de la proteinuria (9,6% vs 3,2%, $P= 0,013$). No hubo diferencias al analizar el origen de la insuficiencia renal, la presencia de anticuerpos frente al VHC, el tipo de tratamiento sustitutivo renal, tiempo en diálisis previo al trasplante o factores de riesgo inmunológico. El número de incompatibilidades HLA fue superior en el grupo con proteinuria ($3,5 \pm 1,1$ vs $3,2 \pm 1,1$, $P= 0,004$).

La edad del donante (Tabla 24) en el grupo con proteinuria fue superior ($53,1 \pm 16,4$ vs $45,1 \pm 17,7$, $P= 0,000$), con un 58,6% de los pacientes con una edad \geq a 55 años en el grupo con proteinuria, frente a un 35,8% en los pacientes sin proteinuria ($P= 0,000$), sin diferencias en relación al sexo. La causa de la muerte del donante en el grupo con proteinuria fue cardiovascular (69,2% vs 56,4%, $P= 0,013$) y destaca la presencia de HTN como patología previa (39,0% vs 23,3%, $P= 0,001$). No hubo diferencias en relación a las cifras de creatinina o proteinuria del donante, tiempo promedio de isquemia fría o de sutura vascular. Se encontró una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la edad del donante y la cuantía de la proteinuria a los 12 meses (correlación 0,221, $P = 0,0000$).

El uso de la ciclosporina microemulsionada (Tabla 25) se asoció a la ausencia de proteinuria al año postrasplante (57,3% vs 43,3%, $P= 0,009$) . El uso de terapia de inducción con anti-CD25 fue superior en el grupo de la proteinuria (23,6% vs 11,1%, $P=0,002$).

El porcentaje de pacientes que presentaron FRI (Tabla 26) en relación a necrosis tubular aguda fue mayor en el grupo con proteinuria (41,4% vs 28,0%, P= 0,008). Se apreció una mayor proporción de pacientes con RA en el grupo con proteinuria (28,0% vs 17,0%, P=0,011), siendo más frecuentes en el grupo de la proteinuria los RA grado I ó II de Banff (P= 0,048). La realización de biopsias renales en los primeros 6 meses fue más frecuente en los pacientes con proteinuria (38,9% vs 20,6%, P= 0,000), sin diferencias en los diagnósticos histológicos.

El grupo con proteinuria presentó más frecuentemente cifras de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año del trasplante (70,7% vs 47,2%, P= 0,000). No hubo diferencias al analizar la incidencia de diabetes postrasplante, aunque si fue más frecuente la existencia de hipertensión al año del trasplante (82,2% vs 71,6%, P= 0,020). La tasa de reingresos fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias al analizar las cifras de TA media a lo largo de la evolución salvo en el sexto mes postrasplante (P= 0,043), como se aprecia en la Figura 46. El 97,8% de los pacientes con proteinuria al año recibió tratamiento antihipertensivo frente al 93,0% de los pacientes sin proteinuria (P= 0,050). El uso de betabloqueantes fue superior en el grupo con proteinuria (61,4% vs 46,5%, P= 0,007). No hubo diferencias en relación al uso de diuréticos, estatinas, fibratos, antiagregantes o uso de IECA y/o ARAII. El número promedio de antihipertensivos fue mayor en el grupo con proteinuria ($2,3 \pm 0,9$ vs $1,9 \pm 1,0$, P=0,000).

En relación a los parámetros bioquímicos y clínicos de función renal, las cifras de creatinina sérica resultaron más elevadas en el grupo de la proteinuria a los 12 meses del trasplante (Figura 47), con una diferencia significativa durante los primeros 7 años de evolución (P< 0,05). Los valores promedio de la proteinuria se aprecian en la Figura 48.

En relación a los parámetros metabólicos, la glucemia fue superior en el grupo con proteinuria únicamente a los 3 meses del trasplante (P= 0,018) como se observa en la Figura 49, sin diferencias posteriores. Las cifras de colesterol (Figura 50) fueron similares en ambos grupos a lo largo del seguimiento, sin diferencias significativas. Los valores de triglicéridos séricos (Figura 51) resultaron superiores en el grupo con proteinuria durante los controles a los 6 meses (P= 0,005) y 12 meses postrasplante (P= 0,002). No hubo diferencias al analizar el valor promedio del IMC (Figura 52).

5.3.3.2.- Análisis multivariante:

Se analizaron aquellas variables que desde el punto de vista estadístico resultaron más significativas en el análisis univariante, como se describen en la Tabla 27. La creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (HR: 2,174, IC 95%: 1,373-3,422, P= 0,001), el uso de

tratamiento de inducción con anti-CD25 (HR: 1,861, IC 95%: 1,176-2,944, P= 0,008) y el uso de betabloqueantes (HR: 1,719, IC 95%: 1,098-2,691, P= 0,0018), se asociaron a la presencia de proteinuria al año postrasplante.

5.3.3.3.-Análisis de supervivencia:

El análisis de supervivencia de Kaplan Meier mostró una menor supervivencia del injerto (Figura 53) en el grupo que presentó proteinuria al año postrasplante (P= 0,0000). La supervivencia del injerto fue del 100,0%, 77,0%, y 64,4% en el grupo con proteinuria, frente al 99,5%, 95,1% y 84,0% en el grupo sin proteinuria al año, 5 años y fin del seguimiento, respectivamente.

El análisis de Cox de la supervivencia del injerto incluyó en el modelo máximo las siguientes variables: creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no), FRI (si vs no), RA (si vs no), edad donante ≥ 55 años (si vs no), TA $\geq 125/75$ mmHg al año (si vs no) y proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses (si vs no). Las variables relacionadas con la peor supervivencia del injerto fueron la presencia de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses (HR: 3,911, IC 95%: 2,233-6,852, P= 0,000), la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (HR: 1,901, IC 95%: 1,044-3,461, P= 0,036) y la FRI (HR: 1,766, IC 95%: 1,032-3,024, P= 0,038). Tras ajustar para la creatinina sérica y la FRI, la presencia de la proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses presentó un HR de 4,313 (IC 95%: 2,533-7,668, P= 0,000). Las causas de fracaso del injerto renal en el grupo de la proteinuria fueron la nefropatía crónica del injerto (11,5% vs 3,7%, P= 0,000) y el exitus con injerto funcional (10,2% vs 5,5%, P= 0,001), sin diferencias en el resto de las causas de pérdida de injerto.

La supervivencia del paciente (Figura 54) también fue menor en el grupo con proteinuria al año del trasplante, observando una supervivencia del 100,0%, 90,1% y 74,1% al año, 5 años y fin de seguimiento en el grupo con proteinuria frente al 99,5%, 97,3% y 88,2% en el grupo sin proteinuria, en los mismos intervalos de tiempo (P= 0,0017). El análisis de supervivencia de Cox en relación a la supervivencia del paciente incluyó como variables a la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no), FRI (si vs no), edad receptor ≥ 55 años (si vs no), TA $\geq 125/75$ mmHg al año (si vs no) y proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses (si vs no). Las variables que se relacionaron de forma independiente con la supervivencia del paciente fueron la edad del receptor ≥ 55 años (HR: 4,925, IC 95%: 2,084-11,639, P= 0,000) y la presencia de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses (HR: 2,983, IC 95%: 1,392-6,389, P= 0,005). Tras ajustar para la edad del receptor ≥ 55 años, el efecto de la proteinuria a los 12 meses sobre la supervivencia del paciente fue de (HR)

3,204 (IC 95%: 1,501-6,841, P= 0,003). No se encontraron diferencias en relación a la causa de muerte del paciente.

5.3.3.4.- Resumen:

La proteinuria al año del trasplante apareció más frecuentemente en pacientes de mayor edad. Se relacionó con mayor existencia de diabetes mellitus en el momento del trasplante y menor grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor. Se asoció con donantes de edad avanzada, con antecedentes de HTN y con mortalidad de origen cerebrovascular. Se relacionó con el uso de terapia de inducción con anti-CD25, con la FRI y la ocurrencia de episodios de RA. El grupo con proteinuria al año presentó peores parámetros de función renal y cifras más elevadas de proteinuria a lo largo del seguimiento e HTN al año del trasplante, a pesar de un mayor uso de antihipertensivos, especialmente betabloqueantes. Se asoció a peores cifras de triglicéridos en el primer año postrasplante. Su presencia se relacionó con peor supervivencia del injerto renal, con pérdidas secundarias a nefropatía crónica del trasplante y muerte del paciente con injerto funcionante, y con una peor supervivencia del receptor.

Tabla 23. Características demográficas de los receptores en el momento del trasplante renal, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses del trasplante (Pro12m).

	No proteinuria 218 (58,1%)	Pro12m 158 (41,9%)	P
Edad (años)	48,7 \pm 11,9	51,4 \pm 13,3	0,047
Edad ≥ 55 años	80 (36,7)	76 (48,4)	0,026
Sexo (Mujer/Varón)	94/124 (43,1/56,9)	66/91 (42,0/58,0)	0,916
Índice de masa corporal (%)	25,1 \pm 4,1	25,7 \pm 4,6	0,182
Sobrepeso (IMC > 25)	112(51,4)	89 (57,1)	0,294
Hipertensión	197 (90,4)	138 (87,9)	0,499
Hipertrofia ventricular izquierda	102 (47,7)	83 (54,6)	0,204
Tabaquismo	87 (40,3)	67 (43,8)	0,522
Dislipemia	95 (43,6)	72 (46,2)	0,673
Cardiopatía isquémica	15 (6,9)	14 (9,1)	0,557
Accidente cerebrovascular	4 (1,8)	3 (1,9)	1,000
Diabetes mellitus	7 (3,2)	15 (9,6)	0,013
Anticuerpos frente al virus hepatitis C	17 (7,8)	7 (4,5)	0,208
Valvulopatía	62 (29,1)	51 (29,6)	0,899
Miocardiopatía dilatada	13 (6,0)	4 (2,6)	0,138
Etiología de la insuficiencia renal:			0,275
Glomerulonefritis	59 (26,6)	41 (26,1)	
Intersticial	28 (12,8)	23 (14,6)	
Vascular	26 (11,9)	19 (12,1)	
Poliquistosis	33 (15,1)	20 (12,7)	
Diabetes	3 (1,4)	8 (5,1)	
Sistémica	9 (4,1)	5(3,2)	
Hipoplasia/agenesia renal	5 (2,3)	0	
No filiadas	56 (25,7)	41 (26,1)	
Tipo de tratamiento sustitutivo renal:			0,872
Hemodiálisis	192 (88,5)	138 (87,9)	
Diálisis peritoneal	25 (11,7)	19 (12,1)	
Tiempo en diálisis	46,5 \pm 47,3	44,1 \pm 35,3	0,594
Transfundido	98 (45,6)	67 (42,7)	0,599
Nº de transfusiones*	6,0 \pm 5,5	4,7 \pm 3,9	0,113
Retrasplante	17 (7,8)	7 (4,5)	0,208
Sensibilización frente al panel	14 (6,4)	6 (3,8)	0,353
Tasa máxima de sensibilización**	72,2 \pm 33,2	58,4 \pm 32,8	0,439
Nº de compatibilidades	2,4 \pm 1,1	2,1 \pm 1,0	0,027
Nº de incompatibilidades	3,2 \pm 1,1	3,5 \pm 1,1	0,004

* los que han recibido alguna transfusión.

** en aquellos pacientes con sensibilización frente al panel > 0%.

Tabla 24: Características demográficas de los donantes y tiempo de isquemia, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses del trasplante (Pro12m).

	No proteinuria 218 (58,1%)	Pro12m 158 (41,9%)	P
Edad (años)	45,1 \pm 17,7	53,1 \pm 16,4	0,000
Edad ≥ 55 años	78 (35,8)	92 (58,6)	0,000
Sexo (M/V)	95/123 (43,6/56,4)	69/88 (43,9/56,1)	1,000
Muerte x AVC	123 (56,4)	108 (69,2)	0,013
Hipertensión arterial	50 (23,3)	60 (39,0)	0,001
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 \pm 0,5	0,9 \pm 0,4	0,823
Proteinuria (mg/dl)*	2,8 \pm 11,7	3,0 \pm 10,5	0,890
Tiempo isquemia fría (horas)	18,8 \pm 4,2	19,4 \pm 4,6	0,254
Tiempo de sutura vascular (minutos)	49,6 \pm 16,4	48,1 \pm 14,8	0,547

* calculado sólo con aquellos donantes que presentaron proteinuria.

Tabla 25. Tratamiento inmunosupresor inicial, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses del trasplante (Pro12m).

	No proteinuria 218 (58,1%)	Pro12m 158 (41,9%)	P
Tratamiento inmunosupresor principal:			
Ciclosporina microemulsionada	125 (57,3)	68 (43,3)	0,009
Tacrolimus	92 (42,2)	81 (51,6)	0,075
Tratamiento con globulinas	78 (35,8)	55 (35,0)	0,913
Tratamiento con anti-CD25	25 (11,1)	37 (23,6)	0,002
Tratamiento con OKT3	6 (2,8)	2 (1,3)	0,477
Tratamiento con ATGAM	13 (21,0)	10 (12,8)	0,252

Tabla 26: Características en relación a la evolución posterior del trasplante, en función de la presencia de proteinuria $\geq 0,1$ g/24h a los 12 meses del trasplante (Pro12m).

	No proteinuria 218 (58,1%)	Pro12m 158 (41,9%)	P
Función retrasada injerto	61 (28,0)	65 (41,4)	0,008
Tiempo de recuperación función renal (días)*	17,5 \pm 15,7	19,9 \pm 11,8	0,288
Rechazo agudo	37 (17,0)	44 (28,0)	0,011
Grado histológico del rechazo agudo:			0,048
I	8 (21,6)	17 (38,6)	
II	8 (21,6)	16 (36,4)	
III	9 (24,3)	4 (9,1)	
Border-line	3 (8,1)	4 (9,1)	
No biopsia	7 (18,9)	3 (6,8)	
R. humoral	2 (5,4)	0	
Biopsia renal precoz (< 6 meses)	45 (20,6)	61 (38,9)	0,000
Resultado Bx renal precoz: - NTA	8 (17,8)	20 (32,3)	0,231
RA	28 (62,2)	35 (56,5)	
Nefrotoxicidad	3 (6,7)	4 (6,5)	
NCI	2 (4,4)	2 (3,2)	
Otras	4 (8,8)	1 (1,6)	
Biopsia renal tardía (≥ 6 meses)	26 (11,9)	22 (14,0)	0,639
Resultado Bx renal tardía: - NCI	13 (52,0)	13 (59,1)	0,775
RA	6 (24,0)	5 (22,7)	
Nefrotoxicidad	2 (8,0)	1 (4,5)	
Nefropatía BK	1 (4,0)	2 (9,1)	
Otras	3 (12,0)	1 (4,5)	
Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl a los 12meses	103 (47,2)	111 (70,7)	0,000
Diabetes mellitus postrasplante	20 (9,2)	9 (5,7)	0,245
Tensión arterial al año $\geq 125/75$ mmHg	156 (71,6)	129 (82,2)	0,020
Reingresos	154 (70,6)	100 (64,1)	0,217
Reingresos por patología infecciosa	107 (49,1)	69 (44,2)	0,401
Cambio de protocolo inmunosupresor:			0,928
No cambio	157 (72,0)	116 (73,9)	
A Tacrolimus	32 (14,7)	24 (15,3)	
A Inhibidor m-Tor	24 (11,0)	14 (8,9)	
A Ciclosporina mic.	5 (2,3)	3 (1,9)	
Tratamiento crónico:			
Antihipertensivos	200 (93,0)	135 (97,8)	0,050
Betabloqueantes	100 (46,5)	86 (61,4)	0,007
Diuréticos	78 (36,3)	54 (38,6)	0,736
Estatinas	142 (66,7)	92 (65,7)	0,908
Fibratos	7 (3,3)	4 (2,9)	1,000
Antiagregantes	109 (50,9)	61 (44,2)	0,231
Nº de antihipertensivos	1,9 \pm 0,9	2,3 \pm 0,9	0,000
IECA y/o ARAII			0,265
IECA o ARAII	103 (48,6)	79 (51,3)	
IECA + ARAII	25 (11,8)	25 (16,2)	

*aquellos que presentaron necrosis tubular aguda

Tabla 27: Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la presencia de proteinuria $\geq 0,1\text{g}/24\text{h}$ a los 12 meses del trasplante.

	Significación	Exp (B)	95% del IC Inferior-Superior
Cr $\geq 1,5$ mg/dl a los 12 meses	0,001	2,174	1,373-3,442
Inducción con anti-CD25	0,008	1,861	1,176-2,944
Beta-bloqueantes	0,018	1,719	1,098-2,691
Edad donante ≥ 55 años	0,057	1,611	0,987-2,632
Hipertensión al año	0,098	6,034	0,718-50,749
Uso de antihipertensivos	0,164	2,546	0,683-9,495
Rechazo agudo	0,143	1,537	0,865-2,732
Función retrasada injerto	0,224	1,362	0,827-2,244

Variables incluídas:

Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl a los 12 meses (si vs no), tratamiento de inducción con globulinas o anti-CD25 (si vs no), uso de beta-bloqueantes (si vs no), edad donante ≥ 55 años (si vs no), hipertensión al año (si vs no), uso de antihipertensivos (si vs no), rechazo agudo (si vs no), función retrasada del injerto (si vs no).

Figura 46. Evolución de los valores promedio de la tensión arterial media en el tiempo (mmHg) en función de la presencia o no de proteinuria al año postrasplante. (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P< 0,05).

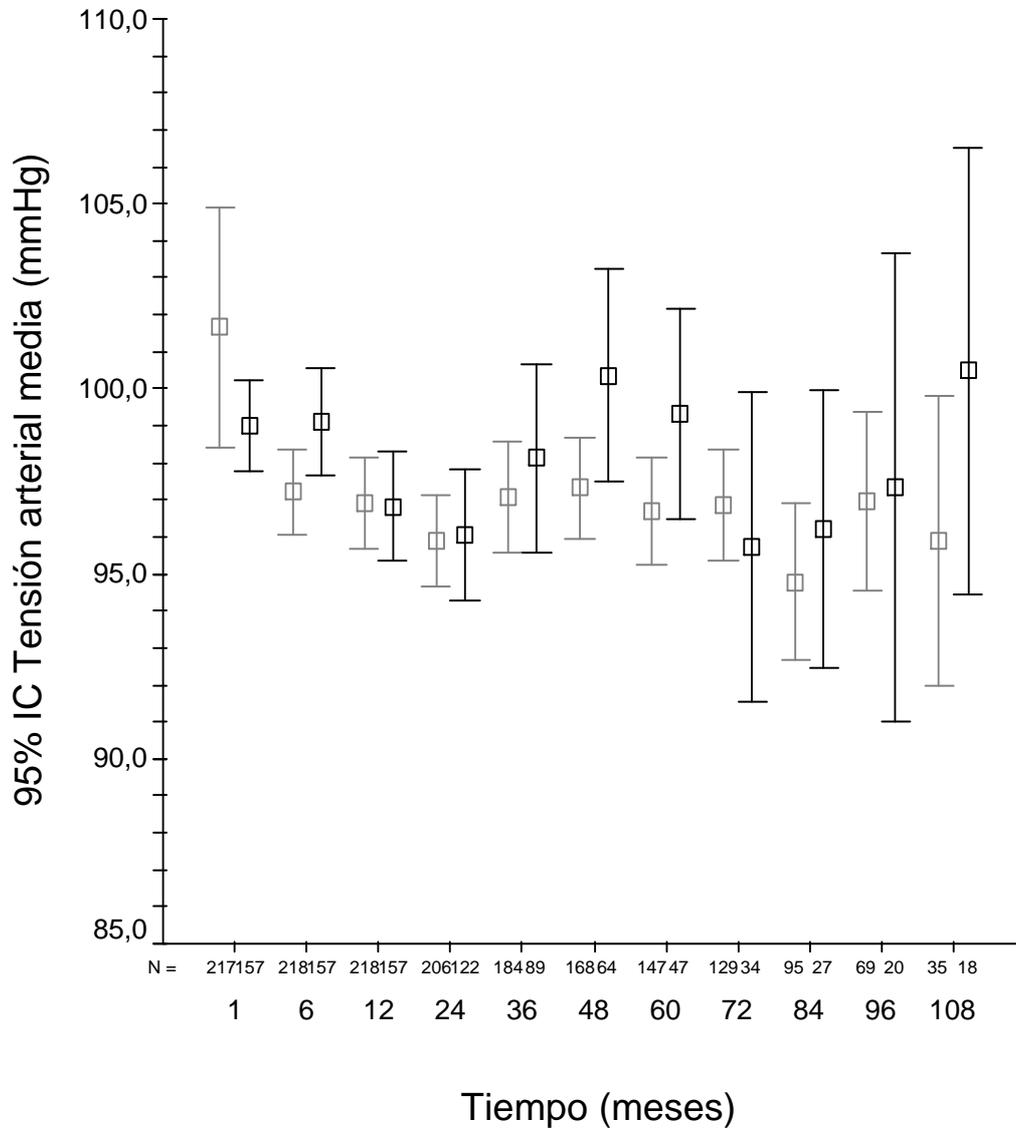


Figura 47. Evolución de los valores promedio de la creatinina sérica en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria al año del trasplante. (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P< 0,05).

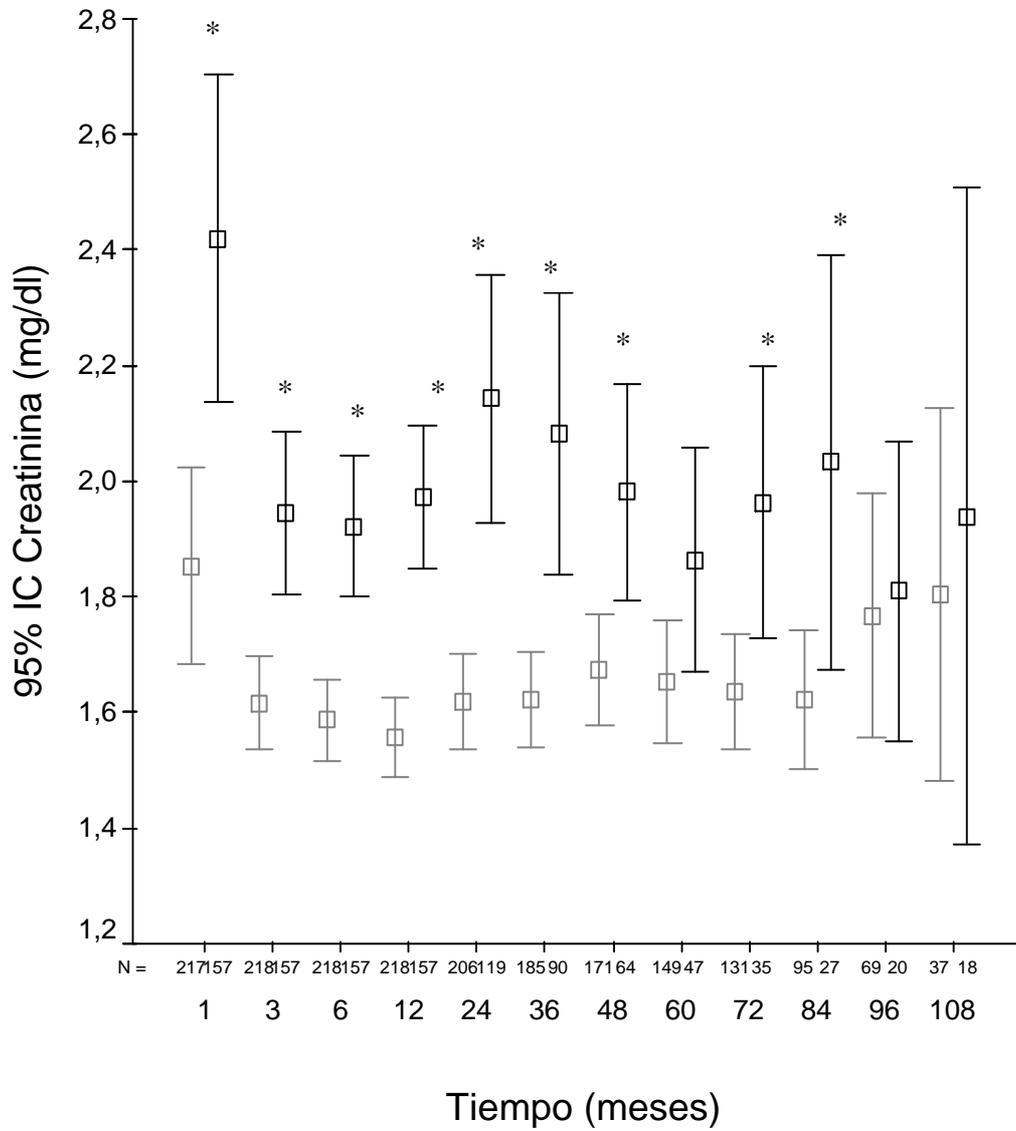


Figura 48. Evolución de los valores promedio de la proteinuria en el tiempo (g/24h) en función de la presencia o no de proteinuria al año del trasplante. (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P< 0,05).

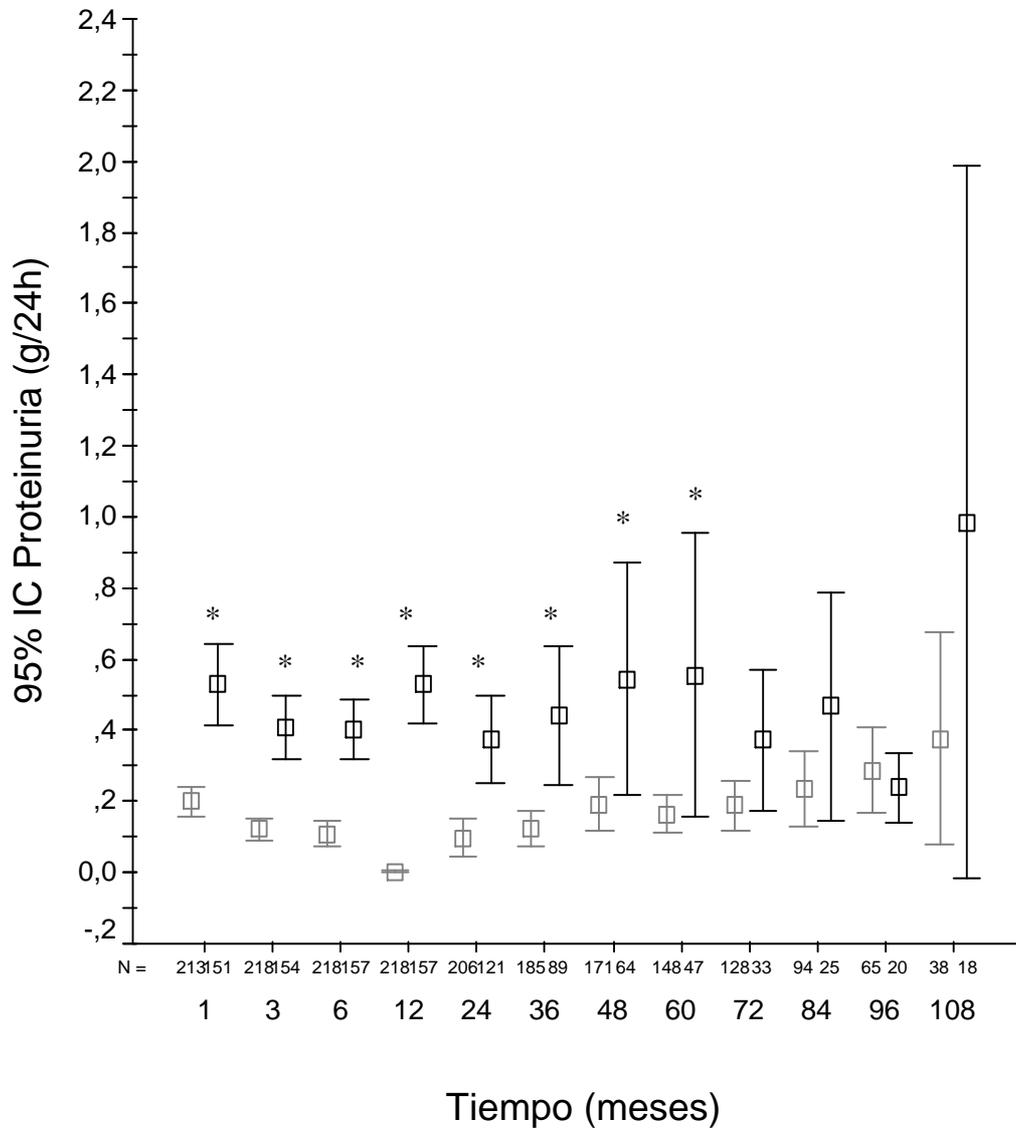


Figura 49. Evolución de los valores promedio de la glucemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria al año postrasplante. (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P< 0,05).

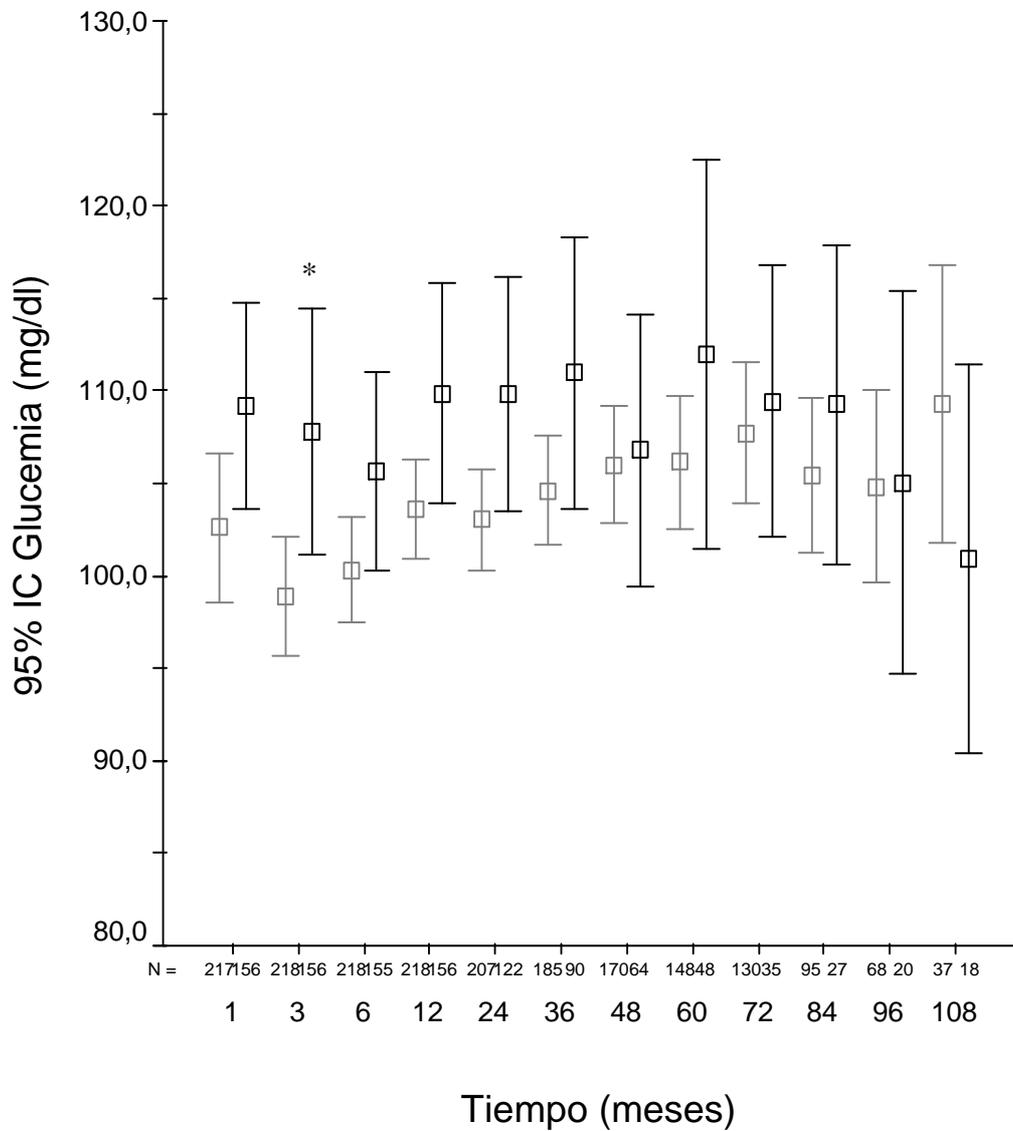


Figura 50. Evolución de los valores promedio del colesterol sérico en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria al año postrasplante. (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P< 0,05).

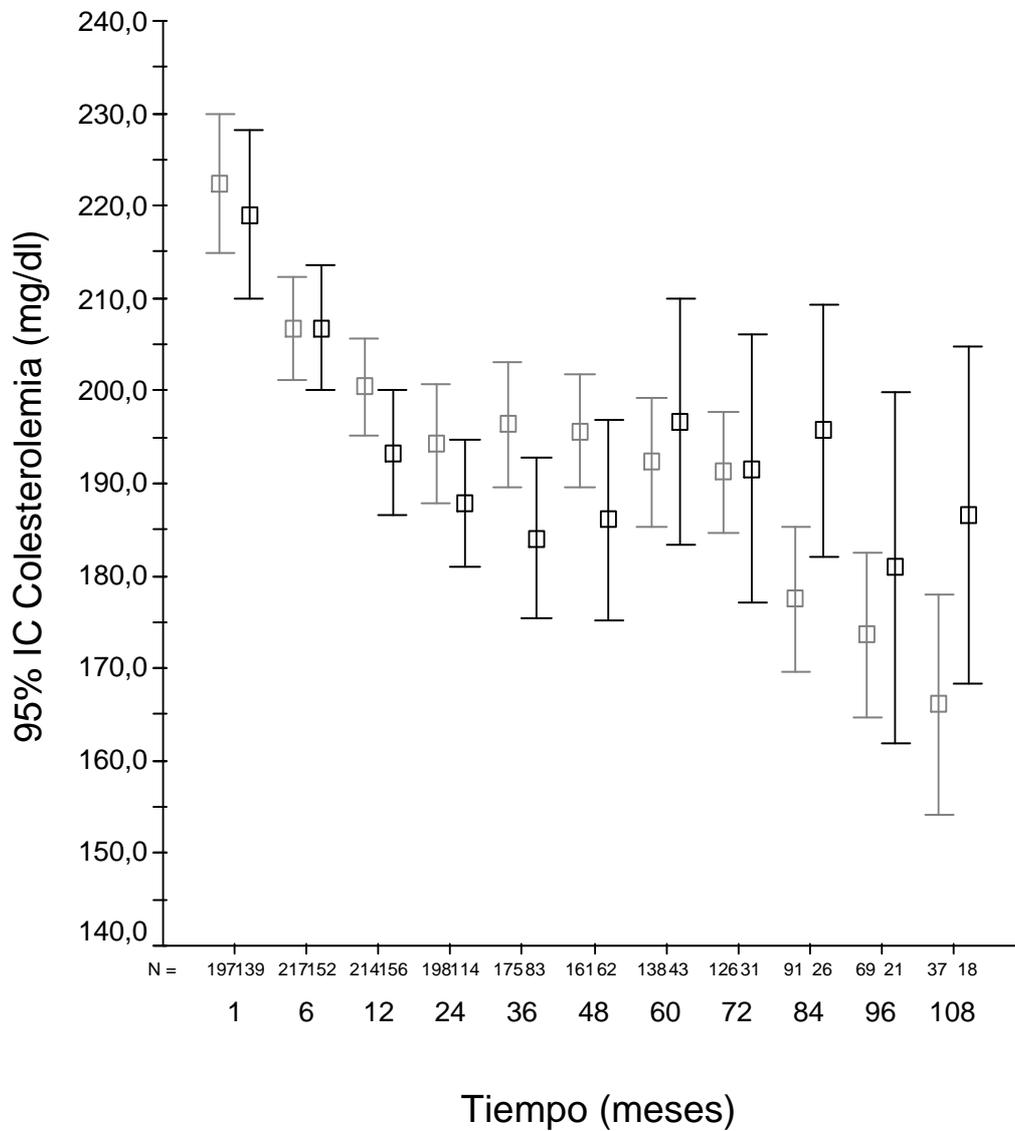


Figura 51. Evolución de los valores promedio de la trigliceridemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria al año postrasplante. (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris, * P< 0,05).

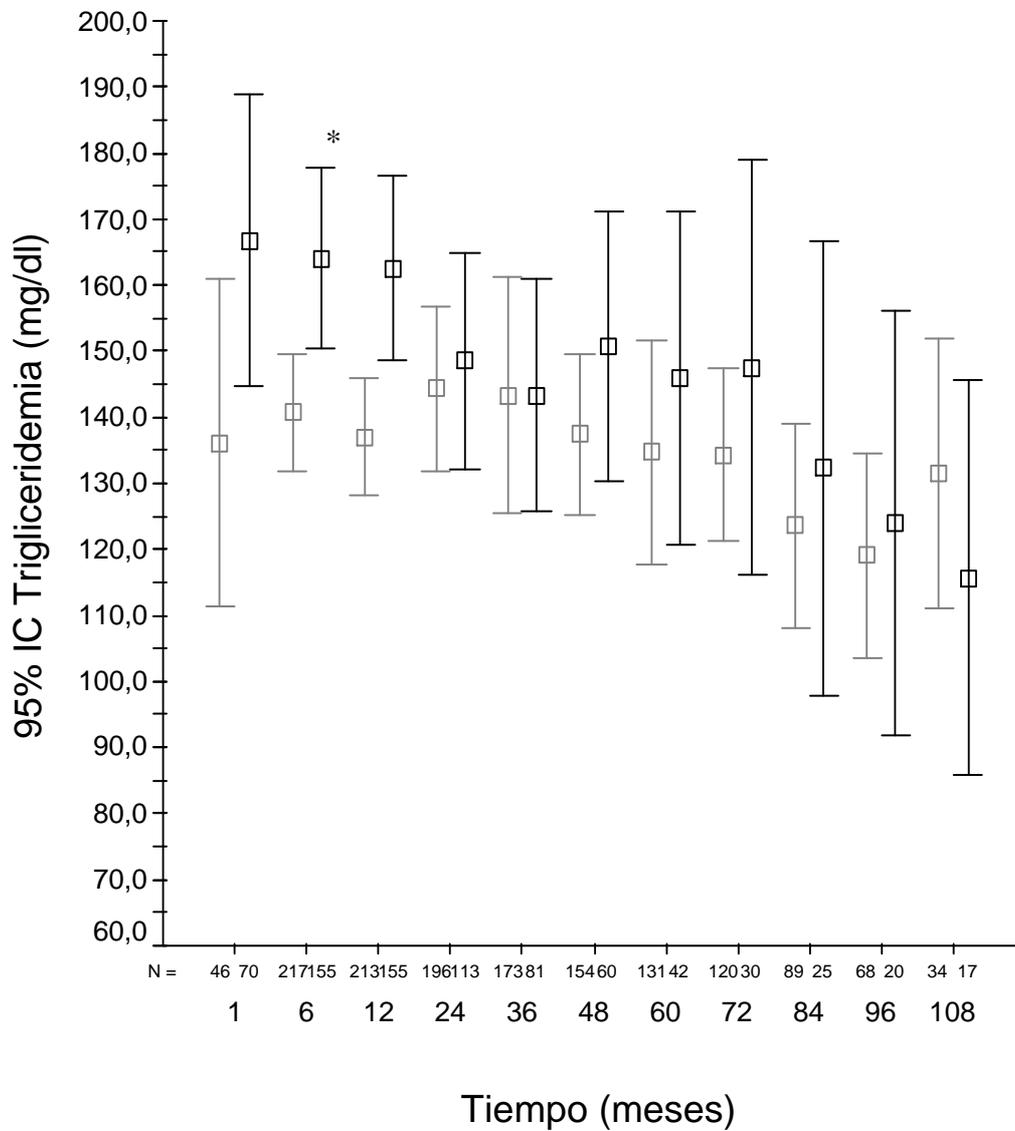


Figura 52. Evolución de los valores promedio del índice de masa corporal (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria al año postrasplante. (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: P<0,05).

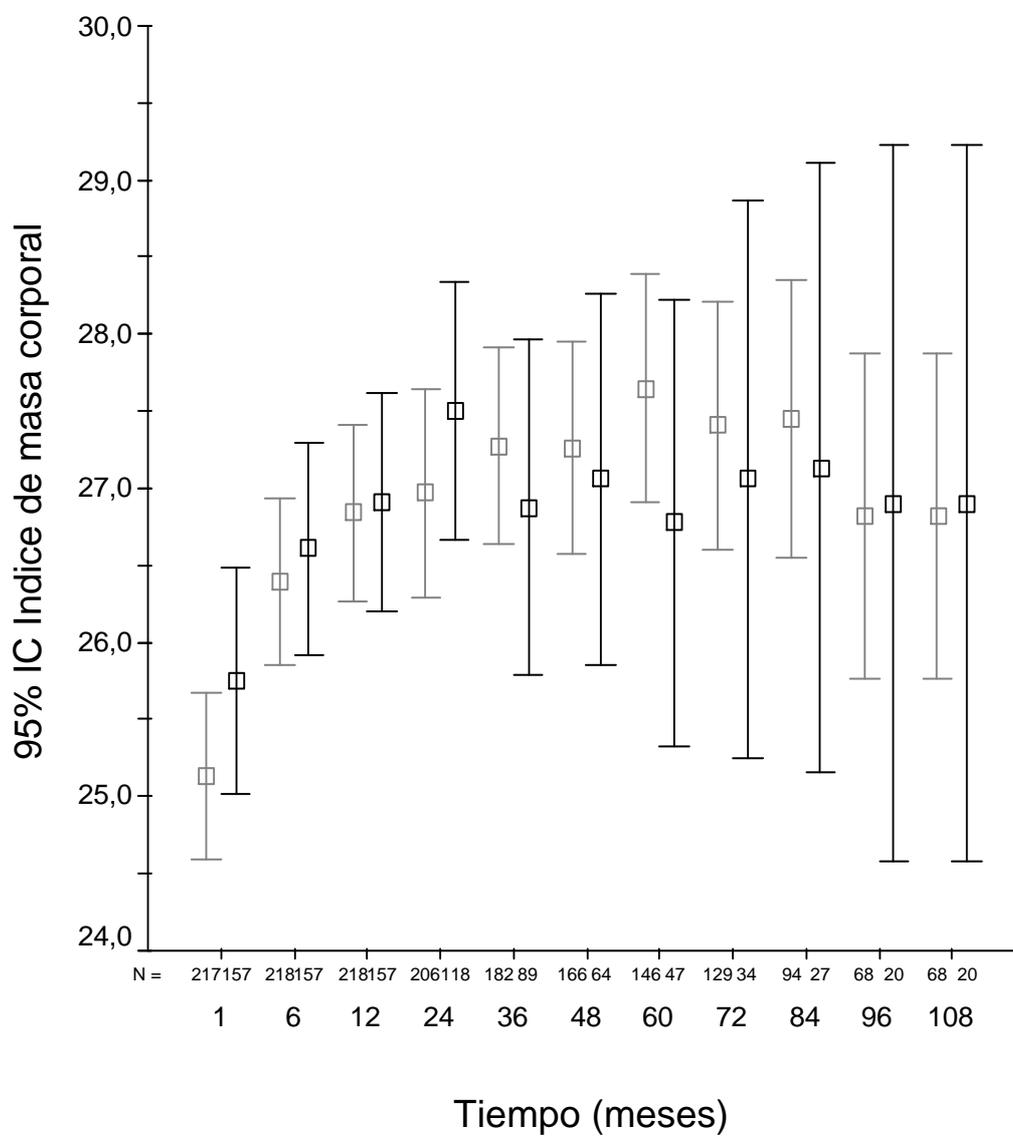
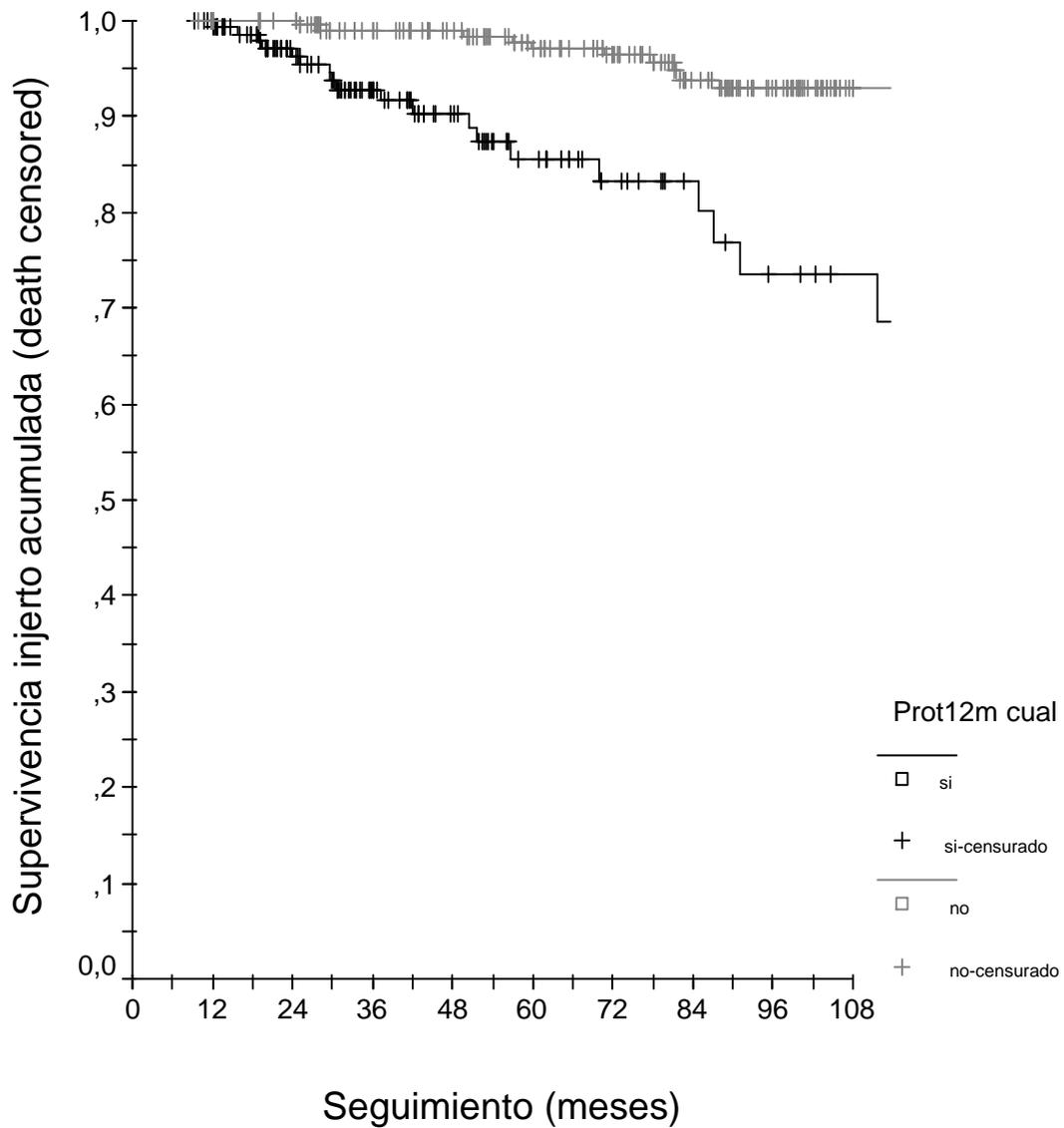
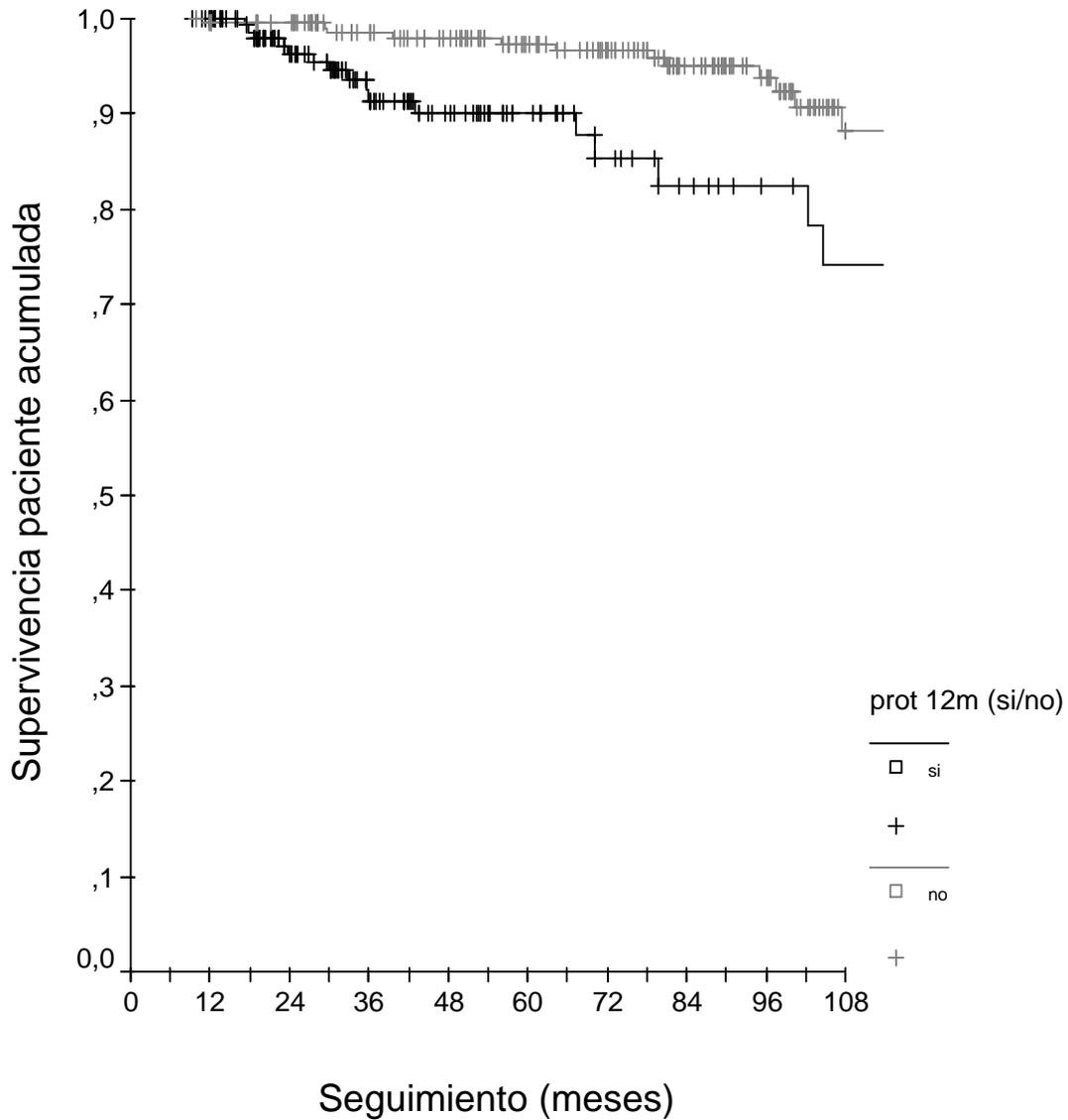


Figura 53. Supervivencia del injerto en función de la presencia o no de proteinuria al año postrasplante (Log rank, P= 0,0000). (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris)



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Prot 12m,% (N)	99,3 (193)	93,5 (117)	84,7 (84)	81,3 (63)	77,0 (47)	70,9 (33)	68,5 (25)	60,4 (21)	55,4 (18)
No prot,% (N)	99,5 (215)	99,5 (210)	98,0 (187)	97,4 (172)	95,0 (150)	93,7 (131)	90,5 (98)	89,2 (72)	84,0 (36)

Figura 54. Supervivencia del paciente en función de presentar o no proteinuria al año postrasplante (Log rank, P= 0,0017). (Presencia de proteinuria al año del trasplante en negro, ausencia de proteinuria en gris)



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Prot 12m,% (N)	100 (153)	96,3 (117)	91,2 (85)	89,9 (63)	89,9 (46)	87,6 (37)	82,2 (27)	82,2 (20)	73,9 (18)
No prot,% (N)	99,5 (215)	99,5 (210)	98,5 (187)	97,9 (172)	97,4 (150)	96,7 (131)	95,0 (98)	93,7 (72)	98,3 (36)

5.3.4.- Evolución de la proteinuria a lo largo del primer año.

Se obtuvieron datos suficientes para poder analizar la evolución de la proteinuria a lo largo del primer año en 256 pacientes, que se distribuyeron del modo siguiente: disminución (121 casos, 47,3%), estabilidad (95 casos, 37,1%) y aumento (40 casos, 15,6%) de la proteinuria (criterios en sección Material y Métodos, apartado 4.3.1).

Inicialmente se valoró si las categorías descritas se asociaban a un mayor riesgo de pérdida de injerto o paciente mediante el análisis de supervivencia de Kaplan Meier (tablas de individuos de riesgo resumidas para 12, 60 y 108 meses). La persistencia o el incremento de la proteinuria se asoció a peor supervivencia del injerto ($P= 0,000$) y del paciente ($P= 0,0124$) (Figuras 55 y 56). Para simplificar la interpretación de los datos, se decidió unificar las categorías de mayor riesgo (estabilidad y aumento de proteinuria) bajo la categoría de “no disminución” de la proteinuria (135 pacientes, 52,7%) y se comparó con la categoría de menor riesgo correspondiente a la “disminución” de la proteinuria (121 pacientes, 47,3%).

5.3.4.1.- Análisis univariante:

La Tabla 28 muestra la ausencia de diferencias en relación a las características pretrasplante de los receptores, excepción hecha del mayor tiempo en diálisis ($54,1 \pm 17,0$ vs $49,9 \pm 15,8$, $P= 0,040$) y mayor número de incompatibilidades HLA ($3,6 \pm 1,1$ vs $3,1 \pm 1,1$, $P= 0,000$) entre los pacientes en los que la proteinuria no disminuyó. Aspectos relativos al tratamiento inmunosupresor aparecen en la Tabla 29, sin observarse diferencias entre ambos grupos. En relación a las características del donante (Tabla 30), sólo hubo diferencias en relación a la edad que fue mayor en los pacientes en que la proteinuria no disminuyó ($54,1 \pm 17,0$ vs $49,9 \pm 15,8$, $P= 0,026$), con un porcentaje mayor de donantes con edades ≥ 55 años (62,2% vs 45,6%, $P= 0,004$). Con respecto a la evolución posterior del trasplante (Tabla 31), se observó una relación entre la no disminución de la proteinuria con el mayor uso de inducción con anti-CD25 (28,9% vs 16,4%, $P= 0,009$) y con la aparición de episodios de RA (28,1% vs 17,5%, $P= 0,037$). La creatinina sérica fue superior en el grupo en que la proteinuria no disminuyó durante el primer año y a lo largo del seguimiento, (Figura 57) alcanzando significación estadística al año, 2 y 3 años del trasplante ($P < 0,05$). Los valores promedio de la proteinuria aparecen en la Figura 58. Este grupo presentó peor control tensional (Figura 59) a lo largo de la evolución (significación estadística al 6 mes, $P= 0,004$). No se observaron diferencias en el análisis en relación al tratamiento no inmunosupresor o al resto de parámetros metabólicos analizados (Figuras 60, 61 y 62).

5.3.4.2.- Análisis multivariante:

El análisis multivariante (Tabla 32) incluyó en el modelo máximo las siguientes variables: meses en diálisis (cuantitativa), edad donante ≥ 55 años (si vs no), número de incompatibilidades HLA (cuantitativa), uso de inducción con anti-CD25 (si vs no), FRI (si vs no), RA (si vs no), creatinina sérica a los 3 meses (cuantitativa), tensión arterial al año $\geq 125/75$ mmHg y uso de IECA y/o ARA II (si vs no). Los factores de riesgo asociados a la no disminución de la proteinuria en el primer año fueron el número de incompatibilidades, por cada incompatibilidad el riesgo asociado (HR) fue de 1,415 (IC 95%: 1,139-1,757, P= 0,002), el RA (HR: 1,915, IC 95%: 1,075-3,409, P= 0,027) y la edad del donante ≥ 55 años (HR: 1,820, IC 95%: 1,123-2,949, P= 0,015).

5.3.4.3. Análisis de supervivencia.

En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, la ausencia de disminución de la proteinuria se asoció a mayor riesgo de pérdida de injerto (P= 0,0013) (Figura 63), siendo la principal causa de fracaso del injerto la nefropatía crónica (12,6% vs 5,3%) y el exitus con injerto funcionante (11,1% vs 5,3%) (P= 0,005) en el grupo de no disminución de la proteinuria.

Se realizó un análisis de Cox para identificar las variables que se asociaban de forma independiente al fracaso del injerto. El modelo máximo incluyó: edad del donante ≥ 55 años (si vs no), FRI (si vs no), RA (si vs no), TA $\geq 125/75$ mmHg al año del trasplante, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no) y no disminución de la proteinuria durante el primer año (si vs no). La función renal al año (HR: 2,707, IC 95%: 1,337-5,485, P= 0,006) y la no disminución de la proteinuria durante el primer año (HR: 4,151, IC 95%: 2,211-7,792, P= 0,000) se asociaron de forma independiente al fracaso del injerto. Tras ajustar por la creatinina sérica al año el efecto de la no disminución de la proteinuria en el primer año de trasplante (HR) sobre el fracaso del injerto fue de 3,747 (IC 95%: 2,029-6,656, P= 0,000).

El análisis de supervivencia mostró así mismo que la no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año se asociaba a una menor supervivencia del paciente (P= 0,0076) (Figura 64). En el análisis de Cox sobre la supervivencia del paciente trasplantado, el modelo máximo incluyó la FRI (si vs no), la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no), la TA $\geq 125/75$ al año del trasplante (si vs no) y la no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año (si vs no). La no disminución de la proteinuria se asoció de forma independiente a la muerte del paciente trasplantado (HR: 2,966, IC 95%: 1,286-

6,841, $P= 0,011$) junto a la FRI (HR: 2,623, IC 95%: 1,158-5,944, $P= 0,021$). Tras ajustar para la FRI, el efecto de la no disminución de la proteinuria sobre la supervivencia del paciente fue de (HR) 2,952 (IC 95%: 1,284-6,785, $P= 0,011$).

Finalmente, se comparó la supervivencia del injerto y de los pacientes en que la proteinuria disminuyó durante el primer año de trasplante con aquellos pacientes que no presentaron proteinuria a lo largo del seguimiento. El análisis de Kaplan Meier mostró curvas con un comportamiento similar sin diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia del injerto (log rank, $P= 0,5035$) (Figura 65) y del paciente (log rank, $P= 0,7874$) (Figura 66).

5.3.4.5.- Resumen:

La ausencia de disminución de la proteinuria durante el primer año se asoció a una peor función del injerto y a una menor supervivencia del injerto y del paciente. Los factores relacionados con la no disminución de la proteinuria en el primer año fueron un mayor tiempo en diálisis, un mayor grado de incompatibilidad HLA, la edad elevada del donante, el uso de anti-CD25 y la ocurrencia de episodios de RA. La no disminución de la proteinuria en el primer año presentó un riesgo incrementado de fracaso del injerto (3,6 veces superior al de los trasplantados en que la proteinuria disminuyó), así como una peor supervivencia del paciente con un riesgo de fallecimiento incrementado en 2,9 veces. La disminución de la proteinuria se asoció a una disminución del riesgo de fracaso del injerto y muerte del paciente, similar al de los pacientes sin proteinuria.

Tabla 28. Características demográficas de los receptores en el momento del trasplante renal, en función de la disminución o no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.

	Disminución 121 (47,3%)	No disminución 135 (52,7%)	P
Edad (años)	50,1±12,1	51,9±13,8	0,211
Edad ≥ 55 años	72 (42,1)	69 (51,1)	0,134
Sexo (Mujer/Varón)	72/99 (42,1/57,9)	57/78 (42,2/57,8)	1,000
Índice de masa corporal (%)	25,2±4,0	25,9±4,8	0,182
Sobrepeso (IMC >25)	91 (53,5)	77 (57,5)	0,561
Hipertensión	156 (91,2)	115 (85,2)	0,107
Hipertrofia ventricular izquierda	77 (46,1)	75 (56,8)	0,081
Tabaquismo	71 (42,3)	57 (43,2)	0,907
Dislipemia	81 (47,4)	60 (44,8)	0,729
Cardiopatía isquémica	17 (9,9)	9 (6,9)	0,411
Accidente cerebrovascular	2 (1,2)	3 (2,2)	0,657
Diabetes mellitus	8 (4,7)	13 (9,6)	0,111
Anticuerpos frente al VHC	13 (1,6)	7 (5,2)	0,488
Valvulopatía	50 (29,8)	38 (28,6)	0,991
Miocardiopatía dilatada	8 (4,7)	4 (3,0)	0,561
Etiología de la insuficiencia renal:			0,660
Glomerulonefritis	44 (25,7)	32 (23,7)	
Intersticial	22 (12,9)	19 (14,1)	
Vascular	18 (10,5)	21 (15,6)	
Poliquistosis	29 (17,0)	20 (14,8)	
Diabetes	4 (2,3)	7 (5,2)	
Sistémica	8 (4,7)	4 (3,0)	
Hipoplasia/agenesia renal	1 (0,6)	0	
No filiadas	45 (26,3)	32 (23,7)	
Tipo de tratamiento sustitutivo renal:			0,481
Hemodiálisis	147 (86,5)	121 (89,6)	
Diálisis peritoneal	23 (13,5)	14 (10,4)	
Tiempo en diálisis (meses)	49,9±15,8	54,1±17,0	0,040
Transfundido	78 (46,2)	52 (38,5)	0,200
Nº de transfusiones*	6,6±6,1	5,1±3,9	0,249
Retrasplante	15 (8,8)	4 (3,0)	0,054
Sensibilización frente al panel	14 (8,2)	3 (2,2)	0,041
Tasa máxima de sensibilización**	76,9±34,0	44,0±31,2	0,153
Nº de compatibilidades HLA	2,4±1,0	2,0±1,0	0,004
Nº de incompatibilidades HLA	3,1±1,1	3,6±1,1	0,000

* los que han recibido alguna transfusión.

** en aquellos pacientes con sensibilización frente al panel > 0%.

Tabla 29: Tratamiento inmunosupresor inicial, en función de la disminución o no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.

	Disminución 121 (47,3%)	No disminución 135 (52,7%)	P
Principal:			
Ciclosporina microemulsionada	86 (50,3)	58 (43,0)	0,205
Tacrolimus	85 (49,7)	77 (57,0)	0,207
Anti-CD25	28 (16,4)	39 (28,9)	0,009
Timoglobulina	46 (26,9)	36 (26,7)	0,112
ATGAM	12 (18,8)	3 (6,7)	0,071
OKT3	3(1,8)	2 (1,5)	1,000

Tabla 30: Características demográficas de los donantes y tiempo de isquemia, en función de la disminución o no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.

	Disminución 121 (47,3%)	No disminución 135 (52,7%)	P
Edad (años)	49,9±15,8	54,1±17,0	0,026
Edad ≥ 55 años	78 (45,6)	84 (62,2)	0,004
Sexo (Mujer/Varón)	75/96 (43,9/56,1)	60/75 (44,4/55,6)	1,000
Muerte x AVC	110 (64,3)	95 (70,9)	0,269
Hipertensión arterial	58 (33,9)	47 (35,6)	0,808
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9±0,4	0,9±0,3	0,471
Proteinuria (mg/dl)*	2,9±11,4	2,9±10,8	0,996
Tiempo isquemia fría (h)	19,1±4,0	19,2±4,6	0,844
Tiempo de sutura vascular (min)	48,5±16,8	47,5±15,5	0,745

* calculado sólo con aquellos donantes que presentaron proteinuria.

Tabla 31. Características en relación a la evolución posterior del trasplante, en función de la disminución o no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.

	Disminución 121 (47,3%)	No disminución 135 (52,7%)	P
Función retrasada del injerto	66 (38,6)	58 (44)	0,482
Tiempo de recuperación función renal (días)*	20,5±17,9	18,3±8,5	0,398
Rechazo agudo	30 (17,5)	38 (28,1)	0,037
Grado histológico del rechazo agudo:			0,480
I	14 (46,7)	12 (32,4)	
II	8 (26,7)	15 (40,5)	
III	2 (6,7)	3 (8,1)	
Border-line	1 (3,3)	4 (10,8)	
No biopsia	4 (13,3)	3 (8,1)	
R. humoral	1 (3,3)	0	
Biopsia renal precoz (< 6m)	54 (38,6)	49 (36,3)	0,396
Resultado Bx renal precoz			0,306
NTA	19 (35,2)	13 (26,5)	
RA	23 (42,6)	30 (61,2)	
Nefrotoxicidad	4 (7,4)	5 (10,2)	
NCI	4 (7,4)	1 (2,0)	
Otras	3 (5,7)	0	
Biopsia renal tardía (≥ 6m)	25 (14,6)	17 (12,6)	0,621
Resultado Bx renal tardía			0,442
NCI	9 (37,5)	11 (64,7)	
RA	7 (29,2)	5 (29,4)	
Nefrotoxicidad	3 (12,5)	0	
Nefropatía BK	1 (4,2)	1 (5,9)	
Otras	4 (16,8)	0	
Creatinina sérica ≥1,5mg/dl a los 12meses	97 (61,4)	84 (67,2)	0,712
Diabetes mellitus postrasplante	13 (7,6)	8 (5,9)	0,652
Tensión arterial al año >125/75	116 (73,4)	104 (83,2)	0,061
Reingresos	117 (68,8)	83 (61,5)	0,185
Reingresos por patología infecciosa	74 (43,5)	56 (41,5)	0,728
Cambio de protocolo inmunosupresor: No:	124 (72,5)	99 (73,3)	0,874
A Tacrolimus	28 (16,4)	19 (14,1)	
A Inhibidor m-Tor	17 (9,9)	14 (10,4)	
A Ciclosporina mic.	2 (1,2)	3 (2,2)	
Tratamiento crónico:			
Antihipertensivos	157 (96,3)	113 (96,6)	1,000
Betabloqueantes	93 (56,4)	71 (59,7)	0,627
Diuréticos	64 (38,8)	44 (37,0)	0,756
Estatinas	109 (66,9)	78 (65,5)	0,899
Fibratos	5 (3,1)	4 (3,4)	1,000
Antiagregantes	68 (41,7)	53 (45,3)	0,625
Nº de antihipertensivos	2,1±0,9	2,2±1,0	0,355
IECA y/o ARAII			0,778
IECA o ARAII	80 (47,6)	62 (47,0)	
IECA + ARAII	22 (13,1)	21 (15,9)	

*aquellos que presentaron necrosis tubular aguda

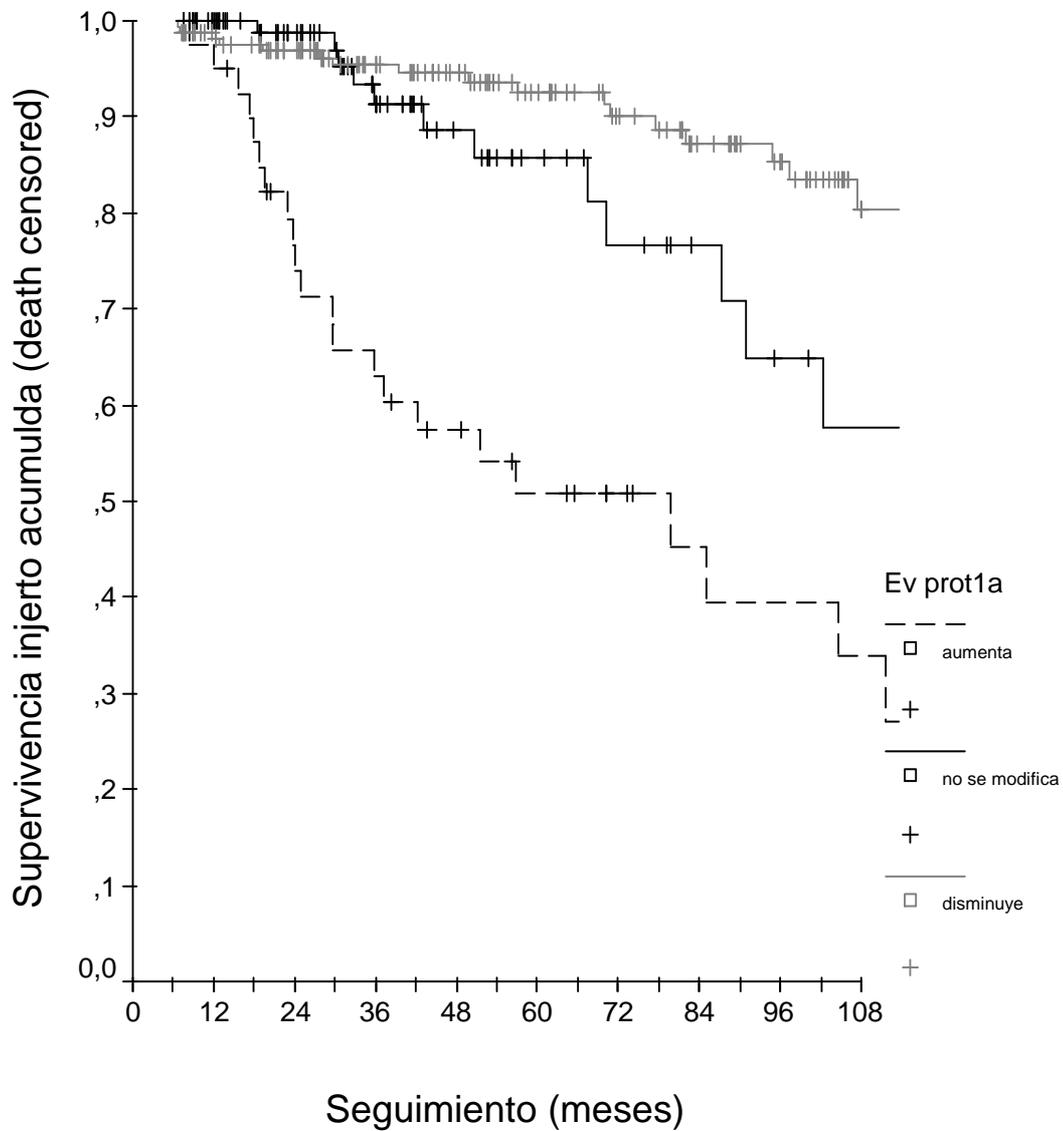
Tabla 32. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.

	Significación	Exp(B)	I.C. 95,0%
Edad donante ≥ 55 años	0,015	1,820	1,123-2,949
Nº incompatibilidades HLA	0,002	1,415	1,139-1,757
Rechazo agudo	0,027	1,915	1,075- 3,409
Inducción con Anti- CD25	0,225	1,535	0,768- 3,066
Función retrasada injerto	0,641	0,874	0,496- 1,540
Creatinina a los 3m (mg/dl)	0,095	1,660	0,916- 3,009
Tensión arterial $>125/75$ 12m	0,091	1,713	0,917- 3,199
Uso de IECAs y/o ARAII	0,631	1,713	0,917-3,199
Tiempo en diálisis (meses)	0,239	0,996	0,989- 1,003

Variables incluídas:

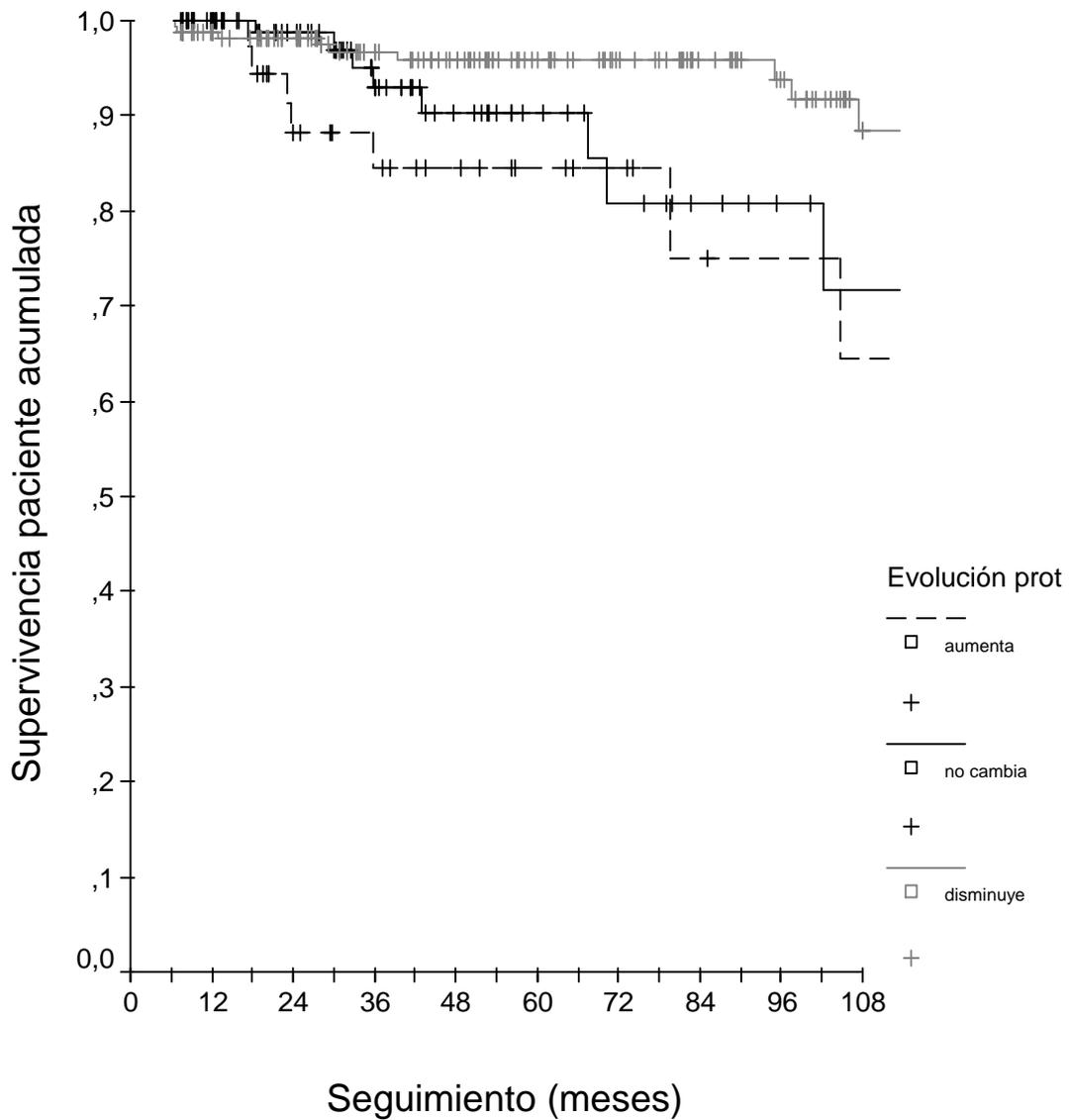
Edad donante ≥ 55 años (si vs no), número de incompatibilidades (contínua), rechazo agudo (si vs no), tratamiento con anti-CD25 (si vs no), función retrasada del injerto (si vs no), creatinina sérica a los 3 meses (si vs no), tensión arterial al año $\geq 125/75$ (si vs no), uso de IECAs y/o ARAII (si vs no) y tiempo en diálisis (contínua, meses).

Figura 55. Supervivencia del injerto en función de la evolución de la proteinuria a lo largo del primer año, según tres categorías: aumento en línea discontinúa, estabilidad en negro o disminución de la proteinuria en gris. (Log rank, P=0,0000).



Meses	12 (n,%)	60 (n,%)	108 (n,%)
Disminuye	158 (98,8)	82 (92,5)	27 (80,4)
No se modifica	83 (100)	22 (85,7)	8 (57,6)
Aumenta	39 (97,5)	15 (50,8)	6 (33,8)

Figura 56. Supervivencia del paciente en función de la evolución de la proteinuria a lo largo del primer año, según tres categorías: aumento en línea discontinua, estabilidad en negro o disminución de la proteinuria en gris. (Log rank, P=0,0124).



Meses	12 (n,%)	60 (n,%)	108 (n,%)
Disminuye	158 (98,8)	83 (95,8)	26 (88,4)
No se modifica	84 (100)	22 (90,2)	8 (71,7)
Aumenta	39 (100)	15 (84,5)	6 (64,3)

Figura 57. Evolución de los valores promedio de la creatinina sérica en el tiempo (mg/dl) en función de la evolución de la proteinuria durante el primer año postrasplante. (Aumento o estabilidad de la proteinuria en negro, disminución de la proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

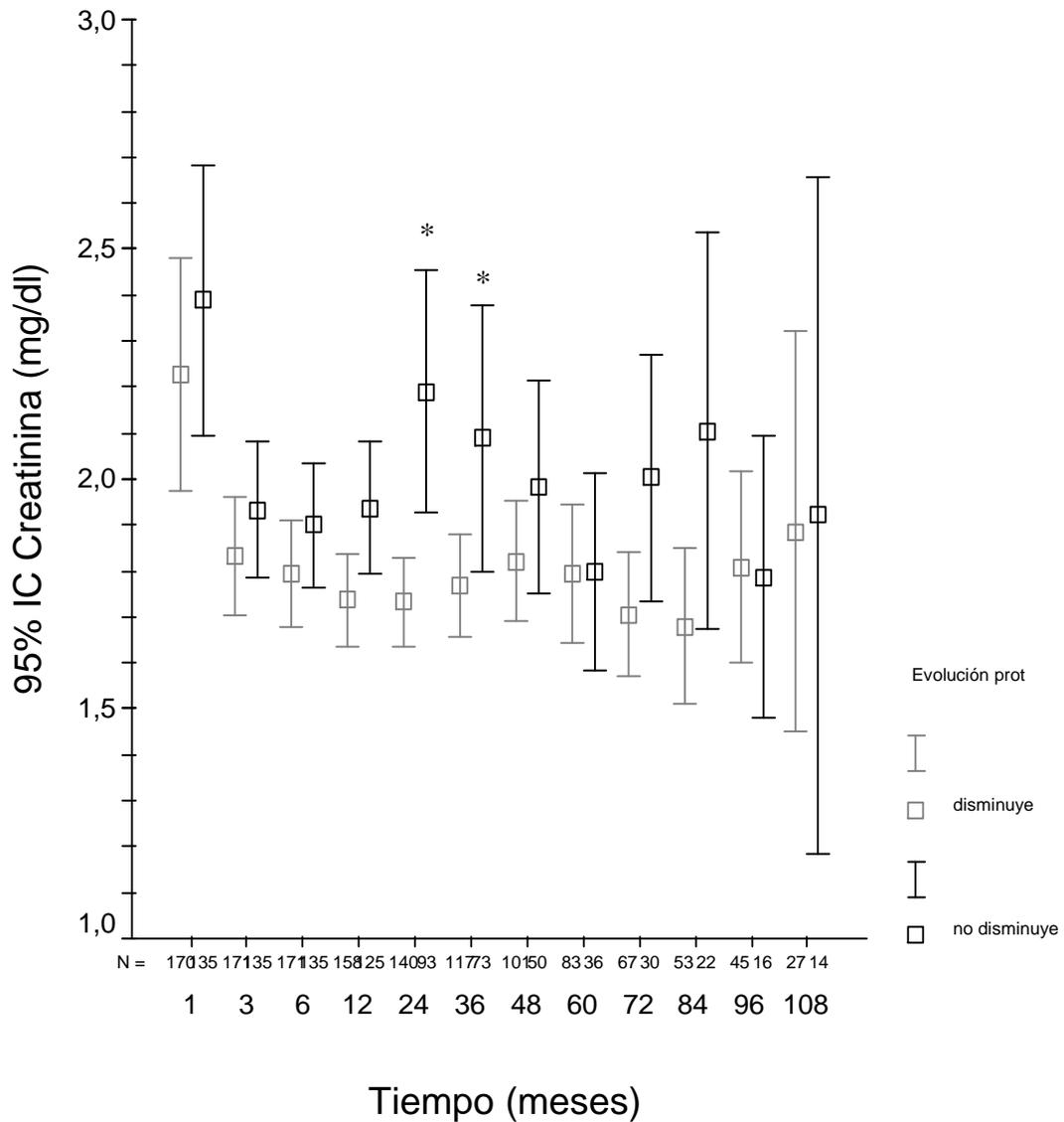


Figura 58. Evolución de los valores promedio de la proteinuria en el tiempo (g/24h) en función de la evolución de la proteinuria durante el primer año postrasplante. (Aumento o estabilidad de la proteinuria en negro, disminución de la proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

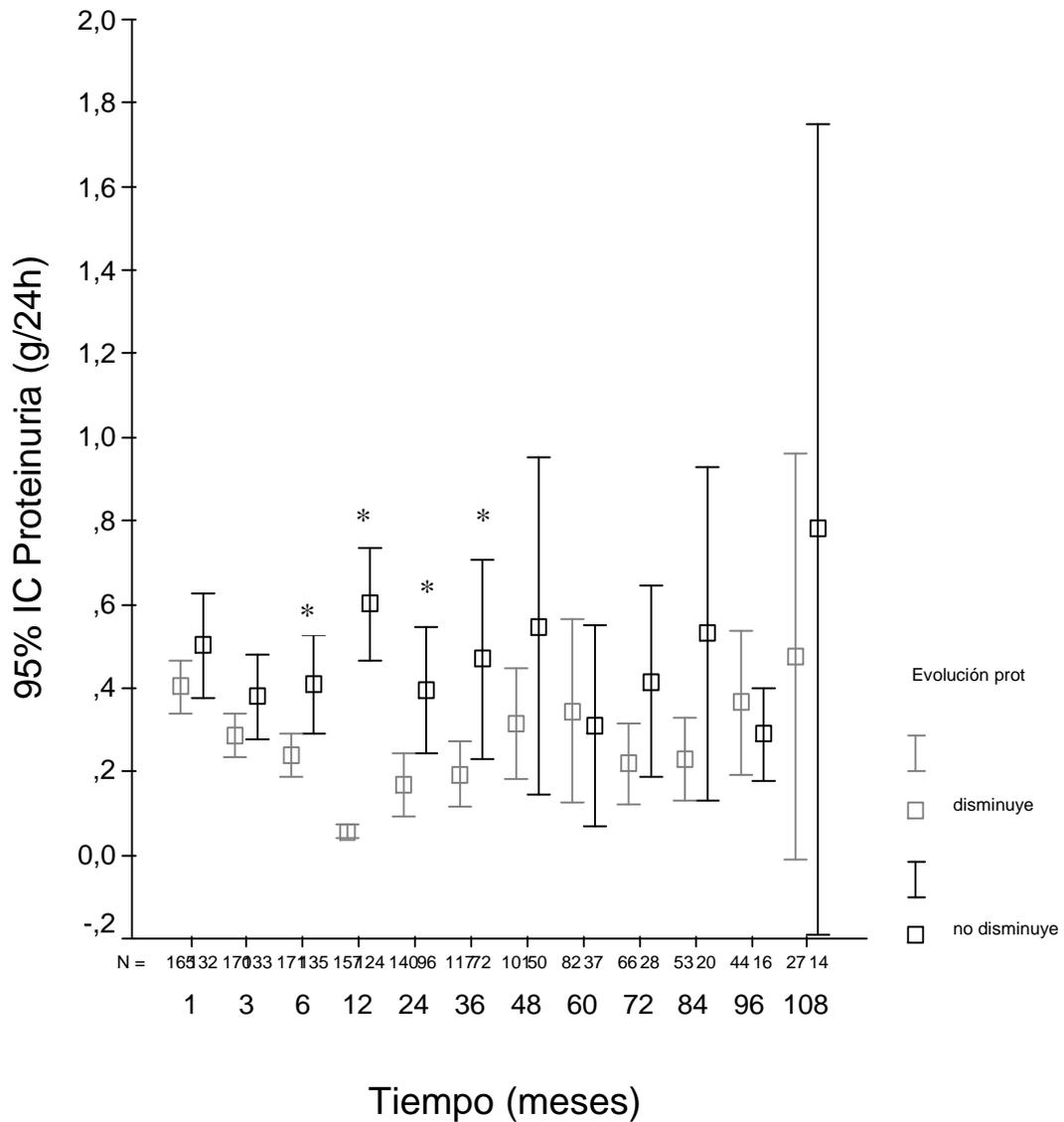


Figura 59. Evolución de los valores promedio de la tensión arterial media (mmHg) en función de la evolución de la proteinuria durante el primer año postrasplante. (Aumento o estabilidad de la proteinuria en negro, disminución de la proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

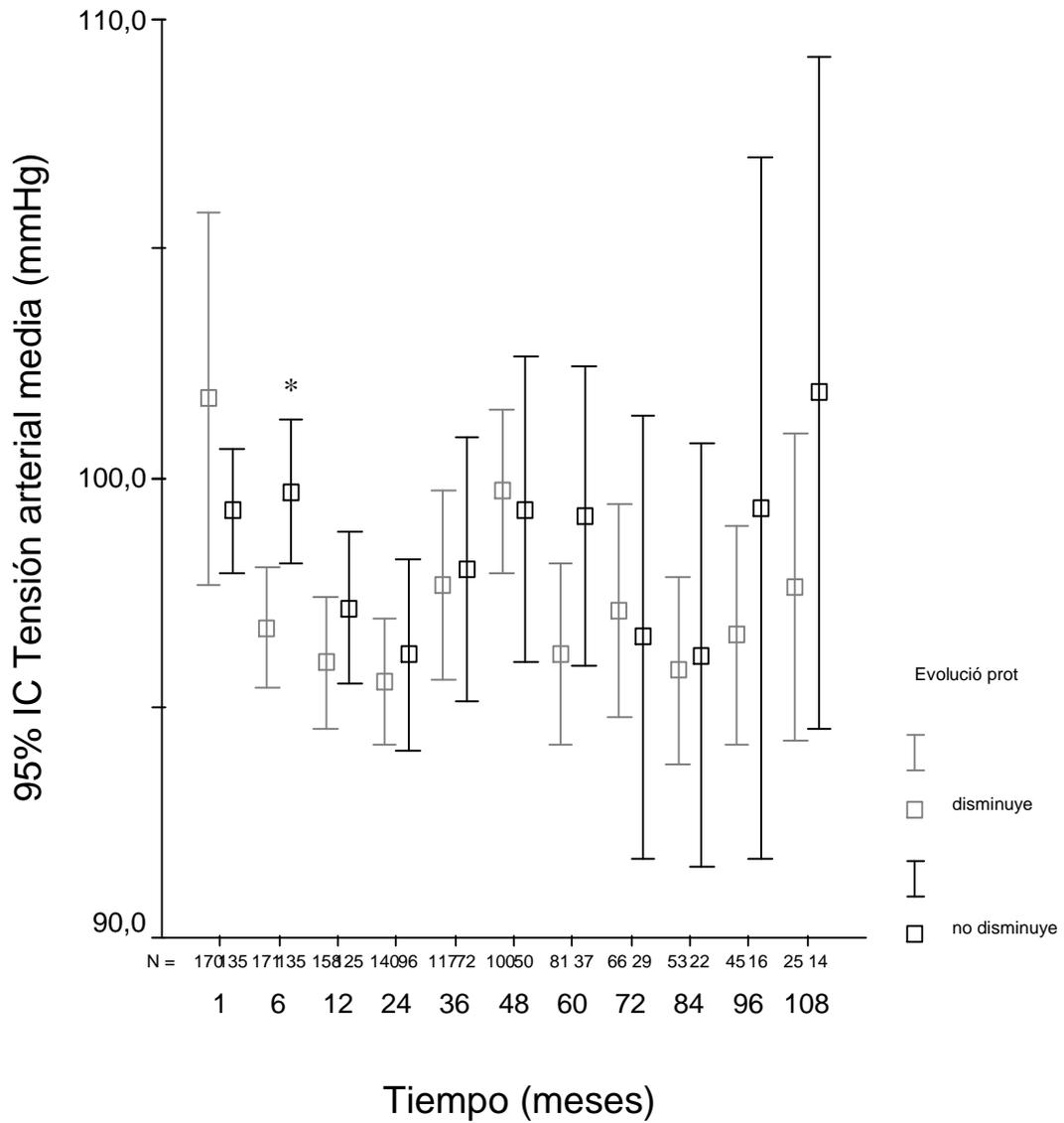


Figura 60. Evolución de los valores promedio del colesterol sérico (mg/dl) en función de la evolución de la proteinuria durante el primer año postrasplante. (Aumento o estabilidad de la proteinuria en negro, disminución de la proteinuria en gris, *: P < 0,05).

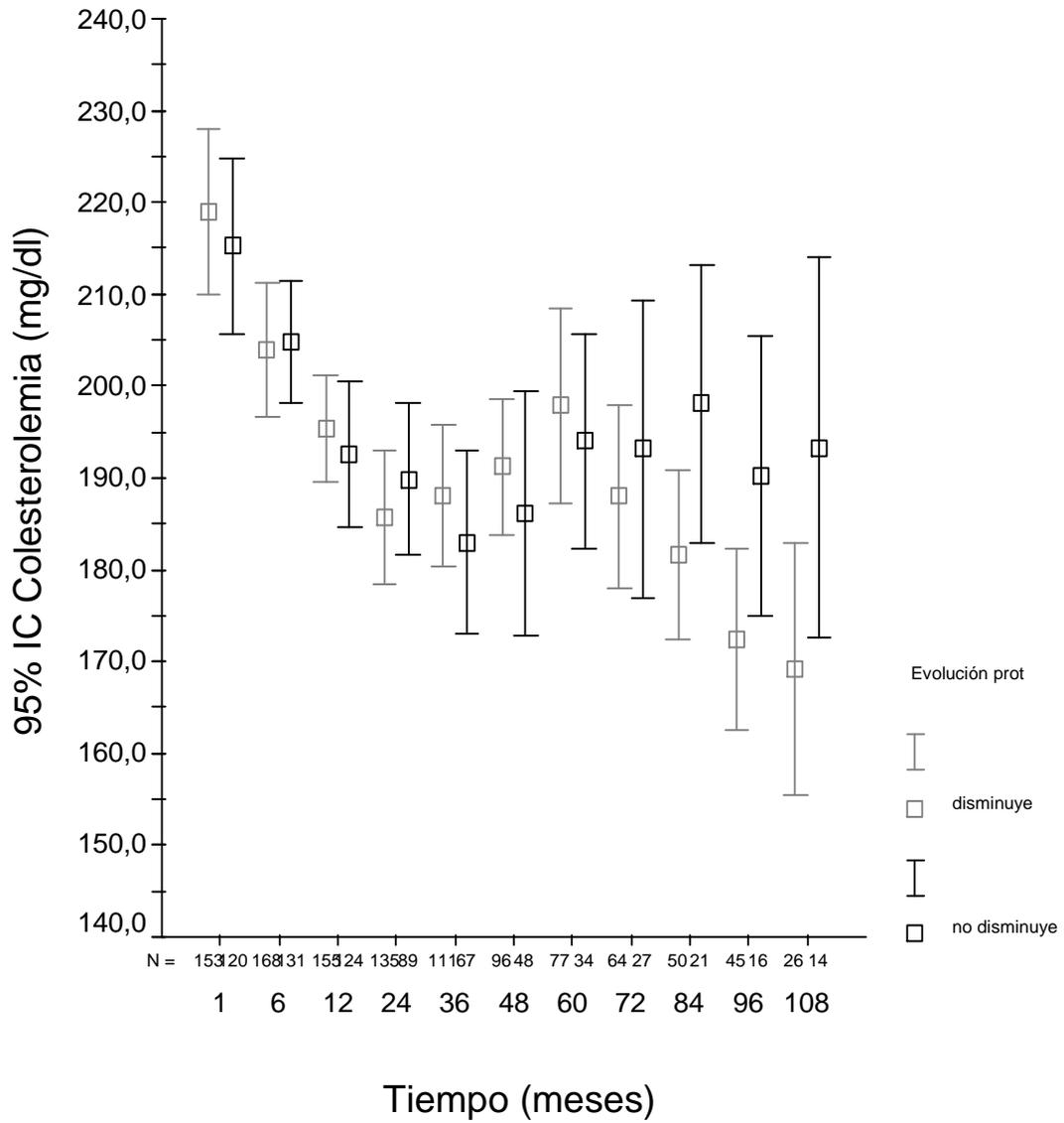


Figura 61. Evolución de los valores promedio de los triglicéridos séricos (mg/dl) en función de la evolución de la proteinuria durante el primer año postrasplante. (Aumento o estabilidad de la proteinuria en negro, disminución de la proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

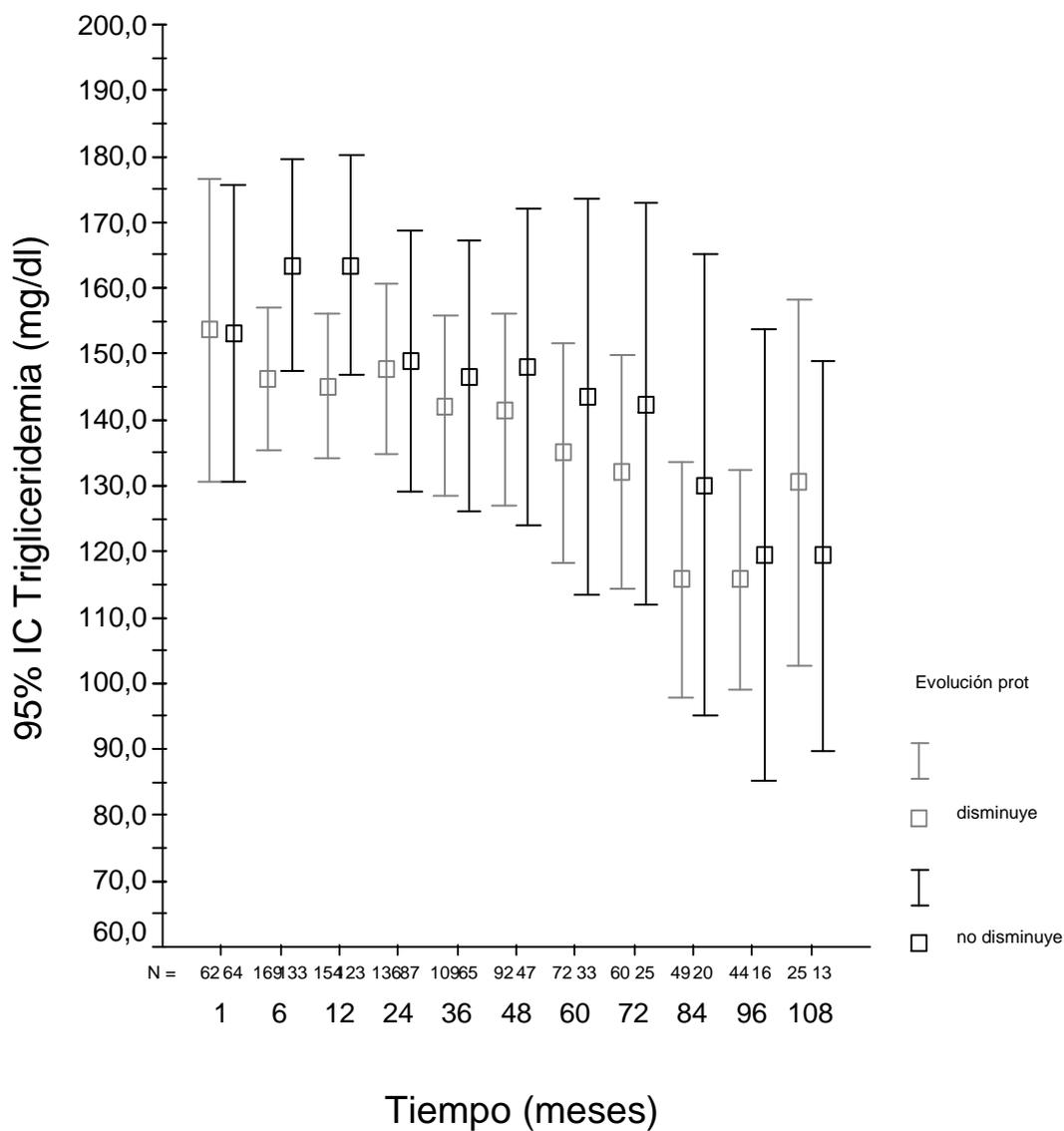


Figura 62. Evolución de los valores promedio del índice de masa corporal en función de la evolución de la proteinuria durante el primer año postrasplante. (Aumento o estabilidad de la proteinuria en negro, disminución de la proteinuria en gris, *: P < 0,05).

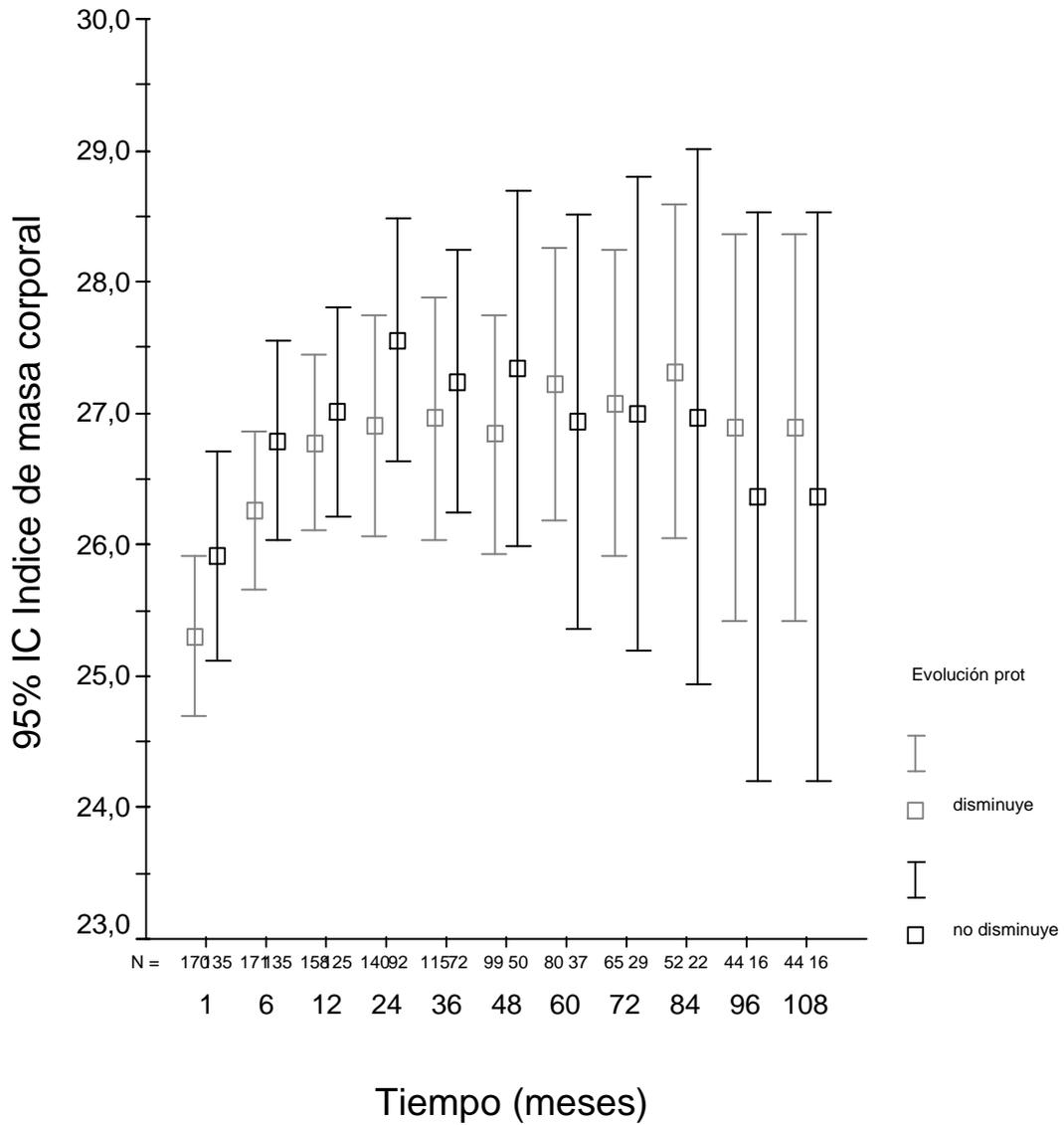
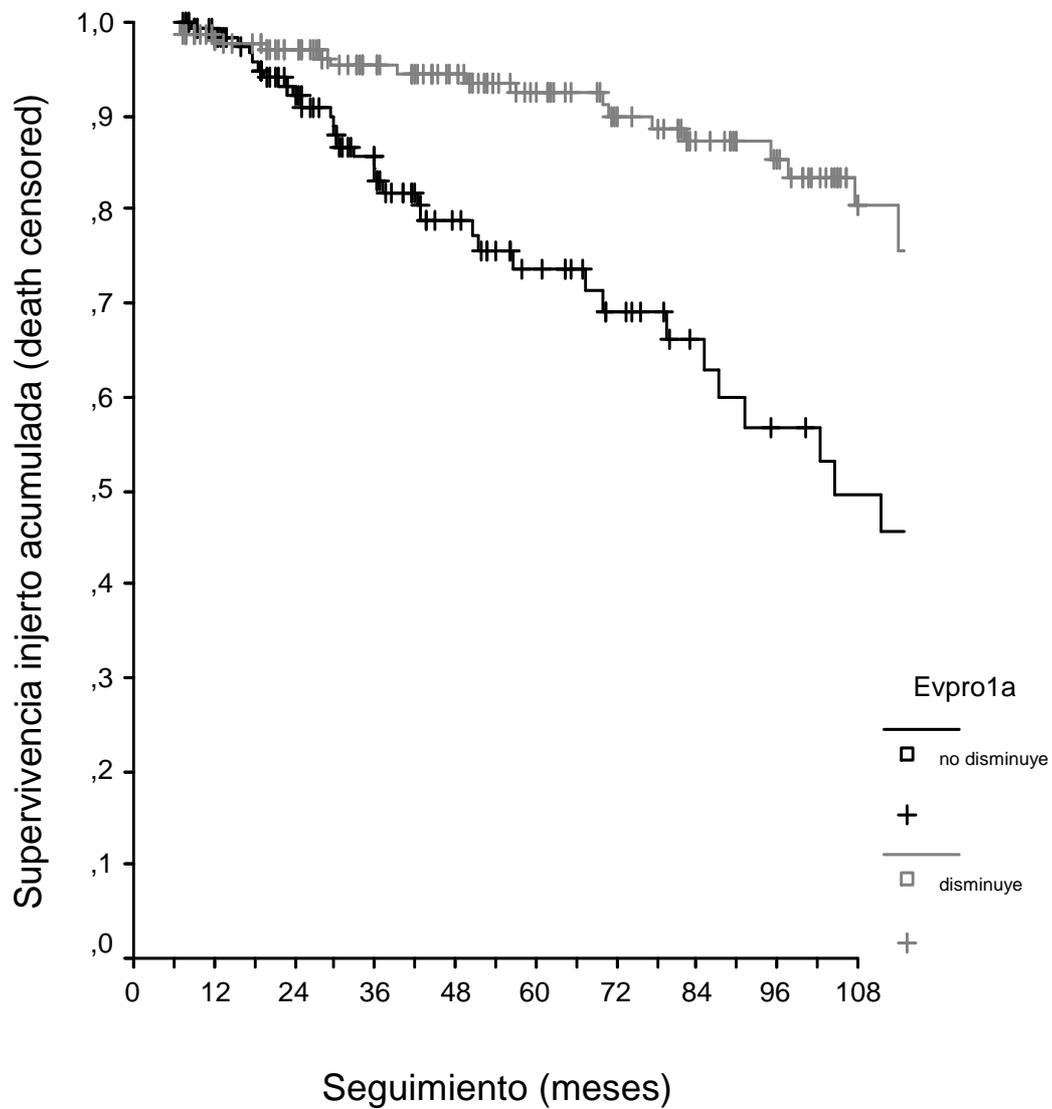
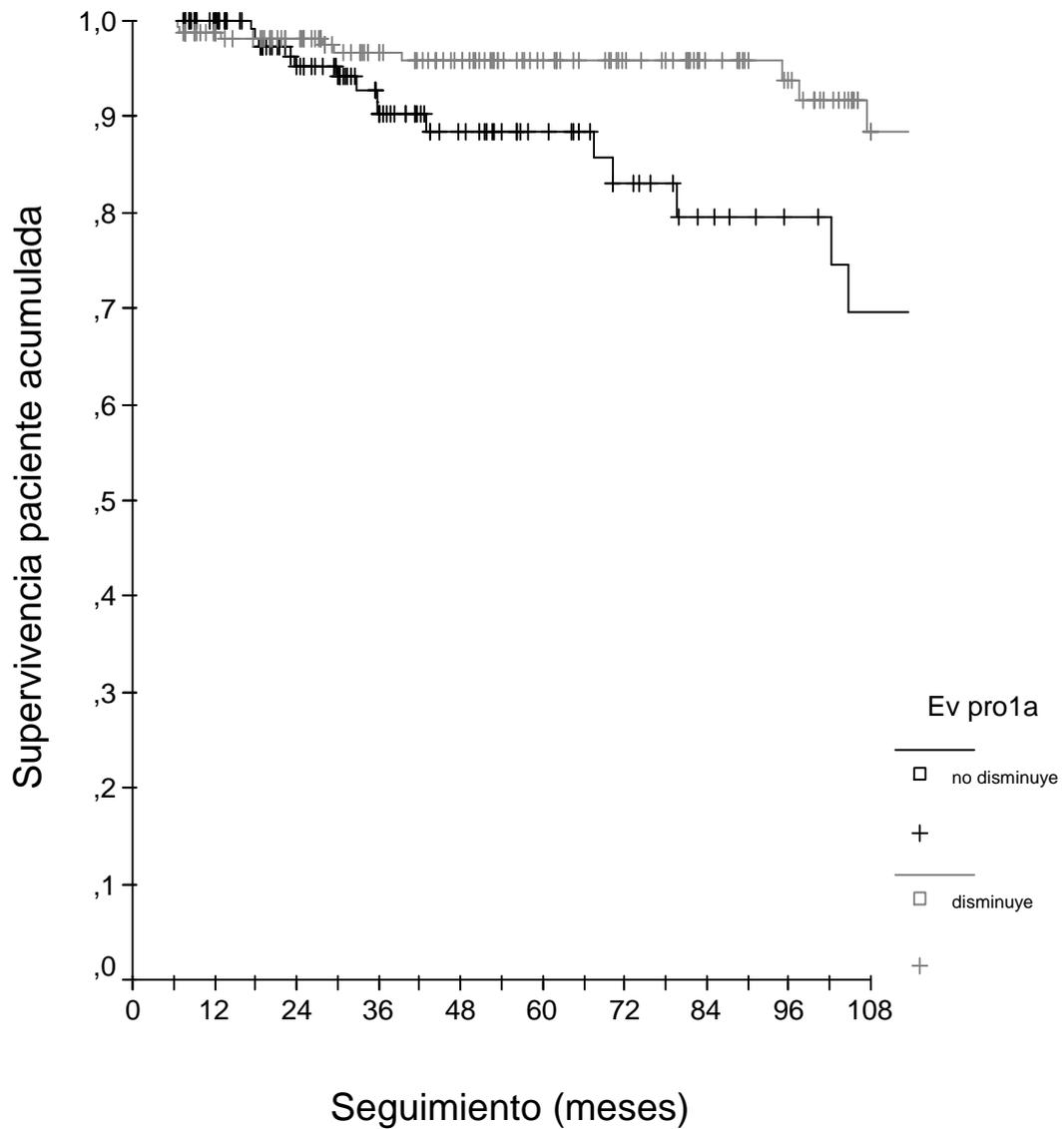


Figura 63. Supervivencia del injerto en función de la evolución de la proteinuria a lo largo del primer año, en función de dos categorías: aumento o estabilidad en negro o disminución de la proteinuria en gris. (Log rank, P= 0,0013).



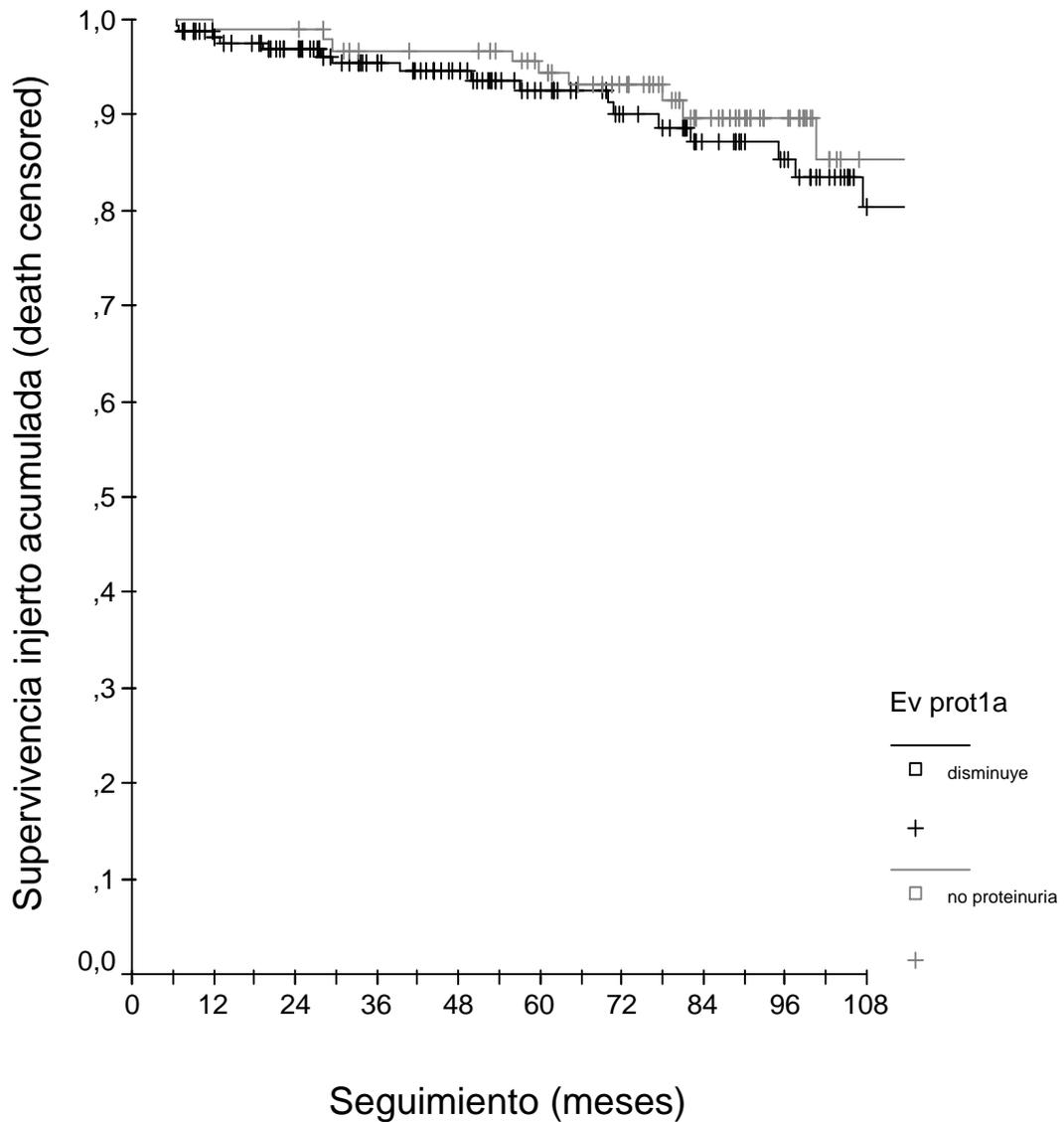
Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
No dism% (N)	98,4 (121)	95,7 (93)	90,3 (68)	87,2 (49)	81,5 (37)	81,5 (28)	81,5 (20)	69,8 (17)	69,8 (14)
Disminu,% (N)	100 (158)	98,7(141)	98,0 (117)	98,0 (99)	95,8 (83)	93,5 (68)	88,9 (55)	88,9 (45)	88,9 (26)

Figura 64. Supervivencia del paciente en función de la evolución de la proteinuria a lo largo del primer año, en función de dos categorías: aumento o estabilidad en negro o disminución de la proteinuria en gris. (Log rank, P= 0,0076).



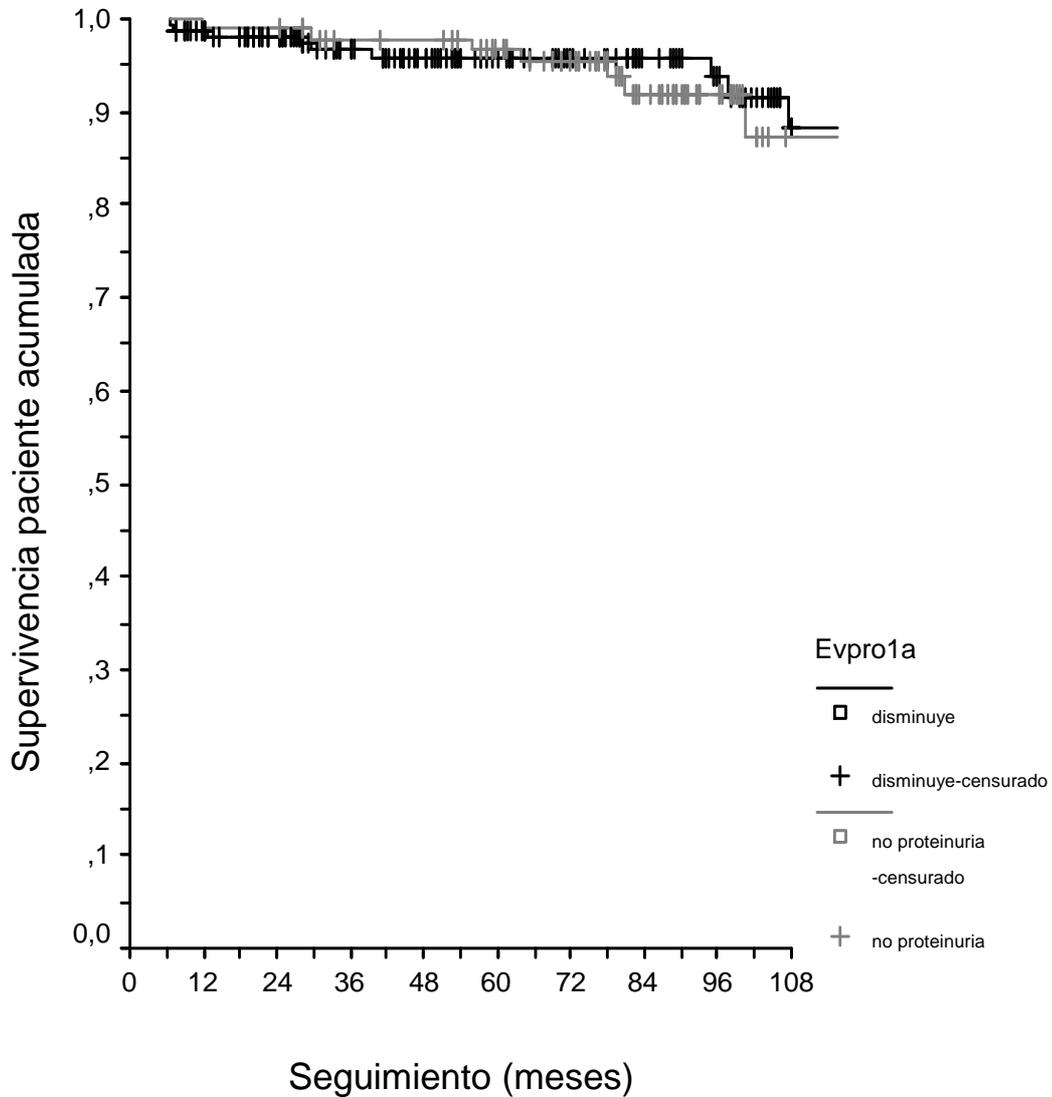
Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
No dismin,% (N)	100 (121)	95,3 (93)	90,2 (68)	88,5 (49)	88,5 (36)	82,9 (28)	79,5 (21)	79,5 (16)	69,6 (14)
Disminuc,% (N)	98,8 (158)	98,2 (143)	96,7 (117)	95,8 (101)	95,8 (82)	95,8 (69)	95,8 (55)	93,8 (46)	88,4 (26)

Figura 65. Supervivencia del injerto en función de la disminución de la proteinuria a lo largo del primer año de evolución o la ausencia de proteinuria (Disminución de la proteinuria en negro, ausencia en gris). (Log rank, P=0,5035).



Meses	12 (n,%)	24 (n,%)	36 (n,%)	48 (n,%)	60 (n,%)	72 (n,%)	84 (n,%)	96 (n,%)	108 (n,%)
Disminución	158(98,2)	141(96,9)	117(95,4)	103(94,5)	83 (92,5)	69 (90,0)	55 (87,1)	47 (85,3)	26 (80,4)
No proteinuria	93 (98,4)	93(98,9)	86(96,7)	85 (96,7)	77 (94,2)	66 (93,1)	48 (89,7)	30 (89,7)	14 (85,3)

Figura 66. Supervivencia del paciente en función de la disminución de la proteinuria a lo largo del primer año de evolución o la ausencia de proteinuria. (Disminución de la proteinuria en negro, ausencia en gris). (Log rank, P=0,7874).



Meses	12 (n,%)	24 (n,%)	36 (n,%)	48 (n,%)	60 (n,%)	72 (n,%)	84 (n,%)	96 (n,%)	108 (n,%)
Disminución	158(98,8)	141(98,2)	116(96,7)	100 (9,8)	83 (95,8)	39 (95,8)	55 (95,8)	46 (93,8)	27 (88,4)
No proteinuria	93 (98,9)	140(98,1)	89(97,8)	84 (97,8)	81 (95,8)	67 (95,3)	52 (91,3)	30 (91,9)	27 (88,4)

5.3.5.- Análisis de la proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h) (PBR)

mantenida durante el primer año.

Se distribuyeron los pacientes en función del grado de proteinuria durante el primer año, según los criterios expuestos en la sección de Material y Métodos (sección 4.3.1). En cinco pacientes no se obtuvieron datos suficientes para integrarlos en ninguna categoría (1,2%). La distribución de los 396 pacientes restantes (Figura 66) fue la siguiente: no proteinuria (214 pacientes, 54,0%), proteinuria $\geq 0,1$ y $< 0,5$ g/24h (141 pacientes, 35,6%), proteinuria $\geq 0,5$ g/24h y < 1 g/24h (37 pacientes, 9,3%) y proteinuria ≥ 1 g/24h (4 pacientes, 1%).

En este análisis se compararon aquellos pacientes con proteinuria de bajo rango (PBR) mantenida durante el primer año (141 pacientes, 39,7%), frente a pacientes sin proteinuria (214 pacientes, 60,3%).

5.3.5.1.- Análisis univariante:

La PBR apareció (Tabla 33) de forma preferente en receptores de mayor edad ($52,6 \pm 12,3$ vs $48,4 \pm 12,2$, $P= 0,002$), siendo el porcentaje de pacientes ≥ 55 años mayor en el grupo de la PBR (48,9% vs 35,5%, $P= 0,015$). El porcentaje de pacientes con diabetes mellitus pretrasplante fue mayor en el grupo de la PBR (9,2% vs 2,8%, $P= 0,014$), siendo la mayoría casos de diabetes mellitus tipo 2 (7,1% vs 2,3%, $P= 0,009$), observándose además mayor número de incompatibilidades HLA ($3,6 \pm 1,1$ vs $3,2 \pm 1,1$, $P=0,001$) en este grupo.

La PBR se asoció (Tabla 34) a mayor edad del donante ($54,5 \pm 15,2$ vs $45,2 \pm 17,7$, $P=0,000$), con mayor porcentaje de pacientes de edad ≥ 55 años en el grupo de la PBR (60,3% vs 36%, $P= 0,000$), fallecidos por patologías de origen cardiovascular (69,5% vs 57,9%, $P=0,033$) y con antecedentes de HTN (36% vs 24,8%, $P=0,030$).

La PBR se asoció (Tabla 35) al tratamiento con tacrolimus (62,4% vs 41,1%, $P=0,000$), uso de inducción con timoglobulina (88,9% vs 70,0%, $P=0,018$) o con anti-CD25 (31,9% vs 10,3%, $P=0,000$). Se relacionó (Tabla 36) con la FRI por necrosis tubular aguda (43,3% vs 25,2%, $P=0,000$), sin diferencias al analizar la existencia de episodios de RA ($P= 0,676$) o el grado histológico de los mismos ($P= 0,092$). Se observó en este grupo una mayor realización de biopsias renales en los primeros 6 meses del trasplante (36,2% vs 20,6%, $P= 0,001$), sin diferencias en los resultados de las mismas ($P= 0,083$), siendo el resultado más frecuente la necrosis tubular aguda y el RA.

La presencia de PBR en el primer año se asoció a peor función renal, siendo el porcentaje de pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año de 64,5% frente al 46,7% del grupo sin proteinuria ($P= 0,002$). La Figura 67 muestra la evolución de la creatinina sérica a lo largo de la evolución del injerto, con diferencias significativas al mes, 3, 6 y 12 meses, 3 y 4 años postrasplante ($P < 0,05$). La PBR durante el primer año se asoció a peor grado de proteinuria en el seguimiento del trasplante (Figura 68), con diferencias significativas durante los primeros 3 años postrasplante ($P < 0,05$). No hubo diferencias en relación a las cifras de TA media entre ambos grupos (Figura 69). Se observó un mayor uso de antihipertensivos ($2,3 \pm 0,9$ vs $1,9 \pm 1,0$, $P= 0,001$) en los pacientes con PBR, en especial mayor uso de betabloqueantes (62,6% vs 46,8%, $P= 0,005$).

La Figura 70 muestra la evolución de la glucemia, mayor en el grupo de la PBR, alcanzando diferencias significativas ($P < 0,05$) durante el primer año postrasplante. No existen diferencias en relación a las cifras de colesterol (Figura 71), si bien los valores promedios de los triglicéridos séricos (Figura 72) resultaron superiores en el grupo de la PBR en los controles realizados al mes ($P= 0,014$), 6 meses ($P= 0,021$) y 12 meses ($P= 0,024$). El IMC (Figura 73) fue similar en ambos grupos, salvo en el primer mes en que el grupo con PBR presentó cifras superiores ($P= 0,046$).

5.3.5.2.- Análisis multivariante:

El análisis multivariante (Tabla 37), se realizó a partir de un modelo máximo que incluyó las siguientes variables: edad del donante ≥ 55 años (si vs no), inducción con anti-CD25 (si vs no), uso de tacrolimus de inicio (si vs no), número de incompatibilidades HLA (si vs no), etiología de la insuficiencia renal (dummy), inducción con timoglobulina (si vs no), FRI (si vs no), RA (si vs no), muerte del donante por accidente cerebrovascular (si vs no), HTN del donante (si vs no), y creatinina sérica a los 3 meses (cuantitativa).

La edad del donante ≥ 55 años (RR: 2,291, IC 95 %: 1,418 - 3,702, $P= 0,001$), el uso de inducción con anti-CD25 (RR: 2,903, IC 95 %: 1,531- 5,505, $P= 0,001$), el uso de tacrolimus de inicio (RR: 1,996, IC 95 %: 1,233- 3,231, $P= 0,005$), y el número de incompatibilidades HLA (RR: 1,333, IC 95 %: 1,074-1,655) fueron las variables que se asociaron a la presencia de PBR a lo largo del primer año.

5.3.5.3.- Análisis de supervivencia:

La presencia de PBR en el primer año se asoció a una menor supervivencia del injerto ($P= 0,0035$) (Figura 74). El modelo de Cox para valorar las variables que se asociaron al fracaso del injerto incluyó las siguientes variables: edad del donante ≥ 55 años (si vs no), FRI (si vs no), RA (si vs no), TA $\geq 125/75$ mmHg al año del trasplante, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (si vs no) y PBR (si vs no). La FRI (HR: 2,398, IC 95%: 1,348-4,267, $P= 0,003$) y a la presencia de PBR (HR: 2,340, IC 95%: 1,294-4,229, $P= 0,005$) se asociaron de forma independiente al fracaso del injerto. Tras ajustar para FRI, el efecto de la PBR sobre la supervivencia del injerto fue de (HR: 2,465, IC 95%: 1,370-4,435, $P= 0,003$).

La PBR se asoció, así mismo a una peor supervivencia del paciente ($P=0,0146$) (Figura 75). El análisis de Cox incluyó en el modelo máximo las siguientes variables: FRI (si vs no), creatinina sérica al año $\geq 1,5$ mg/dl (si vs no) y PBR (si vs no). La FRI (HR: 3,354, IC 95%: 1,577-7,131, $P= 0,002$) y la PBR durante el primer año (HR: 2,335, IC 95%: 1,085-5,026, $P= 0,030$) fueron las variables que se asociaron de forma independiente a una mayor mortalidad del paciente. Tras ajustar para la FRI, el efecto (HR) de la presencia de PBR sobre la mortalidad del paciente fue de 2,494 (IC 95%: 1,170-5,317, $P= 0,018$).

Las causas de muerte fueron diferentes en ambos grupos ($P= 0,015$), cardiovascular (5 casos, 38,5%) e infecciosas (4 casos, 30,8%) en el grupo de la PBR y tumoral (8 casos, 53,3%) en el grupo sin proteinuria (Tabla 38).

5.3.5.4.- Resumen:

La PBR ($\geq 0,1$ -< 0,5g/24h) mantenida se detectó en un 39,7% de la población trasplantada en el primer año. Se asoció a factores relacionados con el receptor, como la mayor edad o una peor compatibilidad HLA, a factores dependientes del donante, como la edad avanzada, antecedentes de HTN o mortalidad de origen cardiovascular, al uso de tratamiento de inducción o tacrolimus de inicio y a la existencia de FRI. Los pacientes con PBR presentaron peor función renal, requiriendo mayor número de antihipertensivos, especialmente betabloqueantes, para conseguir un control tensional similar. Se asoció a peor supervivencia del injerto y del paciente, presentándose como factor de riesgo independiente de fracaso del injerto y mortalidad del paciente.

Tabla 33. Características demográficas de los receptores en el momento del trasplante en función de la presencia o ausencia de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $<0,5$ g/24h) durante el primer año postrasplante.

	No proteinuria 214 (60,3%)	Prot muy bajo rango 141 (39,7%)	P
Edad (años)	48,4±12,2	52,6±12,3	0,002
Edad ≥ 55 años	76 (35,5)	69 (48,9)	0,015
Sexo (Mujer/Varón)	91/57 (42,5/40,4)	123/84 (57,5/59,6)	0,742
Índice de masa corporal (%)	25,1±4,0	25,5±4,4	0,294
Sobrepeso (IMC >25)	105(49,1)	78 (56,1)	0,230
Hipertensión	188 (87,9)	129 (91,5)	0,299
Hipertrofia ventricular izquierda	102 (48,8)	75 (54,3)	0,325
Tabaquismo	83 (39,2)	59 (43,1)	0,504
Dislipemia	94 (43,9)	69 (49,3)	0,329
Cardiopatía isquémica	14 (6,5)	17 (12,4)	0,081
Accidente cerebrovascular	5 (2,3)	1 (0,7)	0,409
Diabetes mellitus	6 (2,8)	13 (9,2)	0,014
Anticuerpos frente al virus hepatitis C	17 (7,9)	4 (2,8)	0,064
Valvulopatía	60 (28,6)	45 (32,1)	0,923
Miocardopatía dilatada	14 (6,6)	4 (2,8)	0,141
Etiología de la insuficiencia renal:			0,154
Glomerulonefritis	57 (26,6)	36 (25,5)	
Intersticial	28 (13,1)	20 (14,2)	
Vascular	25 (11,7)	18 (12,8)	
Poliquistosis	35 (16,4)	18 (12,8)	
Diabetes	2 (0,9)	8 (5,7)	
Sistémica	8 (3,7)	5 (3,5)	
Hipoplasia/agenesia renal	5 (2,3)	0	
No filiadas	54 (25,2)	36 (25,5)	
Tipo de tratamiento sustitutivo renal:			0,315
Hemodiálisis	191 (89,7)	121 (85,8)	
Diálisis peritoneal	22 (10,3)	20 (14,2)	
Tiempo en diálisis (meses)	46,3 ± 47,7	42,7 ± 33,5	0,410
Transfundido	88 (41,5)	61 (43,3)	0,826
Nº de transfusiones*	5,9 ± 5,5	4,8 ± 4,0	0,243
Retrasplante	16 (7,5)	5 (3,5)	0,168
Sensibilización frente al panel	11 (5,1)	4 (2,8)	0,420
Tasa máxima de sensibilización**	67,2 ± 33,8	62,5±53,0	0,869
Nº de compatibilidades HLA	2,4 ± 1,1	2,0 ± 0,9	0,001
Nº de incompatibilidades HLA	3,2 ± 1,1	3,6 ± 1,1	0,001

* los que han recibido alguna transfusión.

** en aquellos pacientes con sensibilización frente al panel $> 0\%$.

Tabla 34. Tratamiento inmunosupresor inicial, en función de la presencia o ausencia de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h) durante el primer año postrasplante.

	No proteinuria 214 (60,3%)	Prot muy bajo rango 141 (39,7%)	P
Principal:			
Ciclosporina microemulsionada	126 (58,9)	53 (37,5)	0,000
Tacrolimus	88 (41,1)	88 (62,4)	0,000
Timoglobulina	49 (70,0)	40 (88,9)	0,018
Anti-CD25	22 (10,3)	45 (31,9)	0,000
ATGAM	16 (22,9)	4 (8,9)	0,054
OKT3	6 (2,8)	1 (0,7)	0,251

Tabla 35. Características demográficas de los donantes y tiempo de isquemia, en función de la presencia o ausencia de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h) durante el primer año postrasplante.

	No proteinuria 214 (60,3%)	Prot muy bajo rango 141 (39,7%)	P
Edad (años)	45,2 \pm 17,7	54,5 \pm 15,2	0,000
Edad ≥ 55 años	77 (36,0)	85 (60,3)	0,000
Sexo (Mujer/Varón)	89/125 (41,6/58,4)	63/78 (44,7/55,3)	0,585
Muerte x AVC	124 (57,9)	98 (69,5)	0,033
Hipertensión arterial	52 (24,8)	50 (36,0)	0,030
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 \pm 0,5	0,9 \pm 0,3	0,680
Proteinuria (mg/dl)*	3,2 \pm 12,0	2,8 \pm 10,5	0,771
Tiempo isquemia fría (horas)	18,8 \pm 4,3	18,9 \pm 4,5	0,820
Tiempo de sutura vascular (min)	49,2 \pm 16,4	49,2 \pm 17,6	0,999

*calculado sólo con aquellos donantes que presentaron proteinuria.

Tabla 36. Características en relación a la evolución posterior del trasplante, en función de la presencia o ausencia de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h) durante el primer año postrasplante.

	No proteinuria 214 (60,3%)	Prot muy bajo rango 141 (39,7%)	P
Función retrasada injerto	54 (25,2)	61 (43,3)	0,000
Tiempo de recuperación función renal (días)*	17,0 \pm 16,0	18,3 \pm 10,8	0,599
Rechazo agudo	38 (17,8)	28 (19,9)	0,676
Grado histológico del rechazo agudo:			0,092
I	7 (18,4)	11 (40,7)	
II	9 (23,7)	10 (37,0)	
III	9 (23,7)	2 (7,4)	
Border-line	4 (10,5)	1 (3,7)	
No biopsia	7 (18,4)	3 (11,1)	
R. humoral	2 (5,3)	0	
Biopsia renal precoz (< 6 meses)	44 (20,6)	51 (36,2)	0,001
Resultado Bx renal precoz			0,083
NTA	8 (18,2)	21 (40,4)	
RA	29 (65,9)	20 (38,5)	
Nefrotoxicidad	3 (6,8)	6 (11,5)	
NCI	2 (4,5)	2 (3,8)	
Otras	2 (4,5)	3 (5,7)	
Biopsia renal tardía (≥ 6 meses)	21 (9,8)	18 (12,8)	0,391
Resultado Bx renal tardía			0,831
NCI	10 (50,0)	10 (55,6)	
RA	5 (25,0)	4 (22,4)	
Nefrotoxicidad	1 (5,0)	1 (5,6)	
Nefropatía BK	1 (5,0)	2 (11,1)	
Otras	3 (15,0)	1 (5,6)	
Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl a los 12meses	98 (46,7)	80 (64,5)	0,002
Diabetes mellitus postrasplante	22 (10,3)	6 (4,3)	0,045
Tensión arterial al año $\geq 125/75$ mmHg	151 (71,9)	99 (79,8)	0,118
Reingresos	147 (68,7)	89 (63,1)	0,302
Reingresos por patología infecciosa	102 (47,7)	61 (43,3)	0,447
Cambio de protocolo inmunosupresor:			0,449
No cambio	153 (71,5)	106 (75,2)	
A Tacrolimus	34 (15,9)	15 (10,6)	
A Inhibidor m-Tor	22 (10,3)	18 (12,8)	
A Ciclosporina mic.	5 (2,3)	2 (1,4)	
Tratamiento crónico:			
Antihipertensivos	189 (92,2)	126 (99,2)	0,004
Betabloqueantes	96 (46,8)	82 (62,6)	0,005
Diuréticos	72 (35,1)	50 (38,2)	0,642
Estatinas	133 (65,5)	92 (70,2)	0,404
Fibratos	7 (3,5)	2 (1,6)	0,331
Antiagregantes	106 (52,0)	55 (42,3)	0,093
Nº de antihipertensivos	1,9 \pm 1,0	2,3 \pm 0,9	0,001
IECA y/o ARAII			0,730
IECA o ARAII	97 (46,6)	70 (50,4)	
IECA + ARAII	24 (11,5)	17 (12,2)	

*aquellos que presentaron necrosis tubular aguda

Tabla 37. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la presencia de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h) mantenida a lo largo del primer año.

	Significación	Exp(B)	95% del IC Inferior-Superior
Edad donante ≥ 55 años	0,001	2,291	1,418 - 3,702
Inducción con anti- CD25	0,001	2,903	1,531- 5,505
Uso de Tacrolimus de inicio	0,005	1,996	1,233- 3,231
Número de incompatibilidades HLA	0,009	1,333	1,074-1,655
Etiología de la insuficiencia renal	0,928	1,276	0,570-2,857
Inducción con globulinas	0,859	0,950	0,538-1,676
Función retrasada del injerto	0,065	1,604	0,970-2,653
Rechazo agudo	0,832	1,070	0,572-2,003
Muerte donante por AVC	0,981	0,993	0,576-1,712
HTN del donante	0,327	0,744	0,412-1,344
Creatinina a los 3 meses	0,155	1,349	0,893-2,040

VARIABLES INCLUIDAS:

Edad del donante ≥ 55 años (si vs no), inducción con anti-CD25 (si vs no), uso de tacrolimus de inicio (si vs no), número de incompatibilidades HLA (si vs no), etiología de la insuficiencia renal (dummy), inducción con globulinas (si vs no), función retrasada del injerto (si vs no), rechazo agudo (si vs no), muerte del donante por accidente cerebrovascular (si vs no), HTN del donante (si vs no), y creatinina sérica a los 3 meses (cuantitativa).

Tabla 38.- Causa de muerte en función de la presencia o ausencia de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h). (P= 0,017)

Causa de muerte N (%)	No proteinuria 15 (7)	Proteinuria de muy bajo rango 13 (9,2)
Infecciosa	3 (20,0%)	4 (30,8%)
Cardiovascular	3 (20,0%)	5 (38,5%)
Tumoral	8 (53,3%)	0
Hepato-digestiva	0	3 (23,0%)
Otras	1 (6,7%)	1 (7,7%)

Figura 66. Distribución de la población en función de la magnitud de la proteinuria durante el primer año del trasplante.

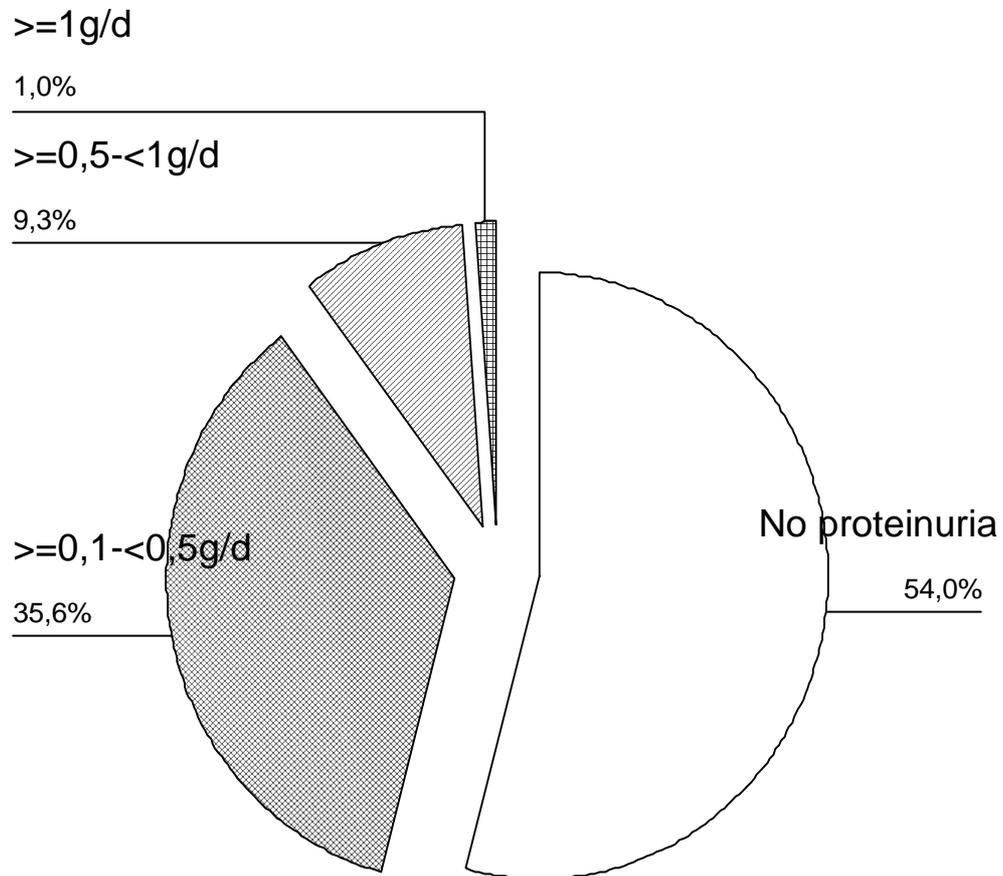


Figura 67. Evolución de los valores promedio de la creatinina sérica en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) durante el primer año. (Presencia de proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

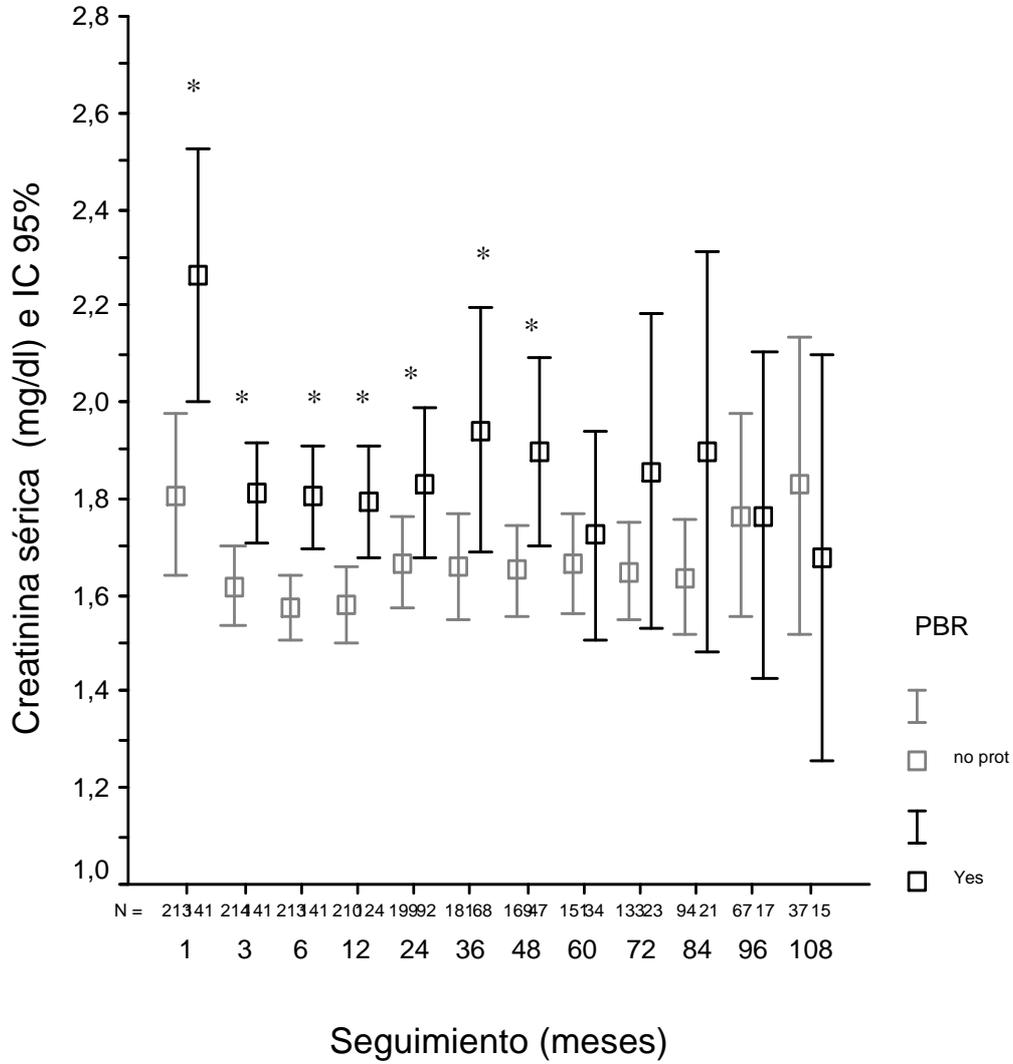


Figura 68. Evolución de los valores promedio de la proteinuria en el tiempo (g/24h) en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) durante el primer año. (Presencia de proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

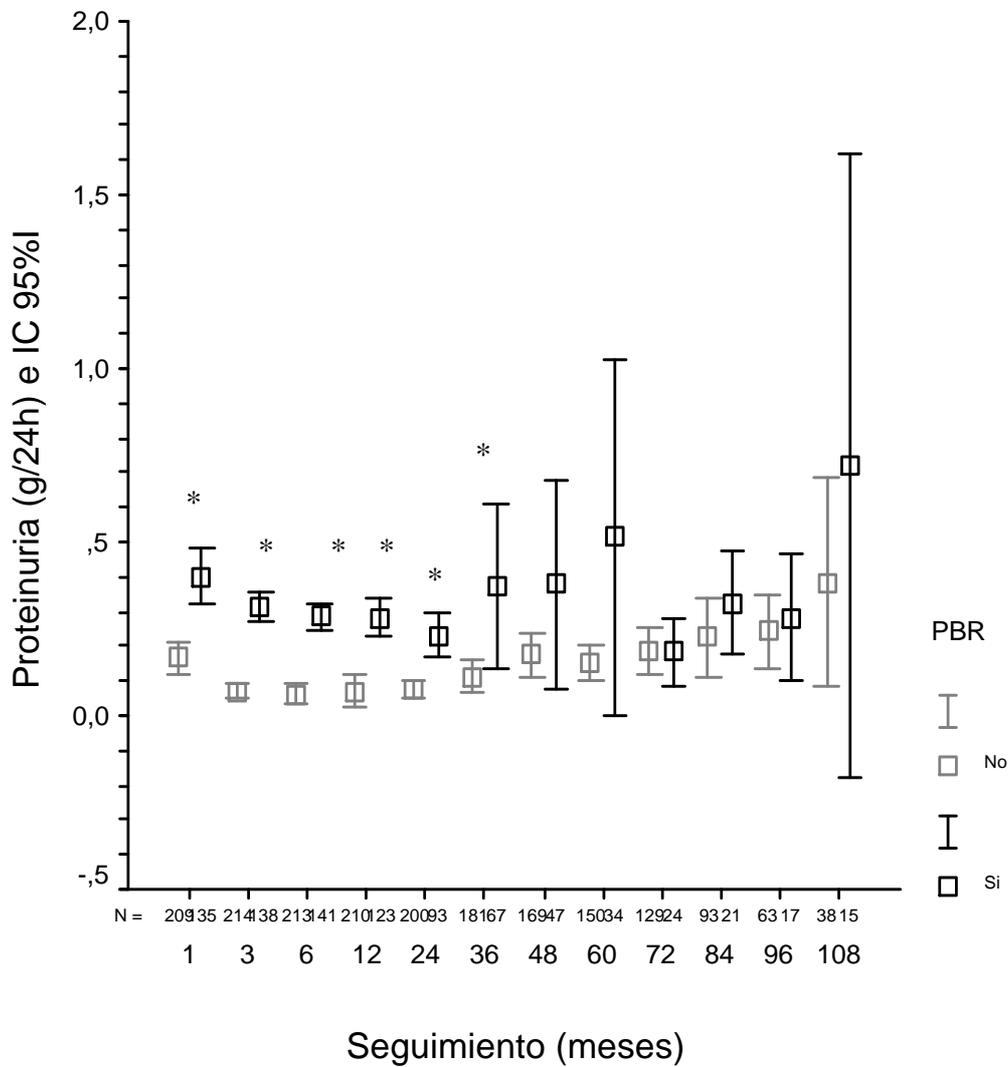


Figura 69. Evolución de los valores promedio de la tensión arterial media en el tiempo (mmHg) en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) durante el primer año. (Presencia de proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

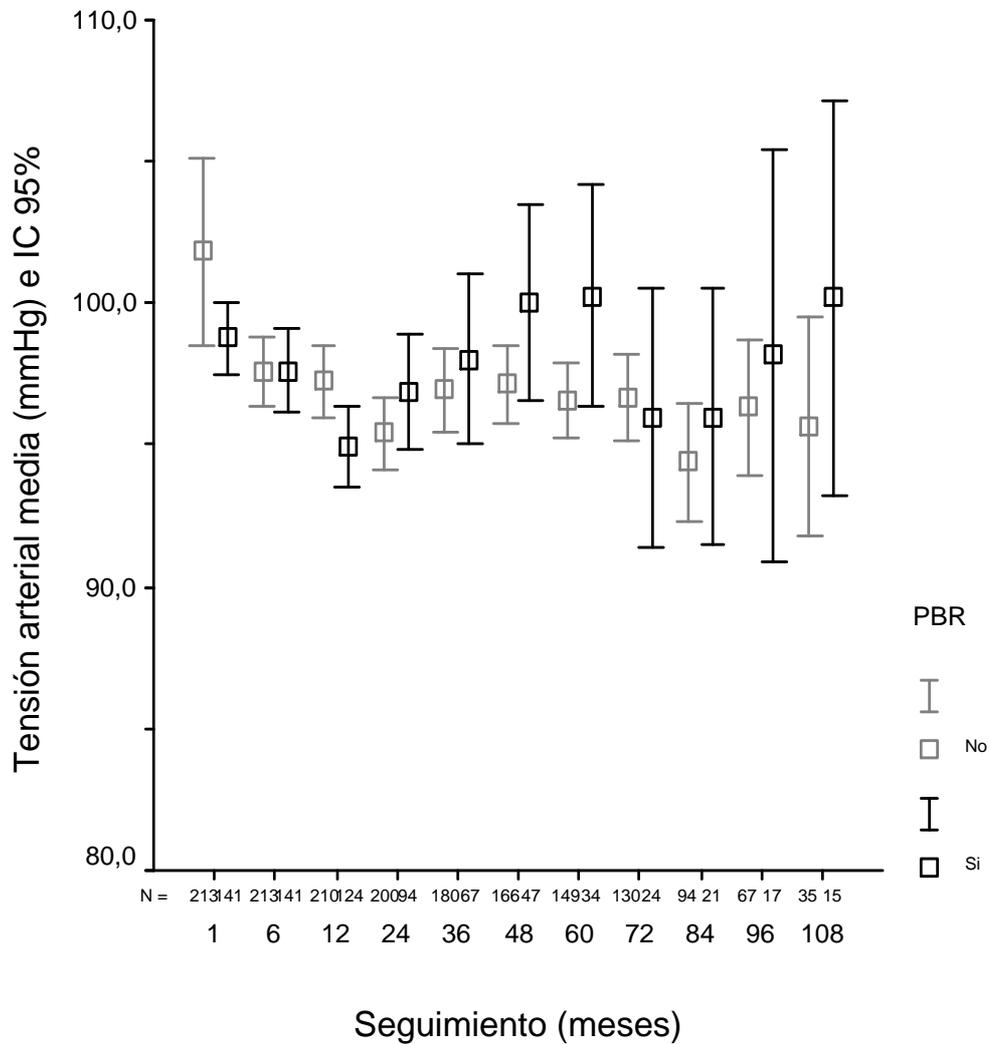


Figura 70. Evolución de los valores promedio de la glucemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria ($\geq 0,1$ - $< 0,5$ g/24h) durante el primer año. (Presencia de proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

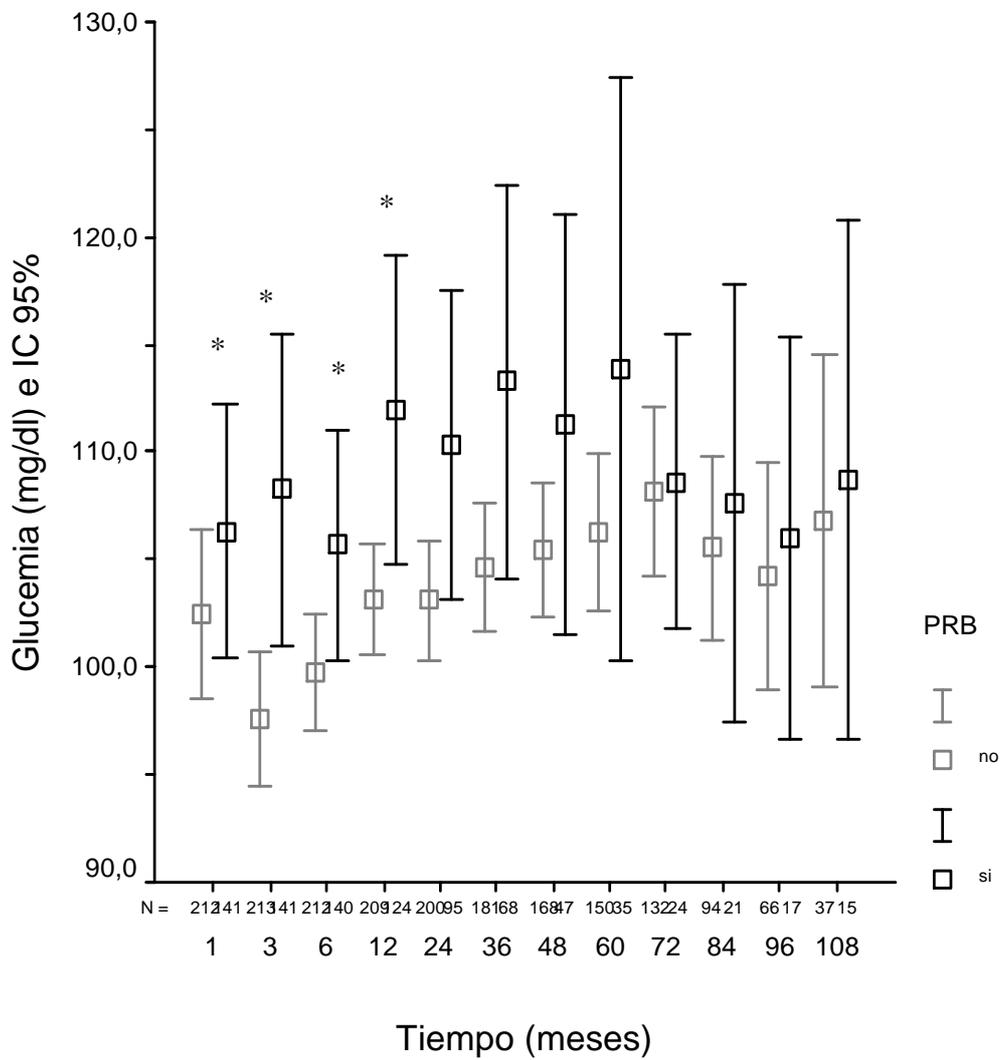


Figura 71. Evolución de los valores promedio de la colesterolemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) durante el primer año. (Presencia de proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris), *: $P < 0,05$).

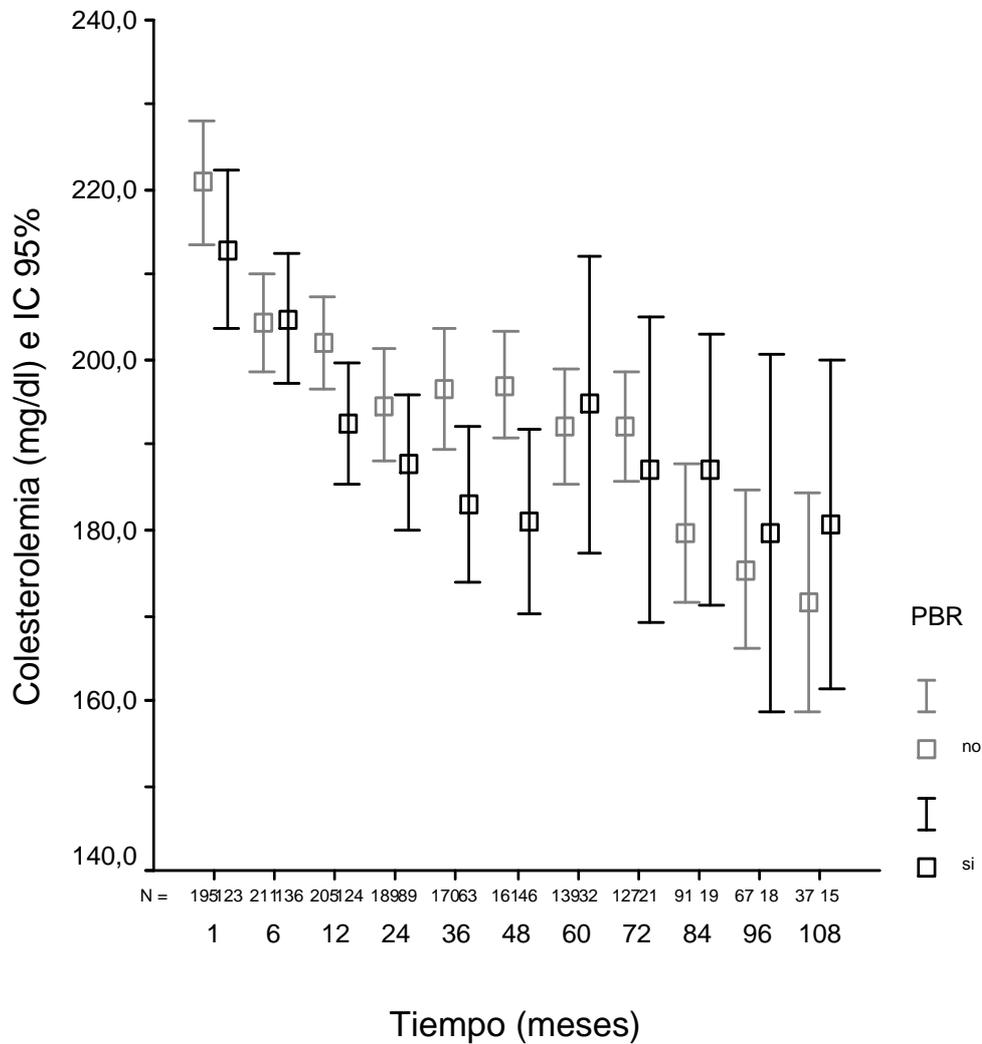


Figura 72. Evolución de los valores promedio de la trigliceridemia en el tiempo (mg/dl) en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) durante el primer año. (Presencia de proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris), *: $P < 0,05$).

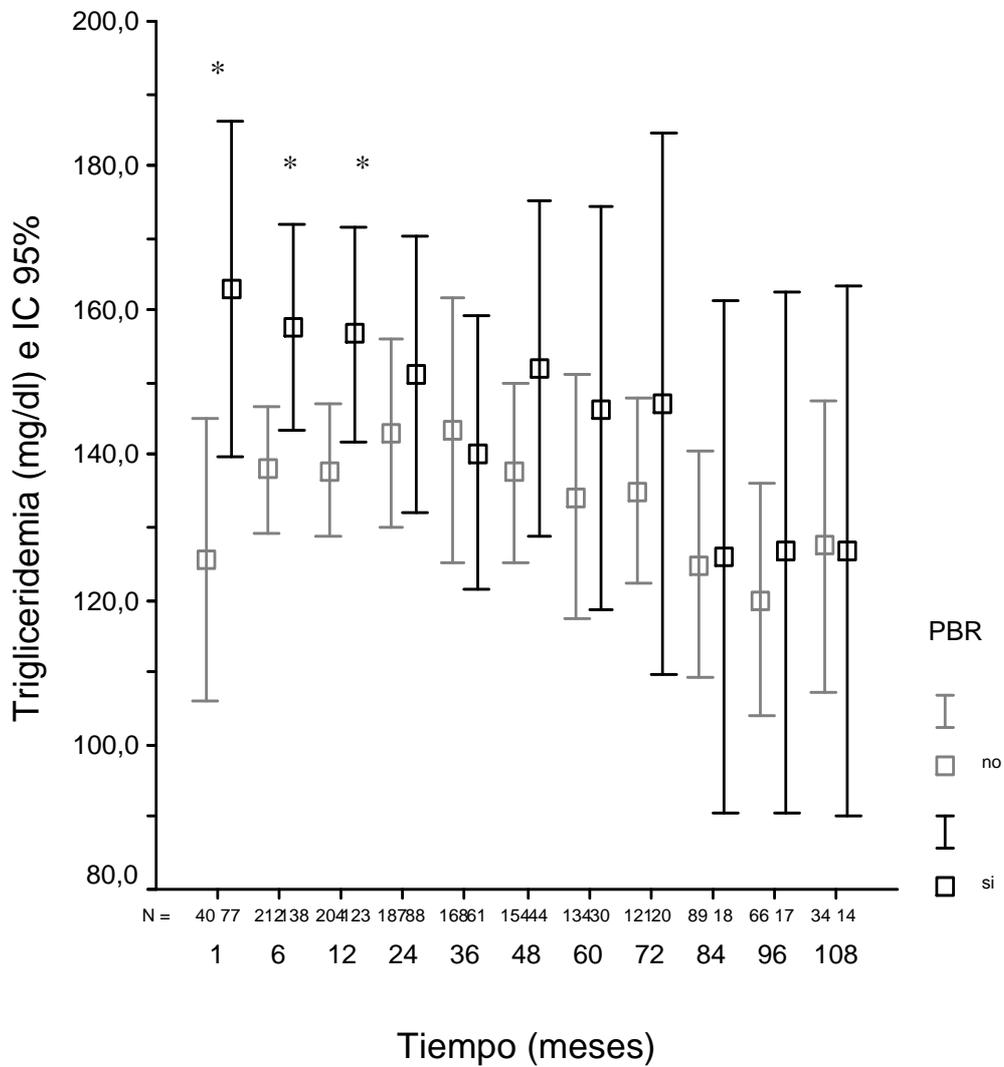


Figura 73. Evolución de los valores promedio del índice de masa corporal en el tiempo (g/24h) en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) durante el primer año. (Presencia de proteinuria en negro, ausencia de proteinuria en gris, *: $P < 0,05$).

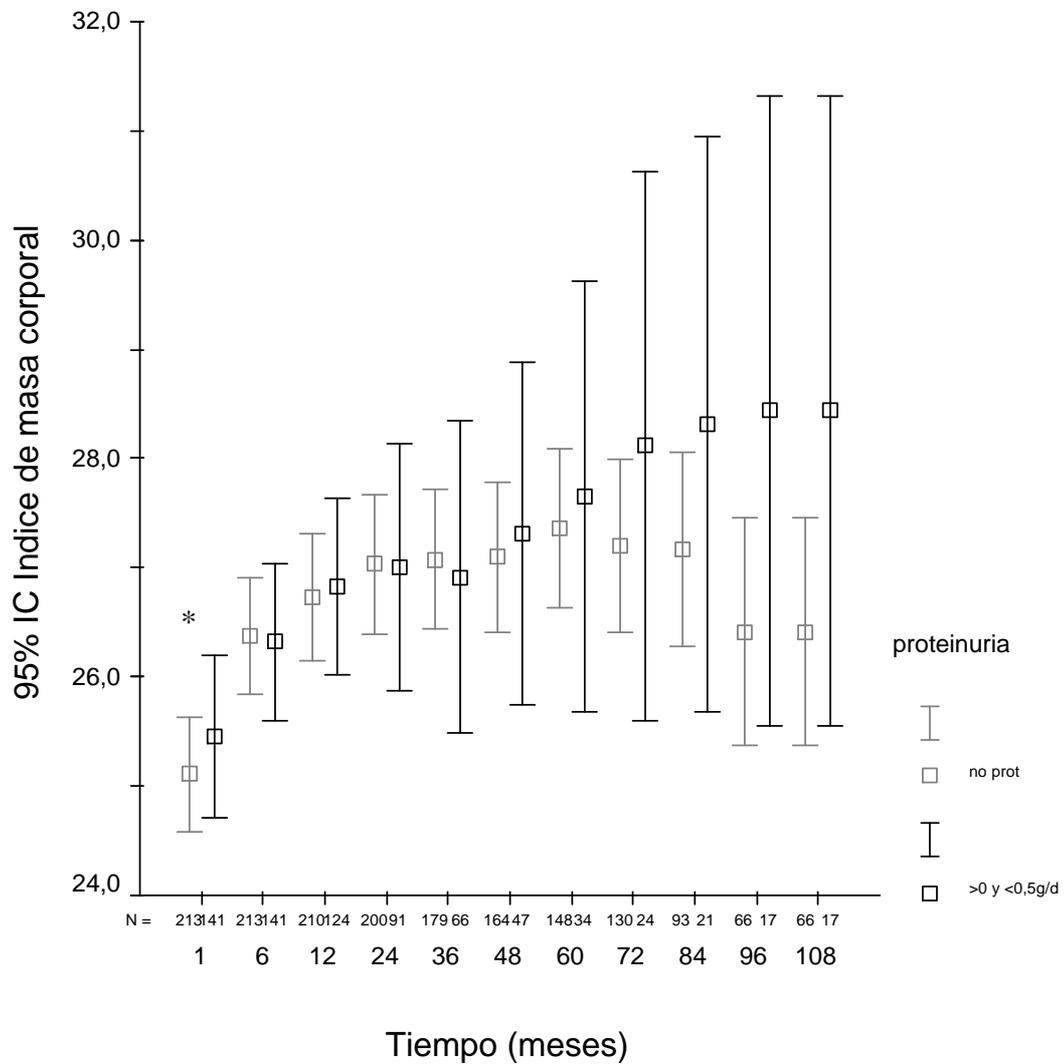
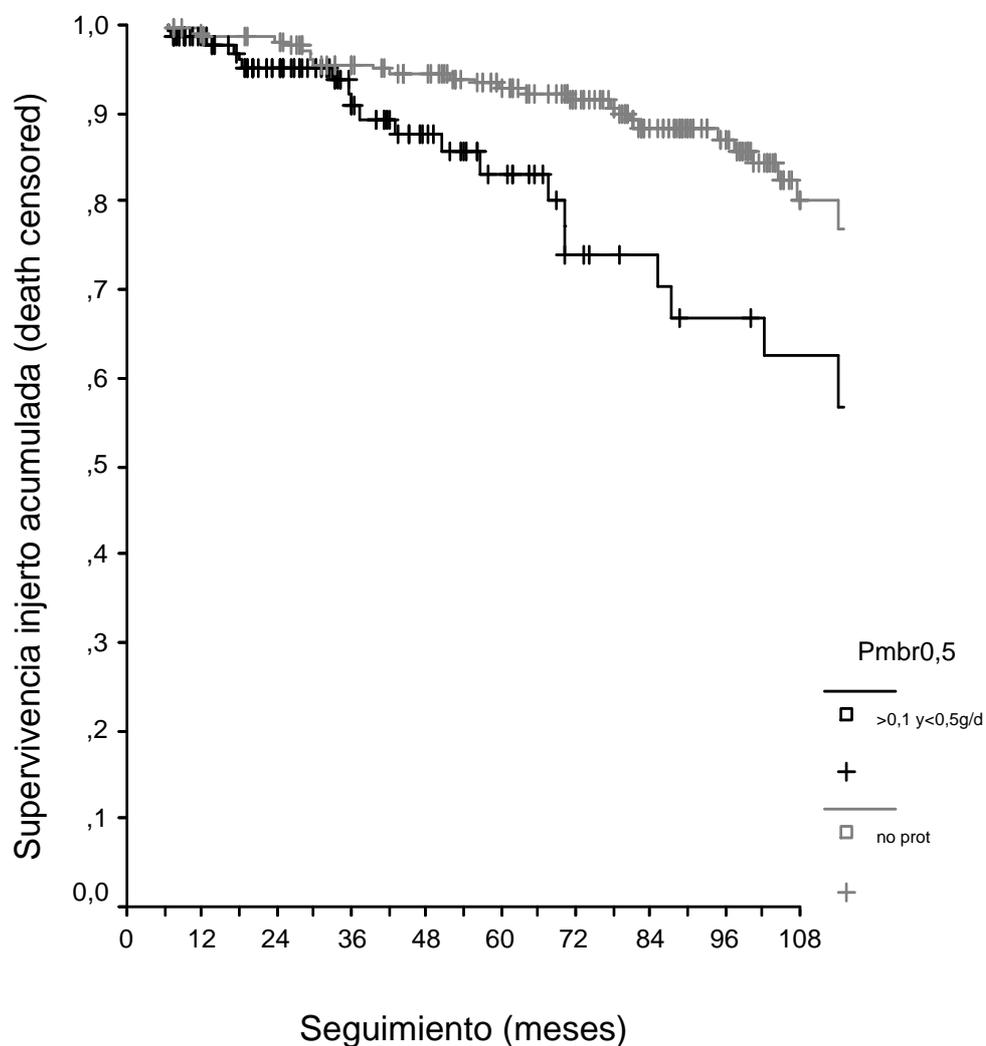
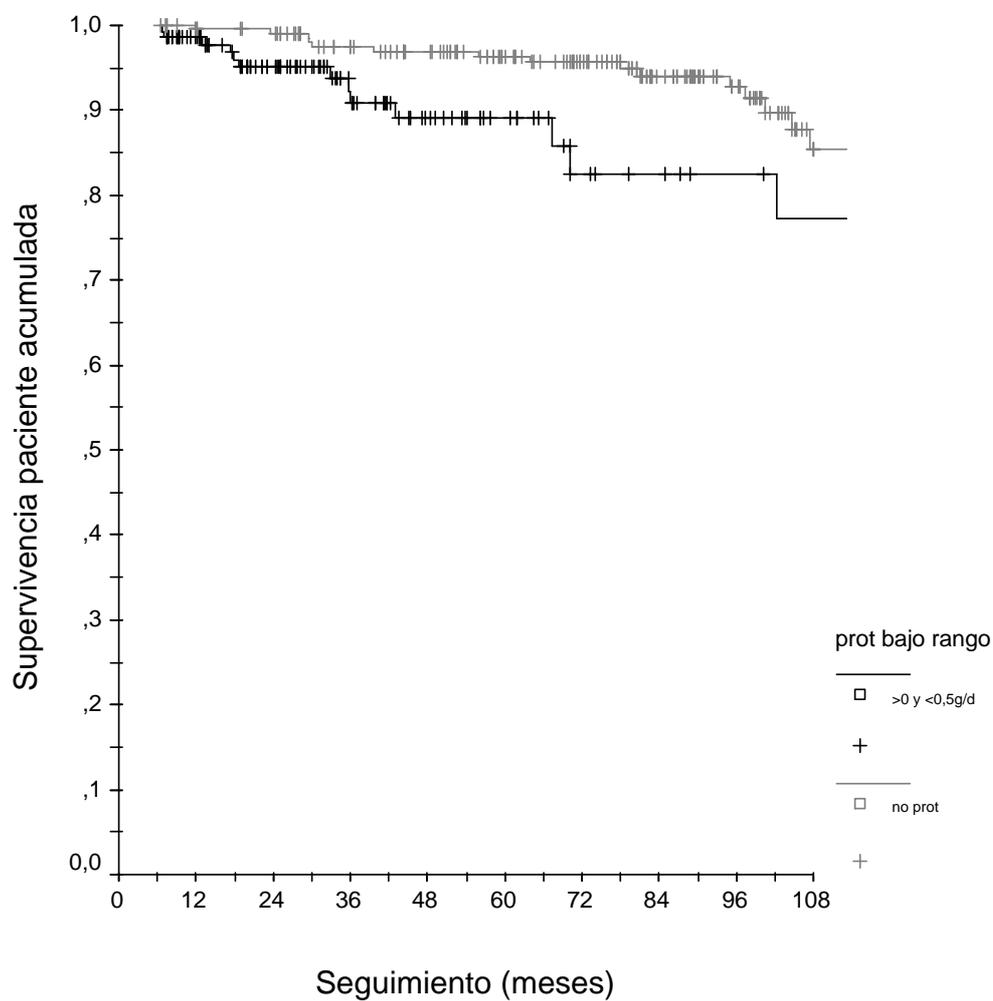


Figura 74. Supervivencia del injerto en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) a lo largo del primer año del trasplante renal (Log rank, $P= 0,0035$).



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Pmbr0,5/d,% (N)	98,6 (120)	95,1 (92)	90,8 (63)	87,6 (48)	83,2 (34)	74,1 (24)	74,0 (20)	66,6 (17)	62,4 (15)
No prot,% (N)	99,6 (208)	98,1 (202)	95,6 (184)	94,5 (172)	92,7 (152)	91,4 (132)	88,3 (98)	87,0 (71)	80,2 (36)

Figura 75. Supervivencia del paciente en función de la presencia o no de proteinuria de muy bajo rango ($\geq 0,1 < 0,5$ g/24h) a lo largo del primer año del trasplante renal (Log rank, $P=0,0146$).



Meses	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Pmbr0,5/d,% (N)	98,6 (121)	95,1 (92)	90,1 (63)	89,1 (45)	89,1 (35)	89,1 (35)	82,4 (24)	82,4 (17)	77,3 (15)
No prot,% (N)	99,6 (208)	99,0 (202)	97,5 (184)	96,9 (172)	96,3 (152)	95,7 (132)	94,0 (98)	92,7 (71)	85,4 (36)

5.4.- Sección IV: Análisis del valor predictivo de la proteinuria sobre la función renal, la supervivencia del injerto y del paciente.

5.4.1.- Valor predictivo de la proteinuria sobre la función renal subóptima al año y a los 5 años.

De los 377 pacientes con un seguimiento mínimo de un año, el 57% (215 casos) presentaron una función renal subóptima, definida por la presencia de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año. De los 196 que llegaron a los 5 años de seguimiento, 109 (55,6%) presentaron una función renal subóptima, definida por presentar una creatinina sérica $\geq 1,55$ mg/dl a los 5 años. Las Tablas 39(A) y 39(B) muestran los resultados del cálculo de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, junto a los cocientes de probabilidad positivos (CPP) y negativos (CPN), así como el porcentaje de pacientes con proteinuria que presentaron cifras de creatinina por encima de los límites establecidos en cada categoría de proteinuria. Los valores de la sensibilidad en todos los casos fueron intermedios, mientras que los de la especificidad resultaron más elevados. El VPP osciló entre el 64% en el caso de la proteinuria cualitativa aislada a los 3 meses y el 75,8% de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, siendo en todos los casos superior al VPN. El cálculo de los CP, que se realiza para evitar el efecto de la prevalencia de los eventos finales sobre los resultados cuando analizamos variables categóricas, mostró valores bajos en todos los casos, indicando que la presencia de proteinuria en cada caso supondría un escaso incremento de la probabilidad de la ocurrencia del evento final respecto a la probabilidad que tuviera previamente.

5.4.2.- Valor predictivo de la proteinuria sobre el fracaso del injerto al año y a los 5 años.

De los pacientes con seguimiento mínimo de un año, el 15,1% (57 casos) fracasaron. De los que superaron los 5 años de seguimiento, el 11,2% (22 casos) fracasaron al final del seguimiento. Los cálculos de la capacidad de la proteinuria para predecir la peor supervivencia del injerto al año y 5 años se observan en las Tablas 40(A) y 40(B). Se observa en todos los casos valores de sensibilidad medios-bajos y especificidad algo más elevados, como sucedía anteriormente, aunque lo más destacable son los bajos valores de los VPP, junto a VPN elevados, en relación a la baja prevalencia del fracaso del injerto en cada una de las variables analizadas. Tal y como sucedía anteriormente los CPP y los CPN son bajos.

5.4.3.- Valor predictivo de la proteinuria sobre el exitus del paciente trasplantado a los 5 años.

De los 196 pacientes que llegaron a los 5 años de seguimiento se produjo el exitus en 12 de ellos (6,1%). La Tabla 41 resume el análisis del valor predictivo de la proteinuria sobre el exitus del paciente trasplantado a los 5 años. Los resultados son superponibles a lo comentado anteriormente, escasos VPP con elevados VPN y bajos CPP y CPN.

5.4.4.- Valor predictivo de la proteinuria en función de su magnitud.

Se analizó el valor predictivo de la proteinuria a los 3 meses sobre los eventos finales considerados a uno y 5 años y el valor predictivo de la proteinuria a los 12 meses a 5 años, en función de las categorías de proteinuria en las que se había trabajado hasta el momento ($\geq 0,1$ - $<0,5$ g/24h, $\geq 0,5$ - <1 g/24h, ≥ 1 g/24h). Se observó un incremento de los VPP y los CPP en relación a la categoría de proteinuria a los 12 meses ≥ 1 g/24h, resultados que se muestran en la Tabla 42. Los resultados correspondientes al resto de categorías de proteinuria a los 3 y 12 meses no se han mostrado dado que no aportaban más información que la proporcionada por la variable cualitativa analizada en las Tablas 39, 40 y 41.

5.4.5.- Análisis de la proteinuria a los 3 meses y 12 meses, como variables cuantitativas, mediante el cálculo del área bajo la curva ROC.

Con el objetivo de valorar la capacidad predictiva de la determinación de la proteinuria, independientemente de la prevalencia de los eventos finales y poder compararlos con otras pruebas diagnósticas, se realizó el análisis del área bajo la curva ROC de las variables cuantitativas proteinuria a los 3 meses y a los 12 meses (Tabla 43(A) y 43(B)). El análisis refleja una mayor capacidad de la proteinuria a los 3 meses para predecir la peor función renal al año (superior a la de predecir la función renal subóptima a los 5 años), mientras que la proteinuria a los 12 meses muestran una mayor capacidad de predecir el fracaso del injerto a 5 años (AUC: 0,655) con respecto a la que presentó la existencia de proteinuria a los 3 meses (AUC: 0,616).

Tabla 39.- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cociente de probabilidades, de la proteinuria (en sus diferentes categorías) para la función renal subóptima del injerto trasplantado al año (A) y a los 5 años (B) de seguimiento.

(A)

Proteinuria positiva (% función subóptima)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)
Prot \geq 0,5g/d (75,8)	43,7 (37,1-50,4)	81,5 (75,5-87,5)	75,8 (68,3-83,3)	52,2 (46,0-58,3)	2,36 (1,65-3,37)	0,69 (0,60-0,79)
Prot 3m (64,1)	51,6 (44,9-58,4)	61,5 (54,0-69,0)	64,0 (56,8-71,1)	49,0 (42,1-55,9)	1,34 (1,06-1,70)	0,79 (0,65-0,95)
Prot 12m (70,6)	51,2 (44,4-57,9)	71,3 (64,3-78,4)	70,6 (63,4-77,8)	52,1 (45,4-58,8)	1,79 (1,35-2,36)	0,68 (0,58-0,81)
No disminución (67,2)	46,4 (34,1-53,5)	59,8 (50,3-69,3)	67,2 (59,0-75,4)	38,6 (31,0-46,2)	1,15 (0,76-1,32)	0,90 (0,81-1,24)
PBR (64,7)	44,9 (37,6-52,3)	71,8 (64,7-78,9)	64,5 (56,1-72,9)	53,3 (46,6-60,1)	1,59 (1,18-2,15)	0,77 (0,65-0,90)

(B)

Proteinuria positiva (% función subóptima)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)
Prot \geq 0,5g/d (71,4)	39,4 (30,3-48,6)	81,6 (73,5-89,7)	72,9 (61,5-84,2)	51,8 (43,5-60,2)	2,14 (0,63-1,60)	0,74 (0,83- 1,20)
Prot 3m (61,7)	35,2 (26,2-44,2)	73,6 (64,3-82,8)	62,3 (50,1-74,5)	47,8 (39,3-56,2)	1,33 (0,65-1,53)	0,88 (0,83-1,21)
Prot 12m (60,0)	25,7 (17,4-34,1)	79,1 (70,5-87,7)	60,0 (45,7-74,3)	46,6 (38,5-54,7)	1,23 (0,59-1,68)	0,94 (0,85-1,17)
No disminución (54,3)	26,3 (16,4-36,2)	62,8 (48,3-77,2)	55,6 (39,3-71,8)	32,5 (22,5-42,6)	0,71 (0,41-1,21)	1,17 (0,90-1,53)
PBR (56,3)	20,0 (12,2-27,8)	83,5 (75,6-91,4)	58,8 (42,3-75,4)	47,0 (39,1-55,0)	1,21 (0,54-1,85)	0,95 (0,87-1,15)

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

CPP: cociente de probabilidades positivo

CPN: cociente de probabilidades negativo

Tabla 40.- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cociente de probabilidades, de la proteinuria (en sus diferentes categorías) para la peor supervivencia del injerto trasplantado al año (A) y a los 5 años (B) de seguimiento.

(A)

Proteinuria positiva (% fracasos)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)
Prot \geq 0,5g/d (23,0)	50,9 (37,9-63,9)	69,3 (64,2-74,4)	23,0 (15,7-30,4)	88,7 (84,7-92,6)	1,66 (1,22-2,25)	0,71 (0,54-0,93)
Prot 3m (18,9)	58,2 (45,1-71,2)	56,6 (51,2-62,1)	18,9 (13,0-24,8)	88,6 (84,2-93,0)	1,34 (1,04-1,74)	0,73 (0,53-1,02)
Prot 12m (23,5)	65,5 (52,9-78,0)	62,6 (57,3-68,0)	23,5 (16,8-30,3)	91,2 (87,4-95,0)	1,75 (1,38-2,23)	0,55 (0,38-0,80)
No disminución (27,0)	68,8 (55,6-81,9)	61,6 (55,4-67,9)	27,0 (19,2-34,9)	90,5 (85,9-95,1)	1,79 (1,39-2,30)	0,50 (0,33-0,78)
PBR (15,7)	44,2 (29,3-59,0)	64,3 (58,8-69,9)	15,7 (9,2-22,2)	88,5 (84,1-92,8)	1,23 (0,86-1,79)	0,86 (0,66-1,15)

(B)

Proteinuria positiva (% fracasos)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)
Prot \geq 0,5g/d (19,3)	50,0 (29,1-70,9)	73,7 (67,2-82,2)	19,3 (9,1-29,5)	92,1 (87,7-96,6)	1,90 (1,17-3,09)	0,68 (0,44-1,04)
Prot 3m (17,7)	52,4 (31,0-73,7)	70,9 (64,1-77,6)	17,7 (8,2-27,3)	92,5 (88,1-97,0)	1,8 (1,12-2,87)	0,67 (0,42-1,06)
Prot 12m (23,4)	50,0 (25,1-70,9)	79,4 (73,4-85,4)	23,4 (11,3-35,5)	92,7 (88,5-96,8)	2,43 (1,46-4,04)	0,63 (0,41-0,96)
No disminución (24,3)	52,9 (29,2-76,7)	72,8 (64,2-81,4)	24,3 (10,5-38,1)	90,4 (84,0-96,7)	1,95 (1,13-3,37)	0,65 (0,39-1,08)
PBR (20,6)	36,8 (15,2-58,5)	83,8 (78,2-89,4)	20,6 (7,0-34,2)	92,1 (87,8-96,4)	2,28 (1,15-4,51)	0,75 (0,53-1,07)

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

CPP: cociente de probabilidades positivo

CPN: cociente de probabilidades negativo

Tabla 41.- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cociente de probabilidades, de la proteinuria (en sus diferentes categorías) para la peor supervivencia del paciente trasplantado a los 5 años de seguimiento.

Proteinuria positiva (% de exitus)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)
Prot \geq 0,5g/d (8,8%)	41,7 (13,8-69,6)	71,9 (65,4-78,4)	8,8 (1,4-16,1)	95,0 (91,4-98,6)	1,48 (0,73-3,01)	0,81 (0,50-1,32)
Prot 3m (8,1%)	41,7 (13,8-69,6)	69,0 (62,3-75,7)	8,1 (1,3-14,8)	94,8 (91,0-98,5)	1,35 (0,67-2,72)	0,84 (0,52-0,38)
Prot 12m (10,6)	41,7 (13,8-69,6)	77,3 (71,3-83,3)	10,6 (1,8-19,5)	95,3 (92,0-98,7)	1,84 (0,45-2,22)	0,75 (0,69-1,45)
No disminución (13,5%)	62,5 (29,0-96,0)	71,4 (63,1-79,8)	13,5 (2,5-24,5)	96,4 (92,4-100,4)	2,19 (1,19-4,03)	0,52 (0,21-1,19)
PBR (8,8%)	27,3 (1,0-53,6)	82,3 (76,6-87,9)	8,8 (0,7-18,4)	94,7 (91,2-98,3)	1,54 (0,56-4,25)	0,88 (0,61-1,28)

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

CPP: cociente de probabilidades positivo

CPN: cociente de probabilidades negativo

Tabla 42. Proteinuria a los 12 meses \geq 1g/24h. Cálculo de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, CPP y CPN, junto a sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)
Función renal subóptima a 5 años (2,8%)	2,9 (0,3-6,0)	98,8 (96,6-101,1)	75,0 (32,6-117,4)	45,5 (38,3-52,6)	2,46 (0,11-8,72)	0,98 (0,96-1,04)
Fracaso injerto a 5 años (9,1%)	9,1 (2,9-15,3)	98,3 (96,4-100,2)	40,0 (2,9-77,4)	89,6 (85,3-93,9)	5,33 (0,94-30,2)	0,92 (0,81-1,06)
Exitus A 5 años (8,3%)	8,8 (1,2-15,5)	97,8 (95,7-97,9)	20,0 (2,5-37,5)	94,3 (91,0-97,6)	3,85 (0,13-7,45)	0,94 (0,91-1,10)

Tabla 43: Cálculo del AUC de la curva ROC de la proteinuria cuantitativa a los 3 meses (A) y 12 meses (B), junto a sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

(A)

	AUC	IC 95%
Función renal suóptima		
Al año	0,592	0,534-0,650
A 5 años	0,549	0,467-0,631
Fracaso injerto		
Al año	0,578	0,494-0,662
A 5 años	0,616	0,485-0,746
Mortalidad		
Al año	0,539	0,428-0,651

(B)

	AUC	IC 95%
Función renal suóptima		
A 5 años	0,521	0,439-0,603
Fracaso injerto		
A 5 años	0,655	0,522-0,788
Mortalidad		
A 5 años	0,598	0,421-0,774

DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN

6.1.- Características de la serie.

Presentamos el análisis de una serie de pacientes trasplantados en nuestro centro desde que se iniciara el programa de trasplante renal en Noviembre del 1996 hasta Noviembre del 2007. Las características demográficas de la población analizada son similares en términos generales a las descritas en otras series a nivel nacional (Serón D, 2003; Fernández-Fresnedo G, 2004). En relación a otras series extranjeras, nuestra serie presenta diferencias originadas fundamentalmente por la procedencia del donante, que en nuestro caso fue exclusivamente de cadáver, y por el uso de criterios expandidos de selección tanto en el donante como en el receptor en un elevado porcentaje de trasplantes (Roodnat JI, 2001; Halimi JM, 2005; Ibis A, 2007).

La distribución por sexo de los pacientes trasplantados mostró una proporción de varones de casi un 60%, de forma similar a lo descrito en otras series (Fernández-Fresnedo G, 2004). El análisis de la edad de los receptores mostró una elevada proporción de pacientes con más de 55 años (42,4%), siendo de más de 60 años en un tercio de la población estudiada. Esta situación reproduce la tendencia de los últimos años en España que, tras la ampliación de criterios de inclusión en lista de espera, ha permitido la realización de un trasplante renal a pacientes de mayor edad y con mayor comorbilidad (Serón D, 2003; Moreso F, 2004). En nuestra Unidad es una práctica habitual intentar adecuar la edad del donante y del receptor (Moreso F, 2004, Kwon OJ, 2005; Segoloni GP, 2005), de tal modo que ambas presentaron una correlación estadísticamente significativa (Figura 8, pág. 85).

Los receptores mostraron una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el momento del trasplante, como corresponde a una población de pacientes con insuficiencia renal crónica (Foley RN, 1998), destacando además, la elevada prevalencia de pacientes con sobrepeso u obesidad en el momento del trasplante (53,6%), algo superior a otras series publicadas recientemente (22-41%) (Armstrong KA, 2005, Ducloux D, 2005). El sobrepeso y la obesidad se han relacionado con peor función renal, mayor grado de proteinuria y peor supervivencia del paciente trasplantado (Armstrong KA, 2005; Sancho A, 2007b). La HTN, factor de riesgo de mortalidad cardiovascular, altamente prevalente entre los pacientes trasplantados (75-90%) (First MR, 1994; Campistol JM, 2004; Ojo AO, 2006), estuvo presente en casi la totalidad de nuestros pacientes (89,5%). La hipertrofia ventricular izquierda en el momento del trasplante, factor asociado a un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular, se presentó en

un 51,3% de la población, cifra similar a la referida por otros autores (50-70%) (Hernández D, 2004). La dislipemia afectó a casi la mitad de los pacientes de la serie (46%) de forma similar a lo citado por la literatura existente (50-60%) (Andany MA, 2001; Ojo AO, 2006). El tabaquismo, factor de riesgo de mortalidad en el paciente trasplantado renal (Cosio FG, 1999) y de pérdida del injerto (Sung RS, 2001), estuvo presente en un 41,8% de los pacientes, una prevalencia superior a la de otras series extranjeras publicadas (24-30%) (Javuz A, 2004; Joostens SA, 2005).

La prevalencia de la infección por VHC (6,2%) en nuestra serie fue menor a otras series más antiguas, en las que se citan cifras cercanas al 10% (Hestin D, 1998; Serón D, 2003; Fernández-Fresnedo G, 2004). Este hecho guarda una estrecha relación con el uso generalizado de agentes eritropoyéticos en los pacientes con insuficiencia renal crónica, que ha permitido la disminución del número de transfusiones sanguíneas de forma considerable y, por consiguiente, el riesgo de infección por VHC. La prevalencia de la infección por VHB resultó baja (1%) debido a la generalización de la vacunación de los pacientes con insuficiencia renal crónica tal y como describen otros autores (Serón D, 2003).

La distribución de las diferentes etiologías de la insuficiencia renal no distó mucho de la mostrada por otras series (Fernández-Fresnedo G, 2002b). La principal causa de insuficiencia renal fue la glomerulonefritis, seguida de la poliquistosis renal y causas de origen intersticial y vascular. Las enfermedades sistémicas y la nefropatía diabética afectaron a una proporción reducida de pacientes. Una cuarta parte de los pacientes presentaron insuficiencia renal de etiología no filiada.

La población trasplantada recibía tratamiento sustitutivo renal de forma preferente con hemodiálisis. Únicamente un 12% estaban incluidos en programa de diálisis peritoneal en el momento del trasplante, porcentajes que reproducen las modalidades de diálisis periódica en nuestro medio. El tiempo medio en diálisis pretrasplante fue cercano a los 4 años, de forma similar a lo referido en otras series de ámbito nacional, si bien este tiempo de espera se ha reducido en los últimos años (datos no mostrados) (Serón D, 2003, Fernández-Fresnedo G, 2004).

La tasa de retrasplantes fue del 6,2% y la proporción de pacientes con sensibilización HLA del 5,0%, resultados menores a los de otras series publicadas en nuestro medio (Serón D, 2003), gracias en parte a la relativa juventud de nuestro programa de trasplante iniciado en 1996.

En nuestra serie, la distribución en función del sexo de los donantes fue la misma que la de los receptores. La edad del donante fue más elevada ($48,9 \pm 17,5$) que en otras series descritas en nuestro país, destacando la elevada prevalencia de donantes ≥ 55 años (47,1%) y de donantes fallecidos por accidente cerebrovascular (62,6%), reproduciendo la tendencia actual en España (<http://www.ont.es>, Oppenheimer F, 2004). Los tiempos de isquemia fría, alrededor de unas 20 horas, fueron similares a los de otras series (Serón D, 2003, Oppenheimer F, 2004).

En relación al tratamiento inmunosupresor, el uso de ciclosporina y tacrolimus se repartió al 50%, aunque en los trasplantes realizados durante los últimos años se observó un uso creciente del tacrolimus en detrimento del uso de ciclosporina como inmunosupresor principal. El uso de ATGAM en inducción se limitó a los primeros cuatro años de la serie analizada, siendo sustituido posteriormente por la timoglobulina o el uso de anti-CD25, como viene siendo habitual en las etapas más recientes del trasplante renal (González-Molina M, 2004). Se utilizó terapia de inducción, con globulinas antilinfocitarias o anti-CD25 en un 40% de la población transplantada, fundamentalmente en relación con el trasplante de órganos procedentes de donantes con criterios expandidos, con elevado riesgo de FRI o en pacientes de alto riesgo inmunológico.

La proporción de pacientes que desarrollaron FRI fue del 35,7%, superior a otras series descritas en nuestro país (29%) (Serón D, 2003), hecho que relacionamos con el perfil de los donantes utilizados.

La incidencia de RA (21,2%) fue acorde a los resultados de amplias series publicadas en los últimos años (Mayer AD, 1997, Margreiter R, 2002). No obstante, resultó inferior a la descrita en otras series (25-30%) (Pallardó LM, 2004) que relacionamos con diferencias en el tratamiento inmunosupresor fundamentalmente el menor uso de inducción (Serón D, 2003) y al perfil del receptor, más joven que los de nuestra serie (Halimi JM, 2007a). El RA fue el principal diagnóstico de la biopsia renal efectuada en los primeros 6 meses, generalmente de escasa gravedad histológica, seguido de la necrosis tubular aguda y fue el segundo diagnóstico más frecuente en las biopsias tardías, después de la nefropatía crónica del injerto.

Más de la mitad de la serie analizada (57%) presentó una función renal subóptima al año del trasplante, medida por la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año, factor relacionado con el fracaso del injerto (First R, 2003; Hariharan S, 2004). La HTN, definida por cifras superiores a 125/75 mmHg, estuvo presente en la práctica totalidad de los pacientes de la

serie (94,6%). En un 75,9% de la población trasplantada se observaron cifras de TA por encima de los citados valores al año del trasplante. La primera opción terapéutica en caso de HTN fue el tratamiento con calcioantagonistas. Destacó el uso frecuente de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA y/o ARAII) (59,4%) y betabloqueantes (53,9%) y una menor proporción de diuréticos (36,9%). Casi el 50% de los pacientes recibían algún tipo de antiagregante con el fin de prevenir los accidentes cardiovasculares trombóticos en esta población de alto riesgo.

En relación a los parámetros metabólicos, se apreció un incremento de la glucemia a lo largo del seguimiento, de forma paralela al incremento de peso y del IMC, lo que aconteció de manera preferente durante el primer año del trasplante tal y como han descrito otros autores (Ducloux D, 2005). No obstante, sólo se diagnosticó diabetes mellitus postrasplante en un 7,5% de la población, prevalencia ligeramente inferior a la citada por otros autores (Cosio FG, 2002b). La dislipemia resultó un problema presente en más del 50% de la población, que se mantuvo a lo largo del seguimiento con un aceptable control en relación al uso de tratamiento hipolipemiante (estatinas y/o fibratos) que se utilizó en prevención primaria o secundaria hasta en un 70% de los pacientes. En un 68,1% de los pacientes el IMC alcanzó rangos de sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 30$) (138 casos, 43,1%) u obesidad ($\text{IMC} \geq 30$) (80 casos, 25%) al año del trasplante.

La supervivencia tanto del injerto como del paciente en la serie global analizada, fueron similares a las descritas en otras series publicadas en la misma década con supervivencias del injerto a uno y 5 años de 98,7% y 87,5% y del paciente a uno y 5 años de 99,2% y 94,0%, respectivamente (Hariharan S, 2000; Serón D, 2003). Tal y como se describe en la literatura, las causas de fracaso del injerto más frecuentes (Tabla 9, pág. 79) fueron la DCI y el exitus con injerto funcionante (Ponticelli C, 2002) y las causas de exitus más frecuentes (Tabla 11, pág. 79) fueron las de origen cardiovascular, infeccioso y tumoral (Paul LC, 1999; Ojo AO, 2000).

Resumen.

Nuestra serie se compuso de pacientes de edad media elevada, con una gran proporción de pacientes con factores de riesgo cardiovascular (HTN, dislipemia, tabaquismo, sobrepeso). Los donantes presentaron una edad media elevada, siendo en dos tercios de la serie ≥ 55 años. La causa de la muerte fue preferentemente de origen cardiovascular, presentando frecuentemente antecedentes de HTN. El protocolo inmunosupresor incluyó como inmunosupresor principal ciclosporina microemulsionada o tacrolimus en una

proporción del 50%, siendo frecuente el uso de terapia de inducción con globulinas antilinfocitarias y en menor medida anti-CD25. La incidencia de FRI afectó a más de un tercio de la serie analizada, siendo la del RA del 21%. La HTN, la dislipemia y el sobrepeso en el postrasplante fueron problemas altamente prevalentes en la población estudiada. La proporción de pacientes con cifras de creatinina subóptimas, superiores a 1,5 mg/dl al año del trasplante, superó el 50%, a pesar de lo cual las tasas de supervivencia del injerto y del paciente fueron excelentes.

6.2.- Factores de riesgo de la proteinuria en el postrasplante.

6.2.1.- Factores de riesgo de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h persistente a lo largo de la evolución.

En el análisis actual hallamos que la mitad de los pacientes con proteinuria $\geq 0,5$ g/24h persistente la presentaron de forma precoz a los 3 meses del trasplante (Figura 19, pág. 107), dato que confirmaría nuestros resultados anteriores (Sancho A, 2007a). La proteinuria $\geq 0,5$ g/d persistente se asoció en el análisis univariante a la existencia de un mayor IMC en el momento del trasplante. La obesidad (IMC \geq 30) se ha identificado como un factor de riesgo independiente para la progresión de la proteinuria en el trasplante renal (Armstrong KA, 2005). Del mismo modo, el sobrepeso (IMC: ≥ 25 - < 30) en el momento del trasplante, aunque ha sido menos estudiado, también se ha relacionado con la persistencia de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h en el postrasplante renal (Sancho A, 2007b). La proteinuria se ha relacionado, al menos en parte, con fenómenos de hipertensión glomerular e hiperfiltración que se producen sobre el injerto renal en los pacientes con elevado IMC (Armstrong KA, 2005), tal y como sucede en los riñones nativos de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a la obesidad (Praga M, 2006). En este sentido, se ha observado que la hiperfiltración glomerular precede al desarrollo de la microalbuminuria en fases iniciales de la HTN (Palatini P, 2006) y también precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular (Tomaszewski M, 2007). Este fenómeno podría estar acelerado en presencia de una masa nefronal disminuida, como sucede en el trasplante renal. No obstante, en el trasplante renal las lesiones de esclerosis glomerular secundarias a la hiperfiltración no son las más frecuentes en las biopsias de los injertos renales con proteinuria (Jiménez del Cerro LA, 2002; Amer H, 2007), si bien no es menos cierto que mecanismos de hiperfiltración glomerular podrían contribuir en algún momento de la evolución del injerto al desarrollo o persistencia de la proteinuria en el tiempo. Sin

embargo, éste no sería el único mecanismo de lesión renal asociado a la obesidad o el sobrepeso. En la obesidad se ha descrito un incremento del riesgo glomerular asociado a la transmisión de la HTN sistémica al glomérulo, así como una vasoconstricción de la arteriola aferente y un incremento de la síntesis de renina compensadoras de la menor capacidad excretora de sodio (Praga M, 2006). La obesidad además se considera una situación de bajo grado de inflamación, habiéndose descrito la síntesis de diferentes factores inmunomoduladores por el tejido adiposo (IL-6, TNF- α), que favorecerían el empeoramiento de la HTN y la disfunción endotelial. El incremento del IMC durante el primer año postrasplante, como sucede en nuestra serie, se ha relacionado con un aumento de la prevalencia del síndrome metabólico en el postrasplante (Ducloux D, 2005). En el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia es una circunstancia que puede favorecer el daño renal mediante diversos mecanismos que incluirían el estímulo directo de la síntesis de colágeno típico del fenotipo diabético, la inducción de la contracción de las células mesangiales del glomérulo mediado por la angiotensina II, y/o la hipertrofia glomerular, directa o a través del incremento de la síntesis de IGF-1. El síndrome metabólico además puede preceder a diversas patologías de origen cardiovascular, al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 y contribuir además a la enfermedad renal crónica aumentando el riesgo de microalbuminuria y proteinuria (Locatelli F, 2006).

La FRI apareció en el análisis multivariante como factor de riesgo independiente para el desarrollo de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h persistente a lo largo de la evolución del trasplante renal. La FRI ha sido descrita como factor de riesgo de la presencia de proteinuria tanto precoz como tardía en el postrasplante renal (Fontán MP, 1999; Fernández-Fresnedo G, 2004; Halimi JM, 2005). Esta asociación parece estar relacionada con el daño por la hiperfiltración que se produce en el injerto a causa de la pérdida de masa nefronal (Fernández-Fresnedo G, 2004) tras el daño por isquemia-reperfusión (Bos EM, 2008), y por la activación inmunológica a consecuencia de los fenómenos inflamatorios que se producen durante la misma, con un riesgo incrementado de desarrollar daño inmune (Joostens SA, 2005).

La función renal al año del trasplante medida por la creatinina sérica al año $\geq 1,5$ mg/dl, se asoció (análisis multivariante) de forma independiente a la presencia de proteinuria persistente $\geq 0,5$ g/24h, presentando además cifras más elevadas de creatinina sérica durante todo el seguimiento. La función renal medida por la creatinina sérica se ha relacionado con la existencia de proteinuria tanto precoz (Halimi JM, 2005) como tardía

(Fernández-Fresnedo G, 2004) y con la proteinuria persistente y progresiva a lo largo del primer año de trasplante (Jiménez del Cerro LA, 2002). Esta relación podría ser la expresión de la desproporción entre la masa nefronal y las necesidades metabólicas del receptor. Este efecto estaría relacionado además con el peor control tensional observado en los pacientes con presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida a pesar de presentar mayores requerimientos de fármacos antihipertensivos. Entre los pacientes con proteinuria $\geq 0,5$ g/24h persistente destacó un mayor uso de IECA y/o ARAII frente al resto de antihipertensivos utilizados, circunstancia lógica dada la magnitud de la proteinuria y su carácter permanente (Palmer BF, 2007; Heinze G, 2006a).

Los pacientes con proteinuria $\geq 0,5$ g/24h persistente fueron sometidos a la realización de un mayor número de biopsias del injerto, tanto precoces como tardías, sin que se objetivaran diferencias al analizar el resultado de las mismas. Este hecho podría justificar en parte, la mayor proporción de reingresos de causa no infecciosa que presentaron este grupo de pacientes. La presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h se acompañó con mayor frecuencia de cambios en el protocolo inmunosupresor, preferentemente hacia el uso de tacrolimus. No se observaron diferencias en los motivos del cambio de protocolo inmunosupresor, que fueron en primer lugar la existencia de RA confirmado por biopsia, seguido de motivos estéticos derivados del uso de la ciclosporina y finalmente, la existencia de una función renal subóptima en el postrasplante inmediato (datos no mostrados).

6.2.2.- Proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.

La confirmación con la serie actual de que en más de la mitad de los pacientes con proteinuria cuantitativamente significativa, como aquella $\geq 0,5$ g/24h persistente, ésta aparecía de forma tan precoz como al tercer mes postrasplante, aumentó nuestro interés por seguir el estudio de la proteinuria en un periodo de tiempo tan crucial como el primer año postrasplante. Para ello, consideramos la presencia de proteinuria ($\geq 0,1$ g/24h) en diferentes cortes temporales, al mes, 3, 6 y 12 meses. El primer mes resultó ser un periodo de transición en relación a la presencia de proteinuria, en que habitualmente se acaban resolviendo eventos que acontecen en el postrasplante inmediato, como el fracaso renal agudo postisquémico o el RA, y en el que probablemente debido a ello, la presencia de proteinuria careció de significado pronóstico. Sin embargo, a partir del tercer mes y hasta el primer año, la presencia de proteinuria se asoció a peor supervivencia del injerto. Decidimos por tanto, analizar los factores de riesgo de la

proteinuria presente de forma precoz, al tercer mes y posteriormente al año del trasplante, así como analizar la evolución de la proteinuria a lo largo del primer año postrasplante. Finalmente, se analizó la presencia de PBR mantenida a lo largo del primer año, con la intención de confirmar nuestra idea de que, tal y como sucede en el caso de la albuminuria, en que cantidades cercanas al límite inferior de la normalidad son indicativas de peor pronóstico del paciente en población general (Ruggenenti P, 2006), la presencia de PBR mantenida en el trasplante renal podría tener connotaciones pronósticas de relevancia sobre la supervivencia del injerto y del paciente trasplantado renal, tal y como han apuntado otros autores (Halimi JM, 2005).

6.2.2.1.- Análisis de la proteinuria en función de su magnitud.

En nuestra serie la proteinuria resultó ser un evento precoz que apareció en más de la mitad de los pacientes ya en el primer mes postrasplante, remitiendo en un 12,3% de los pacientes al llegar al tercer mes, hecho que se interpretó en relación a la resolución de eventos que se producen en el postrasplante inmediato, fundamentalmente necrosis tubular aguda o RA. A partir de este momento la proteinuria remitió en un 5,7% adicional de pacientes hasta llegar al primer año, observándose además una reducción de la magnitud de la proteinuria más importante entre la proporción de pacientes con proteinuria $> 0,5$ g/24h.

En los pacientes con proteinuria durante el primer año el valor promedio de la misma osciló en torno al medio gramo en 24h. La magnitud de la proteinuria observada en nuestra serie fue claramente superior a la señalada por otros autores, como Halimi y cols., cuya serie presentaba donantes con una edad media diez años inferior a la nuestra (Halimi JM, 2005). Es destacable el hallazgo de la existencia de una correlación entre la edad del donante y la magnitud de la proteinuria al año de trasplante, probablemente consecuencia de la existencia de una menor masa nefronal útil y la mayor susceptibilidad que, ante las noxas, pueden presentar este tipo de injertos.

Al analizar la distribución de la proteinuria en función de su magnitud se observó que la categoría más prevalente fue la de la proteinuria de muy bajo grado, entre 0,1 g/24h y 0,5 g/24h, siendo la proteinuria ≥ 1 g/24h muy poco frecuente (Figura 30, pág. 118), tal y como han señalado otros autores (Fernández-Fresnedo G, 2004; Halimi JM, 2005). Destacamos la naturaleza persistente de la proteinuria en gran parte de los pacientes. Así, de los pacientes que presentaron proteinuria al tercer mes, dos tercios de los mismos la mantuvieron al año del trasplante. En este sentido las cifras medias de proteinuria de nuestra serie, alrededor de 0,5 g/24h, son similares a las que algunos autores relacionan

con el desarrollo de proteinuria persistente o progresiva a lo largo del primer año de trasplante (Jiménez del Cerro LA, 2002). En un tercio de los pacientes con proteinuria al tercer mes la proteinuria se negativizó al año del trasplante, de los dos tercios restantes, la mayoría tendió a reducir la magnitud de la misma en este periodo de tiempo y sólo una minoría incrementó la cuantía de la proteinuria al año.

Hay pocos estudios que hayan analizado la evolución de la proteinuria en función de su magnitud, bien a lo largo del primer año (Jiménez del Cerro LA, 2002), bien a lo largo del seguimiento (Yildiz A, 1999). Estos estudios se han centrado fundamentalmente en el estudio de los factores de riesgo asociados a su presencia, destacando el peor pronóstico del injerto en relación a la proteinuria de mayor cuantía y naturaleza persistente (Yildiz A, 1999; Jiménez del Cerro LA, 2002). En nuestra serie, la proteinuria de mayor cuantía se asoció a peor supervivencia del injerto desde el tercer mes al año del trasplante, tal y como comentan otros autores (Yildiz A, 1999; Jiménez del Cerro LA, 2002; Fernández-Fresnedo G, 2004), aunque sólo en el corte temporal referido a los 12 meses del trasplante la magnitud de la proteinuria se asoció a peor supervivencia del paciente trasplantado. Teniendo en cuenta el hecho de que dos tercios de los pacientes que presentaron proteinuria al año del trasplante la iniciaron a los 3 meses, el hecho de que la proteinuria a los 12 meses presentase una relación con la peor supervivencia del paciente en contraste con los cortes temporales más precoces, podría estar traduciendo que es la proteinuria de aparición precoz, pero de naturaleza permanente, la que se comporta como marcador de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

6.2.2.2.- Factores de riesgo de la proteinuria durante el primer año postrasplante.

Dado que la mayor parte de los factores de riesgo de la proteinuria a lo largo del primer año son compartidos por las diferentes categorías de proteinuria estudiadas (Tabla 44, pág. 233), se ha realizado una discusión agregada de los mismos, destacando los aspectos que pudieran resultar de especial interés en cada una de ellas.

La edad del receptor resultó, en el análisis univariante, más elevada en los pacientes con proteinuria durante el primer año de trasplante, siendo el porcentaje de pacientes con más de 55 años superior en el grupo con proteinuria. Como se ha comentado, el incremento de la edad de los receptores, consecuencia de la ampliación de criterios de inclusión en lista de espera de trasplante, se produjo en nuestro caso de forma paralela al incremento progresivo de la edad de los donantes, aunque la edad del receptor ha sido descrita como factor de riesgo independiente del fracaso tardío del injerto y muerte del

paciente trasplantado (Roodnat JI, 2001). No obstante, la edad del receptor ha sido un factor poco valorado en los escasos estudios que han analizado los factores de riesgo de la proteinuria (Fontán MP, 1999; Halimi JM, 2005), y en los pocos que lo han considerado, no ha resultado un factor de riesgo de la misma (Jiménez del Cerro LA, 2002; Fernández-Fresnedo G, 2004). En nuestra serie, a diferencia de otras, la mayor edad de los receptores ha resultado un factor significativo en el desarrollo de proteinuria posterior. Se ha comprobado, en modelos experimentales en ratas, la existencia de una respuesta inmune celular incrementada en receptores añosos que, de forma independiente a la masa nefronal trasplantada, podría favorecer un mayor daño crónico en el injerto (Pascher A, 2003). Así mismo, la edad del receptor ha sido considerada un factor de riesgo independiente del fracaso del injerto renal a largo plazo (Meier-Kriesche HU, 2000), aunque estudios más recientes (registro de la UNOS) no han conseguido confirmar el papel de la edad del receptor como causa de fracaso del injerto secundario a DCI (Keith DS, 2006).

La edad elevada del donante (≥ 55 años) fue un factor que se asoció a la presencia de proteinuria durante el primer año de trasplante en el análisis univariante de todas las categorías de proteinuria consideradas y en el multivariante de todas excepto de la presencia de proteinuria al año de trasplante (Tabla 44, pág. 233). Los antecedentes de HTN y la mortalidad de causa cerebrovascular del donante se asociaron en los diferentes análisis univariantes a la presencia de proteinuria a lo largo del primer año del trasplante. Estos factores, junto con la edad y la función renal del donante, han sido descritos por otros autores como factores de riesgo independientes del fracaso del injerto (Port FK, 2002). En nuestra serie, la edad del donante se incrementó de forma progresiva, de tal modo que a partir del año 2003 la proporción de donantes de ≥ 55 años fue cercana a los dos tercios de la serie analizada. La edad elevada del donante (≥ 60 años) se ha relacionado con la presencia de mayor grado de proteinuria a los 3 meses y al año del trasplante (Oppenheimer F, 2004) cuando se compara con los donantes < 60 años. Así mismo, ha sido descrito como factor de riesgo de la presencia de proteinuria precoz (Fontán MP, 1999; Jiménez del Cerro LA, 2002; Halimi JM, 2005), de proteinuria $> 0,5\text{g}/24\text{h}$ a partir del año de trasplante (Fernández-Fresnedo G, 2004) y factor de riesgo independiente del fracaso del injerto a los 3 meses del trasplante (Ibis A, 2007) y en etapas tardías (Roodnat JI, 2001). Esta relación puede explicarse por la existencia de una peor función renal del donante, más o menos detectable (Roodnat JI, 2003), hecho al que

contribuiría el perfil de alto riesgo cardiovascular de los donantes de nuestra serie, o porque las diferentes noxas que afectan al trasplante (isquemia, fármacos, HTN, diabetes, etc.) pueden acelerar los procesos fisiológicos de la edad sobre el riñón, haciendo estos riñones más susceptibles (Melk A, 2003). La combinación hallada en nuestra serie de mayor edad, mortalidad cardiovascular e HTN de los donantes sugiere que estos riñones habrían estado expuestos a un mayor daño vascular y renal previo a la extracción de los órganos y que la biopsia no siempre discrimina adecuadamente la idoneidad del órgano a la hora de la selección pretrasplante. La presencia de proteinuria en el donante, presente en el momento de la extracción del órgano y relacionada con la existencia de insultos agudos a lo largo del proceso de muerte encefálica (Bos EM, 2008), se detectó en el 36,4% de los mismos previamente a la extracción del órgano. Fue una proteinuria de escasa cuantía y naturaleza transitoria, y que en ningún caso se relacionó con la aparición de proteinuria posterior (Tabla 45, pág 234). La existencia de antecedentes conocidos de proteinuria en el donante supuso la realización de una biopsia del injerto y, como es habitual, su valoración minuciosa para descartar patologías que contraindicasen el trasplante.

En relación al tratamiento inmunosupresor, el uso de tacrolimus de inicio y la inducción con anti-CD25 se asociaron a la presencia de proteinuria durante el primer año, tanto en los análisis univariantes, como en los análisis multivariantes referidos a la existencia de proteinuria a los 3 meses y de PBR (Tabla 44, pág. 233). La razón del efecto negativo del tacrolimus sobre la proteinuria, en relación a su uso como inmunosupresor principal desde el postrasplante inmediato, o contrariamente, el efecto protector de la ciclosporina, podría estar en relación al efecto estabilizador del citoesqueleto que se ha demostrado para la ciclosporina en las nefropatías proteinúricas y que no se ha descrito hasta este momento con el uso del tacrolimus (Mathieson PW, 2008). No obstante, en nuestra serie el uso creciente de donantes con criterios expandidos y alto riesgo de FRI ha coincidido con un mayor uso de tacrolimus. Halimi y cols., en su análisis de los factores de riesgo de la proteinuria durante el primer año postrasplante no encontraron relación entre la presencia de proteinuria y los niveles de ciclosporina (Halimi JM, 2005). Otros autores (Fontán MP, 1999; Jiménez del Cerro LA, 2002) tampoco encontraron relación entre el uso de diferentes protocolos inmunosupresores basados fundamentalmente en el uso de ciclosporina como inmunosupresor principal y el desarrollo de proteinuria en el postrasplante.

Con respecto a la relación entre el uso de anti-CD25 como tratamiento de inducción y la presencia de proteinuria, que no se produce con el uso de Timoglobulina, se observó una mayor prevalencia de episodios de RA entre los pacientes en los que se utilizó el anti-CD25 con respecto a aquellos en los que se utilizó Timoglobulina (29,5% vs 12%, $P=0,007$), con una prevalencia de FRI similar en ambos grupos (51,8% vs 52,6%, $P=1,000$). Este hecho ya fue descrito por nuestro grupo con anterioridad destacando así cierta ventaja en el uso de inducción con bajas dosis de Timoglobulina con respecto al uso de anti-CD25 en los receptores añosos (Gavela E, 2008).

El número de incompatibilidades HLA se relacionó así mismo con el desarrollo de proteinuria a lo largo del primer año, tanto en los análisis univariantes como en los multivariantes referidos a la no disminución de la proteinuria durante el primer año y la presencia de PBR (Tabla 44, pág. 232). Una mayor incompatibilidad HLA podría inducir una respuesta inmune más intensa con el riesgo consiguiente de rechazo crónico, particularmente del desarrollo de glomerulopatía del trasplante y aparición posterior de proteinuria. No obstante, es conocido el efecto de la incompatibilidad HLA como factor de riesgo de peor evolución del injerto (Opelz G, 2001) y fracaso del mismo (Halimi JM, 2005) incluso en estadios precoces (Ibis A, 2007), aunque hasta este momento no haya sido descrito como factor de riesgo del desarrollo de proteinuria en el trasplante renal. Otros factores de riesgo inmunológico se han intentado relacionar con la proteinuria. Así, se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollar proteinuria temprana transitoria en el trasplante renal de pacientes hipersensibilizados ($PRA > 50\%$) (Fontán MP, 1999), aunque los mismos autores comentan el escaso poder estadístico del modelo utilizado. La presencia de sensibilización HLA también se ha relacionado con el fracaso precoz del injerto, pero no se ha podido relacionar con la presencia de proteinuria precoz a los 3 meses del trasplante (Ibis A, 2007), ni tampoco con la presencia de proteinuria transitoria, persistente o progresiva a lo largo del primer año (Jiménez del Cerro LA, 2002).

La FRI se relacionó, en nuestra serie, con la presencia de proteinuria durante el primer año en los análisis univariantes de todas las categorías de proteinuria y en el multivariante referido a la presencia de proteinuria a los 3 meses. En este último caso la presencia de proteinuria a los 3 meses se relacionó así mismo con episodios de necrosis tubular aguda que requirieron mayor tiempo para recuperar la función renal. La FRI es un factor de riesgo de la presencia de proteinuria en el postrasplante renal descrito por la mayoría de autores que han abordado este problema (Fontán MP, 1999; Fernández-

Fresnedo G, 2004; Halimi JM, 2005). Esta asociación, comentada ya en el apartado referido a la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, parece estar relacionada con el daño por hiperfiltración a causa de la pérdida de masa nefronal tras el daño por isquemia-reperusión en el injerto y por mecanismos de activación inmunológica que se producen durante la misma. La elevada incidencia de FRI en nuestra serie, derivada de las características de la misma: edad del donante elevada, injertos procedentes en su totalidad de donantes cadáver, tiempo de isquemia fría prolongado,... entre otros, han podido resultar factores relevantes en el desarrollo de la proteinuria en el postrasplante, sobre todo en estadíos iniciales. La edad avanzada del donante, uno de los principales factores de riesgo de FRI, aparece de nuevo como factor predisponente del desarrollo de proteinuria en el postrasplante renal (Shoskes DA, 1996; Ojo AO, 1997).

El RA aparece en nuestra serie como factor de riesgo de la existencia de proteinuria a los 12 meses (univariante) y de la no disminución de la proteinuria durante el primer año de trasplante (multivariante). El RA es un factor ampliamente conocido de DCI y de fracaso del injerto (Pallardó LM, 2004) que ha sido descrito como factor de riesgo de proteinuria en la mayor parte de estudios publicados hasta este momento (Fontán MP, 1999; Fernández-Fresnedo G, 2004; Pallardó LM, 2004; Halimi JM, 2005), apareciendo además, al igual que en nuestro caso, como factor de riesgo de progresión de la proteinuria a lo largo del primer año (Jiménez del Cerro LA, 2002). La presencia de uno, o más episodios de RA, se ha relacionado así mismo con el incremento de la magnitud de la proteinuria durante el primer año de trasplante (Halimi JM, 2005), y con el desarrollo de proteinuria no transitoria desde el primer mes del trasplante (Vathsala A, 1990). El daño inmunológico puede favorecer el desarrollo de proteinuria a través de lesión glomerular o como consecuencia de fenómenos secundarios a la pérdida de masa nefronal (Vathsala A, 1990). No obstante, la incidencia de RA ha disminuido en los últimos años en relación con la incorporación de nuevos y potentes tratamientos inmunosupresores. La prevalencia del RA en la serie analizada está en consonancia con las descritas en la literatura, situación que puede haber favorecido que el RA, aún siendo un factor de riesgo de proteinuria conocido, haya mostrado una escasa significación estadística sobre el desarrollo de la misma. Sin menoscabo de que la aparición de RA puede predisponer al desarrollo posterior de rechazo crónico, no es menos cierto que éste último obedece a mecanismos patogénicos complejos, por lo que en la era de los actuales inmunosupresores el antecedente de RA no constituiría un evento imprescindible para el posterior desarrollo de rechazo crónico, principal causa de

proteinuria en el postrasplante. El RA, tras la necrosis tubular aguda, fue el diagnóstico histológico más frecuentemente observado entre aquellos pacientes con proteinuria en el primer año postrasplante que fueron biopsiados en los primeros seis meses del trasplante.

La presencia de proteinuria se asoció a una peor función renal definida por la creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año del trasplante en el análisis univariante de los factores de riesgo de la presencia de PBR y en el análisis multivariante de la proteinuria a los 12 meses del trasplante. La proteinuria a los 3 meses se relacionó así mismo con mayores cifras de creatinina sérica a los 3 meses (análisis multivariante). La asociación entre la proteinuria y la creatinina sérica es ampliamente conocida, habiéndose relacionado las cifras de creatinina sérica con la existencia de proteinuria precoz (Halimi JM, 2005) y tardía (Fernández-Fresnedo G, 2004), así como con la existencia de proteinuria transitoria o persistente a lo largo del primer año (Jiménez del Cerro LA, 2002). Los niveles de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl al mes y a los 3 meses del trasplante se han relacionado así mismo con el empeoramiento de la proteinuria del primer al tercer mes postrasplante (Halimi JM, 2005). En nuestra serie la presencia de proteinuria a lo largo del primer año se asoció a cifras más elevadas de creatinina sérica a lo largo de todo el seguimiento, expresión de la desproporción entre la masa nefronal trasplantada y las necesidades metabólicas del receptor.

Las cifras de tensión arterial media siguieron un curso paralelo a las de la creatinina sérica y a las de la proteinuria a lo largo de la evolución (Tabla 44, pág. 233). Opelz y cols., demostraron, en datos extraídos del European Collaborative Transplant Study (CTS), la relación entre la HTN y el fracaso renal crónico del injerto (Opelz G, 1998). Varios autores han señalado además la relación entre las cifras de TA y la presencia de proteinuria en el trasplante renal (Fontán MP, 1999; Fernández-Fresnedo G, 2002a; Halimi JM, 2005). La HTN en los pacientes proteinúricos estaría íntimamente relacionada con el deterioro de función renal de estos pacientes, siendo la proteinuria una manifestación de lesión renal consecuencia de los diferentes insultos que pueden afectar al injerto, incluso en la etapa pretrasplante, habiéndose relacionado las cifras tensionales con la evolución de la albuminuria o de la proteinuria (Fernández-Fresnedo G, 2004; Halimi JM, 2005). Así, el aumento o la disminución de la TA se ha relacionado con la progresión o regresión, respectivamente, de la excreción urinaria de albúmina en población no diabética (Bratsma AH, 2007). Del mismo modo, Halimi y cols., demostraron en población trasplantada la relación entre los valores tensionales y la

progresión de la proteinuria, de tal modo que las menores cifras tensionales a los 3 y 12 meses se siguieron de mayores reducciones de proteinuria del primer al tercer mes y del tercer al duodécimo mes postrasplante (Halimi JM, 2005). De forma similar, en nuestra serie, el análisis univariante mostró cifras tensionales más elevadas en los pacientes en los que no se consiguió una disminución de la proteinuria durante el primer año, con respecto a los pacientes en los que la proteinuria disminuyó en este periodo de tiempo, resultados indicativos de mal pronóstico del injerto. Es conocido que el control tensional en los pacientes con proteinuria, sobre todo con el uso de IECAs y/o ARAII resulta fundamental para evitar la progresión de la proteinuria y preservar la función renal tanto en pacientes trasplantados renales como en la población general (Fernández-Fresnedo G, 2002a; Atkins RC, 2005; Shainfar S, 2005; Ojo AO, 2006; Palmer BF, 2007). Nuestros resultados muestran que la disminución de la proteinuria durante el primer año se asoció a cifras de TA menores con respecto a los pacientes en que la proteinuria se mantuvo estable o aumentó. Se observó además que los pacientes que presentaron proteinuria a lo largo del primer año requirieron un mayor consumo de fármacos antihipertensivos para conseguir el mismo control tensional que aquellos sin proteinuria. Entre los fármacos más utilizados destacó el uso de betabloqueantes (univariante) entre la población con proteinuria a los 3, 12 meses y en aquellos con PBR. El uso de betabloqueantes ha sido relacionado por otros autores con la progresión de la proteinuria (Armstrong KA, 2005), hecho que interpretaron en el contexto de que los betabloqueantes pudieran ser un marcador subordinado de enfermedad cardiovascular o de HTN más grave, factores ambos que se han relacionado con la proteinuria. Además los betabloqueantes se han asociado a un incremento en la incidencia de diabetes mellitus, que podría favorecer la aparición de proteinuria (Santamaría R, 2008). En estadíos precoces (3 meses) la presencia de proteinuria se asoció a un mayor consumo de diuréticos, hecho que podría estar en relación a la peor función renal mostrada por los pacientes con proteinuria desde el postrasplante inmediato. En este caso, y a diferencia de lo que ocurría al analizar la presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, no observamos diferencias al analizar la prevalencia del uso de IECAs o ARA II entre los pacientes con presencia de proteinuria a lo largo del primer año y los que no la presentaron. Estos fármacos se utilizaron en un 50% de pacientes de la serie total (independientemente de la categoría de proteinuria estudiada a lo largo del primer año) y el doble bloqueo del SRA fue necesario en un 11-16% adicional de pacientes con proteinuria a lo largo del primer año de trasplante.

La existencia de diabetes mellitus pretrasplante se asoció en el análisis univariante al desarrollo de PBR y de proteinuria a los 12 meses del trasplante. En los pacientes trasplantados el establecimiento de fenómenos de hiperfiltración favorecidos por la hiperglucemia, con el consiguiente desarrollo de proteinuria, reduce la supervivencia del injerto renal a un tercio de lo que tardarían en deteriorar la función renal los riñones nativos sometidos al mismo grado de hiperglucemia (Brenner BM, 1993). No obstante, este hecho afecta a un pequeño porcentaje de pacientes de la serie para poder sacar más conclusiones.

La presencia de proteinuria durante el primer año se asoció de forma puntual, y en estadíos iniciales, con alteraciones metabólicas (Tabla 44, pág. 233). Como se ha comentado en la serie general, la dislipemia, el sobrepeso y la obesidad se presentaron en más de la mitad de la población trasplantada al año del trasplante. Así, aquellos pacientes que mostraron proteinuria a los 12 meses o PBR durante el primer año postrasplante presentaron un incremento de la glucemia en el seguimiento, si bien en estas categorías presentaron una mayor incidencia de pacientes con antecedentes de diabetes mellitus. Durante los primeros meses del trasplante coinciden agentes que pueden favorecer el desarrollo de un síndrome de resistencia a la insulina (De Vries APJ, 2003) y el incremento de la glucemia por diferentes mecanismos. El mayor consumo de esteroides, el uso de tacrolimus de conocido efecto diabetógeno (Kasiske BL, 2003) y el mayor incremento del IMC que favorece el desarrollo de síndrome metabólico en el postrasplante (Ducloux D, 2005), son factores que, presentados en receptores de edad media elevada, pueden favorecer el desarrollo de intolerancia hidrocarbonada y de diabetes mellitus. El efecto hiperglucemiante de los fármacos inmunosupresores empleados sobre pacientes con mayor susceptibilidad a la misma, favorecería situaciones de hiperfiltración y daño glomerular asimilable a la nefropatía diabética, que contribuiría finalmente al mantenimiento de la proteinuria.

La proteinuria durante el primer año se asoció a mayores cifras de triglicéridos a lo largo del seguimiento en los análisis univariantes referidos a la existencia de proteinuria a los 12 meses y de PBR, dato interpretable en el contexto de la peor función renal que presentaron los pacientes con proteinuria. En relación a los valores del colesterol sérico no hallamos diferencias en función de la presencia o ausencia de proteinuria, probablemente en relación con el amplio uso de estatinas que alcanzó a más de dos tercios de la población trasplantada.

La proteinuria a los 3 meses se asoció a un mayor IMC en el momento del trasplante que se mantuvo elevado durante los primeros 12 meses postrasplante. Como se ha comentado en el apartado de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, el mayor IMC ha sido descrito como un factor de riesgo independiente para la progresión de la proteinuria (Armstrong KA, 2005), habiéndose relacionado con un aumento en la prevalencia del síndrome metabólico, que a su vez es un factor de riesgo de desarrollo posterior de diabetes mellitus y complicaciones cardiovasculares (Ducloux D, 2005). Así, el desarrollo de proteinuria desde estadios precoces en nuestra serie se asoció a complicaciones metabólicas con claras implicaciones pronósticas sobre la supervivencia del injerto y del paciente.

Otros factores de riesgo de proteinuria que han sido descritos en la literatura como la positividad de los anticuerpos frente al VHC (Hestin D, 1998; Fernández-Fresnedo G, 2004) y etiología de la insuficiencia renal primaria (Fernández-Fresnedo G, 2004) no se han podido relacionar con la presencia de proteinuria en nuestra serie. La infección por VHC se ha relacionado con la aparición de lesiones glomerulares de novo (Hestin D, 1998). No obstante, en nuestra serie no hemos podido confirmar esta asociación probablemente debido a la menor prevalencia de VHC de nuestra serie, al tratarse de una serie más actual que las anteriormente citadas. Tampoco se encontró una relación entre la etiología de la insuficiencia renal primaria con el desarrollo de proteinuria posterior a diferencia de lo comentado por otros autores (Fernández-Fresnedo G, 2004). El análisis de la prevalencia de la etiología glomerular de la insuficiencia renal primaria en cada categoría de proteinuria considerada no mostró diferencias significativas (Tabla 46, pág. 234). Cabría pensar que la exclusión de la serie de aquellos pacientes que presentaron una recidiva precoz de glomerulosclerosis focal y segmentaria pudiera haber influido en estos resultados. No obstante, tampoco encontramos diferencias significativas al analizar la prevalencia de la etiología glomerular en cada una de las categorías de proteinuria tras incluir los pacientes con recidiva precoz de glomerulosclerosis focal y segmentaria, lo que descartaría esta posibilidad (datos no mostrados).

En la serie general tampoco se pudo relacionar la presencia de proteinuria con la existencia de patología específica glomerular postrasplante, probablemente debido a la reducida prevalencia de la misma. Excepción hecha de los cuatro casos de glomerulosclerosis focal y segmentaria de recurrencia precoz excluidos del análisis, únicamente hubo dos casos de recidiva de patología glomerular en el postrasplante, un caso de recidiva precoz de síndrome hemolítico-urémico y un caso de recidiva tardía de

glomerulonefritis membranosa. La nefropatía crónica del trasplante fue el diagnóstico más frecuente en las biopsias realizadas a partir de los 6 meses (26 casos), habiéndose utilizado mayoritariamente los criterios diagnósticos de la conferencia de Banff 97, previos a la consideración actual de la glomerulopatía del trasplante como diagnóstico independiente de la fibrosis intersticial y atrofia tubular (Solez K, 1999; Solez K, 2007). En la serie analizada no se ha hecho un seguimiento prospectivo de la proteinuria residual de los riñones nativos para valorar la hipotética participación de los mismos en el origen de la proteinuria. Por una parte, el tiempo medio de los pacientes en diálisis previo al trasplante fue de casi cuatro años y el tipo de tratamiento sustitutivo renal utilizado de forma preferente fue la hemodiálisis, técnica que con el tiempo tiende a disminuir y/o anular la función renal residual. Por otro lado, tras la realización de un trasplante renal con éxito la tendencia natural es la pérdida de la función renal residual, habiéndose descrito un periodo de resolución de la misma en los riñones nativos de 3 a 4 semanas (máximo 10 semanas) (D´Cunha PT, 2005, Myslak M, 2006). En este sentido, nuestra experiencia en pacientes que recibieron un trasplante renal con nefrostomía cutánea de los riñones nativos fue la rápida pérdida de esta función residual en el primer mes postrasplante.

6.2.3.- Resumen (magnitud y factores de riesgo de la presencia de proteinuria a lo largo del primer año).

La proteinuria a lo largo del primer año fue preferentemente de bajo grado, destacando su carácter mayoritariamente permanente con una escasa tendencia al empeoramiento a lo largo de este tiempo. Su magnitud se asoció desde el tercer mes hasta el año del trasplante con peor supervivencia del injerto y al año del trasplante con la peor supervivencia del paciente.

La presencia de proteinuria a lo largo del primer año dependió de factores relacionados con las características del receptor (edad avanzada, mayor IMC) y del donante (mayor edad, antecedentes de HTN y mortalidad de origen cerebrovascular). Factores de riesgo inmunológico como la incompatibilidad HLA o la existencia de episodios de RA se relacionaron con su aparición y concretamente, el RA fue un factor que se asoció al empeoramiento de la proteinuria desde el tercer mes al año del trasplante. La FRI secundaria a necrosis tubular aguda también se relacionó con la presencia de proteinuria a lo largo del primer año de trasplante. La existencia de proteinuria coincidió con un mayor uso de fármacos como el tacrolimus o la terapia de inducción con anti-CD25, que creemos puede estar en relación con un mayor uso en trasplantes efectuados con órganos

de donantes con criterios expandidos, aunque podrían coexistir otros mecanismos desconocidos hasta el momento. Los pacientes con proteinuria en el primer año presentaron peor función renal a lo largo de la evolución y el mismo control tensional a expensas de un mayor consumo de antihipertensivos, principalmente diuréticos y betabloqueantes, en una población en la que se utilizó el bloqueo del SRA en más del 50% de los casos. Junto con la HTN, la proteinuria se asoció a mayor número de complicaciones metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico (hiperglucemia, mayor incremento del IMC durante el primer año postrasplante y dislipemia).

6.3.- Significado pronóstico de la proteinuria sobre la supervivencia del injerto y del paciente.

La proteinuria es un conocido factor pronóstico en las nefropatías de los riñones nativos, aunque en la población trasplantada renal es escaso el número de estudios sobre el valor pronóstico de la proteinuria. La ausencia de la proteinuria en los grandes registros internacionales de trasplante (Siddiqi N, 2004) y la consideración de la proteinuria únicamente como consecuencia del daño renal han dificultado su estudio. El conocimiento del efecto de la proteinuria como causa de la progresión de la enfermedad renal crónica en riñones nativos (Remuzzi P, 1998; Meyer TW, 2003; Zoja C, 2003; Reichel H, 2004), su papel como marcador de riesgo cardiovascular (Toto RD, 2004; Ojo AO, 2006) y la constatación de que la proteinuria es un hecho que afecta a casi la mitad de la población trasplantada desde etapas precoces, fueron los motivos que nos impulsaron a estudiar el efecto de la proteinuria sobre la supervivencia del injerto y del paciente.

6.3.1.- Supervivencia del injerto.

Considerando el global de la serie, la supervivencia del injerto se relacionó de forma independiente con la creatinina sérica $\geq 1,5\text{mg/dl}$ al año y la FRI, en contraste con otras variables señaladas en otras series como el RA, la HTN al año del trasplante o la edad elevada del donante (Tabla 8, pág. 78) (Oppenheimer F, 2004; Halimi JM, 2005; Ibis A, 2007). La creatinina sérica $\geq 1,5\text{mg/dl}$ al año es un marcador ampliamente conocido de fracaso del injerto a largo plazo (Hariharan S, 2002; First MR, 2003; Siddiqi N, 2004). Estudios más recientes han demostrado que la creatinina, analizada de forma cualitativa o cuantitativa, presenta una relación con la peor evolución del injerto desde estadios precoces del trasplante (primeros tres meses) (Halimi JM, 2005). La FRI también es un factor reconocido de pobre función renal inicial (Fernández-Fresnedo G, 2001) y de fracaso del injerto (Shoskes DA, 1996; Halimi JM, 2005; Joostens SA, 2005), incidiendo

en la importancia que los eventos acontecidos en el postrasplante inmediato tienen en la evolución posterior del injerto.

No obstante, muchas otras variables han sido consideradas en la literatura como factores de riesgo independientes de la peor supervivencia del injerto, como por ejemplo el número de incompatibilidades HLA (Halimi JM, 2005), las cifras de PRA (Halimi JM, 2005; Ibis A, 2007), los tiempos de isquemia fría o caliente (Halimi JM, 2005) o la comorbilidad de los receptores en el momento del trasplante (Wu C, 2005), que no han sido valorados en nuestro análisis por las limitaciones del modelo.

Con respecto al valor pronóstico de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, el análisis de riesgos proporcionales de Cox, una vez ajustados para la FRI, mostró que el efecto de esta variable sobre el fracaso del injerto se modificaba en función de los valores de la función renal al año (variable de confusión) (Figura 28, pág. 113). Así, con valores bajos de creatinina al año ($< 1,5$ mg/dl) la presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h supuso un incremento del riesgo de fracaso del injerto de hasta 3,6 veces con respecto al riesgo de los pacientes sin proteinuria, mientras que si la creatinina era $\geq 1,5$ mg/dl la presencia de proteinuria suponía un menor incremento del riesgo de fracaso del injerto con respecto a su ausencia (HR: 1,2). Así, la presencia de proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida incrementó el riesgo de fracaso en injertos con buena función renal, no así en los casos en que la proteinuria coexistía con una función renal alterada. En ningún artículo sobre el valor pronóstico de la proteinuria se ha señalado este hecho, puesto que se trata de modelos predictivos explicativos que destacan las variables que influyen de forma independiente en la supervivencia del injerto y su efecto sobre la misma, sin considerar las posibles interacciones entre ellas o la existencia de variables de confusión (Roodnat JI, 2005, Fernández-Fresnedo G, 2004) como se ha realizado en nuestra serie. La presencia de proteinuria significativa en injertos con buena función renal sería consecuencia del establecimiento de fenómenos de lesión glomerular, bien de causa inmune, inflamatoria o hemodinámica, o menos frecuentemente cambios a nivel tubulointersticial si tenemos en cuenta la cuantía de la misma, que precederían al incremento de las cifras de creatinina sérica. Este hecho sugeriría que el efecto deletéreo de la proteinuria sobre el fracaso del injerto puede ser independiente de la función renal excretora, cuyo deterioro aparece de forma tardía, tal y como han demostrado diferentes estudios acerca de biopsias de protocolo en los que no se ha conseguido relacionar la presencia de lesiones histológicas sugestivas de DCI en estadíos precoces con cambios en la función renal

medida por diferentes métodos como la creatinina sérica, el flujo plasmático renal efectivo o la tasa de filtrado glomerular (Serón D, 2002; Fulladosa X, 2003; Halimi JM, 2005). En el caso de la proteinuria que se desarrolla sobre injertos con función renal alterada, ésta traduciría una menor masa nefronal que sería la condicionante del pronóstico.

En relación a la proteinuria a lo largo del primer año, se observó un incremento del fracaso del injerto en todas las categorías de proteinuria analizadas (Tabla 47, pág. 235). Se observó una peor supervivencia del injerto a mayor cuantía de la proteinuria a partir del tercer mes del trasplante hasta el primer año (Figuras 33, 34 y 35, pág.: 121-123). Del mismo modo, la presencia de proteinuria a los 3 y 12 meses (Fig. 44, pág. 140, y Fig. 53, pág. 157), la no disminución de la proteinuria durante el primer año (Fig. 63, pág. 174) y la presencia de PBR mantenida (Fig. 74, pág. 193) se asociaron a un riesgo incrementado de fracaso del injerto. La existencia de proteinuria, junto a la existencia previa de FRI y las cifras elevadas de creatinina sérica al año ($\geq 1,5\text{mg/dl}$), fueron las variables que se relacionaron de forma independiente con la peor supervivencia del injerto renal, en contraste con otras variables como el RA, la TA al año o la elevada edad del donante, incluidas también en el modelo.

La proteinuria durante el primer año postrasplante supuso un factor de riesgo independiente del fracaso del injerto con un efecto que resultó, en determinadas categorías de proteinuria, superior incluso al presentado por la función renal al año o la FRI, como sucedió en el caso de la presencia de proteinuria a los 12 meses y la no disminución de la proteinuria durante el primer año de trasplante. Así, la proteinuria a los 12 meses del trasplante (ajustada para la FRI y la función renal al año) y la no disminución de la proteinuria durante el primer año (ajustada para la función renal al año) presentaron un riesgo de fracaso del injerto 4,3 veces y 3,7 veces superior respectivamente, al del resto de pacientes de la serie. Del mismo modo, la existencia de proteinuria a los 3 meses del trasplante o la presencia de PBR se presentaron como factores de riesgo independientes del fracaso del injerto, con un riesgo asociado que resultó similar al presentado por la FRI o la creatinina sérica al año. Este riesgo, una vez ajustado al resto de variables (Tabla 47, pág. 235) fue más de dos veces superior al presentado por los pacientes sin proteinuria.

Es relevante el hecho de que la disminución de la cuantía de la proteinuria a lo largo del primer año postrasplante, de forma inversa a lo que sucede con la no disminución de la misma (Figura 65, pág. 176), presentó un riesgo de fracaso similar al de los pacientes sin

proteinuria (HR: 0,274), reforzando la idea de que la reducción de la proteinuria ya desde estadíos precoces, aunque no se negativize, se sigue de una mejoría en la evolución del injerto, tal y como han comentado otros autores en el trasplante renal (Halimi JM, 2005) y se ha señalado en las nefropatías primarias proteinúricas (Ruggenti P, 2003). En nuestra serie, la proteinuria media a lo largo del primer año no superó el medio gramo en 24h, cifra por debajo de la cual no se ha podido demostrar un efecto beneficioso derivado del uso de IECAs en pacientes con nefropatía no diabética (Kent DM, 2007). No obstante, la reducción de la proteinuria en nuestra serie a lo largo del primer año, independientemente del fármaco o medida empleada, permitió en rangos bajos de proteinuria disminuir el riesgo de fracaso del injerto renal, hecho que incidiría en el efecto beneficioso del establecimiento precoz de tratamientos nefroprotectores sobre la supervivencia del injerto.

Diferentes estudios han mostrado el efecto de la proteinuria sobre la supervivencia del injerto tanto en estadíos precoces como tardíos (Hohage H, 1997; Fontán MP, 1999; Roodnat JJ, 2001; Fernández-Fresnedo G, 2004; Halimi JM, 2005; Ibis A, 2007). Nuestros resultados confirman el papel de la proteinuria en el primer año de trasplante como factor de riesgo independiente del fracaso del injerto, tanto si su presencia se produce de forma tardía (al año de trasplante), como si aparece de forma precoz (tercer mes postrasplante). Es destacable que la presencia de PBR persistente, a pesar de presentar niveles más bajos ($< 0,5$ g/24h) que los considerados por otros autores (Halimi_2005), se asoció de igual modo a una peor supervivencia del injerto, corroborando los hallazgos de estudios previos que apuntaban el papel de la proteinuria de bajo grado (< 1 g/24h) y de instauración precoz como un factor de riesgo independiente de la supervivencia del injerto (Halimi JM, 2005). Este hecho nos debe llevar a actitudes proactivas de tratamiento ante situaciones en que se detecte PBR desde estadíos precoces, para evitar su progresión hacia una proteinuria de mayor cuantía y evitar así la progresión de la disfunción renal crónica. El papel de la albuminuria como factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en población no trasplantada diabética y no diabética es ampliamente conocido (Ruggenti P, 1998, Ruggenti P, 2006). Más recientemente, no sólo se ha descrito el papel de la albuminuria como factor predictor independiente del fracaso del injerto renal y la muerte del paciente trasplantado, sino también el de la proteinuria distinta de la albúmina (non-albumin proteinuria) en el trasplante renal (Halimi JM, 2007a). La proteinuria distinta de la albúmina (vg, alfa-1 microalbuminuria, TGF- β , beta-2 macroglobulina) es indicativa de

lesión a nivel tubular y es el componente principal de la proteinuria de bajo rango, presentando una excreción independiente de la de la albúmina. Además de su papel como marcador de lesión renal y/o daño tubular, la proteinuria distinta de la albúmina presenta un riesgo de fracaso del injerto superior al presentado por la albuminuria, confirmando así su importancia en la evolución del injerto renal (Halimi JM, 2007a). Para algunos autores, el valor predictivo de la proteinuria podría ser mayor que el de la albuminuria, por el hecho de integrar a la proteinuria distinta de la albumina, siendo además una técnica más económica que la detección de albúmina en orina (Halimi JM, 2007a). En nuestra serie no se analizó la albuminuria, siendo imposible comparar el significado pronóstico de la albuminuria con respecto a la proteinuria no albuminúrica. No obstante, la presencia de PBR, probablemente expresión de proteinuria no albuminúrica mantenida, resultó indicativa de la existencia de daño tubular en el injerto que a largo plazo se tradujo en una menor supervivencia del mismo.

6.3.2.- Supervivencia del paciente.

En la serie global, la edad del receptor ≥ 55 años y la FRI se relacionaron de forma independiente con la peor supervivencia del paciente, en contraste con la función renal o las cifras de TA al año del trasplante, que también se incluyeron en el análisis de Cox.

La edad del receptor es un factor ampliamente relacionado con la peor supervivencia del paciente trasplantado. Los pacientes añosos presentan mayor comorbilidad (Wu C, 2005), mayor tasa de complicaciones cardiovasculares (Ojo AO, 2006), mortalidad de origen cardiovascular (Fernández-Fresnedo G, 2002b) y mayor incidencia de complicaciones infecciosas en relación a la mayor eficacia de los inmunosupresores actuales (Alonso A, 2004; Moreso F, 2004). La edad del receptor es uno de los principales factores de muerte del receptor con injerto funcionante (Ojo AO, 2000). No obstante, aunque la edad elevada del receptor se ha asociado a una peor supervivencia del paciente trasplantado (Alonso A, 2004), el trasplante renal sigue siendo la opción terapéutica asociada a menor mortalidad en los pacientes añosos, incluso ≥ 70 años, con insuficiencia renal avanzada (Rao PS, 2007).

La relación entre la FRI y la mortalidad del paciente trasplantado sigue siendo un tema controvertido. Aunque hay autores que no han conseguido demostrar una relación entre la FRI y la mortalidad (Woo YM, 1999; Sola R, 2004), otros si han relacionado el antecedente de FRI con el incremento del riesgo de muerte del paciente trasplantado con injerto funcionante (Ojo AO, 2000). La FRI se ha relacionado con la peor función renal

del injerto y se ha demostrado la relación entre las cifras de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl con la peor supervivencia del paciente (Woo YM, 1999; Alonso A, 2004) y con la mortalidad de origen cardiovascular e infecciosa (Meier-Kriesche HU, 2003).

En relación al efecto de la proteinuria sobre la supervivencia del paciente, en nuestra serie, ésta se asoció a una peor supervivencia del paciente en la mayoría de categorías de proteinuria analizadas. Así la presencia de proteinuria a los 12 meses del trasplante (HR: 3,2), la no disminución de la proteinuria a lo largo del primer año (HR: 2,9) o la existencia de PBR (HR: 2,3) se relacionaron de forma independiente con una mayor mortalidad del receptor, junto al antecedente de FRI o la edad del receptor ≥ 55 años (Tabla 47, pág. 235).

La proteinuria a los 3 meses del trasplante y la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, no presentaron un riesgo incrementado de mortalidad. En el caso de la proteinuria a los 3 meses este hecho podría deberse a la tendencia de ésta a negativizarse al año del trasplante en un tercio de los mismos y a la tendencia a disminuir progresivamente en la mayor parte de los pacientes en los que la proteinuria persiste a lo largo del primer año. En el caso de la proteinuria $\geq 0,5$ g/24h mantenida, el desarrollo tardío de la misma en aproximadamente la mitad de los pacientes podría haber influido en que ésta no se presentase como factor de riesgo independiente del exitus del paciente.

Existen muy pocos estudios hasta este momento acerca del significado pronóstico de la proteinuria sobre la supervivencia del paciente trasplantado, habiéndose relacionado la presencia de proteinuria con la morbilidad y la mortalidad cardiovascular de los mismos (Roodnat JJ, 2001; Fernández-Fresnedo G, 2002a; Alonso A, 2004; Fernández-Fresnedo G, 2004). Fontán y cols., señalaron la asociación entre la mortalidad y la presencia de proteinuria persistente a los 3 meses por encima de 0,5 g/24h (Fontán MP, 1999). Halimi y cols., encontraron una relación entre la mortalidad y la presencia de albuminuria en pacientes no proteinúricos y en aquellos con presencia de proteinuria distinta de la albúmina (Halimi JM, 2007a; Halimi JM, 2007b).

En nuestra serie, la existencia de proteinuria al año y la no reducción de la proteinuria a lo largo del primer año del trasplante fueron circunstancias que se asociaron a una peor supervivencia del paciente trasplantado. La disminución de la cuantía de la proteinuria a lo largo del primer año de trasplante presentó una supervivencia del paciente similar a la de los pacientes sin proteinuria (Fig. 66, pág. 177), insistiendo en los beneficios que

presenta la reducción de la proteinuria desde estadios precoces, no sólo sobre la supervivencia del injerto, sino también en el paciente trasplantado renal.

Es relevante el hecho de que la existencia de PBR ($<0,5$ g/24h) persistente durante el primer año se relacionase con la peor supervivencia del paciente, reforzando nuestra idea de que la existencia de proteinuria, aún a bajos niveles, en tanto que es expresión de la existencia de un daño endotelial generalizado, supone un incremento del riesgo de mortalidad del paciente (Ojo AO, 2006). En este sentido, se ha observado que mientras el riesgo de mortalidad no cardiovascular en el paciente trasplantado se incrementa a mayor cuantía de la proteinuria, el riesgo de mortalidad cardiovascular depende de la simple presencia de proteinuria al año del trasplante, independientemente de la cantidad de la misma (Roodnat JI, 2001). Corroborando este hecho destacaría el que la mortalidad entre los pacientes con PBR fuera predominantemente de origen cardiovascular.

En nuestra serie la proteinuria se desarrolló en una población de edad media elevada con elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular pretrasplante que se caracterizó por el mantenimiento y/o empeoramiento de los mismos a lo largo de la evolución. Así, la proteinuria se asoció a un peor control tensional, mayor consumo de antihipertensivos, sobrepeso u obesidad, presencia de dislipemia e hiperglucemia, factores relacionados con el desarrollo del síndrome metabólico, que es a su vez un predictor de complicaciones cardiovasculares. La presencia de proteinuria en el postrasplante como marcador de la existencia de enfermedad vascular generalizada en el receptor, presente también en el injerto procedente de donante añoso, contribuiría finalmente al desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular en el paciente trasplantado (Fernández-Fresnedo G, 2002a).

6.4.- Análisis del valor predictivo de la proteinuria sobre la función renal, la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente.

La proteinuria presenta características que definen a una medida subordinada como “ideal”. Es segura, puesto que no requiere técnicas invasivas para su detección, se produce y es detectable desde etapas precoces en la evolución del trasplante, es fácilmente medible y reproducible y se ha relacionado con el fracaso del injerto y la muerte del paciente (Yildiz A, 1999; Roodnat JI, 2001; Jiménez del Cerro LA, 2002; Fernández-Fresnedo G, 2004; Lachenbruch PA, 2004; Ibis A, 2007). La demostración en nuestra serie de que la proteinuria desde etapas precoces se asociaba a peor función y supervivencia del injerto y a mayor mortalidad del paciente trasplantado, nos hizo cuestionarnos si la existencia de proteinuria podría ser considerada una medida

subordinada de la peor función renal, del fracaso del injerto o de la muerte del paciente, que representan los eventos finales más significativos en la evolución del trasplante renal. Para ello se realizó un estudio de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y CP para las variables finales de interés (función renal subóptima, fracaso del injerto y muerte del paciente) en diferentes momentos de la evolución del trasplante (al año y a los 5 años) (Tablas 39, 40 y 41, pág.: 197-199).

En general, la sensibilidad de la determinación de la proteinuria en sus diferentes categorías presentó valores intermedios-bajos, siendo la especificidad mayor que la sensibilidad, demostrando así una mayor capacidad de la proteinuria para identificar a los pacientes que iban a evolucionar satisfactoriamente (proteinuria negativa) que la de identificar correctamente a los que iban a fracasar (proteinuria positiva).

La proteinuria es, por otra parte, un conocido marcador de lesión endotelial (Ojo AO, 2006) relacionado con la mortalidad cardiovascular tanto en población general (Toto RD, 2004) como en el trasplante renal (Roodnat JI, 2001, Fernández-Fresnedo G, 2004), si bien no se observó en este grupo un incremento de la mortalidad cardiovascular con respecto a la mortalidad infecciosa o tumoral.

En relación al fracaso del injerto y muerte del paciente, este análisis mostró unos valores bajos del VPP, o lo que es lo mismo, la probabilidad de que un paciente con proteinuria positiva presentase alguno de estos eventos finales sería escasa, mientras que los resultados del VPN fueron elevados, señalando así que la ausencia de proteinuria sería indicativo de buena evolución del injerto y del paciente. No obstante, los resultados de los valores predictivos dependen de la prevalencia del evento final que se está estudiando y en nuestro caso, la prevalencia tanto del fracaso del injerto como de la mortalidad del paciente trasplantado, fueron bajas. Para evitar el efecto de la prevalencia del evento final sobre los resultados de la prueba, se calculó el CP para cada caso. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la ocurrencia o no de los eventos finales a estudio, y al calcularse en función de la sensibilidad y la especificidad de la prueba, no se ven influidos por la prevalencia del evento final, permitiendo la comparación de diferentes métodos diagnósticos y la extrapolación de los resultados entre diferentes estudios. En todos los casos, los cocientes de probabilidad ofrecieron resultados pobres, lo que indicaría que la determinación de la proteinuria modificaría escasamente la probabilidad previa a su determinación, de que se produjeran los eventos finales de interés (Jaeske R, 1997).

En relación a la peor función del injerto al año y a los 5 años, los valores de los VPP resultaron más elevados, lo que podría sugerir que la capacidad de la proteinuria de predecir la existencia de una peor función renal sería superior a la mostrada para predecir el fracaso del injerto o el exitus del paciente. No obstante, este hecho se relacionaría con la mayor proporción de pacientes que presentó valores de creatinina sérica por encima de los límites considerados aceptables. Los CP en este caso también presentaron valores bajos, por lo que la determinación de la proteinuria no incrementó de una forma considerable la probabilidad de presentar algunos de los eventos finales estudiados.

El hecho de que la capacidad predictiva de la proteinuria a los 3 meses arroje resultados similares a los obtenidos al analizar la presencia de proteinuria a los 12 meses, nos reafirma en la importancia del diagnóstico de la proteinuria desde etapas precoces.

Cabría pensar que la capacidad predictiva de la proteinuria podría aumentar con el incremento de la cuantía de la misma, motivo por el que se realizó de nuevo el análisis categorizando las variables cuantitativas referidas a la proteinuria a los 3 y 12 meses, en función de las 3 categorías en que clasificamos la proteinuria en función de su magnitud, $> 0,1$ - $< 0,5$ g/24h, $\geq 0,5$ - < 1 g/24h y ≥ 1 g/24h. De este nuevo análisis destacó (Tabla 42, pág. 199) el hecho de que la proteinuria a los 12 meses ≥ 1 g/24h presentó valores superiores tanto de VPP como de CPP que los obtenidos al analizar la variable categórica en relación a la existencia de función renal subóptima, el fracaso del injerto o muerte del paciente a los 5 años del trasplante. Hasta este momento, únicamente tenemos constancia de la existencia de un estudio que plantease el análisis del VPP de la proteinuria sobre la evolución del injerto. Barnas y cols., observaron que el VPP de la proteinuria persistente sobre el deterioro de la función renal a dos años era 71% si la proteinuria era ≥ 1 g/24h y del 83% si era ≥ 2 g/24h (Barnas U, 1997), resultados que son similares a los obtenidos en nuestra serie con la existencia de proteinuria al año ≥ 1 g/24h (VPP: 75%) sobre la función renal subóptima a los 5 años del seguimiento. No obstante, hubiera sido interesante conocer en el estudio presentado por Barnas y cols., el resultado del cálculo de los CP, datos no mostrados y que nos impiden poder comparar nuestros resultados con los suyos de forma adecuada (Barnas U, 1997). Nuestros resultados confirman el que el incremento del grado de proteinuria aumenta la capacidad predictiva de la misma sobre los eventos finales considerados a estudio.

Finalmente, se realizó el análisis del área bajo la curva (AUC) ROC de las variables cuantitativas correspondientes a la proteinuria a los 3 y a los 12 meses (Tabla 43, pág. 200). El cálculo de las AUC mostró de forma generalizada valores escasamente superiores a los que corresponderían a la probabilidad de que los cambios producidos se debieran al azar (AUC: 0,5) al analizar la función renal subóptima y la mortalidad a 5 años. La proteinuria a los 3 meses presentó mayor capacidad para predecir el fracaso del injerto a largo plazo (a 5 años) que la de predecir el fracaso del injerto al año del trasplante, en relación a que el fracaso del injerto tras el establecimiento de la proteinuria se produce preferentemente de forma tardía. La proteinuria a los 12 meses presentó una AUC superior a la de la proteinuria a los 3 meses en relación al fracaso del injerto a 5 años (AUC: 0,655).

Nuestros resultados en la proteinuria fueron similares a los obtenidos por Kaplan y cols., cuando mostraron el escaso valor predictivo que la creatinina sérica presentaba sobre el fracaso del injerto a dos años (AUC: 0,627), a pesar de las múltiples evidencias existentes acerca de la importancia de la creatinina sérica como marcador de función renal y de supervivencia del injerto a largo plazo (Hariharan S, 2002; First RM, 2003; Kaplan B, 2003; Siddiqi N, 2004; Pascual J, 2004). El término “medida subordinada” significa que una medida puede ser sustituta de un evento determinado, o en nuestro caso, que la presencia de proteinuria implicaría, con una probabilidad elevada una mala evolución del injerto, en relación a la presencia de función renal subóptima, fracaso del injerto o muerte del paciente (Hernández D, 2007). No obstante, en nuestra serie y con el tiempo de seguimiento que se ha analizado, la proteinuria, en las categorías establecidas en el estudio, no se puede considerar una medida subordinada de función renal subóptima, peor supervivencia del injerto o de mortalidad del paciente, debido a la escasa capacidad predictiva mostrada en el análisis, a pesar de que sí se relaciona significativamente con estos eventos. Este hecho, no obstante, no debería restar importancia al papel de la proteinuria como factor de riesgo independiente de peor supervivencia del injerto y del paciente. Los eventos finales que se han considerado (función renal subóptima, fracaso del injerto o muerte) tienen su origen en múltiples y complejas causas, y sería prácticamente imposible tratar de explicarlos solamente con una sola variable. La proteinuria podría explicar una pequeña proporción del riesgo total de la ocurrencia de estos eventos, pero no explicarlos en su totalidad. Actualmente, se considera necesario la combinación de múltiples factores para obtener una exhaustiva valoración del riesgo en general, para lo que habría que identificar previamente un

pequeño número de factores que juntos representasen a la mayor parte de la variación del riesgo (Hariharan S, 2004). Así, la mejor predicción vendría dada por la combinación de diferentes variables clínicas y analíticas, idealmente no invasivas (Lachenbruch PA, 2004; Hernández D, 2007), siendo éste el método en que se basan los sistemas de puntuación (scoring systems) (Hernández D, 2005; Hernández D, 2009), que pueden integrar además parámetros histológicos permitiendo así incrementar su capacidad predictiva (Wakai K, 2006; Taal MW, 2008).

En este trabajo de investigación, la proteinuria presentó una escasa capacidad predictiva que la inhabilita para ser considerada un marcador subordinado de función renal subóptima, fracaso del injerto y muerte del paciente. No obstante, su ausencia resultó ser signo de buen pronóstico y su presencia fue útil para discriminar a un porcentaje de pacientes, elevado en el caso de la función renal subóptima y bajo en el caso del fracaso del injerto o muerte del paciente, que iban a presentar una mala evolución, y en los que se haría necesario plantear estrategias de nefroprotección adecuadas y tempranas, con el objetivo de reducir la proteinuria, disminuyendo así la progresión del deterioro de la función renal y mejorar así la supervivencia del injerto y del paciente.

6.5.- Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones.

Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes, con los problemas que esto conlleva en relación a la obtención de datos procedentes de las historias clínicas (Grimes DA, 2002; Pager JK, 2007).

El uso de IECA y/o ARAII fue relativamente frecuente en la población (más del 50%), hecho que ha podido infraestimar la cuantía de la proteinuria en parte de la población analizada.

Se determinó la proteinuria en orina de 24h. Esto conlleva limitaciones relacionadas con la posibilidad de que existan dudas en relación a lo adecuado de la recogida de la orina por parte del paciente o su almacenamiento por parte del personal sanitario, aunque cálculos estimativos a partir de la creatinina en orina de 24h apunta a que éstos son inferiores al 20%.

No se ha caracterizado el tipo de proteinuria en orina, dato que podría resultar de especial relevancia en el establecimiento de patrones sugestivos de lesión glomerular y/o tubular sobre todo en presencia de proteinuria escasa y particularmente en etapas precoces pretrasplante, como sucede en los riñones nativos (Linné T, 1994; Abitbol CL, 2006; González Rodríguez JD, 2009; Regeniter A, 2009).

La ausencia de biopsias de protocolo, no sólo precoces sino evolutivas en estadios avanzados, y la restricción de las biopsias a pacientes con proteinuria elevada, superior a 1-1,5 g/24h, no nos ha permitido una filiación histológica de las lesiones en un elevado porcentaje de pacientes.

Con todo ello, creemos que se hacen necesarios más estudios para confirmar nuestros resultados, que incluyesen un mayor número de pacientes, un mayor seguimiento, la obtención de datos en relación a la introducción de IECA/ARAII, la incorporación de datos histológicos correspondientes a grados menores de proteinuria, la caracterización de la proteinuria no albuminúrica o el establecimiento de patrones de lesión renal mediante estudios de identificación del tipo de proteína en orina, mediante técnicas analíticas o basadas en la proteómica (Schaub S, 2004; Regeniter A, 2009). Todo ello nos ayudaría a interpretar mejor el problema de la proteinuria en el trasplante renal y plantear tratamientos más precoces y eficaces (Schaub S, 2004; Halimi JM, 2007b, Amer H, 2009; Knoll GA, 2009). Recientemente se ha publicado un artículo en el que se insta a la comunidad científica y a la industria a colaborar en proyectos que permitan confirmar el papel de la proteinuria como medida subordinada en la enfermedad renal crónica para poder ayudar al desarrollo de nuevos fármacos que permitan reducir la progresión de la enfermedad renal crónica (Levey AS, 2009). En este sentido, nuestro trabajo pretende ser una pequeña aportación a la escasa evidencia existente hasta el momento acerca del importante papel que la proteinuria desempeña en la progresión hacia la insuficiencia renal en el ámbito del trasplante renal.

Tabla 44: Resumen de los factores de riesgo de la proteinuria a lo largo del primer año de trasplante, en función de las diferentes categorías estudiadas.

Factores de riesgo	Prot3m	Prot12m	No disminución	PBR
Edad receptor (≥ 55 años)	U	U		U
DM pretrasplante		U		U
IMC >25 pretrasplante	U			
Incompatibilidad HLA (N)	U	U	UM	UM
Edad donante (≥ 55 años)	UM	U	UM	UM
Mortalidad donante cerebrovascular	U	U		U
HTN donante	U	U		U
Tacrolimus (de inicio)	UM	U		UM
Anti-CD25	U	UM	U	UM
FRI	UM	U		U
RA		U	UM	
Biopsias precoces (N)	U	U		U
Cr $\geq 1,5$ mg/dl al año	U*	UM		U
Peor creatinina en seguimiento	U	U	U	U
Peor control TA en seguimiento			U	
Nº anti-HTN	U	U		U
Tipo anti-HTN	U (Betabloq + diuréticos)	U (Betabloq)		U (Betabloq)
Otros factores:	> gluc e IMC (en primeros 12m)	> Tg (seguimiento)	> tiempo HD	> gluc, Tg (seguimiento)

U: resultado presente en el análisis univariante (χ^2 o t-test).

M: resultado presente en el análisis multivariante (regresión logística binaria).

Prot3m: Proteinuria a los 3m ($\geq 0,1$ g/24h); Prot12m: Proteinuria a los 12m ($\geq 0,1$ g/24h); No disminución: de la proteinuria a lo largo del primer año; PBR: Proteinuria de bajo rango persistente durante el primer año postrasplante ($\geq 0,1$ - $<0,5$ g/24h). DM: diabetes mellitus; Betabloq: betabloqueantes; gluc: glucemia; IMC: índice de masa corporal; Tac: tacrolimus; Tg: triglicéridos.

* En la categoría proteinuria a los 3 meses, la creatinina sérica a los 3m resultó significativa en el análisis multivariante.

Tabla 45. Relación entre la presencia de proteinuria del donante en el momento del trasplante y el desarrollo de proteinuria posterior.

	No proteinuria donante	Proteinuria donante	P
Prot $\geq 0,5\text{g}/242\text{h}$	84 (32,9)	44 (30,1)	0,562
Prot 3 meses	112 (44,3)	77 (53,1)	0,890
Prot 12 meses	96 (40,2)	61 (44,9)	0,377
No disminución	83 (43,7)	52 (44,8)	0,845
PBR	90 (39,5)	51 (40,2)	0,900

Tabla 46. Relación entre la presencia de proteinuria y la etiología glomerular de la insuficiencia renal.

	Glomerular	No glomerular	P
Prot $\geq 0,5\text{g}/242\text{h}$	27 (26,0)	101 (34,0)	0,130
Prot 3 meses	43 (41,7)	146 (49,5)	0,175
Prot 12 meses	41 (41,4)	116 (42,0)	0,915
No disminución	32 (42,1)	103 (44,8)	0,684
PBR	36 (38,7)	105 (40,1)	0,817

Tabla 47: Resumen de los resultados de los diferentes análisis de riesgos proporcionales de Cox correspondientes a las diferentes categorías analizadas de proteinuria durante el primer año de trasplante.

SUPERVIVENCIA	Prot3m	Prot12m	No disminución	PBR
INJERTO				
Mod. predictivo (*)	Prot3m FRI Cr12m	Prot12m FRI Cr12m	No disminución Cr 12m	PBR FRI
Mod. Estimativo (**)	HRA: 2,275 (IC95%: 1,358-3,814)	HRA: 4,315 (IC95%: 2,533-7,668)	HRA: 3,747 (IC95%: 2,029-6,656)	HRA: 2,465 (IC95%: 1,370-4,435)
PACIENTE				
Mod. predictivo (*)	FRI	Prot12m Edad R≥55	No disminución FRI	PBR FRI
Mod. Estimativo (**)	HRA: 2,075 (IC95%:1,004-4,290)	HRA: 3,204 (IC95%: 1,501-6,841)	HRA: 2,952 (IC95%: 1,284-6,785)	HRA: 2,494 (IC95%: 1,170-5,317)

(*): Modelo predictivo del injerto o del paciente: se han anotado las variables que se asociaron de forma independiente con la supervivencia del injerto o del paciente, respectivamente, en cada modelo realizado. En el caso de la supervivencia del injerto los modelos incluyeron: FRI (sí vs no), creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (sí vs no), edad del donante ≥ 55 años (sí vs no), tensión arterial al año $> 125/75$ mmHg (sí vs no) y rechazo agudo (sí vs no), añadiendo en cada caso la variable categórica correspondiente a la categoría de proteinuria analizada [Prot3m: proteinuria a los 3m ($\geq 0,1$ g/24h); Prot12m: proteinuria a los 12m ($\geq 0,1$ g/24h); No disminución: no disminución de la proteinuria durante el primer año; PBR: proteinuria de bajo rango mantenida durante el primer año postrasplante ($\geq 0,1$ - $<0,5$ g/24h)]. En el caso de la supervivencia del paciente los modelos incluyeron: FRI (sí vs no), creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl al año (sí vs no), edad del receptor ≥ 55 años (sí vs no), tensión arterial al año $> 125/75$ mmHg (sí vs no), añadiendo en cada caso la variable categórica correspondiente a la categoría de proteinuria analizada .

(**): Modelo estimativo: se ha introducido el valor del HR asociado a la presencia de cada una de las categorías de proteinuria analizadas sobre el fracaso del injerto o la mortalidad del paciente, respectivamente, una vez ajustado a las variables estadísticamente significativas obtenidas en el modelo predictivo (HRA).

CONCLUSIONES

1.- La población trasplantada renal presentó una elevada prevalencia de proteinuria en los estadios precoces del trasplante, afectando a un 59,5% de pacientes trasplantados al primer mes, a un 47,5% al tercer mes y a un 42,0% de casos al año de trasplante. La mayor proporción de pacientes con proteinuria correspondió a aquellos con cifras inferiores a 0,5 g/24h, 36,2%, 29,4% y 31,7%, al mes, a los 3 y a los 12 meses postrasplante, respectivamente .

2.- La proteinuria en el primer año de trasplante se asoció a múltiples factores de riesgo, como fueron el uso de donantes con criterios expandidos (edad avanzada, antecedentes de hipertensión y mortalidad de origen cerebrovascular), una edad más avanzada del receptor, presencia de sobrepeso en el momento del trasplante, el número de incompatibilidades HLA, la presencia de una función retrasada del injerto y la aparición de rechazo agudo. También se relacionó con el uso de tacrolimus y la inducción con anti-CD25. La presencia de proteinuria se acompañó de una función renal disminuida, mayor grado de hipertensión y consumo de antihipertensivos, así como de mayor número de complicaciones metabólicas, como la hiperglucemia y la dislipemia.

3.- La presencia de proteinuria durante el primer año resultó ser un factor de riesgo independiente del fracaso del injerto y muerte del paciente trasplantado, incluso las proteinurias mantenidas de muy bajo grado inferiores a 0,5 g/24h. La presencia de proteinuria predijo mejor la función subóptima del injerto, que el fracaso del injerto o la muerte del paciente. La capacidad predictiva de la proteinuria tan precoz como al tercer mes, fue similar a la de la proteinuria al año del trasplante. Por el contrario, la ausencia de proteinuria resultó ser un signo de buen pronóstico.

4.- La disminución de la proteinuria a lo largo del primer año del trasplante se acompañó de un riesgo de fracaso del injerto y de muerte del paciente similar al de los pacientes sin proteinuria. Se hace necesario el establecimiento de una vigilancia exquisita ante la aparición de cualquier grado medible de proteinuria desde el postrasplante inmediato, sobre todo si se mantiene a partir del tercer mes, independientemente de su cuantía, con el fin de adoptar precozmente medidas diagnósticas, para filiar la causa, y de nefroprotección dirigidas a la reducción de la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

Abitbol CL, Chandar J, Onder AM, Nwobi O, Montané B, Zilleruelo G. Profiling proteinuria in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (7): 995-1002.

Alonso A, Oliver J. Causes of death and mortality risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 3): iii8-iii10.

Altman DG, Bland JM. Diagnostic test 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 1994; 308: 1552.

Altman DG, Bland JM. Diagnostic test 2: predictive values. *BMJ* 1994; 309: 102.

Altman DG, Bland JM. Diagnostic test 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 1994; 309: 188.

Amer H, Cosio FG. Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; Oct 9 (Epub ahead of print). PMID: 19820126.

Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007; 7: 2748-2756.

Andany MA, Kasiske BL. Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J Nephrol* 2001; 14 Suppl 4: S81-S88.

Andrés A, Mazuecos A, García-Doncel AG. A disproportionately greater body weight of the recipient in regard to the donor causes chronic graft nephropathy. A study of paired kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 3): iii21-iii25.

Arias M, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, González-Cotorruelo J, Gómez-Alamillo C. Non-immunologic intervention in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: S118-S123.

Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2710-2718.

Artz MA, Hilbrands LB, Borm G, Assmann K, Wetzels J. Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2852-2857.

Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-287.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *National*

Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Disease* 2000; 36: 646-661

Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (suppl2): 82-85.

Bianchi S, Bigazzi R and Campese VM. Efectos a largo plazo de la espironolactona sobre la proteinuria y la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica. *Kidney Int (Edición español)* 2007; 2: 145-153.

Boom H, Mallat MJ, De Fijter JW et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000; 58: 859-866.

Bordhardt KA, Yilmaz N, Haas M, Mayer G. Renal function and glomerular permselectivity late after living related donor transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 47-51.

Bos EM, Leuvenink HGD, van Goor H, Ploeg RJ. Injertos de riñón provenientes de donantes con muerte cerebral: ¿calidad inferior u oportunidad de mejorar?. *Kidney Int (Edición español)* 2008; 3: 269-277.

Bosmans JL, Holvoet P, Daule SE, Isebaert DK, Chapelle T, Jürgens A, et al. Oxidative modification of low-density lipoproteins and the outcome of renal allografts at 1 ½ years. *Kidney Int* 2001; 59: 2346-2356.

Bradley BA. Rejection and recipient age. *Transp. Immunol* 2002; 10: 125-132.

Brantsma AH, Atthobari J, Bakker SJL, Zeeuw D, Jong PE, Gansevoort RT. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the nondiabetic population? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 637-645.

Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 66-72.

Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS, Lewis EJ, Cooper M et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1651-1658.

Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hipertensión in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 3: iii62-iii66.

Campistol JM. Nefropatía crónica del trasplante. *Nefrología* 2008; Supl 5: 17-20.

Cardinal H, Hébert MJ, Rahme E, Houde I, Baran D, Masse M, et al. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68: 3345-3351.

Chang SH, Coates PT, Mc Donald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 981-987.

Chapman JR. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: Clinicopathologic correlations. *Kidney Int* 2005; 68: S108-S112.

Chkhotua AB, Gabusi E, Altimari A, D'Errico A, Yakubovich M, Vienken J, et al. Increased expresión of p16 and p27 cyclin-dependent kinase inhibitor genes in aging human kidney and chronic allograft nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1303-1313.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-1252.

Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *BJC* 2003; 89: 232-238.

Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant* 1999; 13 (4): 336-341.

Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, Hery M, Ferguson RM, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation III: the effects of statins. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 638-643.

Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62: 1440-1446.

D'Amico G, Gerrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: Its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 124-132.

D'Cunha PT, Parasuramen R, Venkat KK. Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 351-355.

De Fijter JW; Mallat MJK, Doxiadis IIN, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1538-1546.

De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 340-347.

De Vries APJ, Bakker SJL, van Son WJ, Van der Heide JJH, The TH, Jong PE, et al. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4): 859-867.

De Zeeuw D, Remuzzi G, Parvin HH, Deane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-2320.

Delmonico FL, Dew MA. Living donor kidney transplantation in a global environment *Kidney International* (2007) 71, 608–614.

Diekmann F, Budde K, Slowinski T, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, et al. Conversion to sirolimus for chronic allograft dysfunction: long-term results confirm predictive value of proteinuria. *Transpl Int* 2008; 21: 152-155.

Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005; 5: 2922-2928.

El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9: 527-535.

Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, Martín de Francisco AL, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, et al. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 1): 105-109.

Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo EM, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz de Castro S et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002; 73: 1345-1348.

Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Escallada R, Cotorruelo JG, Ruiz JC, Zubimendi JA, et al. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal: marcadores clínicos. *Nefrología* 2002; XXII (supl 4): 27-34.

Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl3): 47-51.

First R, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP et al. Proteinuria following transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 607-612.

First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4 (Suppl): S30-36.

First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 1): i3-i6.

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MF. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (suppl 12): S 16-23.

Fontán MP, Rodríguez-Carmona A, Falcón A, García T, Valdés F. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 1999; 67: 561-568.

Fulladosa X, Moreso F, Torras J, Hueso M, Grinyó JM, Serón D et al. Structural and functional correlations in stable renal allografts. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1065-1073.

Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GVR, Thiessen-Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006; 70: 1801-1810.

Gavela E, Sancho A, Escudero V, Avila AI, Beltrán S, Morales AI et al. Induction treatment with low-dose Thymoglobulin or Basiliximab in renal transplant from older donors. *Transplantation Proc* 2008; 40: 2900-2902.

Giral M, Nguyen JM, Karam G, Kessler M, Hurault de Ligny B, Buchler M et al. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 261-268.

González-Molina M, Sola E, Cabello M, García C, Luna E, Rodríguez Algarra G. Effect of the immunosuppressive treatment on long-term renal graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 3): iii52-iii56.

González-Rodríguez JD, Canalejo D, Martín Govantes JJ, García de Gadiana L, Rex C, González Morales M et al. Estudio de proteinuria en infección urinaria y pielonefritis aguda en Pediatría: ¿Puede sustituir en el diagnóstico de localización al estudio gammagráfico?. *Nefrología* 2009; 29 (2): 163-169.

Gremigni P, Bacchi F, Turrini C, Cappelli G, Albertazzi A, Bitti PE. Psychological factors associated with medication adherence following renal transplantation. *Clin Transplant*. 2007 Nov-Dec;21 (6):710-5.

Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcome. *Lancet* 2002; 359: 341-345.

Halimi JM, Giraudeau B, Vol S et al: Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1285-1292.

Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 2281-2288.

Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, et al. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2775-2781.

Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière J-F, Nivet H, Lebranchu Y. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 618-625.

Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 167-181.

Hariharan S, Johnson ChP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Eng J Med* 2000; 342: 605-612.

Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002, 62: 311-318.

Hariharan S, Kasiske B, Matas A, Cohen A, Harmon W, Rabb H. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. *Am J Transplant* 2004; 4: 1179-1183.

Hayes JM, Steinmuller DR, Strem SB, Novik AC. The development of proteinuria and focal-segmental glomerulosclerosis in recipients of pediatric donor kidneys. *Transplantation* 1991; 52: 813-817.

Heinze G, Mitterbauer Ch, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-899.

Heinze G, Collins S, Benedict MA, Nguyen LL, Kramar R, Winkelmayr WC, et al. The association between angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use during postischemic acute transplant failure and renal allograft survival. *Transplantation* 2006; 82: 1441-1448.

Hernández D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1682-1686.

Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 2005; 79: 337-343.

Hernández D, Rufino M, González-Posada JM, Torres A, Pascual J. Surrogate end points for graft failure and mortality in kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2007; 21: 97-106.

Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation* 2009; 88: 803-809.

Hestin D, Guillemin F, Castin N, Le Faou A, Champigneulle J, Kessler M. Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998, 65 (5): 741-4.

Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007; 7: 2350-2360.

Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997; 75: 160-165.

Ibis A, Altunoglu A, Akgüll A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Early onset proteinuria after renal transplantation: a marker for allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2007; 39: 938-940.

Ingelfinger JR. Is microanatomy destiny?. *N Engl J Med* 2003; 348: 99-100.

Iseky K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.

Israni AK, Li N, Sidhwani S, Rosas S, Kong X, Joffe M, et al. Association of hypertension genotypes and decline in renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 1240-1247.

Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL, for the Evidence-Based Working Group. Guía para usuarios de la literatura médica, III: Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico, B: ¿Cuáles son mis resultados? ¿Me ayudarán en la asistencia a mis pacientes? *JAMA (ed. esp.)*, 1997: 45-50.

Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal diseases: A meta-analysis of patient level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.

Jager JK, Stel VS, Wanner C, Zoccali C, Dekker FW. The valuable contribution of observational studies to nephrology. *Kidney Int* 2007; 72: 671-675.

Javuz A, Tuncer M, Gurkan A, Demirbaş, Süleymanlar G, Ersey F et al. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004; 36 (1): 108-110.

Jennings DL, Taber DJ. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors within the first eight to twelve weeks after renal transplantation. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 116-120.

Jimenez del Cerro LA, Franco Esteve A, Olivares Martín J. Perfiles evolutivos de la proteinuria en el trasplante renal. Factores predictivos de su aparición. *Nefrología* 2002;4: 356-363.

Joosten SA, Van Ham V, Nolan CE et al. Telomere shortening and cellular senescent in a model of chronic renal allograft rejection. *Am J Pathol* 2003; 162: 1305-1312.

Joosten SA, Sijpkens YWJ, van Kooten C, Paul LC. Rechazo crónico del aloinjerto renal: Consideraciones fisiopatológicas. *Kidney Int (Edición español)* 2005; 1: 121-123.

K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-S290.

Kang CM, Kim G-H, Lee CH, Kwak JY, Kwon OJ. Analysis of allograft biopsy specimens in renal transplants with proteinuria: Is proteinuria a culprit of graft loss?. *Transplant Proc* 2005; 37: 984-986.

Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche H. Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *American J Transplant* 2003; 3: 1560-1565.

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-185.

Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1086-1091.

Keith DS, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov J. Recipient age and risk of chronic allograft nephropathy in primary deceased donor kidney transplant. *Transplant Int* 2006; 19: 649-656.

Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-108.

Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, Jong P, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1959–1965.

Kidney Disease Improving Global Outcomes: Clinical practice guideline for the cares of kidney transplant recipients. *Am J of Transplant* 2009, 9 (Suppl 3): S33-S37.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.

Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993 Jan;55(1):51-56.

Kingma I, Chea R, Davidoff, A, Benediktsson H, Paul LC. Glomerular capillary pressures in long-surviving rat renal allografts. *Transplantation* 1993; 56: 53-60.

Knight RJ, Burrows L, Bodian C. The influence of acute rejection on long-term renal allograft survival: A comparison of living and cadaveric donor transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 69-76.

Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1131-1144.

Kwon OJ, Kwak JY, Kang CM. The impact of gender and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 726-728.

Lachenbruch PA, Rosenberg AS, Bonvini E, Cavallé-Coll MW, Covin RB. Biomarkers and surrogate endpoints in renal transplantation: present status and considerations for clinical trial design. *Am J Transplant* 2004; 4: 451-457.

Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-663.

Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: Report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug administration. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 205-226.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bein RP, Rohde RD. The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329: 1456-1462.

Linné T, Fituri O, Escobar-Billing R, Karlsson A, Wikstad I, Aperia A, et al. Functional parameters and 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scan in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8 (6): 694-9.

Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S81-S85.

Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741-746.

Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-524.

Mathieson PW. Proteinuria and immunity - an overstated relationship?. *N Engl J Med* 2008; 359: 2492-2493.

Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-443.

Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM et al. Relationship of recipient age and development of chronic renal allograft failure. *Transplantation* 2000; 70: 306-310.

Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1291-1295.

Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-383.

Melk A, Kittikowit W, Sandhu I, Halloran KM, Grimm P, Schmidt BMW, et al. Cell senescent in rat kidneys in vivo increases with growth and age despite lack of telomere shortening. *Kidney Int* 2003; 63: 2134-2143.

Meyer TW. Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int* 2003; 67: 774-787.

Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Boscutti G, Mioni R, Risalti A, et al. Renal allograft protection with early angiotensin-converting enzyme inhibitors administration. *Transplant Proc* 2004; 36: 692-694.

Morales JM, Andrés A, Pallardó LM, Capdevila L, Campistol JM, Gil Vernet JM, y cols. Trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añoso. *Nefrología* 1998; XVIII (supl 5): 33-44.

Moreso F, Ortega F, Mendiluce A. Recipient age as a determinant factor of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 3): iii16-iii20.

Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant* 2006; 6: 1660-1665.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Eng J Med* 2003; 394: 2326-33.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation* 2004; 78: 434-441.

Oberbauer R, Haas R, Regele H, Barnas U, Schmidt A, Mayer G. Glomerular permselectivity in proteinuric patients after kidney transplantation. *J Clin Invest* 1995; 96: 22-29.

Oh CK, Lee BM, Jeon DO, Kim HJ, Pelletier SJ, Kim YS. Gender-related differences of renal mass supply and metabolic demand after living donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20: 163-170.

Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63: 968-974.

Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-313.

Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603-611.

Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure: Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53: 217-222.

Opelz G. New immunosuppressants and HLA matching. *Transplant Proc* 2001; 33: 467-468.

Oppenheimer F, Aljama P, Asensio C, Bustamante J, Crespo JF and Guirado L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 3): iii11-iii15.

Organización Nacional de Trasplantes: Memoria 2007 . Web site <http://www.ont.es>.

Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, De Toni R et al. La hiperfiltración glomerular predice el desarrollo de microalbuminuria en la fase 1 de la hipertensión : Estudio HARVEST. *Kidney Int (Edición español)* 2006; 2: 96-102.

Palmer BF. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 287-293.

Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Paza LI, Franco Esteve A. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 3): iii38-iii42.

Pascher A, Reutzel-Selke A, Jurisch A, Bachmann U, Heidenhain C, Nickel P, et al. alterations of the immune response with increasing recipient age are associated with reduced long-term organ graft function of rat kidney allografts. *Transplantation* 2003; 76: 1560-1568.

Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Renal function: defining long-term success. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 6): vi3-vi7.

Pascual J, Djamali A, Muth B, Michael Hofmann R, Samaniego M. New considerations for chronic kidney allograft injury. *Trends in Transplant* 2007; 1: 95-103.

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Eng J Med* 2002; 346: 580-590.

Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999; 56: 783-793.

Piazza A, Poggi E, Borrelli L, Servetti S, Monaco PI, Buonomo O, et al. Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: Posttransplant analysis using flow cytometric techniques. *Transplantation* 2001; 71: 1106-1112.

Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigian S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* 2009; 75: 1079-1087.

Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1848-1854.

Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281-1286.

Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progresión of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 481-486.

Pratschke J, Paz D, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kofla G, Vergopoulos A et al. Donor hypertension increases graft immunogenicity and intensifies chronic changes in long-surviving renal allografts. *Transplantation* 2004; 77: 43-48.

Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.

Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuth S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Eng J Med* 2003; 349: 115-24.

Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kailer LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1069-1074.

Regeniter A, Freidank H, Dickenmann M, Boesken WH, Siede WH. Evaluation of proteinuria and GFR to diagnose and classify kidney disease: Systematic review and proof of concept. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: 556-561.

Reichel H, Zeier M, Ritz E. Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 301-305.

Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456

Remuzzi G, Grinyó J, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2591-2598.

Rettkowski O, Wienke A, Hamza A, Ostem B, Fornara P. Low body mass index in kidney transplant recipients: risk or advantage for long-term graft function?. *Transplant Proc* 2007; 39: 1416-1420.

Roodnat JI, Mulder PGH, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, Gelder T, Zietse R et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438-444.

Roodnat JI, Mulder PGH, Van Riemsdijk IC, Ijzermans JNM, Van Gelder T, Weimar W. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation* 2003; 75: 799-804.

Rosenkranz AR, Mayer G. Proteinuria in the transplanted patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1590-1592.

Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53: 1209-1216.

Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 2254-2261.

Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int* 2006; 70: 1214-1222.

Sancho A, Gavela E, Avila A, Morales A, Fernández-Nájera JE, Crespo JF et al. Risk factors and prognosis for proteinuria in transplant recipients. *Transpl Proc* 2007; 39: 2145-2147.

Sancho A, Avila A, Gavela E, Beltrán S, Fernández-Nájera JE, Molina P, et al. Effect of overweight on kidney transplantation outcome. *Transplantation Proc* 2007; 39: 2202-2204.

Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-2016.

Santamaría R. Novedades terapéuticas en el manejo de la HTA. *Nefrología* 2008 (Supl. 5): 131-137.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Lee Ham L, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.

Schaub S, Rush D, Wilkins J, Gibson W, Weiler T, Sangster K, et al. Proteomic-based detection of urine proteins associated with acute renal allograft rejection. *J Am Nephrol* 2004; 15: 219-227.

Schindler R, Tullius SG, Tanriver Y et al. Hypertensión increases expression of growth factors and MHC II in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 2302-2308.

Scolari MP, Cappuccilli ML, Lanci N, La Manna G, Comal G, Persici E, et al. Predictive factors in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2005; 37: 2482-84.

Seeman T, Simlova E, Kreslinger J, Vondrak K, Dusek J, Dvorak P et al. Proteinuria in children after renal transplantation. *Transplantation Proc* 2008; 37: 4282-4283.

Segoloni GP, Messina M, Squicciarro G, Mazzucco G, Torta E, Leonardi G, et al. Preferential allocation of marginal kidney allografts to elderly recipients combined with modified immunosuppression gives good results. *Transplantation* 2005; 80: 953-958.

Sennesael JJ, Bosmans JL, Bogers JP, Verbeelen D, Verpooten GA. Conversión from cyclosporine to sirolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 1578-1585.

Serón D, Moreso F, Fulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyó JM. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsias. *Kidney Int* 2002; 61: 727-733.

Serón D, Arias M, Campistol JM, Morales JM for the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: A changing scenario. *Transplantation* 2003; 76: 1588-1594.

Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007; 72 (6): 690-697.

Serón D, Anaya F, Marcén R, García del Moral R, Vazquez Martul E y cols. Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal. *Nefrología* 2008; 4: 385-396.

Shainfar S, Dickson T, Zhang Z, Keane WF, Brenner BM. Baseline predictors of end-stage renal disease risk in patients with type 2 diabetes and nephropathy: New lessons from the RENAAL Study. *Kidney Int* 2005; 67: S48-S51.

Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 1996; 155: 1831-1840.

Siddiqi N, Mc Bride MA, Hariharan S. Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long-term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. *Kidney Int* 2004; 65: 1906-1913.

Sola R, Alarcón A, Jiménez C, Osuna A. The influence of delayed graft function. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 3): iii32-iii37.

Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1999; 44: 411-422.

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PJ, Birk PE, et al. Banff '05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ("CAN"). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526.

Steiner R, Chanchairujira T, Leyden S. Proteinuria in "normal" cadaver kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1788-1803.

Straathof-Galema L, Wetzels JFM, Dijkman HBPM, Steenbergen EJ, Hilbrands LB. Sirolimus-associated heavy proteinuria in a renal transplant recipient: Evidence for a tubular mechanism. *Am J Transplant* 2006; 6: 429-433.

Striker G, Striker LJ, D'Agati V. *The renal biopsy* (Third edition). WB Saunders Company, 1997; 242.

Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752-1757.

Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006; 70: 1694-1705.

Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: Progress and prospects. *Kidney Int* 2008; 73: 1216-1219.

The Hearth Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.

Tipping PG. Are podocytes passive or provocative in proteinuric glomerular pathology? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 651-653.

Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszczak W, et al. Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007; 71: 816-821.

Toto RD. Proteinuria and hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int* 2004; 66 (suppl 92): S102-S104.

Tullius SG, Reutzel-Selke A, Egermann F, Nieminen-Kelhä, Jonas S, Bechstein WO et al. Contribution of prolonged ischemia and donor age to chronic renal allograft dysfunction. *J Am soc Nephrol* 2000; 11: 1317-1324

Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, Van Buren CT, Kerman RH et al. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 35-41.

Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S18-S21.

Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2800-2808.

Wang S-N, Hirschberg R. Tubular epithelial cell activation and interstitial fibrosis. The role of glomerular ultrafiltration of growth factors in the nephritic syndrome and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2072-2074.

Wenzel U. Antagonistas de la aldosterona: ¿Bala de plata o simplemente excreción de sodio y retención de potasio?. *Kidney Int (Edición español)* 2007; 3: 164-166.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730.

- Woo YM, Jardine AG, Clark AF, MacGregor MS, Bowman AW, Macpherson SG, et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 1999; 55: 692-699.
- Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3437-3444.
- Yamamoto I, Horita S, Takahashi T, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S, et al. Glomerular expression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2007; 7: 1954-1960.
- Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: a comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65: 2360-2370.
- Yildiz A, Erkoç R, Sever Ms, Türkmen A, Ecdar ST, Türk S et al. The prognostic importance of severity and type of post-transplant proteinuria. *Clin Transplant* 1999; 13: 241-244.
- Zhang W, Liu M, Wu Y, Zhu P, Yin C, Zhang W, et al. Protective effects of atorvastatin on chronic allograft nephropathy in rats. *J Surg Res* 2007; 143: 428-436.
- Zoja C, Morigi M, Remuzzi G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S36-S41.