

# UNIVERSIDAD DE VALENCIA

## FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Programa de Medicina

---



Trasplante renal procedente de donantes con criterios  
expandidos: análisis del perfil del donante y receptor,  
evolución clínica y supervivencia a largo plazo.

TESIS DOCTORAL

*presentada por:*

D<sup>a</sup>. Eva Gavela Martínez

*Directores:*

Luis Manuel Pallardó Mateu y Asunción Sancho Calabuig

Valencia, 2015



# UNIVERSIDAD DE VALENCIA

## FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Programa de Medicina

---



Trasplante renal procedente de donantes con criterios  
expandidos: análisis del perfil del donante y receptor,  
evolución clínica y supervivencia a largo plazo.

TESIS DOCTORAL

*presentada por:*

D<sup>a</sup>. Eva Gavela Martínez

*Directores:*

Luis Manuel Pallardó Mateu y Asunción Sancho Calabuig

Valencia, 2015



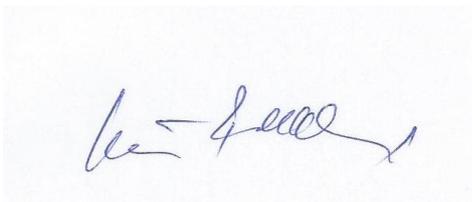
**El Dr. Luis Manuel Pallardó Mateu, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Medicina en la Universidad de Valencia.**

**La Dra. Asunción Sancho Calabuig, Doctora en Medicina y Cirugía.**

CERTIFICAN QUE:

La presente tesis doctoral titulada “Trasplante renal procedente de donantes con criterios expandidos: análisis del perfil del donante y receptor, evolución clínica y supervivencia a largo plazo.”, realizada por la licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, Dña Eva Gavela Martínez, ha sido realizada bajo nuestra supervisión como directores de tesis y cumple todos los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados para ser defendidos en un tribunal:

Para que así conste, firman la presente en Valencia, 16 de Junio del 2015.



Fdo. Luis Manuel Pallardó Mateu



Fdo. Asunción Sancho Calabuig



## **DEDICATORIA:**

A Miguel y a mis dos pequeños príncipes, Álvaro y Miguel, por su amor infinito, por su paciencia sin límites, por creer siempre en mí, la luz de mi vida.

A mi madre M<sup>o</sup> Eugenia, por su amor sin fisuras, por su apoyo permanente, por su generosidad, por su energía y fortaleza.

A ti Papá, siento tu sonrisa y satisfacción cerca de mí aunque ya no te tenga.

A mis hermanos Eugenia y Nico, por estar siempre a mi lado cuando más los necesito.



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra Asunción Sancho, mi directora, mi compañera, mi amiga. Por su motivación, ayuda y apoyo constante. Gracias por su tiempo y por estar siempre ahí en los buenos y malos momentos.

Al Dr Luís Pallardó, por su ejemplo, por su confianza en mí, por su disponibilidad permanente, por su calidad humana.

A Ana, a Sandra, a Julia por su amistad y apoyo incondicional, a Lupe, a Pilar y M<sup>o</sup> Jesús por su cariño diario y a todo el Servicio de Nefrología, mi otra gran familia tanto a los que ya han empezado nuevos caminos como aquellos con los que comparto el día a día.

A Alfonso Muriel, por su inestimable ayuda en la estadística, por hacer fácil lo difícil, por su disponibilidad.

A mis pacientes, por enseñarme tanto cada día, por su cariño y su confianza en mi.

A todos los que me han apoyado en la realización de este proyecto.



*TRASPLANTE RENAL PROCEDENTE DE DONANTES  
CON CRITERIOS EXPANDIDOS: ANÁLISIS DEL PERFIL  
DEL DONANTE Y RECEPTOR, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y  
SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO*



# ÍNDICE



ÍNDICE .....	2
1. INTRODUCCIÓN .....	14
1.1 Enfermedad renal crónica: un problema de salud emergente.....	14
1.1.1 <i>Concepto, epidemiología.....</i>	14
1.1.2 <i>Opciones de tratamiento sustitutivo renal. El trasplante renal como tratamiento electivo del enfermo con enfermedad renal crónica.....</i>	16
1.2 Situación de trasplante renal en España. ....	17
1.2.1 <i>Actividad global de trasplante renal. Lista de espera. ....</i>	17
1.2.2 <i>Tipos de donantes de órganos. ....</i>	18
1.3 Definición de donantes con criterios expandidos. ....	25
1.4 Valoración de un DCE. ....	26
1.4.1 <i>Sistemas de puntuación del donante (“scores”). ....</i>	27
1.4.2 <i>La estimación de aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular. ....</i>	29
1.4.3 <i>La biopsia preimplante. ....</i>	29
1.4.4 <i>La inspección macroscópica del riñón. ....</i>	33
1.4.5 <i>Criterios de valoración histológica del donante en el Hospital U. Dr Peset. ....</i>	33
1.5 Selección de un receptor ideal para un DCE.....	34
1.5.1 <i>Diferencia de edad entre el donante-receptor. ....</i>	35
1.5.2 <i>Diferencia entre la masa nefronal funcional del donante y los requerimientos metabólicos del receptor. ....</i>	37
1.5.3 <i>Compatibilidad del sistema HLA.....</i>	38

1.5.4	<i>Valoración de anticuerpos anti-HLA preformados.</i>	39
1.5.5	<i>El tiempo en diálisis y en lista de espera de trasplante renal.</i>	40
1.6	Resultados con el trasplante de injertos renales procedentes de DCE.	42
1.6.1	<i>El retraso en la función del injerto en el trasplante renal con DCE.</i>	43
1.6.2	<i>El rechazo agudo en el trasplante con riñones procedentes de DCE.</i>	47
1.6.3	<i>Morbilidad postrasplante de los receptores de riñones procedentes de DCE.</i>	49
1.7	Inmunosupresión en el trasplante renal con injertos procedentes de DCE.	53
2.	MOTIVACIÓN.	60
3.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.	64
4.	MATERIAL Y MÉTODO.	68
4.1	Criterios de inclusión.	68
4.2	Criterios de exclusión.	68
4.3	Variables analizadas.	68
4.3.1	<i>Variables dependientes del donante.</i>	68
4.3.2	<i>Variables dependientes del receptor.</i>	69
4.3.3	<i>Variables en relación al procedimiento del trasplante.</i>	69
4.3.4	<i>Variables en relación a la evolución del trasplante.</i>	69
4.3.5	<i>Variables en relación a parámetros bioquímicos.</i>	70
4.3.6	<i>Tratamiento inmunosupresor.</i>	70
4.3.7	<i>Otras variables clínicas en relación a la existencia de patología concomitante postrasplante.</i>	70
4.4	Protocolo de tratamiento seguido en caso de trasplante renal.	70

4.4.1	<i>Tratamiento inmunosupresor inicial.</i>	70
4.4.1.1	<i>Pacientes de riesgo inmunológico estándar.</i>	71
4.4.2	<i>Tratamiento de episodios de rechazo agudo.</i>	73
4.4.3	<i>Profilaxis infecciosa.</i>	73
4.4.4	<i>Otros tratamientos.</i>	74
4.5	Método estadístico.	74
Apéndice I: Valoración anatomopatológica de los injertos renales preimplante.		77
5.	RESULTADOS	82
5.1	Sección I: Análisis de la serie global.	82
5.1.1	<i>Características de los receptores.</i>	82
5.1.2	<i>Características de los donantes.</i>	83
5.1.3	<i>Tratamiento inmunosupresor.</i>	84
5.1.4	<i>Evolución del trasplante renal.</i>	85
5.1.5	<i>Complicaciones tras el trasplante renal.</i>	86
5.1.6	<i>Supervivencia del injerto y del paciente.</i>	86
5.1.7	<i>Resumen.</i>	87
5.2	Sección II: Análisis comparativo de las características generales de los trasplantes con riñones procedentes de DCE y los trasplantes con riñones de donantes estándar.	111
5.2.1	<i>Análisis comparativo de las características de los receptores.</i>	111
5.2.2	<i>Análisis comparativo de las características de los donantes.</i>	113
5.2.3	<i>Análisis comparativo del tratamiento inmunosupresor.</i>	113

5.3	Sección III: Análisis comparativo de la evolución de los trasplantes con riñones procedentes de DCE y los trasplantes con riñones de donantes estándar: retraso en la función del injerto, rechazo agudo y función renal. ....	126
5.3.1	<i>Análisis comparativo univariante de la incidencia de RFI entre receptores de DCE y receptores de DS.....</i>	<i>126</i>
5.3.2	<i>Análisis comparativo univariante de la incidencia de rechazo agudo entre receptores de DCE y receptores de DS.....</i>	<i>126</i>
5.3.3	<i>Análisis comparativo univariante de la evolución de la función renal entre receptores de DCE y receptores DS. ....</i>	<i>127</i>
5.4	Sección IV: Análisis comparativo de las complicaciones postrasplante de los trasplantes con riñones procedentes de DCE y los trasplantes con riñones de donantes estándar. ....	136
5.4.1	<i>Complicaciones cardiovasculares.....</i>	<i>136</i>
5.4.2	<i>Neoplasias.....</i>	<i>136</i>
5.4.3	<i>Complicaciones infecciosas.....</i>	<i>136</i>
5.5	Sección V: Análisis comparativo de la supervivencia del injerto y del paciente entre los pacientes trasplantados con riñones procedentes de DCE frente a los receptores de riñones de donante estándar.....	141
5.5.1	<i>Análisis comparativo de la supervivencia del injerto sin censurar la muerte del paciente.....</i>	<i>141</i>
5.5.2	<i>Análisis comparativo de la supervivencia del injerto con la muerte censurada.....</i>	<i>141</i>
5.5.3	<i>Análisis comparativo de la supervivencia del paciente.....</i>	<i>141</i>
5.5.4	<i>Modelo estimativo del impacto del trasplante con riñones procedentes de DCE sobre la supervivencia del injerto.....</i>	<i>142</i>

5.5.5	<i>Modelo predictivo de supervivencia del injerto con las variables dependientes del donante.</i>	143
5.6	Sección VI: Análisis de la evolución, función renal y de la supervivencia del injerto y del paciente de los pacientes trasplantados con riñones procedentes de DCE con edad mayor o igual a 70 años (DCME)	152
5.6.1	<i>Características de los receptores.</i>	152
5.6.2	<i>Características de los donantes.</i>	153
5.6.3	<i>Evolución tras el trasplante renal: retraso en la función del injerto, rechazo agudo y evolución de función renal.</i>	153
5.6.4	<i>Complicaciones tras el trasplante renal: complicaciones cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas e infecciosas.</i>	154
5.6.5	<i>Análisis comparativo de supervivencia de pacientes trasplantados con riñones de DCME y pacientes trasplantados con riñones de DCE &lt; 70.</i>	155
6.	DISCUSIÓN	174
6.1	Características de la serie.	174
6.2	Análisis comparativo de las características generales de los trasplantes con riñones de DCE y los trasplantes con riñones de donante estándar (DS)	179
6.2.1	<i>Análisis comparativo de las características de los receptores.</i>	179
6.2.2	<i>Análisis de las características de los donantes.</i>	181
6.2.3	<i>Análisis comparativo del tratamiento inmunosupresor.</i>	181
6.3	Análisis comparativo de la evolución de la función renal, retraso en la función del injerto y proteinuria.	184
6.3.1	<i>Análisis comparativo de la incidencia de RFI entre el grupo de pacientes con riñones procedentes de DCE y el grupo de DS.</i>	184

6.3.2	<i>Análisis comparativo de la incidencia de rechazo agudo entre receptores de DCE y receptores de DS.</i> .....	185
6.3.3	<i>Análisis comparativo de la evolución de la función renal entre receptores de DCE y receptores de DS.</i> .....	185
6.4	Análisis comparativo de las complicaciones postrasplante del grupo de DCE y el grupo de DS.....	186
6.5	Análisis comparativo de la supervivencia del injerto y del paciente entre los pacientes trasplantados con riñones de DCE frente a los trasplantados con un DS. Análisis del impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto y del paciente. ....	189
6.5.1	<i>Análisis comparativo de la supervivencia del injerto entre los pacientes receptores de riñón de DCE y los receptores de un DS. Análisis comparativo de las causas del fracaso de injerto en ambos grupos.</i> .....	189
6.5.2	<i>Análisis comparativo de la supervivencia del paciente entre los pacientes receptores de riñón de DCE y los receptores de un DS. Análisis comparativo de las causas del exitus en ambos grupos.</i> .....	190
6.5.3	<i>Modelo estimativo del riesgo de fracaso del injerto y de muerte del paciente tras el trasplante con riñones procedentes de DCE.</i> .....	191
6.5.4	<i>Modelo predictivo de la supervivencia del injerto con las variables del donante.</i> .....	193
6.6	Análisis de la evolución, función renal y supervivencia del injerto y del paciente de los pacientes trasplantados con riñones procedentes de DCE con edad mayor o igual a 70 años (DCME). ....	195
6.7	Limitaciones del estudio. ....	198
7.	CONCLUSIONES.....	202
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	206

## **ABREVIATURAS**

Ac: Anticuerpos

Ag: Antigenemia

ACV: Accidente Cerebrovascular

CMV: Citomegalovirus

DCE: Donante con criterios expandidos

DCME: Donante con criterios muy expandidos

DCE>70: Donante con criterios expandidos menor de 70 años

DDS: Modified Deceased Donor Score

DP: Diálisis peritoneal

DPA: Diálisis peritoneal con cicladora

DRS: Donor Risk Score

DS: Donante estándar

ds: Desviación estándar

DSA: Anticuerpos donante específicos

EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España

ERC: Enfermedad renal crónica

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

ESP: Eurotransplant Senior Programme”

FIAT: Fibrosis intersticial atrofia tubular

FG: Filtrado glomerular

HD: Hemodiálisis

HLA: Human leukocyte antigen (antígenos leucocitarios humanos)

HTA: Hipertensión arterial

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

IL2: Interleukina 2

IMC: Índice de masa corporal

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

KDRI : Kidney Donor Risk Index (Índice de riesgo del donante renal)

KDPI: Kidney Donor Perfil Index (Índice del perfil del donante renal)  
MAPI: Maryland aggregate pathology index  
MDRD: Modification of diet in renal disease  
NFK: National Kidney Foundation  
O.N.T: Organización nacional de trasplantes.  
OPTN/UNOS: Organ Procurement and Transplantation Network for Organ Sharing  
PCR: Parada cardiorrespiratoria  
Pmp: por millón de población  
r: Rango  
RFI: Retraso en la función del injerto  
S.E.N: Sociedad Española de Nefrología  
SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients (Registro Científico de trasplantados renales)  
TSR: Tratamiento sustitutivo renal  
VHB: virus hepatitis B  
VHC: Virus de la Hepatitis C

# INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Enfermedad renal crónica: un problema de salud emergente.

#### 1.1.1 Concepto, epidemiología.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un problema de salud pública relevante en las sociedades desarrolladas, tanto por su elevada incidencia y prevalencia como por su importante morbimortalidad y coste socio-económico (1).

La ERC se define como la disminución de la función renal expresada por el filtrado glomerular (FG)  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o como la presencia de daño renal persistente durante al menos tres meses, el cual puede diagnosticarse de forma directa mediante biopsia renal o indirecta a través de marcadores como la microalbuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones secundarias a patología tubular, anomalías estructurales detectadas por pruebas de imagen o historia de trasplante renal (1, 2).

En el año 2002, las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) de la National Kidney Foundation (NKF) (3), establecieron por primera vez una clasificación de la ERC basada en estadios de severidad, definidos por el FG:

- Estadio 1:  $\text{FG ml/min/1,73 m}^2 \geq 90$ : daño renal con FG normal.
- Estadio 2:  $\text{FG ml/min/1,73 m}^2 60 - 89$ : daño renal con ligero descenso de FG.
- Estadio 3:
  - 3A:  $\text{FG ml/min/1,73 m}^2 45 - 59$ : descenso leve a moderado del FG.
  - 3B:  $\text{FG ml/min/1,73 m}^2 30 - 44$ : descenso moderado del FG.
- Estadio 4:  $\text{FG ml/min/1,73 m}^2 15 - 29$ : descenso grave del FG.
- Estadio 5:  $\text{FG ml/min/1,73 m}^2 < 15$  o diálisis: prediálisis / diálisis.

Esta clasificación ha sido mantenida en guías posteriores a las K/DOQI como las guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N) (1) y las KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) (2).

El incremento en la prevalencia de la ERC se ha visto favorecido por el progresivo envejecimiento de la población y por el aumento de la incidencia de diabetes mellitus,

de la hipertensión arterial (HTA) y de la obesidad, que son las principales causas de la misma (1). Se calcula que alrededor del 20% de la población con más de 60 años tienen ERC avanzada (4). En España, con objeto de conocer cuál era la prevalencia de la ERC se diseñó el estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España). Se trata de un estudio epidemiológico transversal, de base poblacional en mayores de 19 años, seleccionados de forma aleatoria y con una muestra representativa de todas las Comunidades Autónomas del conjunto del Estado Español. Los datos se obtuvieron mediante la medición centralizada de la creatinina sérica en una muestra aleatoria y estratificada de la población española, y a partir de la estimación del FG por la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (5). Según este estudio realizado en el año 2005, el 10% de la población adulta española sufre algún grado de ERC: el 5,4 % de la población tenía un FG entre 45 - 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadio 3A), el 1,1% entre 30 - 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadio 3B), el 0,27 % entre 15 - 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadio 4) y un 0,03% tenía un FG menor de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 5). Si se analiza la prevalencia de ERC en un grupo seleccionado de pacientes como aquéllos con diagnóstico previo de HTA o diabetes mellitus, ésta se incrementa de forma considerable situándose en torno al 40% (4).

Dada la elevada prevalencia de la ERC, con expectativas de incremento en los próximos años, se ha hecho necesario el desarrollo de programas de detección precoz, con el fin de tratar de reducir al máximo el número de pacientes que progresan hasta estadios avanzados de ERC. Con el fin de unificar el diagnóstico de ERC, se han redactado guías de práctica clínica en las que se aconseja estudiar la función renal mediante el cálculo del FG, la detección de albuminuria y el análisis del sedimento urinario a las personas mayores de 60 años, o con antecedentes de HTA, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o con familiares afectados de insuficiencia renal (4).

Son varios los estudios publicados en los últimos años que han confirmado la importancia de la detección precoz de la ERC para reducir la morbilidad tanto a nivel renal como cardiovascular, y a su vez disminuir los costes que supone esta enfermedad tanto para el paciente como para el sistema sanitario (6, 7). La mejora en la atención nefrológica antes del tratamiento sustitutivo renal (TSR) puede generar un gran impacto económico y a su vez crear diferencias importantes en el grado de progresión de la ERC. Así, un análisis comparativo a partir del resultado de estudios poblacionales

realizados en Noruega y Estados Unidos (HUNT II y NHANES III) concluyó que, a pesar de prevalencias similares de ERC en los estadios 1 al 4 en ambos países, el riesgo relativo de progresión a diálisis o trasplante de los pacientes con ERC en estadios 3 y 4 fue 2,5 veces superior en los pacientes estadounidenses. Las principales variables que se asociaron al menor riesgo de progresión en el grupo europeo fueron la mayor duración de la atención nefrológica previa (23 vs 12 meses) y la menor prevalencia de obesidad (16 % vs 30,5 %) y de diabetes (3,4 vs 5 %) (8).

### *1.1.2 Opciones de tratamiento sustitutivo renal. El trasplante renal como tratamiento electivo del enfermo con enfermedad renal crónica.*

En España unos 6.000 enfermos inician cada año TSR y la prevalencia crece anualmente un 3 %. Según el último Informe de Diálisis y Trasplante del año 2013 perteneciente al Registro Español de Enfermos Renales y realizado por la S.E.N y por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) (9), la incidencia de pacientes incluidos en TSR en el mismo año se situaba en 124 pacientes por millón de población (pmp), cifra que se mantiene estable con apenas un ligero ascenso en los últimos años. De estos nuevos pacientes, el 78,7 % son tratados mediante hemodiálisis, el 17,0 % mediante diálisis peritoneal y el 4,3 % inician TRS con un trasplante renal previo a su inclusión en diálisis. La estabilidad de los datos de incidencia de pacientes que inician TSR no se observa cuando se analizan los resultados de la prevalencia. Así, mientras en el año 2001, 885 pacientes pmp eran tratados con TRS, en el año 2013 esta cifra ascendió a 1.122,3 pmp. Esta evolución de los datos corrobora la eficacia del TSR en sus distintas modalidades, aún a pesar del envejecimiento progresivo de la población tratada. De los pacientes prevalentes en TSR en el 2013, un 42,8 % recibió TSR mediante hemodiálisis, un 51,7 % mediante trasplante renal y un 5,5 % mediante diálisis peritoneal.

Resulta complejo tratar de establecer el TSR de elección en los pacientes con ERC. Circunstancias como la edad, la comorbilidad y la situación social del paciente pueden influir en la elección del TSR y en muchas ocasiones el paciente puede requerir a lo largo de su vida distintos tipos de TSR. Actualmente, es el trasplante renal el tratamiento de elección, tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida, sin embargo, sólo pueden acceder a él un porcentaje reducido de pacientes con ERC que oscila entre un 20 y un 30 % (10). Si bien puede resultar difícil analizar los beneficios

del trasplante renal sobre la supervivencia del paciente respecto a las otras alternativas de TSR, al tratarse de pacientes previamente seleccionados, se ha demostrado una mejoría en la supervivencia de los pacientes trasplantados en relación con pacientes comparables en edad, sexo y comorbilidad, que permanecían en diálisis a la espera de un órgano (11, 12). En relación con la calidad de vida, los estudios publicados coinciden en la mejoría que muestran los pacientes trasplantados tanto en su actividad, física o mental, como en las relaciones sociales (13, 14).

En términos económicos, el TSR es un tratamiento de alto coste. Es la terapia crónica más cara en atención especializada, con un coste medio por paciente seis veces mayor que el del SIDA y consume del 1,6 % al 2,5 % del presupuesto del Sistema Nacional de Salud en España. El coste total se sitúa en torno a los 1.400 millones de euros, de los que el 73 % se debe a la hemodiálisis (HD), un 31 % al trasplante renal y un 6% a la diálisis peritoneal (DP) (14, 15). No obstante, el trasplante renal es, a partir del segundo año, la opción terapéutica más eficiente y de menor coste. La diálisis peritoneal, si bien es una opción terapéutica más económica que la hemodiálisis hospitalaria, ve incrementado su coste cuando se trata de diálisis peritoneal con cicladora (DPA) o cuando se utilizan líquidos de mayor coste para los intercambios. La hemodiálisis hospitalaria se considera en la actualidad la modalidad de tratamiento de mayor coste (15).

## **1.2 Situación de trasplante renal en España.**

### *1.2.1 Actividad global de trasplante renal. Lista de espera.*

En el ámbito del trasplante, España ocupa actualmente una posición privilegiada con unos niveles de donación de personas fallecidas mantenidos en torno a 32-36 donantes pmp y una actividad trasplantadora que supera los 56 procedimientos pmp. En el año 2014 se alcanzaron los 1.682 donantes de órganos y una tasa de 36 donantes pmp, observándose un aumento en el trasplante renal y el trasplante cardiaco (16).

El éxito del sistema de trasplante español se fundamenta en la creación de una red de medidas de carácter organizativo, encaminadas a mejorar la identificación de potenciales donantes y permitir así su conversión en donantes reales. No obstante, para conseguir ese grado de eficacia ha sido necesario el apoyo de la estructura sanitaria, así como un importante sustento técnico, legislativo y político. De esta forma nuestro

modelo de donación y trasplante es reconocido a nivel internacional e incluso ha sido utilizado con éxito en otros países del mundo (16).

Sin embargo, en España y a pesar de la intensa actividad trasplantadora, la lista de espera se mantiene estable con apenas un discreto descenso en los últimos años, existiendo una importante desproporción entre el número de trasplantes y el número de pacientes que se incluyen cada año en la lista de espera (16). En los últimos años la mayor experiencia en el manejo del paciente trasplantado ha permitido la inclusión de pacientes en lista de espera de mayor edad y con mayores comorbilidades. Así, en el año 2013 se realizaron en España 2.552 trasplantes renales, permaneciendo en lista de espera 4.328 pacientes (16), por lo que se hace necesario incrementar el número de donantes potenciales para tratar de reducir el número de pacientes en espera de un injerto renal. Considerando que aproximadamente el 20 % de los pacientes que son incluidos en diálisis son candidatos para trasplante, se requieren al menos 100 trasplantes pmp para ser capaces de eliminar la lista de espera de trasplante (17). Para alcanzar este complejo objetivo se ha potenciado tanto la donación de cadáver, mediante el uso de los diferentes tipos de donantes cadavéricos, no sólo el de muerte encefálica, como la donación de vivo, con la intención de conseguir una oferta igualitaria para los pacientes en lista de espera de trasplante renal.

### *1.2.2 Tipos de donantes de órganos.*

El mayor conocimiento en el manejo del paciente trasplantado adquirido en los últimos años ha permitido la flexibilización de los criterios de entrada en lista de espera de nuestros pacientes, lo que ha supuesto un incremento en la demanda de órganos para trasplante. Así, como se ha comentado anteriormente, con el fin de tratar de cubrir las necesidades crecientes de la listas de espera, se ha hecho necesario en nuestro país, el uso de otros tipos de donantes, además del donante cadáver fallecido por muerte cerebral, como son el donante vivo o el donante en asistolia.

#### *1.2.2.1 Donante vivo.*

La donación de vivo se clasifica en base a la relación existente entre el donante y el receptor (18):

## 1- Donación directa.

Es aquella en la que entre donante y receptor existe un vínculo afectivo y el donante sabe perfectamente a quién va dirigida su donación. A su vez, la podemos dividir en tres grandes categorías:

- a. Genéticamente relacionados: donación de padres a hijos, entre hermanos, hijos a padres, etc.
- b. Familiares genéticamente no relacionados: matrimonios, parejas de hecho, etc.
- c. No familiares: amistades.

## 2- Donación indirecta.

En ella no existe vínculo afectivo entre donante y receptor y, en la mayoría de ocasiones, ambos no llegan a conocerse. Se subdividen en distintas categorías, de las cuales en España están prohibidas tanto la retribución de la donación de órganos como por supuesto, el tráfico de órganos:

- a. *Intercambio de donantes o trasplante cruzado.* Se produce cuando entre el donante y el receptor potencial no existe compatibilidad de grupo sanguíneo o la prueba cruzada es positiva. En nuestro país se realiza a través de la ONT mediante la que se consigue otra pareja de donante y receptor de condiciones similares que permitan el trasplante intercambiando donantes.
- b. *Intercambio con la lista de donante cadáver.* Se realiza cuando existe incompatibilidad de grupo entre la pareja inicial. Para solucionar el problema, el donante de dicha pareja realiza la donación al receptor más compatible de la lista de espera de donante cadáver. El receptor de la pareja inicial pasa a tener prioridad total en la lista de espera de donante cadáver y accede al primer riñón compatible que se genere, esta modalidad no está activa en España.
- c. *Donante altruista.* El donante altruista es aquel que por motivos totalmente desinteresados cede uno de sus riñones a la sociedad sin conocer a la persona a la que le será implantado su riñón. La asignación del mismo viene dada por la ONT que designa al receptor más adecuado atendiendo a un sistema de puntuaciones basado en criterios médicos.
- d. *Donante legalmente retribuido.* Es aquel donante que por motivos de precariedad económica vende uno de sus riñones a un determinado receptor. El proceso suele estar mediado por mafias del trasplante que obtienen beneficios

económicos en detrimento del donante cuya retribución suele ser mínima. A pesar de que esta práctica está totalmente desaconsejada por la Organización Mundial de la Salud, el trasplante retribuido es una práctica legal en Irán.

- e. *Comercio ilegal de órganos*. Supone la extracción forzada y no voluntaria de uno o más órganos de un donante. Esta práctica está legal y moralmente condenada.

El trasplante renal de *donante vivo* se ha incrementado de forma importante en los últimos años, representando actualmente el 15,8 % del total de los trasplantes efectuados en nuestro país, que si bien está lejos del porcentaje próximo al 30 % de otros países, tiene un gran valor puesto que este ascenso se ha producido en muy pocos años. Si en el año 2002 sólo se realizaron en España 34 trasplantes renales de donante vivo, en el año 2014 la cifra ascendió a 423 (16).

El aumento tan relevante en el número de trasplantes de donante vivo en nuestro país durante los últimos años ha venido motivado por varios factores (18):

-La *necesidad de incrementar el número de donantes*, especialmente en el caso de los pacientes más jóvenes que quedan con frecuencia relegados en la lista de espera por el perfil actual del donante cadáver, de mayor edad y con más comorbilidad, y también para pacientes de grupos sanguíneos con mayor demanda y oferta insuficiente, como el grupo sanguíneo 0.

-Los *excelentes resultados* conseguidos con este tipo de trasplante en relación tanto a supervivencia del injerto como del paciente. Las causas de los mejores resultados que se obtienen con el trasplante de donante vivo son diversas: el receptor suele ser más joven, con menor patología y con mejor compatibilidad HLA (antígenos leucocitarios humanos), particularmente en los casos en que hay consanguinidad. Es determinante, además, el corto tiempo de isquemia fría, así como la ausencia del daño en el injerto derivado de la muerte cerebral. Otras ventajas son la posibilidad de iniciar tratamiento inmunosupresor antes del trasplante, la programación de la cirugía y la posibilidad de realizar el trasplante anticipado, es decir antes de iniciar el paciente TSR mediante diálisis.

-La *mejora de la seguridad del donante* durante el trasplante, al disponer de técnicas quirúrgicas menos invasivas, y en el seguimiento posterior.

Sin embargo, el trasplante renal de vivo, a pesar de sus excelentes resultados, no puede por sí solo cubrir la demanda de nuestra lista de espera, sin olvidar los potenciales riesgos para el donante, de tal modo que en estos momentos el donante cadáver continúa siendo en España la fuente principal de órganos para trasplante.

#### *1.2.2.2 El donante cadáver fallecido por muerte cerebral.*

El donante cadáver fallecido por muerte cerebral, es el principal origen de los riñones que se trasplantan en España. En los últimos años, el perfil demográfico del donante ha variado de forma importante fundamentalmente por el afortunado descenso de los fallecidos por traumatismo craneoencefálico, junto con el abordaje más agresivo del paciente neurocrítico. Esto ha motivado un incremento relevante de la edad del donante y un cambio en su causa de muerte que ha pasado a ser principalmente de origen cerebrovascular (16).

En el año 2014, el 54 % de los donantes en España fueron mayores de 60 años y de ellos el 30,1 % mayores de 70 años, cifras muy diferentes a las del año 2003 cuando sólo un 25 % de donantes eran mayores de 60 años. El mejor manejo de los donantes con criterios expandidos (DCE) y una lista de espera creciente ha motivado una flexibilización progresiva de los criterios de aceptación de donantes, que ha permitido no sólo mantener el número de donantes efectivos sino, incluso, aumentarlos (18).

Se consideran como potenciales donantes todos aquellos cadáveres en situación de muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, anoxia cerebral o tumores benignos no metastatizantes. El diagnóstico de muerte cerebral es un proceso laborioso que debe realizar un equipo asistencial independiente no vinculado al equipo de trasplantes. Para llegar al diagnóstico se requiere la certeza de la ausencia irreversible de función cerebral, que se confirma con dos exploraciones neurológicas expertas, separadas por un intervalo de al menos 6 horas, si se conoce la causa de la muerte, o de 24 horas, en caso de encefalopatía anóxica o desconocimiento de la causa de la muerte. Si se sospecha o existe uso de fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, se debe prolongar el período de observación a criterio médico, en función de la vida media de los fármacos o sustancias presentes y las condiciones clínicas y biológicas generales del paciente. Las pruebas instrumentales serán obligatorias en ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica

o por neuroimagen, cuando la lesión causal sea primariamente infratentorial y en el caso de existencia de condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de muerte encefálica (destrozos del macizo craneofacial, intolerancia al test de apnea, hipotermia, intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central). En el resto de situaciones se pueden realizar las pruebas instrumentales con el fin de complementar el diagnóstico y acortar el período de observación. En los niños, el diagnóstico clínico de muerte encefálica se basa en los mismos criterios que en los adultos, con algunas peculiaridades en relación con su edad, con un intervalo de observación que varía entre 12 y 48 horas y la realización en ellos de pruebas instrumentales debe tener en cuenta las características diferenciales de este grupo. En relación a los tipos de pruebas instrumentales que se pueden utilizar para el diagnóstico de muerte cerebral, el electroencefalograma puede sustituirse por la confirmación de la ausencia de flujo cerebral mediante alguna prueba alternativa (potenciales evocados, gammagrafía cerebral, eco-doppler cerebral, resonancia magnética cerebral o arteriografía cerebral), siendo la ausencia de flujo sanguíneo cerebral la manifestación más clara de la muerte cerebral. En situaciones de intoxicaciones por fármacos o drogas depresoras del sistema nervioso central no será válida la utilización del electroencefalograma y será necesario realizar una prueba diagnóstica que confirme la ausencia de flujo cerebral (19).

Tras el diagnóstico de muerte cerebral, y antes de proceder al explante, es fundamental asegurar un correcto mantenimiento del donante: mantener la presión arterial sistólica mayor a 90 mmHg, la presión venosa central entre 10 y 12 cm H<sub>2</sub>O, diuresis entre 100 y 300 ml/h y una temperatura entre 35-37 °C. En ocasiones, es necesario el soporte con drogas inotrópicas para conseguir estos parámetros. Tras la extracción del órgano, el acortamiento de los tiempos de isquemia va a ser fundamental para asegurar la viabilidad del órgano. El alargamiento del tiempo de isquemia caliente (período entre el paro cardiocirculatorio del donante en quirófano y el comienzo del enfriamiento mediante soluciones de preservación) puede asociarse a una grave lesión tisular. Asimismo, la prolongación del tiempo de isquemia fría (período transcurrido durante el almacenamiento en frío o con perfusión automatizada a 4°C) más allá de 24 horas incrementa el riesgo de retraso en la función inicial del injerto (20). Por último, el uso

de soluciones de preservación y el de máquinas de perfusión pulsátiles permiten mejorar la conservación del órgano hasta su implante (21-23).

### *1.2.2.3 El donante cadáver a corazón parado o en asistolia.*

El donante en asistolia es aquel en el que se diagnostica la muerte por el cese irreversible del latido cardíaco. Si bien este tipo de donante se mantiene como una fuente estable de injertos renales, está sujeto a una logística compleja que dificulta su puesta en marcha en todas las unidades de trasplante.

En Maastricht, en el año 1995, se estableció la clasificación de este tipo de donantes. De acuerdo con esta clasificación, los donantes tipo III y IV se consideran como “controlados” al producirse su muerte bajo una intensiva vigilancia o incluso en casos que se pueda prever o intuir el momento en que se va a producir la parada cardiorrespiratoria (PCR). Los tipos I y II se denominan “incontrolados” porque la muerte sobreviene habitualmente en ausencia de un médico que la presencie y de una forma súbita o inesperada (24). Esta clasificación que, sigue siendo muy utilizada en el ámbito internacional, no recoge las características del tipo de donación que se realiza en España, ni tampoco es del todo precisa sobre el entorno extra o intrahospitalario en donde tiene lugar la parada cardíaca. Es por ello que en el año 2011 un grupo de expertos españoles dirigidos por la ONT reunidos en Madrid, realizó una adaptación de la clasificación de Maastricht que trata de adecuarse más a la realidad y experiencia en España (25):

- *Donante tipo I:* Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecidas fuera del hospital que, por diversas razones, no son resucitadas.

- *Donante tipo II:* Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. Ha sido el donante en asistolia más utilizado en España en los últimos años. Se distinguen dos tipos:

II.a. Extrahospitalaria. La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.

II.b. Intrahospitalaria. La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.

- *Donante tipo III*: Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y los familiares o representantes del enfermo y/o expreso deseo del paciente.

- *Donante tipo IV*: Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Cuando esto sucede es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca, pero cuando esto no se consigue puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

Los donantes tipo I y el tipo II formarían parte de la denominada donación no controlada, mientras que el tipo III y el tipo IV cumplirían criterios de donación controlada.

Tras resultados desiguales con el donante en asistolia no controlado, muy dependientes de la experiencia y la metodología del centro extractor, en los últimos años el donante en asistolia controlado tras limitación de técnicas de soporte vital o tipo III de Maastricht está adquiriendo importancia en nuestro país, con resultados preliminares favorables (26). Es un tipo de donación que respeta los deseos de la familia, está aprobada desde el punto de vista ético y ha sido reconocida recientemente en un documento de consenso de la ONT (25). En países como Bélgica, Reino Unido u Holanda este modelo de donación en asistolia supone ya el 50% de los trasplantes que se realizan y se prevé que en España en los próximos años se incremente de forma significativa la donación en asistolia a expensas de este tipo de donantes.

En resumen, si bien durante años el donante cadáver fallecido por muerte cerebral ha sido la principal fuente de órganos para nuestros pacientes en lista de espera, en los últimos años la demanda creciente de las listas de espera junto con el cambio del perfil del donante cadáver ha potenciado el crecimiento de la actividad de la donación de vivo y la donación en asistolia. La donación de vivo facilita el acceso al trasplante a los receptores más jóvenes, a pacientes con tiempos prolongados en la lista de espera de donante cadáver, a pacientes hiperinmunizados y en general a cualquier paciente que disponga de un donante pudiendo de esta forma evitar su paso por diálisis. La donación en asistolia, fundamentalmente la controlada, por su menor exigencia logística respecto a la donación en asistolia no controlada y por sus buenos resultados, podría ver incrementada su actividad de forma importante durante los próximos años.

### 1.3 Definición de donantes con criterios expandidos.

La generalización del uso de donantes con patología asociada y/o edad avanzada ha hecho necesaria la búsqueda de una definición que agrupase a este grupo de donantes con un perfil más complejo. Son varias las características que definen a un donante: la historia médica y social del donante (edad, historia de HTA o diabetes), la causa de muerte (traumática vs cerebrovascular), el mecanismo de la muerte (muerte cerebral vs parada cardíaca), la anatomía del injerto (anormalidades en los vasos), la morfología de la biopsia (glomeruloesclerosis, nefritis intersticial y/o fibrosis) y el perfil funcional (creatinina sérica, FG) (27).

Antes del 2002, no se disponía de una definición universal que caracterizase a los hasta entonces llamados *donantes marginales*. En el año 1997, Kaufman ya sugería usar el término *expandido* en lugar de *marginal*, debido a las consideraciones peyorativas tanto para los centros que los trasplantaban como para aquellos que los recibían (28). En octubre 2002, la OPTN/UNOS (Organ Procurement and Transplantation Network for Organ Sharing) estableció los criterios que definían al llamado *donante con criterios expandidos* (DCE) (27). La definición se basó en la edad y en tres factores de riesgo estadísticamente significativos para el fracaso del injerto determinados por el Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): antecedentes de HTA, nivel de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl o causa de muerte por ACV. Cada uno de estos criterios que componen el concepto de DCE, incrementaba el riesgo relativo de fracaso del injerto por encima de 1,7 cuando se comparaba con un grupo de referencia formado por donantes ideales (edad entre 10-39 años, sin antecedentes de HTA, no fallecidos por un accidente cerebrovascular (ACV) y con creatinina sérica previa a la donación menor de 1,5 mg/dl) (27).

Desde entonces se consideró como DCE todo donante con edad mayor o igual a 60 años o todo donante mayor de 50 años con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: antecedentes de HTA, nivel de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl o causa de muerte por ACV. En contraposición a éstos, el donante estándar se definiría como todo donante menor de 60 años que no compartiese dos de estos factores de riesgo.

Según estos criterios diagnósticos más del 50 % de los donantes actuales se definen como DCE (16). Parecería por tanto que dadas las características del donante actual, cada vez de mayor edad y con más patología, el término DCE abarcaría un grupo

demasiado amplio de donantes. Así, bajo este epígrafe encontramos un espectro de donantes con edades muy diferentes y con ninguno o con varios factores de riesgo. En este sentido, varios autores han planteado la utilidad de la creación de subgrupos dentro de la definición de DCE sugiriendo que los resultados con el uso de donantes mayores de 50 años y algún factor de riesgo vascular podrían diferir de los obtenidos con el uso de donantes mayores de 70-75 años sin ningún factor de riesgo (29-30).

#### **1.4 Valoración de un DCE.**

En la última década, el trasplante con riñones procedentes de donantes añosos, y por tanto de DCE, ha experimentado en nuestro país un incremento muy importante de acuerdo con los datos publicados anualmente por la ONT (16). Sin embargo la tasa de descarte de estos riñones es elevada. En España, durante el año 2013 se extrajeron 2.860 riñones para trasplante, de los que no se llegaron a implantar un total de 674, lo que supone el 23,6 % de los injertos renales generados. De los riñones descartados: en 153 riñones (22,7 %) el motivo fueron las características del donante, tratándose fundamentalmente de DCE, en 489 riñones (72,6 %) fueron las características del injerto y en 32 riñones (4,7 %) hubo problemas con el receptor (16). Recientemente se ha hecho un esfuerzo desde un grupo de sociedades científicas relacionadas con el trasplante (Sociedad Española de Urología, S.E.N, Sociedad Española de Anatomía Patológica y la ONT) en tratar de crear un consenso que ayude a establecer los criterios de aceptación de los riñones de DCE, tras observar la heterogeneidad y las diferencias en los criterios utilizados al respecto entre las distintas regiones (17). Sin embargo este problema no es aislado en nuestro país de hecho la cifra de descarte de riñones es todavía mayor en Estados Unidos, donde en el período comprendido entre el año 1999 y el año 2005, el 41 % de los riñones de DCE fueron rechazados para trasplante (31). El por qué de la no aceptación de estos riñones radica en la complejidad que supone la valoración de un injerto renal de DCE, al que a la edad se asocian otros factores como el grado de función renal y la comorbilidad que pueden ser determinantes en la valoración de la viabilidad estos injertos.

En la búsqueda de herramientas que puedan ayudar a predecir la viabilidad de estos órganos, se han propuesto distintos criterios que combinan aspectos clínicos, variables analíticas y/o criterios histológicos.

#### 1.4.1 *Sistemas de puntuación del donante (“scores”).*

Se han diseñado los índices de riesgo del donante (31-33) con el fin de identificar aquellos factores pretrasplante que están asociados con más fuerza al retraso en la función del injerto (RFI) y a la supervivencia del injerto a largo plazo. El indicador de riesgo ideal sería aquel que se pueda determinar con facilidad por el equipo de trasplante con la información relativa al donante de que se dispone en el momento de la oferta del riñón y que haya demostrado un alto valor predictivo.

Entre los *marcadores compuestos por variables relativas al donante*, los utilizados más frecuentemente son el DDS (Modified Deceased Donor Score), el DRS (Donor Risk Score), el KDRI (Kidney Donor Risk Index) y recientemente el KDPI (Kidney Donor Profile Index), todos ellos basados en datos obtenidos a través del análisis del Registro Americano de trasplante renal (31-34).

Nyberg et al. establecieron el *score llamado DDS (Modified Deceased Donor Score)*, Sobre una muestra de 34.324 pacientes que recibieron un injerto renal de donante cadáver de un adulto  $\geq 18$  años entre el 1 de abril de 1994 y el 31 de diciembre de 1999, analizaron las variables que habían resultado factores de riesgo para el fracaso del injerto: la edad del donante, la historia de HTA del donante, el aclaramiento de creatinina en el momento de la extracción, la causa de muerte y el grado de incompatibilidad HLA con el receptor. En función de la puntuación final obtenida tras evaluar en el donante cada una de estas variables, se establecieron cuatro grupos de riesgo (A, B, C y D) y demostraron la relación de estos grupos de riesgo tanto con la función renal (medida por aclaramiento de creatinina) como con la supervivencia del injerto a los 6 años. Según estos autores, el DDS podría ser útil para establecer una aproximación del riesgo de éxito del trasplante basándose en la evaluación de variables fácilmente accesibles en el momento del trasplante (31).

En un intento de mejorar el valor pronóstico del sistema anterior, Schold et al. diseñaron un modelo de riesgo del injerto renal conocido como DRS (Donor Risk Score). Este sistema de puntuación estaba basado no sólo en características del donante (edad, raza, causa de muerte, historia de HTA y de diabetes mellitus), sino también en otros factores como la compatibilidad HLA entre el donante y el receptor, la discordancia en la serología de citomegalovirus (CMV) entre el donante y el receptor y el tiempo de isquemia fría. Estos autores clasificaron en 5 grupos los donantes (I, II, III, IV, V) en

función de la puntuación obtenida tras aplicar el índice de riesgo obtenido mediante la suma de factores de riesgo del donante para, posteriormente, investigar su impacto en el desarrollo de RFI y en la supervivencia del injerto a largo plazo. La mayor graduación obtenida por la pareja donante-receptor tras la aplicación de este score se correlacionó de forma significativa con el riesgo de RFI y con la estimación de la vida media del paciente y del injerto (32).

En este mismo sentido y con la intención de tratar de incrementar el valor pronóstico de los sistemas de puntuación del donante, Rao et al. diseñaron el *KDRI* (33) en el que se añade en la valoración de riesgos otras variables demográficas del donante, como son el peso, la altura y la serología del virus de la hepatitis C (VHC) y se incluyen además el tipo de trasplante, ya sea de donante en asistolia, trasplante en bloque de donante pediátrico o trasplante doble renal. El *KDRI* expresa en un número absoluto el riesgo relativo de fracaso de injerto para un donante dado comparado con la mediana de los donantes del año anterior. De tal forma que valores de *KDRI* que exceden de 1 tienen más riesgo que la mediana de los donantes, y viceversa. Más recientemente en el 2013, la OPTN/UNOS aprobó una nueva política de distribución de riñones procedentes de donante cadáver introduciendo el *KDPI*, que estima la supervivencia esperada para un determinado riñón en relación a todos los riñones trasplantados durante el último año. Puntúa del 0 % al 100 % basándose en 10 factores del donante, de tal forma que aquellos riñones con un *KDPI* menor se asocian con mejor supervivencia postrasplante y los que muestran un *KDPI* mayor se asocian con una peor evolución. (30).

Anglicheau et al. propusieron el uso combinado de variables clínicas junto con los hallazgos histopatológicos preimplante para predecir la función renal al año del trasplante, con lo que trataban de obtener un mayor rendimiento (34).

Actualmente, sin embargo, estos índices de riesgo del donante no son considerados como los únicos criterios para la aceptación de riñones procedentes de DCE, sino como herramientas adicionales para la toma de decisiones. Las limitaciones en su uso se derivan fundamentalmente de su bajo valor predictivo y de la dificultad de generalizar su valor en todas las unidades de trasplante. Además, existen otras variables que pueden condicionar la viabilidad del injerto y su supervivencia a corto-medio y largo plazo y que no pueden ser incluidas en los modelos de riesgo del receptor, como la diversidad

poblacional, el “efecto centro”, las condiciones socioeconómicas y las diferencias entre distintos sistemas sanitarios (35).

#### *1.4.2 La estimación de aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular.*

La tasa de FG del donante se ha postulado como una herramienta útil para decidir la viabilidad del órgano (35). La evaluación se ha realizado mediante la aplicación de las fórmulas de Cockcroft Gault y, más recientemente, a través del MDRD, fórmula de fácil cálculo con los datos del donante que se nos proporcionan habitualmente. Se ha sugerido que injertos renales con aclaramientos de creatinina por encima de 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> permitirían el trasplante simple del injerto renal, aclaramientos de creatinina entre 40-65 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> deberían ser destinados para trasplante renal doble, implantándose ambos riñones en un único receptor mientras que aquéllos con aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deberían ser rechazados para el trasplante (35-37). Snanoudj et al. compararon de forma prospectiva la evolución de 81 trasplantes duales y 70 trasplantes únicos recibidos de DCE mayores de 65 años que se distribuyeron en uno u otro grupo en función de la estimación del FG: trasplante dual si el FG estimado estaba entre 30 y 60 ml /min y trasplante único si el FG era mayor de 60 ml/min. No observaron diferencias en la supervivencia del injerto y tampoco en el FG al año, por lo que insistían en la utilidad del FG para decidir el destino de los riñones de DCE para doble o simple trasplante (38).

Sin embargo, parece que tampoco el FG debería ser el único parámetro a utilizar en la valoración de los injertos renales procedentes de DCE. El cálculo del FG puede variar según el tipo de fórmula utilizada y en un mismo paciente puede ser distinto según el momento del proceso de la generación de órganos en que se haya realizado la extracción de sangre. Así, tal y como sucede con los otros parámetros utilizados en la evaluación de la viabilidad de un injerto renal de DCE, en aquellas ocasiones en las que el FG sea límite o no sea coherente con las características del donante será necesario el apoyo de otros métodos diagnósticos para la toma de decisiones.

#### *1.4.3 La biopsia preimplante.*

Las biopsias del donante han sido durante los últimos años una práctica habitual en las unidades de trasplante renal cuando el riñón ofertado procedía de un DCE, sin embargo en la actualidad existe cierta controversia en cuanto a su realización (39-44).

La recomendación de practicar biopsia renal fue sugerida por Gaber et al. a mediados de los 90 (45). Posteriormente, distintos estudios han tratado de demostrar el valor de la biopsia preimplante con resultados dispares (43). Los principales factores histológicos que se han asociado a peor pronóstico del injerto son la glomeruloesclerosis, la afectación vascular y la fibrosis intersticial (41, 42). No obstante, en estos momentos no existe un consenso sobre la importancia relativa de cada compartimento renal, ni sobre qué grado de afectación marca el límite de la viabilidad.

El *procedimiento de la biopsia preimplante*, difiere mucho al que se realiza para la biopsia de injerto renal programada, por lo que los resultados obtenidos pueden ser cuestionables (36, 44).

La mayoría de centros realiza la cuña renal en lugar de la biopsia obtenida mediante aguja para evitar el daño a los vasos durante el procedimiento. Las biopsias obtenidas mediante cuña conllevan el riesgo de que la cuña sea en exceso superficial, mientras que la aguja permite acceso a la cortical más profunda. Los estudios que han comparado ambas técnicas concluyen que la utilización de la aguja permite una mejor evaluación de la afectación vascular, mientras que la cuña muestra una menor representación de las arterias interlobulillares (43). Por el contrario, la cuña renal puede sobreestimar la glomeruloesclerosis como consecuencia de la mayor muestra de tejido subcapsular.

Asímismo, el *procesamiento de la muestra* es diferente. En lugar de realizarlo mediante parafina, se utiliza con frecuencia la técnica de congelación que presenta limitaciones para interpretar de forma adecuada la celularidad mesangial, el engrosamiento de la pared del capilar glomerular, las lesiones secundarias a la diabetes o la presencia de microtrombos e incluso la necrosis tubular aguda (35).

Por último, la *interpretación de la biopsia* también presenta diferencias. En la biopsia de injerto renal o riñón nativo es el patólogo especializado en patología renal el encargado de revisarla. En la biopsia preimplante, suele ser el patólogo localizado para trasplante, no siempre experto en patología renal, el que se encarga de dar el diagnóstico histológico, lo que conlleva una variabilidad importante entre los distintos observadores.

La valoración de la biopsia preimplante, debe aportar información sobre todos los componentes: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. La *glomeruloesclerosis* se ha considerado el factor pronóstico más importante en la

evolución del injerto y el principal motivo de desestimar el injerto. Sin embargo los resultados de los estudios son contradictorios (39-42). Su valor predictivo es cuestionado en diversos estudios en los que no se ha mostrado como factor de riesgo de fracaso del injerto (39-42). Para una correcta valoración del porcentaje de glomeruloesclerosis se recomienda que en la muestra haya al menos 25 glomérulos, cifra que con frecuencia no se alcanza en las biopsias convencionales (37). Por el contrario, en otras ocasiones, el problema radica en el riesgo de sobreestimar la glomeruloesclerosis hecho que ocurre con frecuencia cuando se realiza la biopsia mediante cuña, al tratarse de una muestra subcapsular (43). La *fibrosis intersticial* y la *atrofia tubular* se han relacionado más con la función renal, a pesar de lo cual, la importancia que se les adjudica en la evaluación de la biopsia es menor (43). El *compartimento vascular*, fundamental en la valoración de la biopsia, se ha relacionado de forma independiente con la peor función renal y la supervivencia del injerto renal (41-43).

En un intento de conseguir una mayor reproducibilidad en la valoración de la biopsia y unificar los criterios utilizados para valorar el injerto renal, se han propuesto diferentes sistemas de puntuación para la evaluación de los distintos componentes de la estructura renal (42, 46).

- El *sistema de puntuación de Pirani* (42), también llamado de *Remuzzi*, intenta orientar al clínico sobre la viabilidad del injerto renal y su posible implante, ya sea para simple o doble trasplante, o bien, sobre si el injerto debe ser desestimado. Establece una puntuación de 0 a 3 según el grado de daño crónico de los compartimentos glomerular, vascular y tubulointersticial. De esta forma, los riñones con una puntuación de 0 a 3 serían recomendados para trasplante simple, de 4 a 6 para doble trasplante y aquéllos con puntuación mayor o igual a 7 deberían ser descartados para trasplante al presentar un importante daño crónico.

- El *sistema de valoración de MAPI* (Maryland Aggregate Pathology Index) (46) trata, sin embargo, de establecer un pronóstico de supervivencia a los 5 años a través de los datos histológicos. Este sistema asigna una puntuación ponderada para la hialinosis arteriolar, fibrosis periglomerular, porcentaje de glomeruloesclerosis y estrechamiento de la pared vascular. De modo que la supervivencia del injerto a 5 años sería del 90 %

con una puntuación de 0 a 7, del 63 % para aquéllos con una puntuación entre 8 a 11 y del 53 % para los que obtuvieran una puntuación entre 12 y 15.

La biopsia preimplante puede implicar una *prolongación de los tiempos del trasplante*. Preocupa especialmente el aumento del tiempo de isquemia fría que se ha mostrado como un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de FRI, del fracaso del injerto e incluso de la mortalidad del paciente trasplantado (19, 20, 47-49). En los trasplantes con DCE, en los que se ha visto que existe un mayor riesgo de debut con RFI, son aún más deletéreas las consecuencias de este alargamiento del tiempo de isquemia (47, 48). Este ha sido uno de los motivos fundamentales por el que en grupos como el Eurotransplant se ha optado por prescindir de la realización de la biopsia en el programa de “old for old”. La no biopsia del donante se ha asociado a reducciones del tiempo de isquemia de hasta 9 horas, lo que ha supuesto un descenso del RFI de 43 % al 15 % (40). Si bien, el resultado de la biopsia puede resultar útil para orientar el destino del órgano a un tipo u otro de receptores, el objetivo principal suele ser determinar la viabilidad del injerto para el trasplante. En Estados Unidos, donde el 75% de los DCE son biopsiados, los hallazgos de la biopsia preimplante siguen siendo actualmente los principales motivos aducidos por las Unidades de Trasplante para rechazar un riñón para trasplante (39). Preocupados por esta alta tasa de descarte de riñones, Kasiske et al. publicaron recientemente un interesante estudio casos - controles en el que se examinaron los informes de la biopsia de 83 riñones descartados para trasplante por hallazgos en la biopsia (casos), los informes de 83 riñones contralaterales del mismo donante que sí fueron trasplantados (controles contralaterales) y los de 83 donantes cadáver randomizados emparejados por el perfil de riesgo del donante (controles randomizados emparejados). En un 19,3 % de los pacientes se obtuvo además una nueva biopsia. Observaron que existía una importante superposición entre los hallazgos de las biopsias de los riñones descartados y los trasplantados. La glomeruloesclerosis > 20 % fue además, el único hallazgo asociado de forma independiente al descarte del órgano. La supervivencia del injerto de los riñones contralaterales a los descartados fue menor que la de los controles emparejados de donante cadáver, aunque presentaron una supervivencia aceptable. En los pacientes en los que se realizó una nueva biopsia se objetivaron importantes diferencias entre los hallazgos de la biopsia inicial y la actual lo que cuestionaría según los autores la validez de las biopsias como única prueba para

decidir sobre la viabilidad del injerto renal (44). A diferencia de Estados Unidos, en Europa, donde el uso de riñones de mayor edad está mucho más extendido, la biopsia preimplante se ha reducido en los últimos años por las dudas sobre su rigurosidad, con la intención de acortar los tiempos del trasplante y mejorar así los resultados en el postrasplante inmediato (40).

En resumen, la realización sistemática de la biopsia a todos los DCE, con sus limitaciones para evaluar la viabilidad del injerto, puede aumentar la posibilidad de que el riñón sea descartado para el trasplante. Evidentemente, el descarte de riñones por los hallazgos en la biopsia tiene a corto plazo un efecto negativo sobre la lista de espera de trasplante, con las consecuencias negativas que se derivan de ello. Por tanto, parece razonable replantearse la utilidad de la biopsia y analizarla, en los casos en los que se realice, no de forma aislada sino de forma conjunta con otros datos tanto del donante como del receptor al que se ha de implantar el órgano.

#### *1.4.4 La inspección macroscópica del riñón.*

La *inspección macroscópica* del riñón (tamaño, coloración, superficie, estado de los vasos, presencia de quistes, lesiones tumorales y/o cicatrices) es una práctica habitual y necesaria en el proceso de aceptación o rechazo del órgano para el trasplante. Permite valorar la perfusión del órgano, la identificación de tumores renales, anomalías vasculares anatómicas, infartos, presencia de placas de ateroma en los vasos o presencia de cicatrices. Con frecuencia, en el proceso de selección de un DCE, nos enfrentamos a donantes con un FG límite, con hallazgos histológicos no concluyentes, en los que la inspección macroscópica va a ser fundamental para tomar la decisión de continuar con el proceso del trasplante. Sin embargo, actualmente la inspección del riñón no está estandarizada, no existen estudios formales que la hayan evaluado ni validado y sigue siendo una práctica dependiente de cada centro.

#### *1.4.5 Criterios de valoración histológica del donante en el Hospital U. Dr. Peset.*

En el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Dr. Peset la valoración del donante en general, y del DCE en particular, ha pasado por distintas etapas. Durante años, la biopsia preimplante ha sido una herramienta fundamental en la valoración del injerto renal del DCE. Utilizábamos un sistema de valoración y puntuación de los distintos compartimentos renales (glomérulos, túbulos, intersticio y vasos) que valoraba

la viabilidad del injerto, si era apto para su implante en cualquier receptor o, si al presentar cierto daño a nivel de alguno de los compartimentos renales, se aconsejaba su implante en un receptor añoso o bien podía ser útil para trasplante renal doble o se desestimaba (Apéndice I). No obstante, en los últimos años, por cuestiones logísticas y en un intento de reducir el tiempo de isquemia fría, tan nocivo para estos riñones (47-50), se ha dado prioridad en la valoración previa al implante a la historia clínica del donante, accediendo a su historia clínica electrónica tanto hospitalaria como de atención primaria, a la ecografía renal, al aclaramiento de creatinina o a la estimación del FG usando Cockcroft-Gault o la ecuación de MDRD y a la valoración macroscópica del riñón en quirófano. La biopsia preimplante ha quedado reservada a DCE con FG límites, antecedentes de diabetes mellitus, o bien proteinuria y/o hematuria no aclaradas en los antecedentes.

### **1.5 Selección de un receptor ideal para un DCE.**

El proceso de selección del receptor para un trasplante es un proceso complejo. Los criterios de selección deben ser objetivos, de carácter médico y adoptados con el mayor consenso posible.

En muchos centros de trasplante la selección de receptores se realiza con la ayuda de un programa informático que ordena a los posibles receptores de acuerdo a la compatibilidad de grupo sanguíneo y número de identidades HLA. Este sistema ha resultado de gran utilidad durante muchos años. Sin embargo, en el momento actual además de los factores inmunológicos otros factores como la edad, el tiempo en diálisis o la comorbilidad también son considerados en la selección del receptor.

La selección del receptor idóneo se complica aún más cuando el riñón ofertado procede de un DCE. Las características diferenciales de este grupo de donantes de mayor edad y/o más comorbilidad dificultan aún más el proceso, al perder protagonismo la compatibilidad HLA y ganar importancia factores como la *diferencia de edad donante-receptor*, la *diferencia entre la masa nefronal funcional del donante y los requerimientos metabólicos del receptor*, derivados en gran medida del peso o IMC, y otros factores como el *tiempo en diálisis y la comorbilidad del receptor*.

### *1.5.1 Diferencia de edad entre el donante-receptor.*

La *diferencia de edad entre el donante y el receptor* es un factor fundamental en la selección del receptor para un riñón de DCE. Estos riñones, que con frecuencia presentan diferentes grados de glomerulosclerosis y/o lesiones tubulointersticiales pueden desarrollar al ser implantados en receptores jóvenes una función renal subóptima con el consiguiente impacto negativo en la supervivencia del injerto (51). Por este motivo, los mejores candidatos para recibir estos injertos renales parecería que son los receptores de mayor edad, puesto que los requerimientos funcionales renales en estos pacientes son bien soportados por la potencial masa nefronal disminuida del DCE. Programas como el “Eurotransplant Senior Programme”(ESP), desarrollado por varios países centroeuropeos favorecen el implante de los riñones de DCE en pacientes añosos, el llamado “old for old” (40). Eurotransplant es una organización que media la distribución de los órganos en Austria, Bélgica, Alemania y Holanda. En enero de 1999 inició el ESP con el fin de intentar por un lado aprovechar de forma más eficiente los riñones de donantes de mayor edad y a su vez reducir el número de receptores mayores de 65 años en lista de espera, sin empeorar de forma inaceptable los datos de supervivencia del injerto y del paciente. En el ESP se estableció un sistema de reparto en el que todos los riñones ofertados procedentes de donantes con edad mayor o igual a 65 años se implantarían a receptores con edad mayor o igual a 65 años. Esta política de selección ha permitido en los últimos años un grado de aprovechamiento de estos riñones con resultados satisfactorios (40). En España, si bien no existe un programa específico de “old for old” similar al ESP, en la práctica se tiende a tratar de adecuar las necesidades metabólicas del receptor con la masa renal trasplantada a través del implante de los riñones procedentes de donantes añosos en los receptores de mayor edad.

El implante de riñones de DCE añosos en receptores jóvenes ha sido y es controvertido (51-56). A las dudas sobre la supervivencia a largo plazo del injerto en este grupo de receptores se suman el riesgo de sensibilización para un nuevo trasplante y las complicaciones derivadas de una función subóptima del injerto (53, 54). Sin embargo, en los últimos años, la reducción del número de donantes jóvenes se ha seguido de una mayor dificultad de los receptores más jóvenes para optar al trasplante, con la prolongación subsiguiente del tiempo en diálisis y en lista de espera de estos pacientes.

Este hecho ha animado a algunas unidades de trasplante a implantar de forma ocasional riñones de donantes de edad avanzada en receptores jóvenes. Así, Sola et al. compararon de forma prospectiva la evolución de dos grupos de receptores con edad menor o igual a 60 años que recibieron riñones procedentes de donantes con edad mayor a 60 años o donantes de edad menor de 60 años. Estos autores no encontraron diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente entre ambos grupos, con buenos resultados a medio plazo, aunque observaron una peor función renal en el grupo de receptores que recibió los riñones de mayor edad (52). Las diferencias observadas en la función renal entre los dos grupos de receptores, junto con el escaso número de pacientes que alcanzaron un seguimiento de 10 años, nos obligan a ser cautos en relación a los resultados obtenidos al realizar este tipo de emparejamientos (53). De hecho, en un análisis del SRTR, Swanson et al. observaron que una ratio de edad donante-receptor mayor de 1.10 (edad del donante de 55 años a receptor edad menor de 50 años) estaba asociada con un riesgo tres veces mayor de pérdida del injerto (55). Asimismo, tampoco, según Schold et al., parece que el trasplante de receptores jóvenes con riñones de DCE ofrezca beneficios en relación a la diálisis. En un análisis de supervivencia de todos los pacientes adultos documentados en el SRTR en lista de espera en diálisis y de los pacientes trasplantados en el período desde 1995 a 2004, encontraron que la expectativa de vida de los receptores jóvenes era mayor tras el trasplante con un donante estándar después de permanecer cuatro años en diálisis que con un riñón de DCE tras permanecer sólo dos años en diálisis (26.4 vs 17.6 años) (56). Por tanto, los beneficios derivados del trasplante, según este estudio, se reducirían de forma importante en los receptores más jóvenes al recibir un riñón de DCE.

En el consenso español recientemente publicado se recomienda ofertar los riñones de DCE a pacientes mayores de 60 años o pacientes entre 55 y 60 años con antecedentes de HTA y/o diabetes mellitus y estancia prolongada en diálisis. Además, consideran que los pacientes menores de 55 años o hipersensibilizados en lista de espera para un segundo trasplante no deberían recibir este tipo de riñones, excepto en casos seleccionados (pacientes jóvenes con tiempo prolongado en lista de espera) (17).

### *1.5.2 Diferencia entre la masa nefronal funcional del donante y los requerimientos metabólicos del receptor.*

La discordancia entre la masa nefronal funcional del donante y los requerimientos metabólicos del receptor se ha propuesto como el mecanismo que, a través de la hiperfiltración, puede contribuir al desarrollo de nefropatía crónica en el injerto y al fracaso del mismo (57, 58). La hiperfiltración mantenida favorece la aparición de proteinuria y secundariamente la lesión tubular y la fibrosis intersticial. Por otra parte una masa nefronal reducida favorece la retención de sodio y el riesgo de hipertensión y consecuentemente el incremento del daño renal (60).

En el caso de los DCE, al tratarse de un injerto con una probable masa nefronal disminuida por la edad y posibles comorbilidades añadidas (60), las consecuencias de la disparidad entre la masa nefronal del donante y del receptor pueden ser mayores. De hecho, esta diferencia podría contribuir a una peor función inicial del injerto y al fracaso de éste. Así, Goldberg et al. observaron que discordancias de altura importantes entre los receptores de riñones de DCE y los donantes estaban asociadas a mayor tasa de RFI, mayor incidencia de rechazo agudo, creatinina sérica más elevada y peor supervivencia del injerto (58).

Con el fin de evaluar y adecuar la masa nefronal del donante con las necesidades del receptor se han diseñado métodos basados en la ratio entre el peso del donante y el receptor (59), en las diferencias en la superficie corporal (60), mediciones ecográficas del riñón trasplantado (61) y correlaciones del aclaramiento de creatinina del donante con el IMC del receptor (62).

Giral et al. en un análisis realizado sobre una muestra de 1.142 riñones, mostraron que los riñones más pequeños trasplantados en los receptores de mayor tamaño (ratio peso del riñón del donante/peso receptor  $< 2$  g/kg) aumentaban su aclaramiento 2,38 ml/min cada mes durante los primeros seis meses ( $p < 0,0001$ ) y 0,27 ml/min posteriormente ( $p < 0,0001$ ), hecho que se asociaba a un incremento del riesgo de desarrollar proteinuria  $> 0,5$  g/kg. El aumento del aclaramiento, expresión de la hiperfiltración, favorecería la aparición de proteinuria y el daño renal a medio plazo (59).

La medición mediante ultrasonidos del injerto renal y su relación con el peso del receptor, también se ha utilizado para evaluar el impacto de la discordancia de la masa nefronal entre el donante y el receptor. Nicholson et al. midieron mediante ecografía la

sección transversal del injerto renal durante la primera semana postrasplante y establecieron así un “índice de tamaño renal”. Posteriormente, calcularon un “índice de masa nefronal” tras dividir el “índice de tamaño renal” por el peso del receptor, definiendo tres grupos de pacientes según la ratio elevada (más de 0,45), ratio media (0,3 - 0,45) o ratio baja (menor de 0,3). Estos autores observaron que los niveles de creatinina sérica fueron menores durante los cinco primeros años tras el trasplante en los pacientes con un “índice de masa nefronal” mayor (61).

El IMC del receptor es otro índice que puede resultar útil para tratar de mejorar el emparejamiento del donante y receptor. Stratta et al. mostraron resultados comparables entre DCE y donante estándar tras implantar los riñones de DCE en pacientes de bajo riesgo inmunológico, mayores de 40 años y con IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> (62).

Parecería, por tanto, que la adecuación de la masa nefronal del donante con el receptor sí que puede tener un impacto en la función renal y en la supervivencia del injerto renal a largo plazo (58-62), por lo que debe ser considerada en el proceso de selección, especialmente en los riñones de DCE.

### *1.5.3 Compatibilidad del sistema HLA.*

La compatibilidad HLA entre el donante y el receptor se ha mostrado como un factor con impacto favorable a largo plazo en la evolución del trasplante renal (63). De hecho, los datos más recientes del Estudio Colaborativo de Trasplante confirman los beneficios de la compatibilidad HLA, no sólo en la supervivencia del injerto sino también en otros aspectos, como la necesidad de menores dosis de inmunosupresión, menor incidencia de efectos secundarios derivados de la misma, como la menor incidencia de fracturas de cadera, y menor grado de sensibilización HLA (64).

La búsqueda de la máxima compatibilidad del sistema HLA en el proceso de selección del receptor es siempre un objetivo. Sin embargo, pueden existir otros factores relativos al donante y/o al receptor que adquieren una importancia relevante en este proceso, como son el tiempo en diálisis, el tiempo en lista de espera, la existencia de problemas de acceso vascular, el retrasplante o la edad del donante y del receptor, entre otros.

Si bien la compatibilidad del sistema HLA forma parte del proceso de selección donante-receptor, en los DCE las características del donante (edad, comorbilidad) condicionan en gran medida la selección. El programa ESP mostró resultados muy

prometedores en cuanto a la supervivencia del injerto y del paciente, a pesar de que la selección no estaba basada en la compatibilidad HLA, sino en el adecuado emparejamiento de la edad donante-receptor y en la reducción máxima de los tiempos de isquemia fría (40). Sin embargo, experiencias recientes de este mismo grupo han descrito un incremento del riesgo de rechazo agudo intersticial en los receptores de injertos procedentes de donantes añosos con un impacto relevante en la función del injerto. Esto ha motivado que el grupo del ESP se haya planteado la necesidad de incluir como criterio de selección de la pareja donante-receptor la existencia de al menos una compatibilidad HLA DR (65-67).

#### *1.5.4 Valoración de anticuerpos anti-HLA preformados.*

La presencia de anticuerpos anti-HLA preformados derivados de embarazos, transfusiones o trasplantes previos, tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto. Este fenómeno es observado independientemente del método usado para su detección y, fundamentalmente cuando estos anticuerpos son donante específicos (DSAs) (68). En 2008, el grupo de Lefaucher ya demostró que la presencia de DSAs en sueros históricos y en el día del trasplante influía negativamente en la supervivencia del injerto como consecuencia de un incremento del riesgo de rechazo mediado por anticuerpos (69). Posteriormente, estos resultados han sido confirmados por otros grupos (70) y, actualmente, es una variable fundamental que debe ser valorada en el momento de la selección de la pareja donante-receptor. La técnica de Luminex para la detección de DSAs ha permitido ampliar nuestro conocimiento acerca de la importancia de estos anticuerpos. El mismo grupo francés estableció los niveles de DSAs significativos en torno a 3000 MFI unidades, por encima de los cuales el riesgo de rechazo humoral se incrementa 100 veces más que el de otros pacientes con MFI mucho menores (71). A pesar de esta experiencia, el punto de corte de MFI a partir del cual el riesgo se incrementa no está todavía del todo estandarizado, siendo actualmente motivo de controversia en la literatura (72).

En el trasplante con riñones de DCE se agrava aún más el impacto que tiene el rechazo humoral sobre el injerto renal, al sumarse a la lesión preexistente renal su menor capacidad de reparación de las lesiones derivadas de la existencia anticuerpos HLA preformados. Por ello, puede resultar desaconsejable, en la medida de lo posible, el

trasplante con riñones de DCE en los pacientes de alto riesgo inmunológico, como los hipersensibilizados.

#### *1.5.5 El tiempo en diálisis y en lista de espera de trasplante renal.*

En los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), el trasplante renal mejora la calidad de vida y aumenta su supervivencia si se compara con la de los pacientes que en diálisis permanecen en lista de espera pendientes de recibir un injerto renal (11). Así la permanencia prolongada en diálisis antes del trasplante se ha relacionado con una menor supervivencia del paciente y del injerto renal (73-76).

El efecto negativo del tiempo en TSR sobre la supervivencia del paciente viene determinado fundamentalmente por el incremento de riesgo de muerte de causa cardiovascular (74). El mantenimiento en programa de diálisis supone en el paciente con enfermedad renal, la evolución y el agravamiento progresivo de la hipertrofia ventricular izquierda y la calcificación vascular (75). El estado proinflamatorio, el incremento del FG23, la hiperfosfatemia, las alteraciones del perfil lipídico y las concentraciones de productos derivados de la glicosilación han sido algunos de los factores implicados en el avance del daño vascular en estos pacientes (74).

Schold et al., en un estudio reciente, trataron de evaluar el impacto del tiempo de evolución de la ERCT en la supervivencia del paciente y del injerto. Su objetivo era discernir qué periodo tenía un efecto más negativo sobre la evolución posterior del trasplante, si el tiempo de ERCT en diálisis antes de entrar en lista de espera o el tiempo de ERCT una vez ya el paciente estaba incluido en ésta. Estos autores observaron que la mayor duración de la ERCT antes de entrar en la lista de espera era el factor temporal que más se asociaba a la reducción de la supervivencia del paciente y del injerto (76). La explicación a estos resultados es compleja y parece que no sólo argumentos fisiopatológicos pueden explicarlos. Los pacientes con más comorbilidad, por su condición más compleja, son sometidos a más pruebas para valorar su entrada en la lista de espera y en algunos casos son remitidos a otros centros con el fin de ser reevaluados como candidatos a trasplante, lo que implica una prolongación del tiempo hasta su inclusión en la lista. Existen, por tanto, razones médicas que demoran la inclusión de estos pacientes y, con frecuencia, otro tipo de razones de tipo social, económico o ambiental que pueden retrasar la valoración del paciente y su acceso a la lista de espera.

De hecho, diversos estudios han demostrado que pertenecer a la raza afro-americana o presentar un menor nivel económico y educativo son factores limitantes del acceso a la lista de espera de trasplante (76-77).

A pesar de sus limitaciones, el trasplante con riñones de DCE ha mostrado efectos beneficiosos sobre la expectativa de vida de los pacientes en lista de espera de trasplante. En un trabajo de hace más de una década, Ojo et al. ya demostraron un beneficio significativo en la supervivencia del paciente tras el trasplante con un riñón de DCE al compararlo con aquéllos candidatos que permanecían en tratamiento con diálisis. Estos autores observaron que los pacientes receptores de riñones de DCE vivían 5 años más que los que permanecían en lista de espera (12). No obstante, esta mayor supervivencia estaba lejos de la ganancia de años de vida que presentaban los receptores de un riñón de un donante estándar que se situaba en torno a los 13 años. Según estos resultados, el trasplante con un riñón estándar sería evidentemente el objetivo a conseguir ya que proporciona una mayor ganancia de años de vida en los pacientes candidatos a trasplante. Lamentablemente, en el momento actual la espera para la obtención de un riñón de donante estándar se prolonga y esto supone, según las características del candidato a trasplante, un incremento de la morbilidad del paciente con el impacto negativo subsiguiente en su supervivencia.

Los beneficios en cuanto a la supervivencia del paciente con riñones de DCE varían en función de la enfermedad de base, de la comorbilidad y de la edad del paciente. En un estudio realizado por el grupo de Schold et al, al que ya me he referido previamente, los pacientes con ERCT secundaria a nefropatía diabética presentaron los mayores beneficios del trasplante con DCE. La expectativa de vida para estos pacientes tras trasplantarse con un riñón de DCE después de dos años en tratamiento con diálisis era al menos la misma que para aquellos que recibieron un riñón de donante estándar tras permanecer cuatro años en diálisis. De hecho, pacientes diabéticos con edad comprendida entre 18 y 39 años (con una expectativa de vida media de 6,3 años en diálisis) que recibieron un riñón de DCE tuvieron una expectativa de vida de 9,6 años que fue similar a la que mostraban aquellos pacientes que recibieron un riñón de donante estándar después de cuatro años de diálisis (9 años). En cuanto a grupos de edad, si bien los receptores con edad comprendida entre 18 y 39 años no obtenían beneficios en la supervivencia con el trasplante con riñones de DCE tal y como he

señalado anteriormente, los receptores con edad mayor de 65 años después de permanecer dos años en diálisis sí se beneficiaron de una mayor expectativa de vida tras trasplantarse con un riñón de DCE (5,6 años, IC 95 % 5,1-6,5) comparada con la obtenida si permanecían cuatro años en diálisis a la espera de un donante estándar (5,3 años; IC 95 % 4,8 a 6,0) o de un donante vivo (5,5 años; IC 95 % 4,7-6,5) (56).

En esta misma línea, un trabajo reciente de Lloveras et al. analizó las diferencias en la supervivencia de un grupo de trasplantados receptores de riñones de donantes mayores de 65 años al compararlo con un grupo control apareado (para edad, sexo, comorbilidad cardiovascular, neoplásica y diabetes) de pacientes que permanecieron en diálisis en lista de espera, observando un riesgo de muerte 2,66 veces mayor en el grupo en diálisis respecto al de los que se trasplantaban con riñones de DCE (79).

En base a estos resultados, parece claro que los pacientes diabéticos deberían optar al trasplante con órganos procedentes de DCE, al haberse demostrado al menos la misma supervivencia de este grupo trasplantándose con un riñón de DCE que manteniéndose en diálisis a la espera de un donante estándar (11, 12, 56, 70-79). En cuanto al criterio de la edad, si bien los receptores de mayor edad sí que se beneficiarían del trasplante con este tipo de órganos, los pacientes menores de 40 años no obtendrían beneficios en su supervivencia tras el trasplante con un injerto renal de DCE (independientemente del tiempo en diálisis) en relación al trasplante con un riñón de donante estándar (12, 56). Por lo que, sólo en casos seleccionados, ya sea por tiempos muy prolongados de espera, de TSR o por comorbilidad que condicione su supervivencia, se podría considerar el trasplante con riñones de DCE en este grupo de pacientes más jóvenes.

### **1.6 Resultados con el trasplante de injertos renales procedentes de DCE.**

Hasta este momento, el principal limitante del uso de injertos renales procedentes de DCE ha sido la menor supervivencia del injerto y del paciente, cuando se comparan con los donantes con criterios estándar (11). Sin embargo, experiencias recientes han mostrado supervivencias comparables de los trasplantes con riñones de DCE con las obtenidas con los donantes estándar, aunque mostrando frecuentemente un FG inferior en los receptores de DCE con respecto a los donantes estándar (80-83). En el caso de los riñones de DCE, factores como el RFI, el rechazo, las complicaciones quirúrgicas en el postrasplante, la morbilidad cardiovascular y las complicaciones infecciosas o

neoplásicas, pueden tener un impacto negativo en el pronóstico a corto y largo plazo del injerto y del paciente.

#### *1.6.1 El retraso en la función del injerto en el trasplante renal con DCE.*

El retraso en la función del injerto (RFI) es la manifestación de un daño renal agudo que afecta al injerto renal en el postrasplante inmediato (84-88). En los trasplantes con riñones procedentes de DCE existen varios factores relativos a las características del donante y al proceso del trasplante que condicionan un mayor riesgo de desarrollo de RFI. Junto al acortamiento de los tiempos de isquemia, el uso de máquinas de perfusión y las nuevas soluciones de preservación podrían ayudar a reducir su desarrollo (19-23).

##### *1.6.1.1 Incidencia.*

Existe una variabilidad importante de las cifras reportadas de RFI tras el trasplante renal, situándose entre un 2 y un 50 % según las series. Esta variabilidad viene determinada fundamentalmente por la ausencia de una definición con criterios claramente establecidos, existiendo en la literatura más de 18 definiciones (89). En la actualidad la más utilizada es la que define RFI como necesidad de diálisis durante la primera semana tras el trasplante. Sin embargo, esta definición ha sido criticada por su subjetividad cuestionándose si realmente refleja la verdadera situación de la función renal. Una definición más objetiva de RFI podría ser la que utiliza un criterio funcional, basado en la ausencia de reducción de la creatinina sérica un 10% durante tres días consecutivos la primera semana postrasplante. De hecho, Moore et al. demostraron en un estudio comparativo reciente que el RFI definido por criterios funcionales se asociaba de forma independiente al fracaso del injerto (90).

##### *1.6.1.2 Etiología.*

Históricamente el daño tubular renal se ha considerado el principal promotor de la lesión renal que derivaba en el RFI y que se producía como consecuencia de la isquemia previa a la extracción, durante la preservación, o tras el implante. En los últimos años, se ha profundizado en el estudio del mecanismo de lesión de la isquemia reperusión para tratar de entender su capacidad de lesionar el injerto renal. La isquemia, la reperusión, la liberación de mediadores citotóxicos y la activación de la inmunidad innata y adquirida pueden ser en conjunto los responsables del daño en el injerto que

deriva en el RFI. La isquemia del tejido renal activa mecanismos mediados por la glicolisis anaerobia, reduce la generación de ATP y aumenta la producción de radicales superóxido. Como consecuencia hay una acumulación de ácido láctico, una disfunción de la enzima Na/K ATPasa y un estrés oxidativo que pueden ya causar daños estructurales y funcionales en el tejido. La reperfusión de estos tejidos lesionados no repara la lesión sino que desencadena una respuesta paradójica con un incremento de radicales libres, liberación de citoquinas y agregación de polimorfonucleares. En este contexto las células endoteliales y las tubulares son especialmente vulnerables y su lesión puede derivar en RFI. La isquemia reperfusión puede además facilitar la liberación de proteínas citoplasmáticas o intranucleares de las células muertas, que son reconocidas por el sistema de inmunidad innata que activa la cascada de mediadores y células inflamatorias. Esta inflamación generada puede empeorar el daño tisular y estimular la maduración de células dendríticas que presentan los antígenos a las células T activando el sistema inmune adaptativo favoreciendo así un aumento de la reactividad inmune frente al riñón trasplantado (84, 91).

La etiología del RFI es multifactorial, pudiendo estar implicados factores relativos al donante, receptor, u otros factores como los tiempos de isquemia y la sensibilización HLA (19, 84, 92). La edad avanzada del donante, la historia de HTA y la muerte por accidente cerebrovascular, criterios que definen al DCE, se comportan como factores de riesgo de RFI (19, 84, 92) y, por tanto, los injertos renales procedentes de DCE presentarían un riesgo incrementado de RFI.

La incidencia de RFI también se ve incrementada en relación con el alargamiento del tiempo de isquemia fría (93). La isquemia fría del injerto renal viene definida por el período transcurrido en almacenamiento en frío o en perfusión automatizada desde la extracción. Si al daño secundario al proceso de isquemia reperfusión se le suma la lesión por la isquemia fría prolongada, el riesgo de RFI se intensifica y consecuentemente el de aparición de un daño crónico sobre el riñón (19). La incidencia de RFI menor del 10% que se observa en el trasplante de vivo ilustra la importancia de la reducción del tiempo de isquemia fría. No obstante, si bien la prolongación del tiempo de isquemia fría es un factor relacionado con el RFI, su impacto en la supervivencia a largo plazo del injerto es más controvertida (20, 48, 49, 93). En un estudio, Kayle et al. estudiaron el efecto de la isquemia fría sobre el RFI y sobre la

supervivencia del injerto en parejas de riñones trasplantados. Estos autores observaron una mayor incidencia de RFI en aquellos receptores con tiempo de isquemia fría más prolongado, aunque la incidencia de pérdida del injerto fue similar entre las parejas de riñones (20). Sin embargo, en un trabajo reciente Debout et al. en el estudio de una cohorte de 3.839 receptores trasplantados entre el año 2000 y 2011, demostraron el impacto negativo de cada hora de isquemia fría adicional no sólo en la supervivencia del injerto (HR: 1,013) sino también del paciente (HR: 1,018) (48).

#### *1.6.1.3 Consecuencias del RFI sobre la evolución postrasplante.*

Las consecuencias del RFI más inmediatas están relacionadas con la prolongación de la hospitalización habitualmente con necesidad de diálisis, realización de más pruebas diagnósticas no invasivas o invasivas como la biopsia renal, y por tanto un incremento de los costes (94)

Las consecuencias del RFI en la evolución a largo plazo han sido motivo de controversia durante los últimos años (85, 95-97). Si bien experiencias como la de Boom et al. no demostraron una asociación independiente del RFI con la pérdida del injerto (96), en estudios posteriores sí se ha podido establecer esta relación. De hecho, en un reciente meta-análisis, Yarlagadda et al. mostraron en aquellos pacientes que desarrollaron RFI, un incremento del 14% de la tasa de fallo del injerto renal tras 3,2 años de seguimiento (85). Nuestro grupo, en un trabajo previo analizó una serie de 507 trasplantes renales observando a los cinco años una menor supervivencia tanto del injerto (81 % con RFI vs 88 % no RFI;  $p < 0,001$ ) como del paciente (89 % con RFI vs 95 % no RFI;  $p < 0,001$ ) en el grupo con RFI (97).

El RFI también se ha relacionado con un incremento de la inmunogenicidad renal que condicionaría un incremento del riesgo de rechazo agudo (98, 99). De hecho, cuando se han analizado los efectos a largo plazo del RFI y del rechazo agudo, se ha observado que el impacto del RFI en la función renal a lo largo del seguimiento es mayor si se asocia con el rechazo agudo (86, 98, 99).

#### *1.6.1.4 Prevención de RFI.*

La elevada incidencia de RFI en trasplante con riñones de DCE ha motivado la búsqueda de medidas para su prevención o para reducir su frecuencia.

Se han diseñado sistemas de puntuación “score” para tratar de predecir el riesgo de RFI de estos riñones. La aplicación de “scores” como el *DRS* de Schold, comentado con anterioridad, basado en variables clínicas u otros como el propuesto por el grupo de Balzac que combina variables tanto clínicas como histológicas, podrían ayudar a definir el riesgo de RFI (32, 100).

Los riñones de DCE, por sus características diferenciales, no sólo presentan una mayor sensibilidad a insultos durante el curso pre, peri y postoperatorio, sino que también poseen una menor capacidad de reparación ante cualquier lesión tisular generada durante los procesos de mantenimiento del donante, muerte encefálica, isquemia-reperusión o tras los episodios de rechazo agudo (50). De ahí la importancia que tienen en la reducción de la incidencia del RFI, las acciones que supongan un acortamiento de los tiempos de isquemia y de todas aquellas relacionadas con el adecuado mantenimiento del órgano desde su extracción. En concreto, en relación al acortamiento del tiempo de isquemia fría, en el trasplante con riñones de DCE sería deseable realizar una distribución local de los órganos ofertados para trasplante, tratando de este modo de conseguir tiempos de isquemia fría inferiores a las 12 horas. Asimismo, el priorizar el tiempo de isquemia fría sobre la compatibilidad HLA puede también ayudar a reducir los tiempos y como consecuencia la incidencia de RFI (17). El uso de máquinas de perfusión se ha propuesto como una herramienta útil para tratar de mitigar el daño que sufre el injerto renal desde el explante hasta el implante en el receptor. No obstante, hasta el momento sólo se han obtenido resultados contradictorios en relación a su efecto sobre la supervivencia del injerto, del paciente y la función primaria del injerto. Si bien diversos estudios ha mostrado efectos beneficiosos de su uso en la supervivencia del injerto al año y a los 3 años (21, 22) un meta-análisis reciente no ha podido demostrar esta mejoría de la supervivencia, ni tampoco una disminución de la incidencia de trasplantes con disfunción primaria del injerto (101). La elección del líquido de preservación puede tener un efecto en el pronóstico a corto plazo del injerto renal, aunque un meta-análisis realizado con este objetivo por O’Callaghan et al. no observó diferencias, al comparar la solución de Wisconsin frente al uso del Celsior, en la incidencia de RFI o en la del fracaso del injerto (23). Por último, es fundamental por su implicación en el desarrollo del RFI, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica

del donante antes de la extracción, así como el cuidado del estado de hidratación y de la hemodinámica del receptor durante el implante y tras el mismo (84).

### *1.6.2 El rechazo agudo en el trasplante con riñones procedentes de DCE.*

El rechazo agudo postrasplante, consecuencia de la activación inmunológica del receptor presenta una incidencia del 10-15 % y aunque esta incidencia se ha reducido de forma importante durante los últimos años en relación al uso de nuevos inmunosupresores, sigue asociándose a un incremento del riesgo de fracaso del injerto (102, 103).

En relación a los DCE, hay evidencias en la literatura actual de que la edad del donante incrementa el riesgo de rechazo agudo (66, 104-107), habiéndose sugerido que los riñones de donantes añosos pueden ser incluso más inmunogénicos que los riñones de los donantes jóvenes (66). Esta mayor inmunogenicidad podría venir determinada por la lesión del riñón del donante previa al implante, que se manifiesta con la presencia de citoquinas proinflamatorias, el incremento de la expresión de antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad en las células epiteliales y endoteliales, y el posterior reclutamiento y activación de las células presentadoras de antígeno (66, 91, 105-107). A esta cascada inflamatoria, que se desencadena en el injerto de donante añoso al ser implantado, se asocia el incremento de las células T de memoria de los receptores añosos, reflejo de su mayor experiencia inmunogénica, que les confiere una mayor capacidad de desencadenar una respuesta inmunológica adecuada (108). Según estudios experimentales, la respuesta mediada por células T de memoria en receptores añosos compensaría su menor capacidad de respuesta a través de la inmunidad celular mediada por células CD4 + (36), respuesta que es inherente al envejecimiento (109).

Así, en estos riñones se establece el llamado “triángulo de lesión”, por el que la lesión secundaria al daño previo del donante y al proceso del trasplante, activa el sistema inmunitario del receptor y favorece la aparición de rechazo agudo. Asimismo, el daño generado por el rechazo produce una inflamación a nivel del injerto renal que, si no se repara, puede desencadenar mayor activación inmunológica y desencadenar la aparición de lesiones crónicas en el injerto (91, 110).

Hace más de una década, el grupo de Fitjer estudió una cohorte de 596 pacientes trasplantados renales en tratamiento con ciclosporina neoral, comparando dos

poblaciones distribuidas en función de la edad del donante según fueran < 50 años (352 pacientes) y  $\geq$  50 años (144 pacientes), analizando qué factores ocasionaban la pérdida del injerto renal en los trasplantes con órganos de  $\geq$  50 años. Observó una mayor incidencia de rechazo agudo durante el período precoz postrasplante en los riñones de más edad, con un impacto negativo en la supervivencia del injerto independientemente de otros factores como la edad del receptor y el RFI. En este estudio se apreció un incremento del riesgo de rechazo agudo, principalmente intersticial, y no del rechazo con componente vascular en los riñones de donantes  $\geq$  50 años. Tal y cómo se ha comentado anteriormente, estos autores consideran que estos órganos añosos presentarían una mayor inmunogenicidad y una menor capacidad de reparar las lesiones generadas por el rechazo, lo que derivaría en un daño crónico que podría repercutir en la evolución del injerto (104). Si bien esta hipótesis y resultados han sido posteriormente validados en otros estudios (40, 66), un trabajo del grupo de Diet cuestionó tanto la mayor inmunogenicidad de los riñones de DCE como la respuesta inmune más intensa del receptor mayor. Este grupo, tras estudiar una cohorte de 2.121 pacientes trasplantados en el que compararon la incidencia de rechazo agudo probado con biopsia en pacientes con riñones de DCE (656 trasplantes) frente a 1.465 trasplantados con riñones de donante estándar no observó mayor incidencia de rechazo agudo en los receptores de trasplante de riñones procedentes de DCE. Sin embargo, en este estudio la pauta inmunosupresora fue variable, con un porcentaje mayor de pacientes en tratamiento con tacrolimus en el grupo de DCE, hecho que podría haber influido en los resultados (111).

Otro factor que también condiciona el incremento de riesgo del rechazo agudo en los trasplantes con injertos renales de DCE es el RFI, como ya se ha comentado en el punto anterior (85, 96). En los injertos de DCE el impacto del RFI sobre la supervivencia del injerto vendría fundamentalmente condicionado por el desarrollo de rechazo agudo secundario, siendo la asociación de los dos fenómenos la que mayor daño produce en el órgano y mayor impacto negativo tiene en su evolución posterior (85, 96, 98).

### *1.6.3 Morbilidad postrasplante de los receptores de riñones procedentes de DCE.*

Las complicaciones postrasplante que presentan los pacientes trasplantados con riñones procedentes de DCE vienen determinadas fundamentalmente por la mayor edad de los receptores (42).

#### *1.6.3.1 Complicaciones cardiovasculares.*

La enfermedad cardiovascular ha sido considerada durante años la principal causa de muerte con injerto funcionante de los pacientes trasplantados (112-114). Los factores de riesgo cardiovascular se clasifican en dos grupos: factores modificables, como los hábitos de vida, la HTA, la dieta, la dislipemia, la obesidad, la diabetes, el tabaquismo o la anemia, y otros factores no modificables, como la edad, el sexo o la carga genética. Todos estos factores se presentan con frecuencia en los pacientes trasplantados, añadiéndose a ellos además la mayor incidencia de arterioesclerosis en relación con su paso previo por el tratamiento con diálisis, los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor y la herencia genética.

En el trasplante con riñones de DCE, la mayor edad y comorbilidad del receptor condicionan un incremento aún mayor de las complicaciones cardiovasculares. Así, en un estudio reciente del grupo de Blanca et al. en el que se analizaron los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes se observó mayor presencia de HTA, dislipemia y eventos cardiovasculares en el grupo de DCE al compararlos con donantes con criterios estándar. Este mayor riesgo cardiovascular se asoció a un incremento de la mortalidad cardiovascular, responsable de la muerte de hasta un 40 % de pacientes del grupo DCE, respecto al 28,6 % del grupo control (114).

En los receptores de riñones de DCE, el objetivo será, por tanto, tratar de reducir el número de eventos cardiovasculares post-trasplante y su impacto en la mortalidad del paciente. En este sentido, el tratamiento intensivo postrasplante de los factores de riesgo cardiovascular modificables junto con la individualización de la terapia inmunosupresora pueden ayudar a reducir su incidencia.

#### *1.6.3.2 Complicaciones neoplásicas.*

Las complicaciones neoplásicas se han considerado durante años como la segunda causa de muerte en la población trasplantada renal después de la muerte por enfermedad cardiovascular. No obstante, revisiones recientes han mostrado un incremento en su

frecuencia. El mayor conocimiento y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los trasplantados renales, el uso de tratamientos inmunosupresores más potentes y la mayor edad de los receptores son factores que pueden haber contribuido al incremento de las neoplasias en los pacientes trasplantados (115-121).

Los trasplantados renales muestran un riesgo incrementado de desarrollo de neoplasias comparados con la población general. La incidencia de cáncer en la población trasplantada renal es aproximadamente 10 veces superior a la de la población general, aunque presenta una tipología y características específicas, y también una mayor agresividad (115-119).

El cáncer en el trasplantado renal puede ser de novo, recurrente o por transmisión del donante, aunque esto último es extremadamente raro (118, 119). El cáncer de novo en esta población es más precoz y de peor pronóstico que en la población general (115-119).

En el trasplante con riñones de DCE, la mayor edad y comorbilidad del receptor son factores condicionantes del incremento del desarrollo de neoplasias postrasplante. Una valoración exhaustiva del receptor previa a la inclusión en lista de espera es fundamental. En el año 2009, revisamos en nuestra serie el diagnóstico de neoplasias durante la valoración para inclusión en lista de espera, siendo treinta y tres neoplasias diagnosticadas en un período comprendido entre el año 1996 y el año 2007 (120). De ahí la importancia de establecer, ya desde antes de la inclusión en lista de espera de los potenciales receptores, estrategias preventivas y de screening de patología neoplásica que deben mantenerse posteriormente una vez el paciente ha sido trasplantado. El impacto negativo de la inmunosupresión acumulada en el desarrollo de cáncer podría reducirse con el uso de nuevos fármacos inmunosupresores, pero son necesarios más estudios para evaluar el impacto de los nuevos fármacos en la incidencia de neoplasias postrasplante.

#### *1.6.3.3 Complicaciones infecciosas*

Las infecciones continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad cuyo riesgo se ha incrementado durante los últimos años en estrecha relación con el desarrollo de fármacos inmunosupresores más potentes y con el cambio en el perfil del receptor (121, 122).

Las complicaciones infecciosas además pueden intervenir en el fracaso del injerto por distintos mecanismos. Las infecciones pueden afectar directamente al parénquima renal, bien sea por una pielonefritis bacteriana, nefropatía por el virus BK, nefritis relacionada con el CMV o por un síndrome linfoproliferativo relacionado con el virus Epstein Barr (123, 124). En este sentido, se ha postulado que la activación inmune que supone la infección podría activar la liberación de citoquinas incrementando el riesgo de desarrollo de un rechazo agudo, que a su vez podría progresar a un daño crónico y derivar en el fracaso del injerto (125, 126).

Las infecciones más frecuentes en los trasplantados son las infecciones del tracto urinario, que suponen entre el 45-72% de todas las infecciones. No obstante, en los últimos años, probablemente en relación con la mayor potencia inmunosupresora de los fármacos utilizados, se ha observado un incremento de la infección por CMV y de la infección por el virus BK, cuyo impacto en la función del injerto renal requiere de un seguimiento estrecho y un abordaje precoz (127).

Los receptores de riñones procedentes de DCE muestran un riesgo incrementado de complicaciones infecciosas, básicamente en relación con su mayor edad, habiéndose observado en los receptores añosos una tasa de mortalidad mayor de origen infeccioso que la observada en otros receptores jóvenes o en pacientes en diálisis (128, 129). El sistema inmunitario de los pacientes añosos experimenta una disminución del funcionamiento de la inmunidad celular como consecuencia de la disfunción en la actividad de las células T y los macrófagos (36, 109), que deriva en una menor respuesta ante agresiones de patógenos y en mayor tasa de infecciones. En un análisis del grupo de Parasuraman en el que analizaban el impacto de la infección post-trasplante como causa principal del fracaso del injerto observaron, tras censurar la muerte del paciente, que la contribución de la infección al fracaso del injerto se asociaba de forma directa con la edad del receptor (4,8 % para el grupo de edad de 20 a 24 años versus 14,1 % para el grupo de mayores de 65 años) (121). Por tanto, en estos pacientes de mayor edad, receptores de riñones de DCE, será necesaria una vigilancia muy estrecha del desarrollo de complicaciones infecciosas por el mayor riesgo de evolucionar a la gravedad sobre todo en la etapa precoz postrasplante, coincidiendo con la mayor dosis de inmunosupresión y posteriormente a lo largo de todo el seguimiento.

#### *1.6.3.4 Complicaciones quirúrgicas.*

Las complicaciones quirúrgicas, incluidas las urológicas, vasculares y las de la herida son inherentes al proceso del trasplante. En los trasplantes con riñones procedentes de riñones con DCE se ha observado un incremento de este tipo de complicaciones (36, 130, 131).

El programa ESP analizó hace unos años las complicaciones quirúrgicas que mostraban los pacientes trasplantados. Tras un análisis comparativo con un grupo de trasplantados con edad  $\geq 60$  años pertenecientes al programa regular europeo de distribución de órganos, observaron un mayor número de complicaciones quirúrgicas en los pacientes del programa ESP, con una prevalencia del 47 % vs del 28 % en los receptores de donante estándar. Si bien la mayor edad del receptor en el grupo de ESP pudo tener relación con los resultados obtenidos, la diferencia en la edad del donante entre los dos grupos, fue el factor con mayor impacto en el desarrollo de complicaciones quirúrgicas (131). Estos resultados, sin embargo, difieren de otro estudio anteriormente publicado también sobre la población de pacientes del ESP en el que no encontraron diferencias en el número y tipo de complicaciones entre dos grupos de trasplantados con características similares al estudio anterior (132).

En un trabajo reciente, Barba et al. analizaron de forma comparativa las complicaciones que presentaban los trasplantados con riñones con DCE, mostrando una mayor frecuencia y gravedad de las complicaciones quirúrgicas en este grupo que las observadas en un grupo de trasplantes con riñones de donante con criterio estándar. En un segundo análisis, ajustando los resultados para la edad del receptor, no encontraron un aumento del riesgo de eventración postquirúrgica, de infección de la herida o de reintervención precoz, sin embargo, el riesgo de complicaciones vasculares y de la vía urinaria se mantenía incrementado en los receptores de DCE. Estos hallazgos sugieren que la mayor edad del receptor puede tener un papel importante en el desarrollo de complicaciones de la herida, mientras que la edad avanzada del donante determinaría mayor riesgo de complicaciones vasculares y urológicas (133).

La prevención de estas complicaciones es compleja. Es importante una cuidadosa valoración de los potenciales receptores de mayor edad antes del trasplante renal previamente a su inclusión en lista de espera, fundamentalmente de su grado de vasculopatía y comorbilidad, junto a un seguimiento estrecho tras el trasplante de las

complicaciones postquirúrgicas, tanto vasculares como urológicas, en especial durante los primeros meses postrasplante.

### **1.7 Inmunosupresión en el trasplante renal con injertos procedentes de DCE.**

El tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal se sustenta en la búsqueda de dos pilares básicos: la eficacia y la seguridad. A pesar de los avances en el campo del trasplante y del desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, no disponemos de un protocolo de inmunosupresión único para todo tipo de receptores.

El *protocolo de inmunosupresión ideal* debería reunir los siguientes requisitos (134):

- No interferir con la recuperación de la función renal tras el trasplante.
- Prevenir el rechazo agudo.
- Evitar el desarrollo o empeoramiento del daño renal crónico.
- Tener un buen perfil cardiovascular que no indujera la aparición de HTA, diabetes mellitus o dislipemia.
- No incrementar el riesgo de complicaciones quirúrgicas.
- Buen perfil de seguridad infecciosa y neoplásica.

El intento más reciente de búsqueda de la *pauta inmunosupresora ideal* y con mayor impacto, es el estudio Symphony (135). Este estudio analizó la eficacia y seguridad de las pautas inmunosupresoras más habituales comparando diferentes protocolos de inmunosupresión que incluían anticalcineurínicos como el tacrolimus o la ciclosporina a dosis estándar o dosis reducidas frente a un inhibidor mTOR como el sirolimus. Los autores concluyeron que el tratamiento inmunosupresor basado en la inducción con un anticuerpo monoclonal seguido de triple terapia con bajas dosis de tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides era el más adecuado al asociarse a menor tasa de rechazo agudo, mejor función renal y a mayor supervivencia del injerto. En este estudio se incluyeron receptores con una edad comprendida entre los 18 y 75 años y la edad media del donante en todos los grupos se situó en torno a los 46 años, por lo que estos resultados que tienen un interés máximo en el trasplante renal con injertos de donantes estándar, podrían no ser del todo extrapolables en el trasplante con riñones de DCE. La mayor edad del donante en este tipo de trasplantes junto con un perfil más complejo del receptor, pueden condicionar una serie de complicaciones que nos obligarían a replantear cuál es la estrategia inmunosupresora más adecuada.

El riesgo incrementado de RFI (99) que presentan los riñones de DCE junto con su mayor sensibilidad a la toxicidad por los fármacos y una mayor incidencia de infecciones, complicaciones cardiovasculares y neoplasias son factores a considerar al pautar el tratamiento inmunosupresor. Como se ha comentado anteriormente, existen datos contradictorios en la literatura en relación al riesgo de rechazo agudo de los pacientes portadores de un injerto renal añoso. Así, mientras se ha planteado la mayor inmunogenicidad del riñón añoso como causante de una mayor activación inmunológica del receptor con el riesgo subsiguiente de rechazo agudo, existen también experiencias que han mostrado una menor incidencia de rechazo agudo en los receptores añosos (40, 66, 103, 111). La pauta inmunosupresora inicial a elegir en estos pacientes mayores es, por tanto, una decisión compleja, con implicaciones tanto en la evolución del injerto como en la morbilidad del paciente. En todo caso, parece importante administrar una inmunosupresión más potente en la etapa inicial, con una vigilancia estrecha de la morbilidad infecciosa, para, posteriormente en una fase más tardía, acometer una reducción de la carga inmunosupresora ajustada a las características de cada receptor.

El *tratamiento con un fármaco anticalcineurínico* fundamentalmente tacrolimus, y en mucha menor frecuencia la ciclosporina, forma parte de la inmunosupresión habitual de la mayoría de los trasplantados renales en nuestro país. Sin embargo, son fármacos con un potencial de nefrotoxicidad que pueden agravar las lesiones previas del injerto renal en especial la hialinosis arteriolar (136). De hecho, como se ha comentado, en los riñones procedentes de DCE es habitual encontrar lesión de uno o varios de los compartimentos del parénquima renal que los hacen más sensibles a la toxicidad mediada por estos fármacos (51).

En la búsqueda de protocolos de inmunosupresión con menor toxicidad a nivel renal se han propuesto durante los últimos años dos alternativas fundamentalmente: retrasar la introducción del anticalcineurínico o utilizar una pauta sin anticalcineurínico. La *terapia de inducción* con anticuerpos contra el receptor de la Interleukina 2 (IL2) o con anticuerpos policlonales antilinfocitarios, como la timoglobulina o globulina antitimocítica, permitiría retrasar la introducción del anticalcineurínico y reducir así su toxicidad a nivel renal en los primeros días postrasplante en un intento también de disminuir la incidencia de RFI. Varios estudios han mostrado que ambos tipos de tratamiento de inducción son eficaces en prevenir el rechazo agudo con efectos dispares

en la prevención de RFI. Sin embargo, la mayor toxicidad de los anticuerpos policlonales a las dosis convencionales, expresada por un incremento del número de complicaciones infecciosas y neoplásicas, sigue cuestionando su uso (17, 137, 138). En nuestra experiencia, esta toxicidad se reduce si se utilizan dosis reducidas del anticuerpo policlonal, concretamente de timoglobulina. De hecho en un análisis comparativo de inducción con basiliximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL2 frente a dosis reducidas de timoglobulina (2 ó 3 dosis), observamos que la timoglobulina se asociaba a menor incidencia del rechazo agudo, sin incrementar significativamente la morbilidad infecciosa o neoplásica (139).

La *pauta inmunosupresora sin anticalcineurínico* podría facilitar el manejo de los riñones de DCE al obviar la toxicidad renal derivada del anticalcineurínico. No obstante, los intentos de inmunosupresión basados en la inducción con timoglobulina o basiliximab seguidos de una terapia de mantenimiento con micofenolato mofetil y esteroides, han fracasado por su elevada tasa de rechazo agudo y la menor supervivencia del injerto (134). El uso de *inhibidores mTOR* sigue siendo controvertido. Su acción dificultando la regeneración de las células parietales y tubulares puede dificultar la resolución del RFI, tan habitual en estos trasplantes (140). La introducción de un fármaco inhibidor mTOR en sustitución del anticalcineurínico y asociado al micofenolato mofetil y a los esteroides, ha tenido resultados dispares, pero en general con una evolución postrasplante marcada por la mayor incidencia de rechazo agudo que la descrita con la triple terapia habitual, y por el desarrollo de complicaciones derivadas del fármaco, como la proteinuria y la toxicidad medular, que con frecuencia han motivado su retirada (141-145). La gran mayoría de los estudios con inhibidores mTOR sin anticalcineurínico han sido realizados con sirolimus y no con everolimus, por la mayor antigüedad del primero en el campo del trasplante renal. Cruzado et al. en un trabajo realizado sobre receptores de un trasplante renal doble procedente de donante añoso compararon los resultados obtenidos con una pauta inmunosupresora basada en ciclosporina neoral, micofenolato y prednisona y otra compuesta por inducción con globulina antitimocítica, sirolimus, micofenolato y prednisona. Los autores no encontraron ninguna ventaja en el uso de la pauta con el inhibidor m-TOR tras un seguimiento de tres años y pero sí mayor número de complicaciones que motivaron la suspensión del sirolimus y el cambio a ciclosporina (146). Otros análisis han obtenido

resultados similares, sin obtener tampoco ventajas respecto al anticalcineurínico y con una alta tasa de cambio del tratamiento con un inhibidor mTOR al anticalcineurínico por las reacciones adversas del primero (142-144). De hecho, Rigotti et al. tras una revisión exhaustiva sobre el uso de sirolimus en trasplante renal con riñones de DCE, recomiendan el uso de protocolos con inhibidor mTOR sin anticalcineurínico sólo en pacientes de bajo riesgo inmunológico. Consideran necesario en este protocolo de inmunosupresión el tratamiento de inducción con anticuerpos policlonales básicamente con globulina antitimocítica para asegurar una prevención eficaz del rechazo agudo y evitar la necesidad de dosis muy elevadas de sirolimus y así su mayor toxicidad. Estos autores recomiendan en la fase de mantenimiento, continuar con triple terapia asociando micofenolato mofetil y esteroides al inhibidor mTOR. Asimismo, con el fin de disminuir los efectos secundarios de los inhibidores mTOR, aconsejan reducir su dosis, que con frecuencia permite reducir su toxicidad (134).

Sin embargo, en la actualidad, el uso de inicio de un inhibidor mTOR sin anticalcineurínico es anecdótica, y queda por definir el papel que puedan tener los protocolos de inmunosupresión con el uso combinado de inhibidores mTOR y anticalcineurínicos. El establecer la dosis y niveles objetivo de ambos tipos de fármacos cuando se usan de novo tras el trasplante es fundamental de cara a mejorar tanto su perfil de eficacia como de seguridad. El hecho de que la vida media de everolimus sea menor que la de sirolimus (28 vs 62 horas) y de que los niveles terapéuticos estables de everolimus se alcancen antes y sean más estables (4 días), que los de sirolimus (6 días) (146), junto con las experiencias previas negativas con el uso de sirolimus debido a una alta tasa de abandonos condicionados por el factor aprendizaje del uso de un nuevo fármaco, han motivado que los estudios más recientes en terapia de novo analicen preferentemente la combinación de everolimus con anticalcineurínico. De hecho, ya se ha demostrado que el uso de dosis reducidas de ciclosporina neoral con everolimus permite reducir la toxicidad renal asociada a la ciclosporina mostrando similar eficacia y función renal al compararla con una exposición estándar de ciclosporina neoral combinada con micofenolato (147). Existen estudios en marcha actualmente que tratan de analizar la eficacia a largo plazo de la combinación de novo de tacrolimus con everolimus mediante la comparación con la pauta utilizada habitualmente en la mayoría de unidades de trasplante renal basada en tacrolimus y micofenolato (148).

Otro fármaco que puede resultar de interés por su perfil no nefrotóxico en este grupo de pacientes, es el belatacept. El estudio fase III (BENEFIT-EXT) que comparó la evolución de pacientes trasplantados con riñones de DCE tratados con belatacept frente a pacientes tratados con ciclosporina, no encontró diferencias en la incidencia de rechazo agudo, ni en la supervivencia del injerto o del pacientes tras tres años de seguimiento, pero sí mejor función renal medida por FG en los pacientes tratados con belatacept. Por el contrario, se apreció una mayor incidencia de síndromes linfoproliferativos en pacientes con serología negativa para el virus Epstein Barr y de tuberculosis en la población de estudio tratada con belatacept (149).

Por último, la suspensión de corticoides en pacientes de bajo riesgo inmunológico trasplantados con riñones procedentes de DCE puede ser beneficiosa en esta población de receptores generalmente de mayor edad y por tanto con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, de diabetes mellitus postrasplante y de agravamiento de la osteopenia preexistente antes del trasplante. (17).

# MOTIVACIÓN



## **2. MOTIVACIÓN.**

En los últimos años los DCE han supuesto en nuestra Unidad la principal fuente de riñones para los pacientes en lista de espera. En nuestro centro hospitalario, al no disponer de servicio de Neurocirugía, tenemos una elevada dependencia de la oferta de riñones de centros periféricos. Este problema, junto con el ya referido cambio en el perfil del donante (16), nos ha permitido adquirir una experiencia muy importante en el trasplante de órganos de mayor edad.

Al mismo tiempo que la edad media del donante se ha incrementado, la mayor experiencia en el manejo del paciente trasplantado junto con el envejecimiento poblacional ha permitido el acceso a la lista de espera de pacientes con más comorbilidad. Por tanto, el reto que se nos plantea es tratar de alcanzar con los riñones de DCE los resultados conseguidos con los riñones de donantes estándar, en unos receptores más complejos por su edad y comorbilidad.

Nuestro interés por analizar la evolución de los pacientes trasplantados, con especial atención a los efectuados con riñones procedentes de pacientes de mayor edad, se ha reflejado en diversas publicaciones en las que hemos estudiado el impacto de factores relativos al receptor (150-153), a la edad del donante (142) y a las complicaciones del postrasplante inmediato (97, 139, 154).

Consideramos que los resultados que obtengamos en este estudio nos pueden ayudar a conocer mejor la evolución de los trasplantados renales con injertos procedentes de DCE y de hecho, el estudio comparativo con los trasplantados con los riñones de donante estándar nos permitirá conocer mejor sus características diferenciales. De los resultados que se deriven del estudio aprenderemos más sobre su viabilidad y sobre el riesgo que se asocia al uso de los DCE en la supervivencia del injerto y del paciente. Sólo conociendo los problemas asociados a este tipo de donantes, pueden plantearse áreas de mejora con el fin de conseguir una mejoría en la evolución de estos injertos. A este respecto existen factores relativos al donante o al receptor no modificables sobre los cuales no podemos actuar, pero también existen otros factores modificables y por tanto susceptibles de mejorar. Por último, nos interesan especialmente los resultados que obtengamos en el análisis de los DCE con edades más extremas ( $\geq 70$  años) cuya oferta por parte de la coordinación de trasplante es creciente y que con frecuencia

plantean dificultades no sólo desde el momento de decidir la aceptación del órgano sino también durante la selección del receptor más adecuado o en el manejo postrasplante.

En la presente Tesis se analiza nuestra experiencia en el trasplante renal durante un período de 16 años en los que se efectuaron un total de 710 intervenciones. Durante esta etapa hemos asistido a un cambio muy importante tanto en el perfil de los donantes y receptores como de los protocolos de inmunosupresión y de las consecuencias de ellos derivadas. Hemos incrementado nuestra experiencia y, del análisis de toda ella esperamos respuestas, al mismo tiempo que nuevas preguntas que nos permitan dar una mejor atención, así como mejorar la supervivencia y la calidad de vida a nuestros pacientes trasplantados.

# HIPÓTESIS DE TRABAJO



### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los injertos procedentes de DCE, constituyen actualmente en España más del 60% de los trasplantes realizados (16). Su uso en receptores de más edad y comorbilidad, es un reto para los equipos de trasplante por la mayor complejidad y exigencia de manejo tanto desde el postrasplante inmediato como a lo largo del seguimiento. Por este motivo, nos planteamos en este trabajo de investigación el análisis de nuestros datos con DCE, con el fin de detectar posibles áreas de mejora.

Actualmente, existen numerosos interrogantes acerca de los criterios de valoración del DCE, estrategias de manejo tanto del donante como del receptor, así como sobre las pautas ideales de inmunosupresión, las posibles complicaciones y la evolución a corto, medio y largo plazo.

En nuestra serie de pacientes trasplantados renales disponemos de un porcentaje importante de receptores de DCE, siendo nuestra **hipótesis de trabajo** que: “El trasplante con riñones de donantes con criterios expandidos, adecuadamente seleccionados, es una alternativa válida para nuestros pacientes en lista de espera con resultados comparables a los obtenidos con riñones con criterio estándar”.

Para ello hemos efectuado un análisis comparativo de las características demográficas y de la evolución y resultados de la serie de trasplantados renales efectuados con riñones de DCE frente a los injertos renales de donante estándar (DS), en la serie de trasplantes renales efectuados en nuestro hospital durante un período de 16 años.

Nuestros objetivos son:

- **Objetivo principal:** Análisis del impacto del trasplante con riñones de DCE en la supervivencia del injerto y del paciente. Analizar comparativamente la supervivencia del injerto y del paciente en los trasplantes efectuados con riñones de DCE con la obtenida con el trasplante con riñones estándar.

- **Objetivos secundarios:**

1. Analizar las características de la serie global.
2. Análisis comparativo de las características demográficas de los trasplantes con riñones de DCE frente a los de DS.

3. Analizar la incidencia de RFI y rechazo agudo en función del tipo de donante, DCE o DS.
4. Evolución de la función renal en ambos grupos.
5. Analizar las complicaciones cardiovasculares, neoplásicas e infecciosas en ambos grupos.
6. Estudiar las diferencias en las causas del fracaso del injerto y fallecimiento del paciente entre los dos grupos.
7. Evaluar los resultados de supervivencia, complicaciones y función renal del trasplante realizado con el subgrupo de donantes de mayor edad, igual o superior a 70 años, que definimos como donante con criterio muy expandido (DCME).
8. Analizar las características del donante que podrían ser útiles en la predicción del fracaso del injerto.

# MATERIAL Y MÉTODO



#### **4. MATERIAL Y MÉTODO.**

Se trata de un trabajo de investigación clínica descriptivo retrospectivo de cohortes, en el que la población a estudio la componen los 710 pacientes trasplantados de riñón realizados desde el 1 de Noviembre de 1996, fecha de inicio del programa, hasta el 31 de diciembre del 2012 en el Hospital Universitario Dr. Peset y controlados en la Unidad de Trasplante Renal del mismo hospital.

##### **4.1 Criterios de inclusión.**

Los 671 trasplantes renales de donante cadáver consecutivos efectuados en el Hospital Universitario Dr. Peset desde el 1 de Noviembre de 1996 hasta el 3 de agosto del 2012 con un seguimiento mínimo de dos años.

##### **4.2 Criterios de exclusión.**

Los trasplantes efectuados con injerto en bloque procedente de donante pediátrico (n = 22) o de un donante a corazón parado (n =18).

##### **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 diciembre del 2014.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para el uso de datos analíticos y/o clínicos con fines de investigación siguiendo las leyes españolas y la Declaración de Helsinki.

Se incluyeron diferentes variables:

###### *4.3.1 Variables dependientes del donante.*

-Características antropométricas: edad (años), edad > 60 años (sí vs no), edad >70 años (sí vs no), sexo (varón / mujer).

-Causa de la muerte: traumatismo craneoencefálico, ACV u otras (sí vs no).

-Existencia de antecedentes de HTA (sí vs no), diabetes mellitus (sí vs no).

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

#### *4.3.2 Variables dependientes del receptor.*

- Características antropométricas: edad (años), sexo (varón / mujer), peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC), sobrepeso (IMC > 25) (sí vs no).
- Etiología de la insuficiencia renal: glomerulonefritis, intersticial, vascular, poliquistosis, nefropatía diabética, patología sistémica, miscelánea y no filiada.
- Tipo de diálisis (hemodiálisis vs diálisis peritoneal): en caso de que hubiesen recibido ambos tipos de tratamiento se consideró la técnica previa al momento del trasplante actual.
- Tiempo en TSR (meses), considerado desde el inicio de la terapia sustitutiva hasta el trasplante actual.
- Factores de riesgo cardiovascular pretrasplante: HTA (sí vs no), diabetes mellitus pretrasplante (sí vs no), hipertrofia ventricular izquierda (sí vs no), tabaquismo (sí vs no), dislipemia (sí vs no), cardiopatía isquémica (sí vs no), ACV (sí vs no), vasculopatía periférica (sí vs no).
- Patología concomitante: presencia de anticuerpos frente al VHC (sí vs no) y antigenemia HBs (sí vs no), valvulopatía (sí vs no), miocardiopatía dilatada (sí vs no).
- Tipo de grupo sanguíneo: A, 0, B, AB.
- Características inmunológicas: retrasplante (sí vs no), sensibilización frente al panel (sí vs no) y número de compatibilidades e incompatibilidades del trasplante HLA.

#### *4.3.3 Variables en relación al procedimiento del trasplante.*

- Tiempo de isquemia fría (horas).

#### *4.3.4 Variables en relación a la evolución del trasplante.*

- RFI (sí vs no), definido 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 del RFI (días), considerado como aquel necesario hasta que se produjo un descenso mantenido de las cifras de creatinina.
- Rechazo agudo (sí vs no) confirmado histológicamente, momento del rechazo (precoz, menos de 6 meses postrasplante o tardío, más de 6 meses postrasplante), grado histológico del rechazo agudo (según criterios de Banff vigentes en cada momento) (155-157).

#### 4.3.5 Variables en relación a parámetros bioquímicos.

-Cuantitativas: creatinina sérica (mg/dl), estimación del FG ml/min mediante la aplicación de la fórmula MDRD ( $186 \times Crp^{-1,154} \times edad^{0,203} \times 1,21$  si raza negra  $\times 0,742$  si mujer) (5) y proteinuria (g/24h) anualmente hasta el fin del seguimiento.

-Cualitativas: creatinina sérica al año  $> 1,5$ mg/dl (sí vs no).

#### 4.3.6 Tratamiento inmunosupresor.

-Tratamiento con anti-CD25 (sí vs no).

-Tratamiento con timoglobulina (sí vs no), número medio de dosis de timoglobulina administrada, OKT3 (sí vs no) o ATGAM (sí vs no).

-Inmunosupresor principal inicial (tacrolimus, ciclosporina microemulsionada o inhibidor mTOR).

-Inmunosupresor principal final (tacrolimus, ciclosporina microemulsionada, inhibidor mTOR).

#### 4.3.7 Otras variables clínicas en relación a la existencia de patología concomitante postrasplante.

-Eventos cardiovasculares (sí vs no), tipo de evento cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, arritmia, ACV, vasculopatía periférica).

-Patología infecciosa: Infecciones urinarias de repetición (sí vs no), sepsis urinaria (sí vs no), neumonía (sí vs no), enfermedad por CMV (sí vs no).

-Necesidad de reingresar (sí vs no) por cualquier motivo y reingresos por patología infecciosa (sí vs no).

-Patología neoplásica (sí vs no), tipo de neoplasia (cutánea no melanómica, melanoma, renal, colon, mama, próstata, vejiga, linfoma, ginecológica, carcinoma de Merkel, Carcinoide, pulmón, mieloma, laringe, esófago, hepatobiliar, sarcoma de Kaposi).

### 4.4 Protocolo de tratamiento seguido en caso de trasplante renal.

#### 4.4.1 Tratamiento inmunosupresor inicial.

Los pacientes recibieron tratamiento con triple inmunosupresión, que se componía de un fármaco anticalcineurínico: ciclosporina microemulsionada (Sandimmun Neoral<sup>®</sup>, Novartis) preferentemente en las primeras etapas del programa de trasplante o tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>, Astellas) en los últimos años. En diez pacientes un inhibidor

mTOR fue el fármaco inmunosupresor principal. Como segundo fármaco inmunosupresor se utilizó fundamentalmente el micofenolato mofetil (Cell Cept<sup>®</sup>, Roche) o el micofenolato sódico (Myfortic<sup>®</sup>, Novartis). En veintidós pacientes se usó desde el postrasplante inmediato la combinación de anticalcineurínico con inhibidor mTOR (everolimus (Certican<sup>®</sup>, Novartis) o sirolimus (Rapamune<sup>®</sup>, Wyeth)). En dieciséis pacientes se utilizó una combinación de ciclosporina con FTY720 dentro de un ensayo clínico multicéntrico y un paciente recibió tratamiento con AEB asociado a micofenolato mofetil también en el contexto de un ensayo clínico. Como tercer fármaco se empleó la prednisona en dosis decreciente con suspensión o no del mismo 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 RFI:

#### *4.4.1.1 Pacientes de riesgo inmunológico estándar.*

Incluye los primeros trasplantes o retrasplantes por pérdida tardía o precoz de causa no inmunológica sin sensibilización HLA (vg, trombosis vascular). En los últimos años en este grupo se ha extendido el uso de tratamiento de inducción con un anticuerpo anti-CD25, basiliximab (Simulect<sup>®</sup>, Novartis) en pauta habitual, que contempla la administración de dos dosis: una el día del trasplante y otra el cuarto día postrasplante. El protocolo inmunosupresor incluye la administración de 250 ó 500 mg de 6 metil prednisolona preoperatoriamente y 125 mg el primer día del trasplante. Se sigue de 20 mg vía oral de prednisona el segundo día postrasplante, en pauta descendente con el objetivo de llegar a 10 mg/día al mes del trasplante, entre 5 y 7,5 mg/día al tercer mes, posteriormente reducción lenta e individualizada para suspender de forma seleccionada en el primer postrasplante. En relación a los anticalcineurínicos, la dosis inicial de ciclosporina es de 10 mg/kg/día y de 0,20 mg/kg/día en el caso del tacrolimus, repartidos en dos tomas cada 12 horas. Posteriormente el ajuste se realiza en función de los niveles plasmáticos del fármaco. 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 10-12 ng/ml al mes, 8-10 ng/ml hasta el sexto mes y disminución gradual hasta situarse en torno a 7-8 ng/ml al año de trasplante. En caso de usar un inhibidor mTOR como inmunosupresor principal, los

niveles objetivos al mes son 8-10 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, pudiéndose reducir a 1,5 g/día, según tolerancia. En el 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 la reducción de dosis o su sustitución por micofenolato sódico a dosis consideradas equivalentes. La retirada del micofenolato mofetil o de micofenolato sódico se ha realizado en casos seleccionados (ausencia de episodios de rechazo agudo, bajo riesgo inmunológico) o por la existencia de patología concomitante (infecciosa o neoplásica).

#### *4.4.1.2.- Pacientes de alto riesgo inmunológico:*

Incluye pacientes con sensibilización HLA y trasplantes si el fracaso del injerto previo fue precoz o se debió a causas inmunológicas (rechazo agudo, rechazo crónico). El tratamiento incluye el esquema anterior de triple terapia con tratamiento de inducción con globulinas antilinfocitarias, fundamentalmente con timoglobulina, una inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (Thymoglobuline<sup>®</sup>, Sanofi) a dosis 1,5 mg/kg/día hasta un total de 5-7 dosis en días consecutivos según el riesgo, y salvo contraindicación (leucopenia inferior a 2.500/mm<sup>3</sup> o plaquetopenia inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>) u otros efectos secundarios graves. En los primeros años de la serie se utilizó como tratamiento de inducción una inmunoglobulina antilinfocítica T de origen equino (ATGAM<sup>®</sup> Pfizer) en diez pacientes y en un paciente un anticuerpo monoclonal anti CD3 (OKT3), cuyos usos se abandonaron posteriormente. 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, salvo en casos excepcionales.

#### *4.4.1.2 Pacientes de alto riesgo de RFI.*

Incluye pacientes que reciben injertos de DCE, o bien de donantes con estancias prolongadas en Unidad de Cuidados Intensivos, con tiempo de isquemia fría prolongado o aquellos con deterioro previo de función renal. El tratamiento incluye el esquema general de pacientes con riesgo estándar asociando tratamiento previo de inducción. En este caso la inducción se realiza con timoglobulina a dosis de 1,25 mg/kg/día,

prequirófano, un total de 2-3 dosis a días alternos, introduciendo el anticalcineurínico el día antes o el mismo día en que finaliza la timoglobulina reduciéndose la dosis inicial del mismo (ciclosporina neoral a dosis de 5mg/kg/día y tacrolimus a dosis de 0,15 mg/kg/día). La prednisona y el micofenolato mofetil se administran según la pauta comentada para los pacientes de riesgo estándar.

#### *4.4.2 Tratamiento de episodios de rechazo agudo.*

En aquellos casos en los que no se dispone de biopsia del injerto renal o la biopsia muestra rechazo grado Ia, Ib o IIa de Banff (155-157), el tratamiento incluye pulsos de 500 mg de 6-metilprednisolona intravenosa durante tres 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 el caso de que el paciente esté en tratamiento con ciclosporina se realiza la conversión a tacrolimus. En caso de rechazo agudo grave, grado IIb o III de Banff (155-157), se administra timoglobulina (como tratamiento de rescate) a dosis inicial de 2 mg/kg, para seguir con 1,5 mg/kg/día a administrar durante 7 días consecutivos. En caso de rechazo humoral, el protocolo en la serie analizada se basa en plasmaféresis (en número no inferior a 5 sesiones), gammaglobulina intravenosa a dosis de 2g/kg, timoglobulina y tratamiento con rituximab intravenoso.

#### *4.4.3 Profilaxis infecciosa.*

Los pacientes trasplantados recibieron tratamiento profiláctico con el fin de evitar complicaciones infecciosas en el posoperatorio inmediato y en los primeros meses del trasplante. Todos ellos se ajustaron 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 48-72 horas postrasplante.
- Ganciclovir intravenoso durante los primeros días del ingreso, completando con ganciclovir oral y en los últimos años con valganciclovir oral hasta cubrir un total de 14 días, como profilaxis frente a la infección por herpes simple y el CMV. En pacientes con serología negativa para CMV con donantes con CMV positivo o pacientes tratados

con globulinas (en inducción o por rechazo agudo) la profilaxis se prolongó durante tres meses.

- Trimetoprim-sulfametoxazol, en administración oral a días alternos, como profilaxis frente al *Pneumocystis Carinii* y las infecciones urinarias, durante los primeros seis meses postrasplante.
- Nistatina, en forma de enjuagues orales, durante el primer mes como profilaxis de la candidiasis oral.

#### *4.4.4 Otros tratamientos.*

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

- . Desmopresina a dosis única preoperatoria (0,3 microgramos/kg intravenosa, dosis máxima de 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 las primeras 48 horas tras el trasplante.
- Agentes estimuladores de la eritropoyesis, con el fin de mantener el hematocrito.
- Suplementos de vitamina D de forma precoz, con el fin de disminuir el riesgo de osteopenia derivada del uso de esteroides de forma crónica. En pacientes con marcada osteopenia se administran bifosfonatos precozmente.
- 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 pretrasplante.
- La hemodiálisis se realiza con criterios restrictivos a fin de no interferir con la recuperación de la función renal.

#### **4.5 Método estadístico.**

El seguimiento será caracterizado mediante la media y la mediana del tiempo transcurrido entre la fecha del implante y el fin de seguimiento en los pacientes con injerto funcional y hasta la fecha de pérdida del injerto en los no funcionantes.

Los resultados de las variables se mostrarán en forma de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas o categóricas, o como media  $\pm$  desviación estándar en las variables cuantitativas o mediana y percentil 25 y 75 si la distribución de la variable no es simétrica.

Las variables categóricas se compararán mediante el *test de chi cuadrado*, utilizando la *prueba exacta de Fisher* en caso de que las frecuencias esperadas sean pequeñas. Las variables no categóricas se compararán mediante el *test t de Student* o el *Mann Whitney* si la distribución de la variable no es normal.

Utilizaremos el *test de regresión lineal* para valorar si un parámetro varía (variable dependiente) a medida que cambia otro (variable independiente), con la obtención del coeficiente de regresión R.

La supervivencia del injerto y paciente se analizará mediante la realización de *curvas de Kaplan-Meier*, censurando para la muerte del paciente con injerto funcionando, comparando los resultados mediante el *test de log-rank* y exponiendo las tablas de individuos en riesgo.

El tiempo hasta injerto no funcionando se calculó desde el momento del trasplante hasta la fecha de fracaso del injerto o muerte del paciente.

Se utilizará el *análisis de regresión de Cox (modelo estimativo)* para estimar el efecto de la variable de interés (DCE) sobre la supervivencia del injerto y del paciente. Estableceremos dos modelos máximos, uno para la supervivencia del injerto y otro para la supervivencia del paciente, en los que incluiremos variables presentes antes del trasplante relacionadas tanto con el donante como con el receptor, que pudieran tener un efecto de riesgo o protector sobre la variable resultado (supervivencia del injerto o del paciente). Las variables seleccionadas tendrán una relación con sentido clínico con el evento de estudio y cumplirán la asunción de riesgo proporcional que se evaluará mediante las gráficas que representan el logaritmo de tiempo para distintos valores de cada una de las variables. No incluiremos en el modelo variables intermedias que pudieran interferir en la relación causal de nuestra variable con el resultado. El modelo máximo en cada caso, incluirá un número de variables, junto a sus posibles interacciones, que no superarán el 10% del número de fracasos, o de exitus (en caso de analizar la supervivencia del paciente). Se ajustarán los resultados a las variables de confusión. El criterio para evaluar la confusión será un cambio en más del 10% de la exponencial del coeficiente Hazard ratio (HR) de la variable de interés (DCE) al comparar un modelo ajustado por el posible confusor y uno sin ajustar. La interacción o variación de la relación entre una variable y la supervivencia según los diferentes niveles de otra variable, se calculará 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).

Exploraremos el efecto del DCE sobre la supervivencia del injerto mediante un modelo de riesgos competitivos en el que la muerte del paciente con injerto funcionando se define como riesgo competitivo, al considerar que la muerte del paciente con injerto funcionando podría estar comportándose en nuestro modelo como un evento competitivo al evitar que ocurriese nuestro evento de interés, el fracaso del injerto.

Se utilizará el *análisis de regresión de Cox (modelo predictivo)* para valorar la capacidad de las variables del donante de predecir el riesgo de fracaso del injerto. El modelo máximo incluirá cuatro variables referidas al donante y que forman parte de la definición de DCE. Se realizará una categorización de la variable edad del donante por rangos de edad (Edad de 3 a 42 años, edad de 43 a 55 años, edad de 56 a 64 años, edad mayor de 65 años). Se evaluará la asunción de proporcionalidad de cada una de las variables tal y como se ha descrito en el modelo estimativo y se respetará la introducción de un número de variables que no superará el 10 % del número de injertos fracasados (158).

Se considerarán significativos aquellos valores de p menor a 0.05. Se utilizará el paquete estadístico de SPSS 15.0 para Windows y Stata 13.1.

Apéndice I: Valoración anatomopatológica de los injertos renales preimplante.

PROCOLO DIAGNÓSTICO: VALORACIÓN MORFOLÓGICA CUÑAS RENALES

a) Glomérulos esclerosados:

- (0) ausencia
- (1) 0-10%
- (2) 11-20%
- (3) + 20%

b) Glomérulos con fibrosis capsular:

- (0) ausencia
- (1) 0-15%
- (2) 16-40%
- (3) + 40%

c) Glomérulos quistificados:

- (0) ausencia
- (1) 0-15%
- (2) 16-40%
- (3) + 40%

d) Arteriopatía hialina:

- (0) ausencia
- (1) Presencia de hialina sin oclusión patente de luces en menor de 50% de las arteriolas
- (2) Presencia de hialina sin oclusión patente de luces entre 50-100% de las arteriolas o con oclusión de luces en menos del 25% de las arteriolas
- (3) Presencia de hialina sin oclusión patente de luces entre 50-100% de las arteriolas

e) Elastosis miointimal:

- (0) ausencia
- (1) Engrosamiento intimal con reducción entre el 0-20% de la luz arterial
- (2) Engrosamiento intimal con reducción entre el 20-50% de la luz arterial
- (3) Engrosamiento intimal con reducción de más del 50% de la luz arterial

f) Atrofia tubular y cilindros:

- (0) ausencia
- (1) Atrofia afectando a menos de 4 campos por cada 20 de 40x escogidos al azar y/o muy ocasionales cilindros
- (2) Atrofia afectando entre 4-10 campos por cada 20 de 40x escogidos al azar y/o al menos 1 cilindro por campo de 40x
- (3) Atrofia afectando a más del 50% de 10 campos de 40x y/o presencia de cilindros patentes en todos los campos.

g) Fibrosis intersticial:\*

- (0) ausencia
- (1) Fibrosis afectando a menos de 3 campos por cada 20 de 40x escogidos al azar
- (2) Fibrosis afectando entre 3-8 campos por cada 20 de 40x
- (3) Fibrosis afectando a más de 8 campos entre 20 de 40x

**Total:...../21\*\***

\*Para deslindarla de la atrofia tubular se valorará la presencia de áreas desprovistas de al menos el 50% de los túbulos que normalmente deberían estar presentes en las mismas.

\*\* <5, riñón óptimo. 5-8, receptor añoso. 9-12, posible trasplante doble. > 12 riñón no apto.



# RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

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

Se incluyeron en el estudio 671 trasplante renales realizados desde el inicio del programa en Noviembre de 1996 hasta el 31 de Diciembre del 2012, con una media de seguimiento de  $7,8 \pm 4,8$  años (r: 0 – 18,2 años) y una mediana de 7,3 años. La distribución de los pacientes finalmente incluidos en función del año de trasplante, se recoge en la Figura 1. El número promedio de trasplantes realizados desde el 1998 hasta el 2012 fue de 45 trasplantes al año; los años 1996 y 1997 fueron los años en los que se inició el programa de trasplante renal y la actividad trasplantadora fue menor.

#### 5.1.1 Características de los receptores.

Las características demográficas de los receptores se describen en la Tabla 1. La serie está compuesta por 396 (59,1 %) varones y 274 (40,9 %) mujeres, de una edad media de  $51,9 \pm 12,6$  años (r: 20 - 78 años). La distribución por edades de los receptores se describe en la Figura 2. En relación con los rangos de edad, es relevante que más de un tercio de los receptores (35 %) era mayor de 60 años en el momento del trasplante. La distribución por edad y sexo se muestra en la Figura 3.

#### *Características clínicas en el momento del trasplante renal:*

El IMC de los pacientes era de  $25,5 \pm 4,2$  (r: 13,5 - 45,7), presentando un IMC  $>25$ , un 50,8 % de la población trasplantada. Factores de riesgo cardiovascular como el antecedente de HTA, se observaba en el 87,9 % pacientes, la HVI en el 53,3 %, la dislipemia en el 52,9 %, diabetes en el 7,8 % y la historia de tabaquismo previa o activa estaba presente en el 44,5 %. El 11,1 % de los pacientes presentaba algún tipo de cardiopatía y el 9,1% de la serie tenía antecedentes de cardiopatía isquémica. La existencia de algún grado de valvulopatía (según criterios ecocardiográficos) preferentemente de grado leve se detectó en el 28,7 % de los pacientes, sólo un 3,5 % de los pacientes tenían el diagnóstico de miocardiopatía dilatada. Un 4,1 % de los receptores había presentado algún episodio de ACV sin secuelas pretrasplante.

El 4,5 % de los pacientes presentaban anticuerpos (ac) frente al virus de la hepatitis C y sólo el 1 % antigenemia (ag) HBs positiva.

#### *Causas 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 el 24,9 %, poliquistosis en el 15 %, vascular en el 14 %, nefropatía intersticial en el 13,6 %, enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome hemolítico urémico, amiloidosis) en el 4 %, nefropatía diabética en el 3,6 % y miscelánea, que incluyó 10 casos de hipoplasia o agenesia renal, en el 1,5 %. En el 23,1% de la serie no se había filiado la causa de la insuficiencia renal.

El tipo de TSR en el momento del trasplante fue la HD en el 86,8 % de los pacientes y la DP en el 13,2 %, solamente una paciente se trasplantó previamente a su inclusión en programa de diálisis periódica. El tiempo medio en diálisis fue de  $45,5 \pm 41,3$  meses (r: 1 - 308,6 meses).

#### *Características inmunológicas:*

En relación al grupo sanguíneo, el 46,3 % de los pacientes trasplantados pertenecían al grupo sanguíneo A, el 41,3 % al grupo O, el 7,9 % al grupo B y sólo el 4,5 % al grupo AB.

Cuarenta y ocho pacientes (7,2 %) habían recibido con anterioridad algún trasplante. En 39 pacientes era el segundo trasplante y en 9 pacientes era el tercero. El 8,5 % de los receptores presentaban sensibilización positiva frente al panel.

El número medio de compatibilidades HLA fue de  $2,2 \pm 0,9$  (r: 0 - 6) y el de incompatibilidades fue de  $3,4 \pm 1,1$  (r: 0 - 6).

#### *5.1.2 Características de los donantes.*

El 100 % de los trasplantes se realizaron con injertos procedentes de donante cadáver. Se trataba de 305 mujeres (45,5 %) y 366 varones (54,5 %). La edad media del donante fue de  $52,2 \pm 16,9$  (r: 3 - 80 años), siendo un 40 % de ellos de edad mayor o igual a 60 años (Tabla 2).

La distribución de los donantes según la edad aparece en la Figura 4, por edad y sexo en la Figura 5. En la serie estudiada el 46,1 % de los donantes fueron DCE y el 53,9% donante estándar (DS). En la Figura 6 se muestra la variación a lo largo de los años de las características del riñón implantado, bien sea de DCE o de DS.

En el protocolo de actuación de nuestra Unidad, se intentó adecuar al máximo la edad del donante y del receptor. Se realizó un test de regresión lineal para valorar si la edad del receptor variaba (variable dependiente) a medida que variaba la edad del donante (variable independiente), con la obtención del coeficiente de regresión R positivo = 0,627, ( $p < 0,001$ ) (Figura 7).

La causa de muerte fue el ACV en el 65,1% de los donantes, el traumatismo craneoencefálico en el 26,6 % y miscelánea en el 8,3 %, variable que agrupa encefalopatía postanóxica de origen diferente, tumores cerebrales, intoxicaciones por metanol.

El 33,7 % de los donantes presentaban antecedentes de HTA y el 8,9 % de diabetes mellitus. La cifra media de creatinina sérica al ingreso del donante fue de  $0,9 \pm 0,4$  mg/dl (r: 0,3 - 4,9 mg/dl).

El tiempo promedio de isquemia fría fue de  $19,1 \pm 4,5$  horas (r: 6 – 34 horas).

### *5.1.3 Tratamiento inmunosupresor.*

La totalidad de los pacientes recibieron inicialmente tratamiento con prednisona oral en pauta descendente. La gran mayoría de ellos recibieron tratamiento inicial con un fármaco anticalcineurínico, el 65,7 % se trataron con tacrolimus y el 32,8 % con ciclosporina microemulsionada. Sólo diez pacientes fueron tratados con un inhibidor mTOR desde el inicio como fármaco inmunosupresor principal (Tabla 3). No obstante, en la Figura 8 se representa la distinta distribución del fármaco inmunosupresor principal durante en tres períodos del seguimiento. En el período desde 1996 a 2001 el fármaco más utilizado fue la ciclosporina neoral, mientras que en el período entre 2002 y 2007 y posteriormente entre 2008 y 2012, el tacrolimus fue el de mayor uso en un 68,4 % y en un 97,5 % de los pacientes respectivamente.

Un 92,7 % de los pacientes recibieron tratamiento con micofenolato mofetil o micofenolato sódico como segundo fármaco inmunosupresor. En un 3,4 % se utilizó desde el postrasplante inmediato la combinación de anticalcineurínico con inhibidor mTOR (everolimus o sirolimus). En dieciséis pacientes (2,4 %) se utilizó una combinación de ciclosporina con FTY720 dentro de un ensayo clínico multicéntrico y un paciente recibió tratamiento con AEB asociado a micofenolato mofetil también en el contexto de un ensayo clínico (Tabla 4).

El 65,2 % de los pacientes recibió tratamiento de inducción con globulinas antilinfocitarias, OKT3 o con anti-CD 25. El 39,4 % de los pacientes se trató con anti-CD 25 y el 59,8 % con globulinas y sólo tres pacientes recibieron tratamiento con el anticuerpo monoclonal OKT3 en el inicio del programa de trasplante renal. En el caso de las globulinas, el 90,4 % recibieron timoglobulina y ATGAM el 9,6 % de los pacientes asimismo al inicio del programa de trasplante (Tabla 5).

La terapia de inducción se indicó en 43 pacientes por la existencia de un alto riesgo inmunológico derivado de una elevada sensibilización HLA, a menudo en retrasplantes (38 casos recibieron timoglobulina, 4 casos recibieron ATGAM y 1 caso recibió OKT·3).

#### *5.1.4 Evolución del trasplante renal.*

En el análisis de la evolución tras el trasplante renal se excluyeron 30 pacientes que perdieron el injerto de forma inmediata por trombosis vascular (n = 16), fallo primario del injerto (n = 12), necrosis cortical (n = 2). Tras excluirlos, la serie se compone de 641 pacientes (Tabla 6).

El 34,5 % presentaron RFI con una duración media de  $15,8 \pm 12$  días (r: 3 - 90 días) para alcanzar un descenso mantenido de la creatinina sérica.

El 19,5 % (n = 125) de los pacientes presentaron algún episodio de rechazo agudo. En el 77,6 % de ellos el rechazo agudo fue precoz (antes de los 6 meses) y en el 22,4 % el rechazo fue tardío (después de los 6 meses).

La incidencia de rechazo agudo fue menor, un 16,2 %, en los pacientes que habían recibido tratamiento de inducción (con un anticuerpo anti-CD25 o con dosis reducidas de globulinas) respecto a los que no habían recibido tratamiento de inducción 24,5 % (p = 0,010). Tras excluir a los pacientes sensibilizados que recibieron dosis elevadas de globulinas, observamos que los receptores que recibieron inducción con dosis reducidas de globulinas mostraron una incidencia de rechazo agudo del 11,3 % frente a un 22,2 % en los que recibieron un anticuerpo anti-CD25 (p = 0,005). En el 90,4 % de los pacientes el rechazo se confirmó mediante biopsia; el resultado histológico mostró en 34 casos (30,1 %) rechazo agudo grado I de Banff, en 45 casos (39,8 %) grado II, en 7 casos (6,2 %) grado III, 14 casos (12,4 %) mostraron afectación predominantemente humoral y en 13 casos (11,5 %) se objetivó rechazo agudo border-line. En los 12 casos

en los que no se pudo realizar biopsia por diferentes motivos el diagnóstico se hizo en base a criterios clínicos. El tratamiento del rechazo agudo consistió en pulsos de esteroides intravenosos en todos los pacientes e incluyó además el uso de globulinas en 20 pacientes (timoglobulina) y OKT3 en 4 pacientes.

El valor promedio de la creatinina sérica a lo largo del seguimiento se muestra en la Figura 9, siendo en el 47,6 % de los pacientes mayor o igual a 1,5 mg/dl al año. El valor promedio de la proteinuria a lo largo del seguimiento se expone en la Figura 10.

#### *5.1.5 Complicaciones tras el trasplante renal.*

En el análisis de las complicaciones postrasplante también excluimos a los pacientes con pérdida precoz del injerto por trombosis, fallo primario del injerto y necrosis cortical, como resultado la serie analizada la componían 641 pacientes.

El 75% de los pacientes requirieron algún ingreso por diversas causas. En 351 pacientes (55,6 %) los ingresos se produjeron por complicaciones infecciosas. Un 18 % de los pacientes presentó algún evento cardiovascular durante el seguimiento, de los que un 44,7 % corresponden a cardiopatía isquémica aguda. En relación al desarrollo de diabetes mellitus postrasplante, el 20 % de los pacientes la presentaron durante el seguimiento. El 12,3 % (83) de los pacientes desarrollaron un neoplasia de órgano sólido o melanoma en el seguimiento (Tabla 6).

#### *5.1.6 Supervivencia del injerto y del paciente.*

La supervivencia del injerto en la serie global fue del 90,8 % al año, 80,1 % a los 5 años, 63,8 % a los 10 años y de 52,3 % a los 15 años (Figura 11). De los 671 trasplantes de la serie, 235 (35%) han fracasado a lo largo del seguimiento. La supervivencia del injerto tras censurar los pacientes con exitus con injerto funcional fue del 92,1 % al año, 85,3 % a los 5 años, 73,4 % a los 10 años y de 64,6 % a los 15 años (Figura 12).

Las causas más frecuentes de fracaso del injerto fueron el exitus con el injerto funcional en el 37,4 % de los pacientes y la disfunción crónica del injerto en el 36,2 % de los casos (Tabla 7). Si analizamos las causas de fracaso del injerto por etapas durante el seguimiento, observamos que en el período desde 1997 a 2005 la causa más frecuente fue la disfunción crónica del injerto (31,9 %), entre los años 2006 y 2010 fue el exitus con injerto funcional (45,7 %) y entre el 2011 y 2014 la disfunción crónica del injerto (47,6 %) (Tabla 8, Figura 13).

La supervivencia del paciente fue del 97,3 % al año, 92,2 % a los 5 años, 84,0 % a los 10 años y 79 % a los 15 años (Figura 14). De los 671 pacientes trasplantados, fallecieron 88 (13,1 %) a lo largo del seguimiento. Las causas de exitus más frecuentes en la serie global fueron las neoplasias en el 31,8 %, la cardiovascular en el 29,5 % y la etiología infecciosa en el 21,6 % de los pacientes (Tabla 9). Si analizamos las causas de exitus por etapas durante el seguimiento, la causa más frecuente de exitus entre 1997 y 2005 fue la enfermedad cardiovascular (35 %), entre los años 2006 y 2010 fueron las neoplasias (32,4 %) así como en el período entre 2011 y 2014 (35,5 %) (Tabla 10, Figura 15).

#### *5.1.7 Resumen.*

La serie analizada está compuesta por receptores de edad media próxima a los 50 años, siendo un tercio de ellos mayores de 60 años. Se observa una agregación de factores de riesgo cardiovascular en la población analizada, de hecho casi el 90% de los pacientes son hipertensos, más del 50% presentaban sobrepeso y dislipemia en el momento del trasplante y casi la mitad (44,5 %) han sido o son fumadores. Así mismo, los donantes muestran una edad media similar a la del receptor, siendo la muerte de origen cerebrovascular la principal causa de fallecimiento.

El tacrolimus fue el inmunosupresor más utilizado (65 %), y el tratamiento de inducción bien con anti-CD25 o bien con globulinas antilinfocitarias fue ampliamente utilizado en esta serie (65 %). Un tercio de los pacientes desarrollaron RFI (34,5 %) y el 19,5 % presentaron algún episodio de rechazo agudo durante el seguimiento.

Más de la mitad de los pacientes requirieron algún ingreso por patología infecciosa tras el trasplante. Los eventos cardiovasculares supusieron el 18 % de los ingresos en el postrasplante.

Las causas más frecuentes de pérdida del injerto fueron la muerte con injerto funcional y la disfunción crónica del injerto, con variabilidad en su incidencia durante las distintas etapas del programa. Asimismo, también observamos variabilidad en la incidencia de las principales causas de muerte durante el seguimiento, las neoplasias y la enfermedad cardiovascular.

Tabla 1.- Características demográficas de los receptores en el momento del trasplante renal en la serie global (n=671).

<b>Variables</b>	<b>x ± ds, n (%)</b>
<b>Edad receptor (años)</b>	51,9 ± 12,6 (r: 20 - 78)
<b>Sexo (mujer/varón)</b>	274/396 (40,9/59,1)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	
Hipertensión arterial	565 (87,9)
IMC/ Sobrepeso (IMC >25)	25,5 ± 4,2 (r: 13,5 - 45,7)/314 (50,8)
Hipertrofia ventricular izquierda	329 (53,3)
Dislipemia	338 (52,9)
Diabetes mellitus	50 (7,8)
Tabaquismo	280 (44,5)
<b>Cardiopatía</b>	
Cardiopatía isquémica	59 (9,1)
Valvulopatía	178 (28,7)
Miocardopatía dilatada	22 (3,5)
Accidente cerebrovascular	26 (4,1)
<b>Ac VHC positivos/ Ag HBs positiva</b>	30 (4,5)/7 (1)
<b>Etiología de la insuficiencia renal</b>	
Glomerulonefritis	166 (24,9)
Poliquistosis	100 (15)
Intersticial	91 (13,6)
Vascular	94 (14,1)
Sistémica	27 (4)
Diabetes Mellitus	24 (3,6)
No filiadas/miscelánea	165 (25,1)
<b>Tipo de TSR (HD/DP)</b>	578 (86,8)/88 (13,2)
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>	45,5 ± 41,3 (r: 1 - 308,6)
<b>Grupo Sanguíneo</b>	
A	297 (46,3)
O	265 (41,3)
B	51 (7,9)
AB	29 (4,5)
<b>Retrasplantes</b>	48 (7,2)
<b>Sensibilización HLA</b>	57 (8,5)
<b>Nº compatibilidades/ Nº incompatibilidades</b>	2,2 ± 0,9 (r: 0 - 6)/ 3,4 ± 1,1 (r: 0 - 6)

Tabla 2.- Características demográficas de los donantes y del tiempo de isquemia en la serie global (n = 671).

<b>Variables</b>	<b>x ± ds, n (%)</b>
<b>Edad (años)</b>	52,2 ± 16,9 (r: 3 - 80)
<b>Edad ≥60 años</b>	261 (40,1)
<b>DCE</b>	309 (46,1)
<b>Sexo (mujer/varón)</b>	305/366 (45,5/54,5)
<b>Causa muerte:</b>	
• Traumatismo cráneo-encefálico	178 (26,6)
• Accidente Cerebrovascular	435 (65,1)
• Otras	53 (8,3)
<b>Hipertensión arterial</b>	221 (33,7)
<b>Diabetes mellitus</b>	56 (8,9)
<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>	0,9 ± 0,4 (r: 0,3 - 4,9)
<b>Tiempo de isquemia fría (horas)</b>	19,1 ± 4,5 (r: 6 - 34)

Tabla 3.- Tratamiento inmunosupresor principal inicial por intención de tratamiento en la serie global (n = 671).

<b>Variables</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tacrolimus</b>	441 (65,7)
<b>Ciclosporina microemulsión</b>	220 (32,8)
<b>Inhibidores mTOR</b>	10 (1,5)

Tabla 4.- Pauta inmunosupresora inicial por intención de tratamiento en la serie global (n = 671).

<b>Variables</b>	<b>n (%)</b>
Tacrolimus + Micofenolato + Prednisona	426 (63,5)
Ciclosporina neoral + Micofenolato + Prednisona	196 (29,2)
Anticalcineurínico + Inhibidor mTOR + Prednisona	23 (3,4)
Inhibidor mTOR + Micofenolato + Prednisona	9 (1,3)
Otros	17 (2,6)

Tabla 5.- Tratamiento de inducción en la serie global (n = 671).

<b>Variables</b>	<b>n (%)</b>
<b>Inducción</b>	438 (65,2)
▪ <b>Anti-CD 25</b>	172 (39,4)
▪ <b>Anticuerpos policlonales</b>	262 (59,8)
• Timoglobulina	237 (54,1)
• ATGAM	25 (5,7)
▪ <b>OKT3</b>	3 (0,8)

Tabla 6.- Evolución del trasplante renal de la serie global (tras exclusión de los pacientes con pérdida precoz del injerto por trombosis, necrosis cortical o fallo primario del injerto) (n = 641).

<b>Variables</b>	<b>x ± ds, n (%)</b>
<b>Función retrasada del injerto</b>	221 (34,5)
<b>Tiempo de recuperación función renal (días)</b>	15,8 ± 12 (r: 3 - 90)
<b>Rechazo agudo</b>	125 (19,5)
• Precoz (antes de los 6 meses)	97 (77,6)
• Tardío (después de los 6 meses)	28 (22,4)
<b>Rechazos agudos con biopsia (Banff)</b>	113
• Border line	13 (11,5)
• Ia	16 (14,2)
• Ib	18 (15,9)
• IIa	25 (22,1)
• IIb	20 (17,7)
• III	7 (6,2)
• Humoral	14 (12,4)
<b>Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl al año</b>	289 (47,6)
<b>Eventos cardiovasculares</b>	112 (18)
• Cardiopatía isquémica aguda	50 (44,7)
• ACV	14 (12,5)
• Insuficiencia cardiaca	26 (23,3)
• Arritmia	16 (14,2)
• Patología vascular periférica	6 (5,3)
<b>Reingresos / Reingresos por infecciones</b>	473 (75)/ 351 (55,6)
<b>Diabetes Mellitus postrasplante</b>	128 (20)
<b>Neoplasia sólida o melanoma</b>	83 (12,3)

Tabla 7.- Causas de fracaso del injerto en la serie global (n = 671), injertos no funcionantes al final del seguimiento = 235 (35 %).

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Exitus con injerto funcionante</b>	88	37,4
<b>Disfunción crónica del injerto</b>	85	36,2
<b>Pérdida precoz:</b>	30	12,8
- Trombosis vascular	16	6,80
- Fallo primario del injerto	12	5,10
- Necrosis cortical	2	0,90
<b>Recidiva enfermedad de base</b>	9	3,8
<b>Rechazo agudo</b>	9	3,8
<b>Nefropatía virus BK</b>	3	1,3
<b>Síndrome Cardiorrenal</b>	3	1,3
<b>Otras</b>	8	3,4

Tabla 8.- Distribución de las causas de fracaso del injerto en la serie global durante tres etapas hasta el final del seguimiento en diciembre del 2014 (n = 671).

<b>VARIABLES</b>	<b>Etapa 1997-2005</b>	<b>Etapa 2006-2010</b>	<b>Etapa 2011-2014</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Exitus con injerto funcionante</b>	20 (29)	37 (45,7)	31 (36,9)
<b>Disfunción crónica del injerto</b>	22 (31,9)	23 (28,4)	40 (47,6)
<b>Pérdida precoz:</b>	19 (27,5)	8 (9,8)	3 (3,6)
- Trombosis vascular	13 (18,8)	3 (3,7)	2 (2,4)
- Fallo primario del injerto	6 (8,7)	3 (3,7)	1 (1,2)
- Necrosis cortical	0	2 (2,4)	0
<b>Recidiva enfermedad de base</b>	4 (5,8)	4 (4,9)	1 (1,2)
<b>Rechazo agudo</b>	3 (4,3)	4 (4,9)	2 (2,4)
<b>Nefropatía virus BK</b>	0	0	3 (3,6)
<b>Síndrome Cardiorrenal</b>	0	0	3 (3,6)
<b>Otras</b>	1 (1,4)	5 (6,2)	1 (1,2)

Tabla 9.- Causas de muerte del paciente en la serie global (n = 671), exitus al final del seguimiento = 88 (13,1 %).

<b>Variabes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Neoplasia</b>	28	31,8
<b>Cardiovascular</b>	26	29,5
<b>Infecciosa</b>	19	21,6
<b>Digestiva</b>	5	5,7
<b>Otras</b>	10	11,4

Tabla 10.- Distribución de las causas de muerte del paciente en la serie global durante tres etapas hasta el final del seguimiento en diciembre del 2104 (n = 671).

<b>Variabes</b>	<b>Etapa 1997-2005</b>	<b>Etapa 2006-2010</b>	<b>Etapa 2011-2014</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Cardiovascular</b>	7 (35)	10 (27)	9 (29)
<b>Neoplasia</b>	5 (25)	12 (32,4)	11 (35,5)
<b>Infecciones</b>	4 (20)	8 (21,6)	7 (22,6)
<b>Digestiva</b>	3 (17)	1 (2,7)	1 (3,2)
<b>Otras</b>	1 (5)	6 (16,2)	3 (9,7)

Figura 1.- Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función del año de trasplante (n = 671).

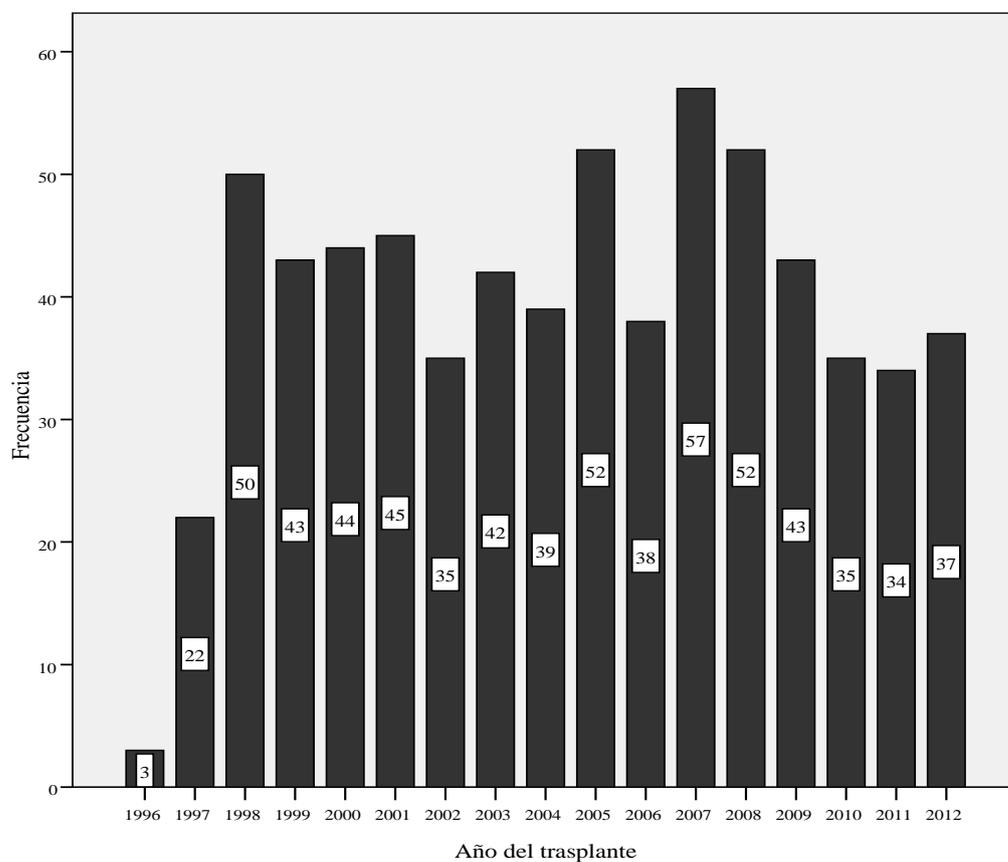


Figura 2.- Distribución por edad de los receptores en la serie global (n = 671).

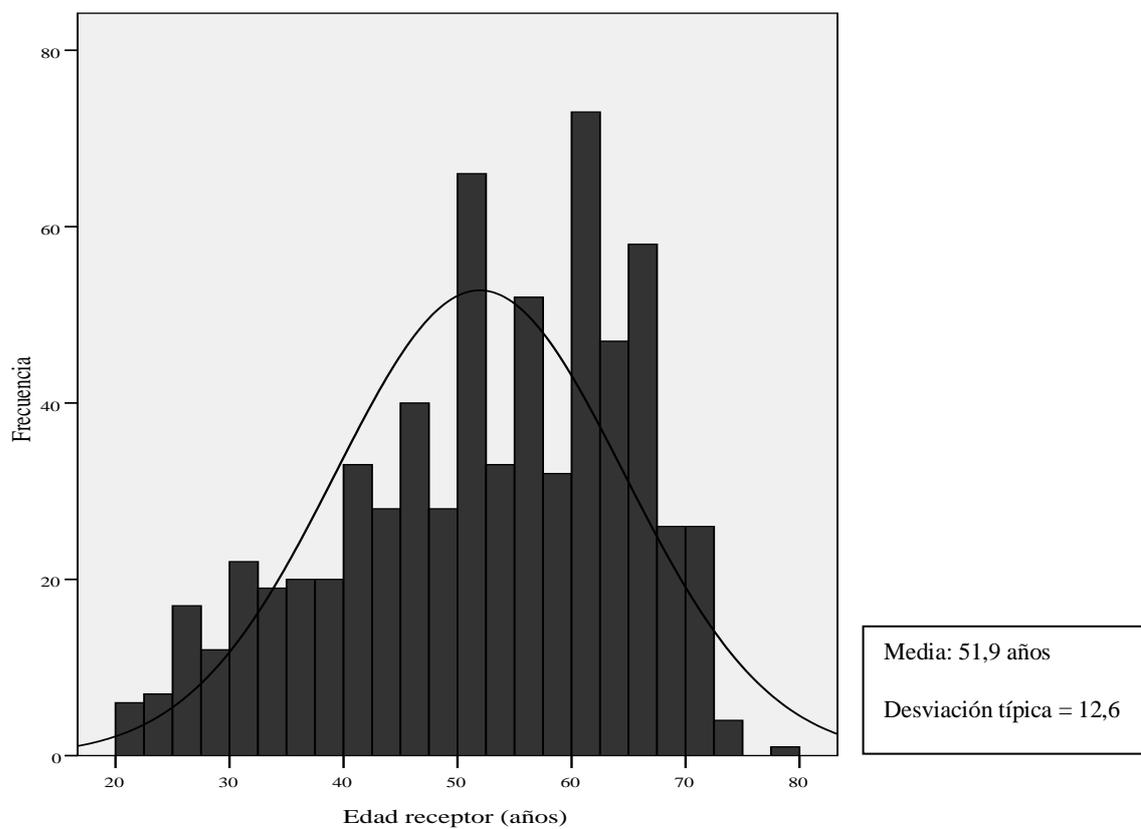


Figura 3.- Distribución de los receptores por edad y sexo en la serie global (n = 671).

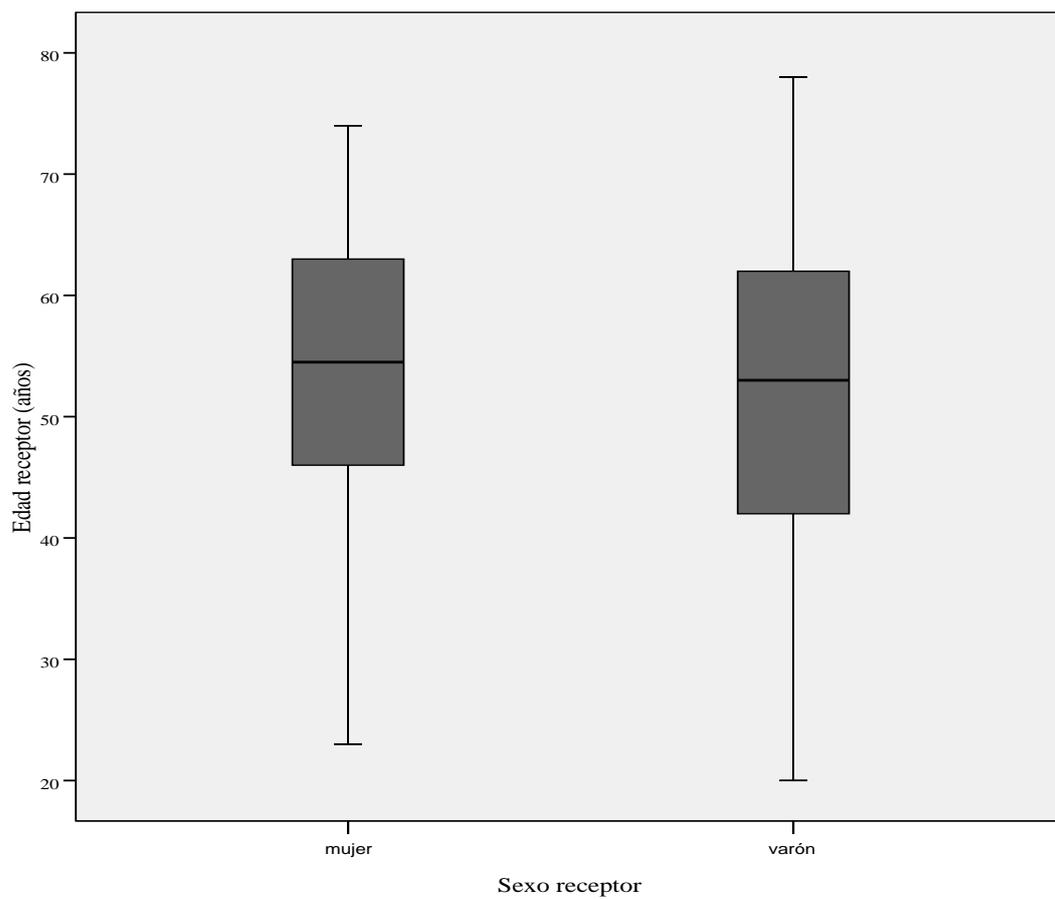


Figura 4.- Distribución por edad de los donantes en la serie global (n = 671).

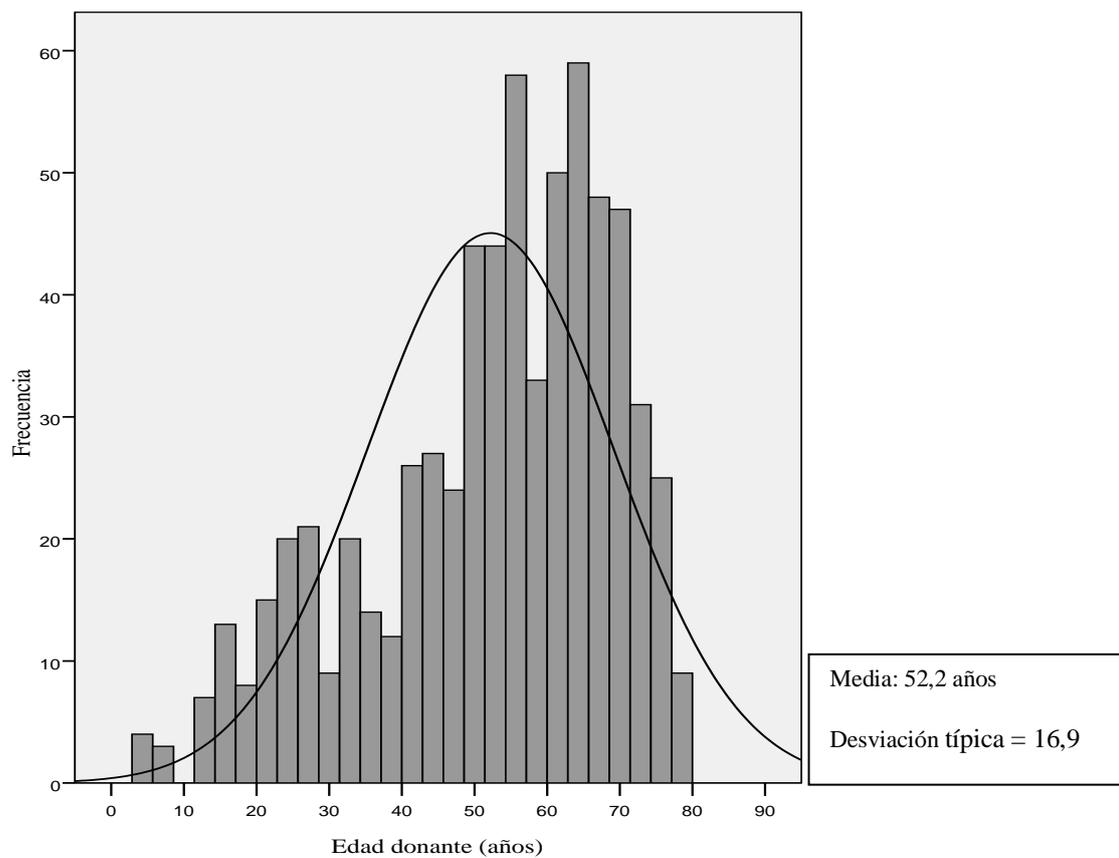


Figura 5.-Distribución por edad y sexo de los donantes en la serie global (n = 671).

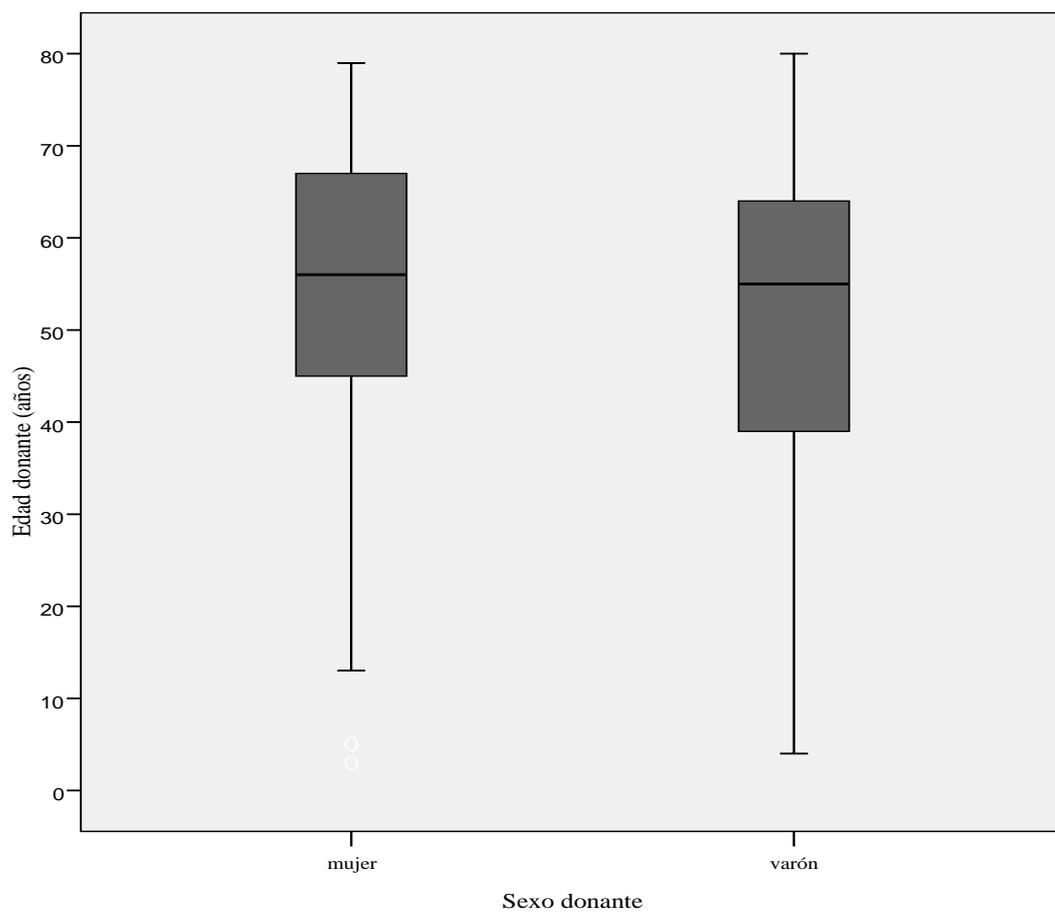
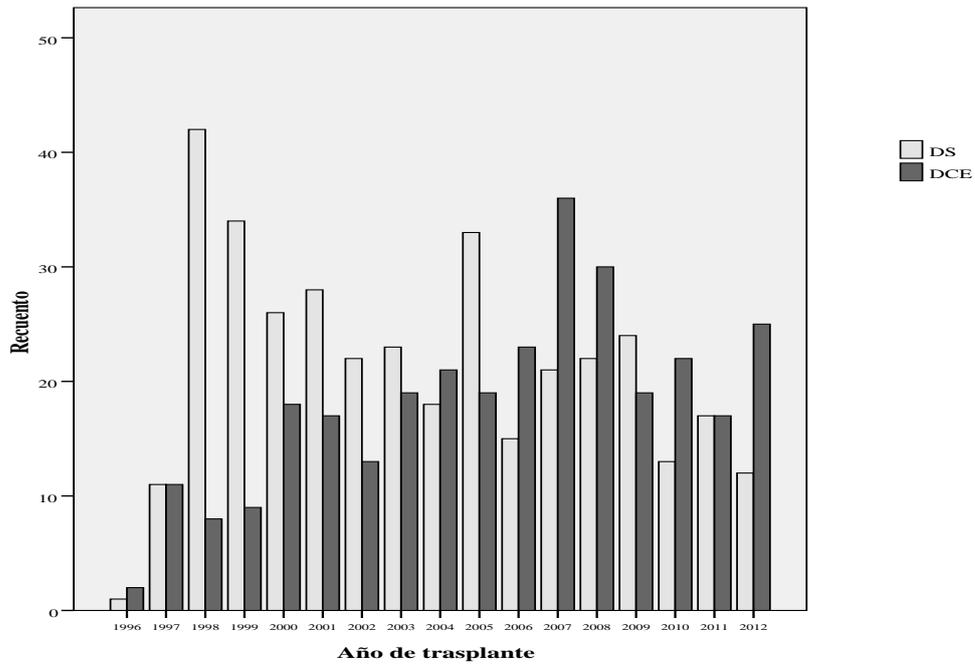


Figura 6.- Número (6.a) y porcentaje (6.b) de donantes a lo largo del tiempo en nuestra serie, en función de que se tratará de DCE (n = 309, barras gris oscuro) o de DS (n = 362, barras gris claro).

- 6.a



6.b

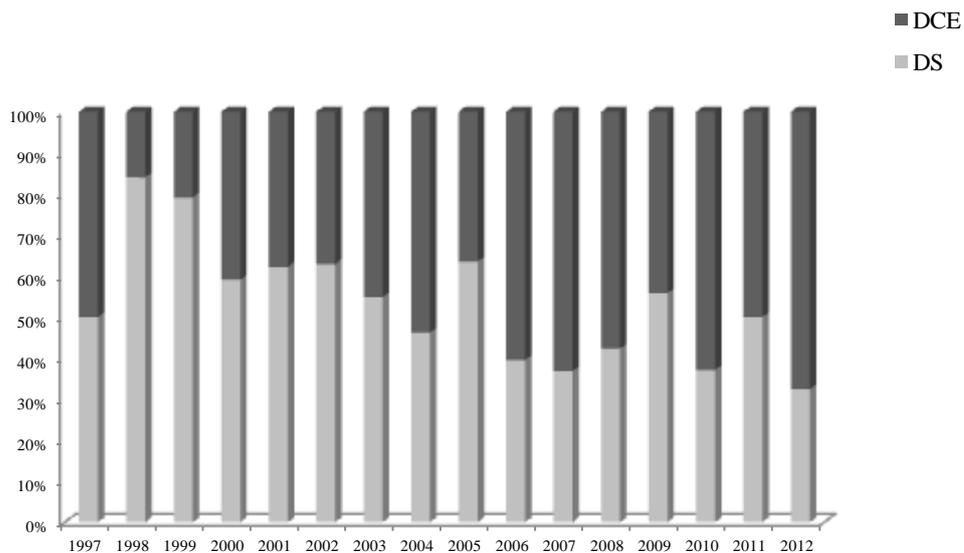


Figura 7.- Gráfica de dispersión entre la edad del receptor y la edad del donante, serie global (n = 671). Coeficiente de regresión R = 0,627, (p < 0,001).

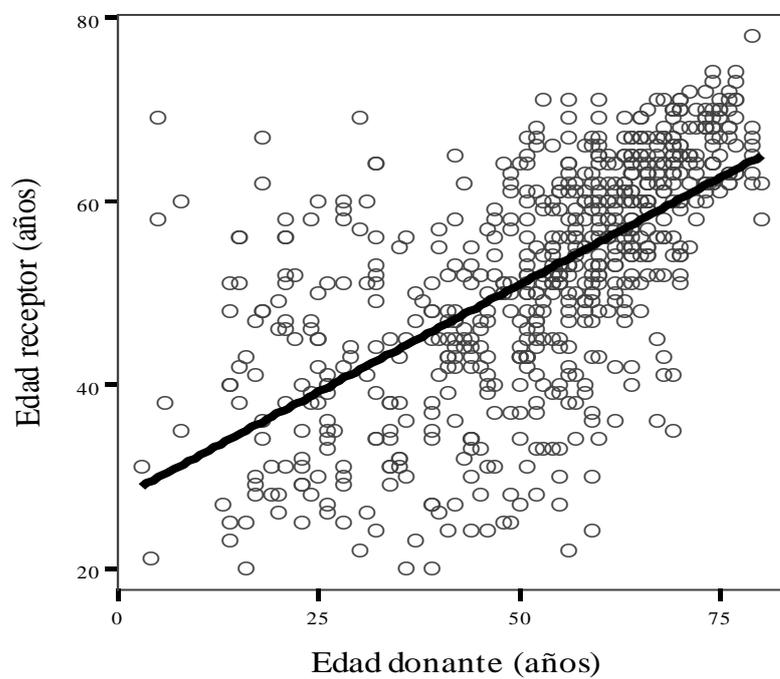


Figura 8.- Distribución del tratamiento inmunosupresor principal por intención de tratamiento en la serie global (n = 671) en tres períodos del seguimiento (en gris claro: ciclosporina neoral, en gris oscuro: tacrolimus, negro: inhibidores mTOR).

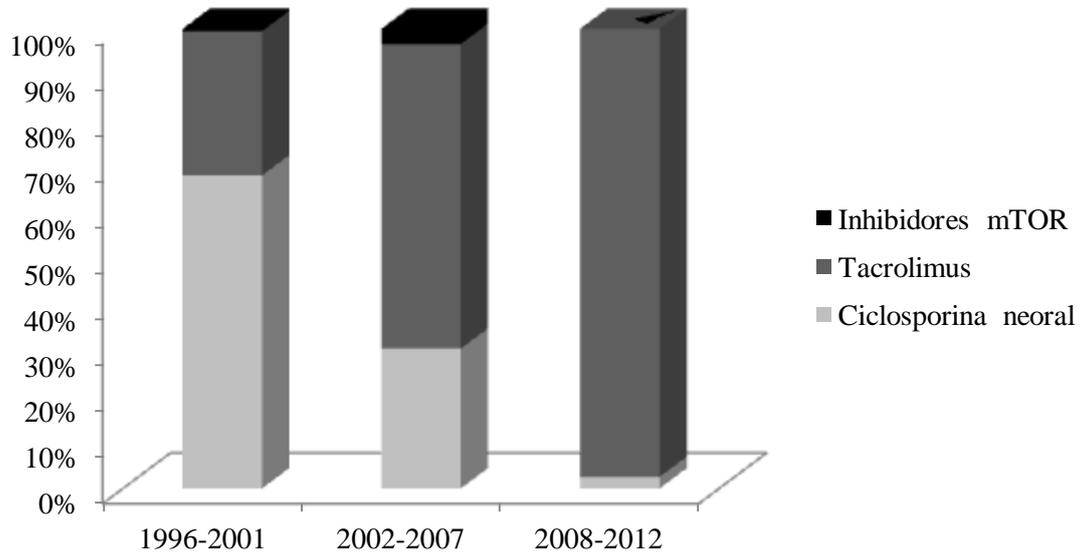


Figura 9.- Evolución de los valores promedio de la creatinina sérica (mg/dl) (IC 95% de la media) a lo largo del seguimiento en la serie global (n = 641).

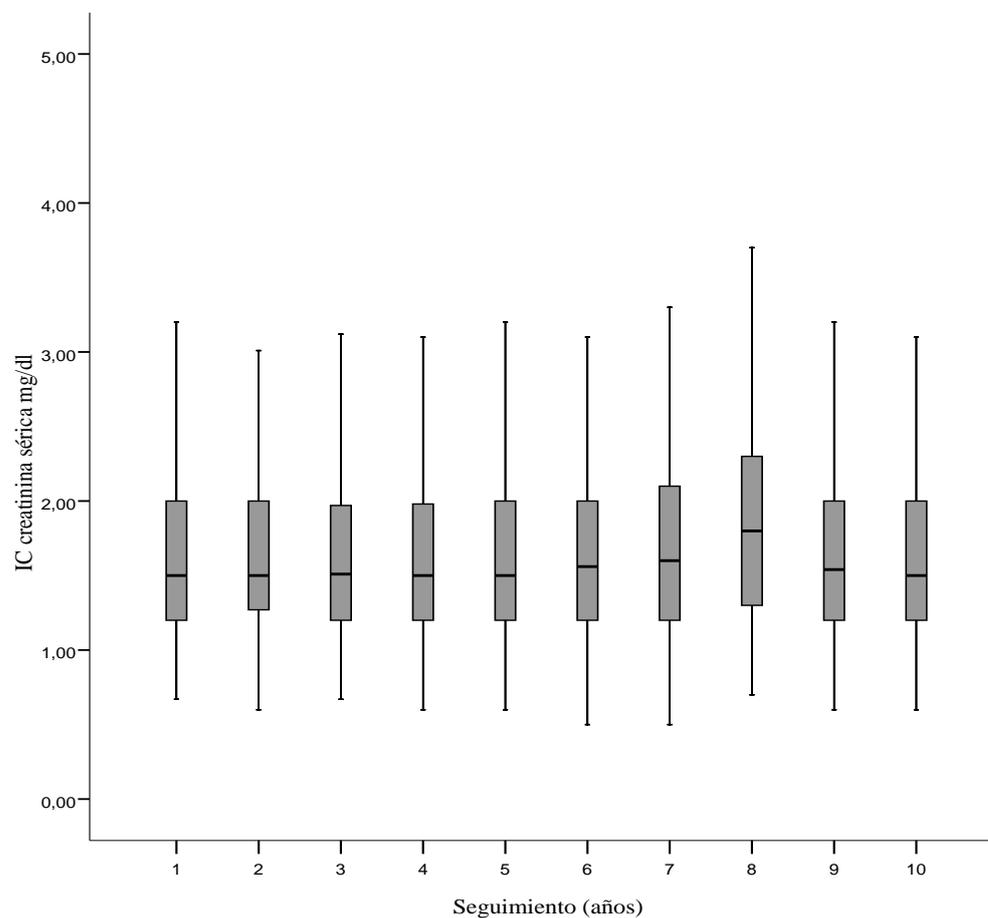


Figura 10.- Evolución de los valores promedio de la proteinuria (g/24 h) (IC 95% de la media) a lo largo del seguimiento en la serie global (n = 641).

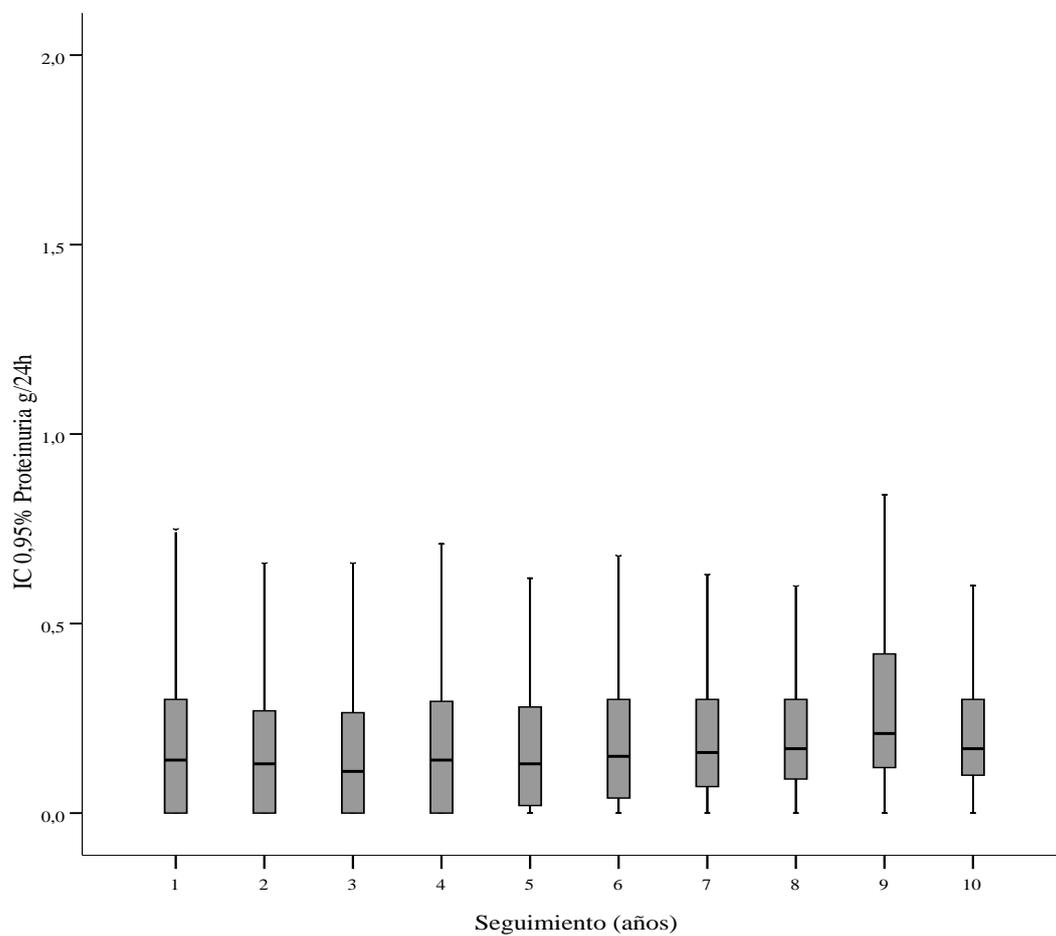
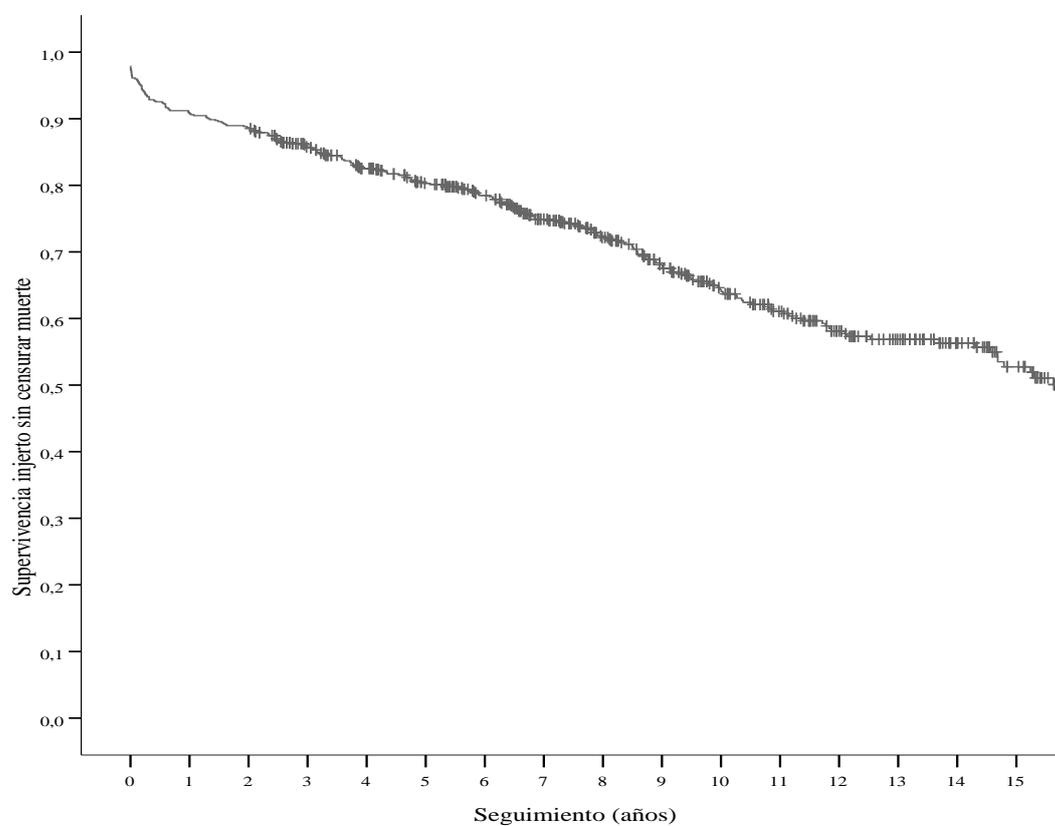
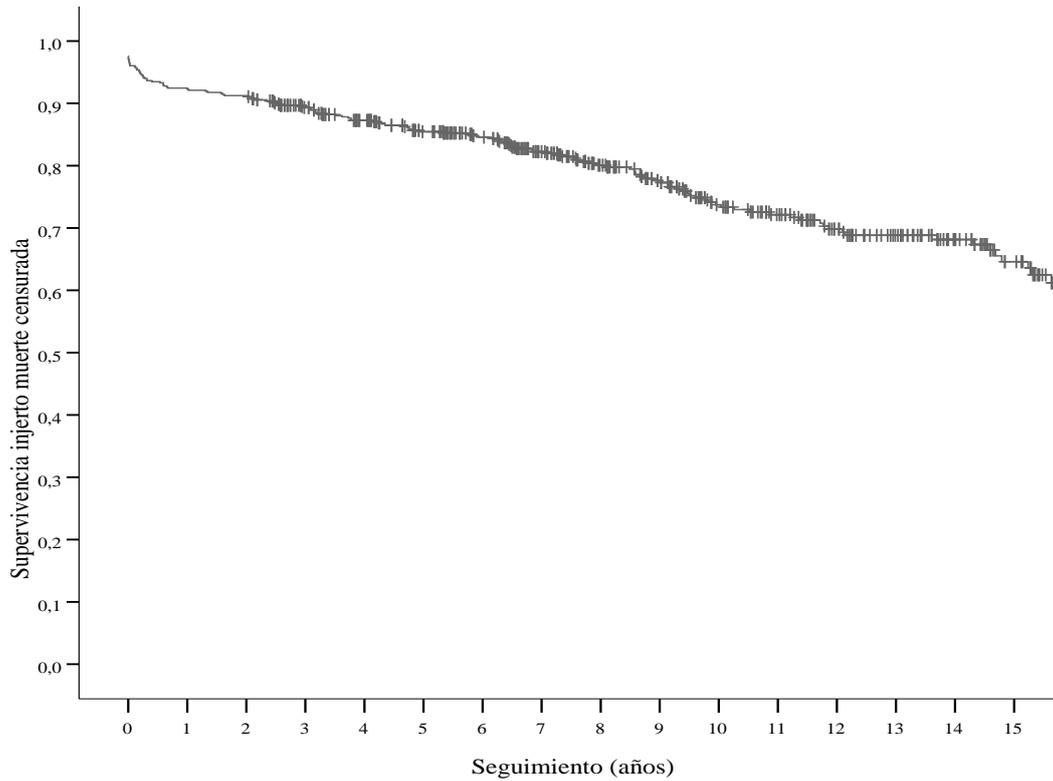


Figura 11.- Análisis de supervivencia del injerto en la serie global sin censurar la muerte con injerto funcionando (n = 671)



Año	<b>1</b>	2	3	4	<b>5</b>	6	7	8	9	<b>10</b>	11	12	13	14	<b>15</b>
%	<b>90,8</b>	88,5	85,5	82,5	<b>80,1</b>	78,3	74,7	71,7	67,3	<b>63,8</b>	60,6	57,6	56,3	55,8	<b>52,3</b>
N	<b>609</b>	594	540	496	<b>455</b>	413	353	296	252	<b>205</b>	175	142	107	88	<b>68</b>

Figura 12.- Análisis de supervivencia del injerto en la serie global censurando para muertos con injerto funcional (n = 582).



Año	<b>1</b>	2	3	4	<b>5</b>	6	7	8	9	<b>10</b>	11	12	13	14	<b>15</b>
%	<b>92,1</b>	90,7	88,9	87,1	<b>85,3</b>	84,4	82,0	79,8	77,3	<b>73,4</b>	72,2	69,3	68,8	68,2	<b>64,6</b>
N	<b>537</b>	529	482	448	<b>413</b>	376	326	272	237	<b>192</b>	171	139	117	89	<b>66</b>

Figura 13.- Distribución de las tres principales causas de fracaso del injerto en la serie global en los tres períodos del seguimiento hasta el final del mismo en diciembre del 2014 (n = 671) (en gris claro pérdida por disfunción crónica del injerto, en gris oscuro exitus con injerto funcionando, en negro pérdida inmediata del injerto por trombosis, fallo primario o necrosis cortical).

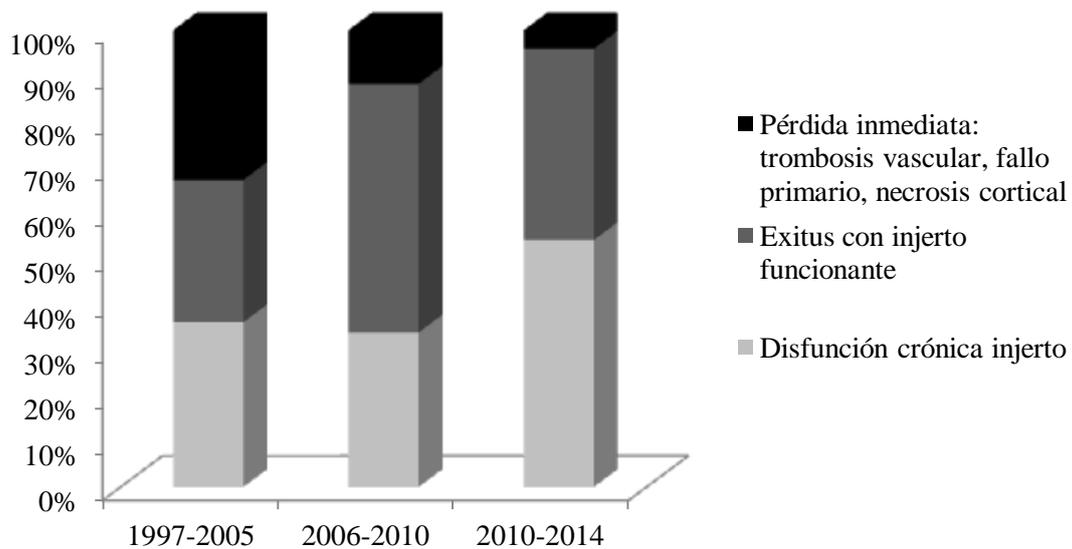
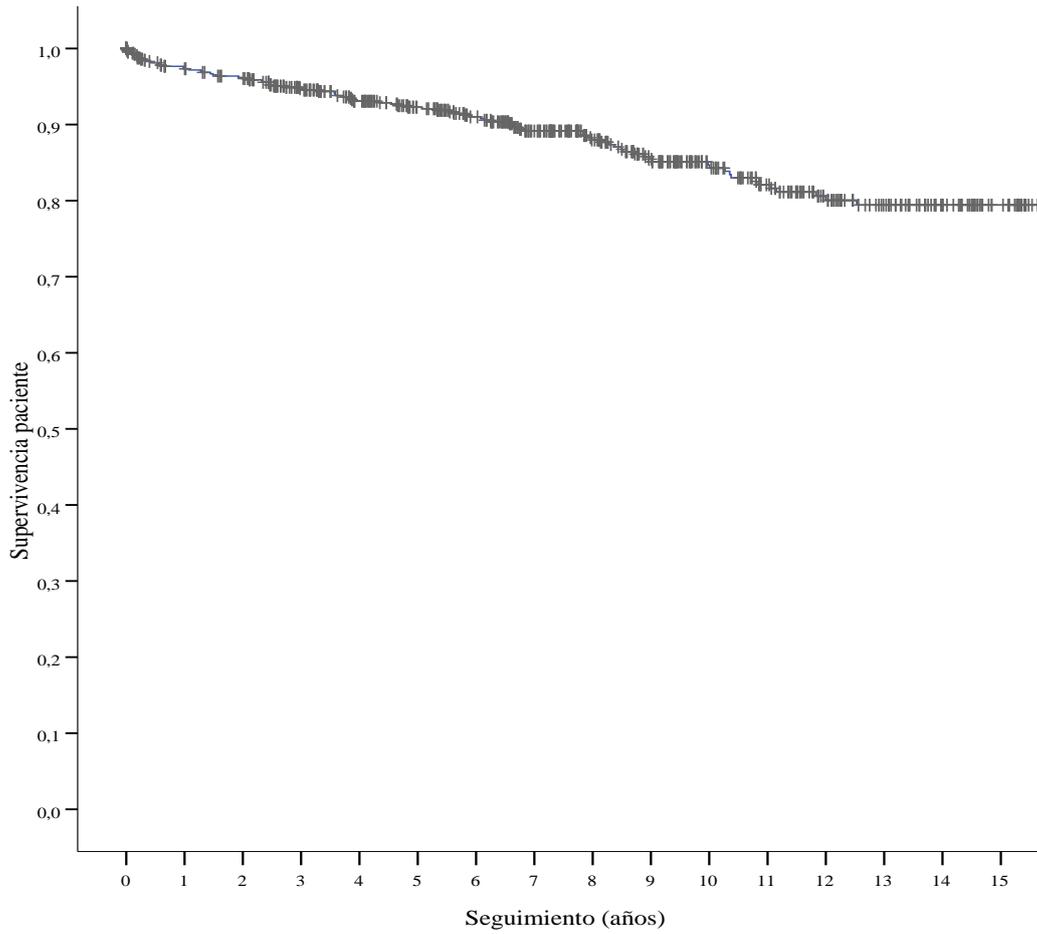
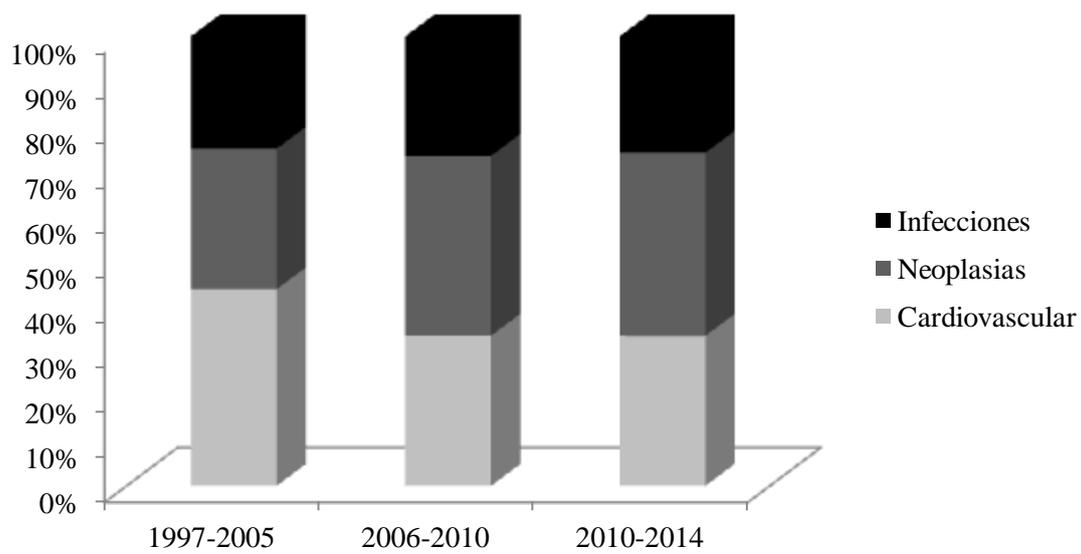


Figura 14.- Análisis de supervivencia del paciente en la serie global (n = 671).



Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
%	<b>97,3</b>	96,2	94,5	93,2	<b>92,2</b>	90,9	89,1	87,6	84,8	<b>84,0</b>	81,3	79,7	79,1	79,1	<b>79,1</b>
N	<b>609</b>	594	540	494	<b>454</b>	415	363	299	251	<b>205</b>	170	144	127	92	<b>68</b>

Figura 15.- Distribución de las tres principales causas de muerte en la serie global en los tres períodos del seguimiento hasta el final del mismo en el año 2014 (n = 671) (en color gris claro exitus por enfermedad cardiovascular, en color gris oscuro exitus por neoplasia y en color negro exitus de causa infecciosa).



## **5.2 Sección II: Análisis comparativo de las características generales de los trasplantes con riñones procedentes de DCE y los trasplantes con riñones de donantes estándar.**

En la serie analizada de 671 trasplante renales realizados desde el inicio del programa en Noviembre de 1996 hasta el 31 de Diciembre del 2012, 309 pacientes (46,1 %) recibieron un injerto renal procedente de un DCE y 363 pacientes (53,9 %) fueron receptores de un riñón con criterios estándar (DS).

El seguimiento medio fue de  $6,4 \pm 4,3$  años (r: 0 – 18,3 años), con una mediana de seguimiento de 6,4 años en el grupo de DCE y una media de  $8,9 \pm 4,9$  años, (r: 0 – 18,0 años) y una mediana de 8,8 años en el grupo de DS ( $p < 0,001$ ).

### *5.2.1 Análisis comparativo de las características de los receptores.*

Los resultados del análisis comparativo de las características de los receptores entre los dos grupos se muestran en las Tablas 11 y 12.

#### *5.2.1.1 Características demográficas.*

Los receptores de los riñones procedentes de DCE fueron de mayor edad que los que recibieron riñones de DS con una edad media de  $60,1 \pm 8,3$  vs  $44,9 \pm 11,5$  ( $p < 0,001$ ), respectivamente (Figura 16). No observamos diferencias en relación al sexo del receptor observándose un mayor porcentaje de varones que de mujeres en ambos grupos, 56 % de varones en grupo DCE vs 61,8 % de varones en grupo DS ( $p = 0,129$ ). El IMC fue mayor en el grupo de DCE,  $26,5 \pm 4,2$  vs  $24,7 \pm 4,5$  en el grupo de DS ( $p < 0,001$ ). El número de pacientes trasplantados con anticuerpos frente al VHC fue menor en el grupo de DCE (2,6 % grupo de DCE vs 6,1 % grupo de DS,  $p = 0,03$ ), sin diferencias en receptores con antígeno de superficie del VHB positivo (1% grupo de DCE vs 1,1 % grupo de DS,  $p = 0,872$ ). No observamos diferencias en el grupo sanguíneo entre los dos grupos siendo en ambos el más frecuente el grupo A (Tabla 11).

#### *5.2.1.2 Causas de insuficiencia renal y tipo de tratamiento sustitutivo renal.*

La causa más frecuente de enfermedad renal en el grupo de DCE fue la enfermedad renal no filiada (29,5 %) mientras que en el grupo de DS fue la glomerulonefritis (31,5 %). En relación al tipo de TSR de los pacientes antes del trasplante, un menor número de pacientes del grupo de DCE procedía de la DP (9,8 % en el grupo DCE vs el 16,2 % en el grupo de DS,  $p = 0,015$ ), sin diferencias entre los dos grupos en el tiempo de

permanencia en diálisis antes del trasplante ( $44,3 \pm 32,6$  meses en el grupo de DCE vs  $46,4 \pm 47,4$  meses en el grupo DS,  $p = 0,510$ ) (Tabla 11).

#### *5.2.1.3 Características inmunológicas.*

El grupo que recibió riñones de DCE mostraba un porcentaje menor de pacientes con sensibilización HLA pretrasplante, 4,5% en grupo de DCE vs 11,9 % en grupo de DS, ( $p < 0,001$ ), así como un menor número de retrasplantes, 3,6 % en el grupo DCE vs 10,2 % en el grupo de DS ( $p < 0,001$ ). En relación a la compatibilidad HLA, el número de incompatibilidades con el donante fue mayor en el grupo de DCE,  $3,6 \pm 1,1$  que en el de DS,  $3,3 \pm 1,0$  ( $p = 0,003$ ), asimismo el número de compatibilidades con el donante fue menor en el grupo de DCE ( $2,1 \pm 0,9$  en el grupo de DCE vs  $2,3 \pm 1,0$  el grupo de DS,  $p = 0,006$ ) (Tabla 11).

#### *5.2.1.4 Factores de riesgo cardiovascular y patología cardiovascular pretrasplante.*

Los pacientes receptores de riñones de DCE presentaban en el momento del trasplante mayor frecuencia de dislipemia (62,1 % en el grupo de DCE vs 45,3 %, en el grupo de DS,  $p < 0,001$ ), de diabetes mellitus (11 % en el grupo de DCE vs 5,1 % en el grupo de DS,  $p = 0,006$ ) y de sobrepeso (60,1 % en el grupo de DCE vs 43,5 % en el grupo de DS,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en otros factores de riesgo vascular como la HTA (89,7 % en el grupo de DCE vs 86,3 %, en el grupo de DS,  $p = 0,188$ ) o el tabaquismo (45,1 % en el grupo de DCE vs 44 % en el grupo de DS,  $p = 0,770$ ).

En relación a la morbilidad cardiovascular antes del trasplante observamos en el grupo de receptores de DCE mayor presencia de HVI (62,3 % en el grupo de DCE vs 45,8 % en el grupo de DS,  $p < 0,001$ ) así como un mayor número de pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica pretrasplante (13 % en el grupo de DCE vs 5,9 % en el grupo de DS,  $p = 0,002$ ), sin diferencias en la frecuencia de valvulopatía (31,9 % en el grupo de DCE vs 26,2 % en el grupo de DS,  $p = 0,175$ ) o de miocardiopatía dilatada (3,8 % en el grupo de DCE vs 3,2 % en el grupo de DS,  $p = 0,661$ ).

Por último, no encontramos diferencias entre ambos grupos en el número de pacientes que habían presentado antecedentes de ACV previo al trasplante (1,4 % en el grupo de DCE vs 1,7 % en el grupo de DS,  $p = 0,734$ ) o diagnóstico de vasculopatía periférica (5,2 % en el grupo de DCE vs 3,2 % en el grupo de DS,  $p = 0,194$ ) (Tabla 12, Figura 17).

### 5.2.2 *Análisis comparativo de las características de los donantes.*

La edad media del donante en el grupo de DCE fue de  $66,1 \pm 6,3$  años (r: 51 - 80 años), mientras que la edad media del donante en el grupo de DS fue de  $40,3 \pm 13,9$  (r: 3 - 59 años) ( $p < 0,001$ ), (Figura 18).

En el grupo DCE, el 29 % de los donantes tenían una edad igual o mayor a 70 años y en un 11 % la edad fue igual o mayor a 75 años.

El resultado del análisis comparativo de las características demográficas de los donantes en ambos grupos se muestra en la Tabla 13. No observamos diferencias en el sexo del donante entre los dos grupos con mayor porcentaje de varones en ambos (52 % en el grupo de DCE vs 56,4 % en el grupo de DS,  $p = 0,300$ ).

Los DCE mostraban en sus antecedentes además de la mayor edad, mayor frecuencia de HTA (58,7 % de donantes del grupo DCE vs 12,9 % de donantes del grupo DS,  $p < 0,001$ ) y de diabetes mellitus (12,5 % de donantes del grupo DCE vs 6,1 % de donantes del grupo DCE,  $p = 0,005$ ). Sin embargo, la creatinina sérica medida en el momento de ingreso fue menor en el grupo de DCE,  $0,87 \pm 0,31$  vs  $0,94 \pm 0,45$  mg/dl en el grupo de DS ( $p = 0,010$ ).

En relación con la causa de muerte del donante, si bien la causa más frecuente en los dos grupos fue el ACV, en el grupo de DCE supuso el 81,4 % de los donantes a diferencia del 51,2 % en el grupo de DS. Asimismo, apenas un 12,7 % de los donantes en el grupo de DCE fallecieron por TCE, frente al 38,5 % en el grupo de DS ( $p < 0,001$ ) (Figura 19).

### 5.2.3 *Análisis comparativo del tratamiento inmunosupresor.*

#### 5.2.3.1 *Tratamiento de inducción.*

En el análisis del uso de tratamiento de inducción, se observa que en los receptores de riñones procedentes de DCE utilizamos con mayor frecuencia tratamiento de inducción durante el postrasplante inmediato: 79,1 % vs 54,4 % en el grupo de DS, ( $p < 0,001$ ). En el grupo de DCE entre los pacientes que llevaron tratamiento de inducción, el 43,4 % recibieron tratamiento con anti-CD25 y el 56,6 % tratamiento con globulinas, mientras que el grupo de DS, el 34,4 % llevaron tratamiento con anti-CD25 y el 65,6 % tratamiento con globulinas ( $p = 0,050$ ) (Tabla 14).

De los pacientes que recibieron globulinas antilinfocitarias, en el grupo de DCE en el 92 % fue como tratamiento de inducción por elevado de riesgo de RFI y en el 8 % fue como inducción en paciente hipersensibilizado, mientras que en el grupo de DS, en el 75 % de los pacientes fue como tratamiento de inducción por riesgo de RFI y en un 25 % llevaron inducción por ser pacientes hipersensibilizados ( $p < 0,001$ ) (Figura 20).

Dado que el porcentaje de pacientes hipersensibilizados era superior en el grupo de DS se decidió repetir el análisis acerca del tratamiento de inducción excluyendo a los pacientes hipersensibilizados. Así, en el grupo de DCE, de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción, el 45,5 % llevaban un anticuerpo anti-CD25 y el 54,5 % tratamiento con globulinas y en el grupo de DS el 41,4 % recibieron tratamiento con un anticuerpo anti-CD25 y el 58,6 % tratamiento con globulinas ( $p = 0,420$ ). No se encontraron diferencias en relación al tipo de globulinas utilizadas en los pacientes no sensibilizados, siendo la timoglobulina la más usada en ambos grupos (92,1 % en el grupo de DCE, 89,6% en el grupo DS). El ATGAM sólo se utilizó con este fin en el 7,9 % de pacientes del grupo de DCE y en el 10,4 % del grupo DS al inicio del programa de trasplante ( $p = 0,520$ ).

En los pacientes no sensibilizados en los que se utilizó timoglobulina como tratamiento de inducción, por elevado riesgo de RFI, no se encontraron diferencias en el número de dosis utilizadas en los dos grupos:  $2,25 \pm 0,66$  en el grupo de DCE vs  $2,27 \pm 0,98$  en el grupo de DS ( $p = 0,849$ ). Tampoco fue diferente la dosis total de timoglobulina  $211,49 \text{ mg} \pm 84,45 \text{ mg}$  en el grupo de DCE vs  $210,86 \text{ mg} \pm 100,9 \text{ mg}$  en el grupo de DS ( $p = 0,965$ ).

#### *5.2.3.2 Pauta inmunosupresora de inicio por intención de tratamiento y pauta inmunosupresora de mantenimiento.*

El análisis comparativo de la pauta inmunosupresora utilizada de inicio " intención de tratamiento " en los dos grupos (grupo de DCE vs grupo de DS) mostró que recibieron tratamiento con ciclosporina neoral más micofenolato con prednisona el 24,6 % en el grupo DCE vs el 33,1 % en el grupo de DS, tacrolimus más micofenolato con prednisona el 67,6% en grupo de DCE vs 59,9 % en el grupo de DS, un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina neoral) más un inhibidor mTOR (everolimus o rapamicina) con prednisona el 3,6 % en el grupo de DCE vs el 3,3 % en el grupo de DS,

un inhibidor mTOR (everolimus o rapamicina) más micofenolato con prednisona en el 2,3 % de pacientes en el grupo de DCE vs el 0,6 % en el grupo de DS y por último recibieron tratamiento inmunosupresor con otros protocolos (FTY720, AEB) un 1,9 % en grupo de DCE vs 3% en el grupo de DS ( $p = 0,030$ ) (Tabla 15).

En relación al fármaco inmunosupresor principal de inicio no encontramos diferencias entre los dos grupos, en el grupo de DCE se utilizó ciclosporina neoral en el 29,1 %, tacrolimus en el 68,9 % y un inhibidor mTOR en el 1,9 %. El grupo de DS, recibió ciclosporina neoral en 35,9 %, tacrolimus en 63 % y un inhibidor mTOR en 1,1 % ( $p = 0,134$ ) (Tabla 16).

Al final del seguimiento, en el grupo de DCE el 19,8% recibían ciclosporina neoral, el 72,5 % tacrolimus y un 8,4 % un inhibidor mTOR. En el grupo de DS, el 21,8 % estaba en tratamiento con ciclosporina neoral, el 71 % con tacrolimus y el 7,2 % con un inhibidor mTOR ( $p = 0,610$ ) (Tabla 17).

Tabla 11.- Análisis comparativo características generales de la serie entre los receptores de riñones de DS y los receptores de riñones de DCE.

	Trasplantes con DS n = 362 (53,9 %) x ± ds, n (%)	Trasplantes con DCE n = 309 (46,1 %) x ± ds, n (%)	p
Edad receptor (años)	44,9 ± 11,5	60,1 ± 8,3	< 0,001
Sexo (Mujer/varón)	138/223 (38,2/61,8)	136/173 (44/56)	0,129
IMC	24,7 ± 4,5	26,5±4,2	< 0,001
Ac VHC positivos	22 (6,1)	8 (2,6)	0,030
Ag HBs positiva	4 (1,1)	3 (1)	0,872
Etiología insuficiencia renal			< 0,001
Glomerulonefritis	113 (31,5)	53 (17,2)	
Poliquistosis	53 (14,8)	47 (15,3)	
Intersticial	45 (12,5)	46 (14,9)	
Vascular	43 (12)	51 (16,6)	
Sistémica	22 (6,1)	5 (1,6)	
Diabetes Mellitus	9 (2,5)	15(4,9)	
No filiadas/miscelánea	74 (20,6)	91 (29,5)	
Tipo de TSR (HD/DP)	301 (83,8)/58 (16,2)	277 (90,2)/30 (9,8)	0,015
Tiempo diálisis (meses)	46,4 ± 47,4	44,3 ± 32,6	0,510
Grupo sanguíneo			0,365
A	168 (48,0)	129 (44,2)	
0	138 (39,4)	127 (43,5)	
B	25 (7,1)	26 (8,9)	
AB	19 (5,4)	10 (3,4)	
Retrasplantes	37 (10,2)	11 (3,6)	0,001
Sensibilización HLA	43 (11,9)	14 (4,5)	0,001
Nº compatibilidades/	2,3 ± 1,0	2,1 ± 0,9	0,006
Nº incompatibilidades	3,3 ± 1,1	3,6 ± 1,1	0,003

Tabla 12.- Análisis comparativo univariante de los factores de riesgo y morbilidad cardiovascular pretrasplante, entre los receptores de riñones de DS y los receptores de riñones de DCE.

	Trasplantes con DS n = 362 (53,9 %) n (%)	Trasplantes con DCE n = 309 (46,1 %) n (%)	p
HTA	303 (86,3)	262 (89,7)	0,188
Dislipemia	158 (45,3)	180 (62,1)	< 0,001
Sobrepeso (IMC >25)	151 (43,5)	163 (60,1)	< 0,001
Diabetes mellitus	18 (5,1)	32 (11)	0,006
Tabaquismo	150 (44)	130 (45,1)	0,770
Hipertrofia ventricular izquierda	154 (45,8)	175 (62,3)	< 0,001
Cardiopatía isquémica pre trasplante	21 (5,9)	38 (13)	0,002
Valvulopatía	90 (26,2)	88 (31,9)	0,175
Miocardopatía Dilatada	11 (3,2)	11 (3,8)	0,661
ACV pre trasplante	6 (1,7)	4 (1,4)	0,734
Vasculopatía periférica pre trasplante	11(3,2)	15 (5,2)	0,194

Tabla 13.- Análisis comparativo univariante de las características demográficas de los donantes en la serie, entre los pacientes trasplantados con riñones de DS y los que recibieron riñones de DCE.

	Trasplantes con DS n = 362 (53,9 %) x ± ds, n (%)	Trasplantes con DCE n = 309 (46,1 %) x ± ds, n (%)	p
Edad	40,3 ± 13,9	66,1 ± 6,3	< 0,001
Sexo (mujer/varón)	158 (43,6)/204 (56,4)	147 (47,6)/162 (52,4)	0,300
HTA	46 (12,9)	175 (58,7)	< 0,001
Diabetes Mellitus	21 (6,1)	35 (12,5)	0,005
Creatinina (mg/dl)	0,94 ± 0,45	0,87 ± 0,31	0,010
Causa de muerte			< 0,001
• ACV	185 (51,2)	250 (81,4)	
• TCE	139 (38,5)	39 (12,7)	
• Otras	37 (10,3)	18 (5,9)	

Tabla 14.- Análisis comparativo univariante de los tratamientos de inducción en la serie entre el grupo de los receptores de DS y el grupo de los receptores de DCE.

Inducción	Trasplantes con DS n = 362 (53,9 %) n (%)	Trasplantes con DCE n = 309 (46,1 %) n (%)	p
Sí	196 (54,4)	242 (79,1)	<0,001
• Anti CD25	67 (34,4)	105 (43,4)	0,050
• Globulinas	128 (65,6)	137 (56,6)	

Tabla 15.- Análisis comparativo univariante de pauta inmunosupresora inicial *por intención de tratamiento* en la serie entre el grupo de los receptores de DS y el grupo de los receptores de DCE (CsA: ciclosporina neoral, Tac: tacrolimus, ICN: inhibidor de la calcineurina, ImTOR: inhibidor).

	Trasplantes con DS n = 362 (53,9 %) n (%)	Trasplantes con DCE n = 309 (46,1 %) n (%)	p
CsA +Micofenolato+Prednisona	120 (33,1)	76 (24,6)	0,030
Tac +Micofenolato+Prednisona	217 (59,9)	209 (67,6)	
ICN+ImTOR+Prednisona	12 (3,3)	11(3,6)	
ImTOR+Micofenolato+Prednisona	2 (0,6)	7 (2,3)	
Otros:	11 (3)	6 (1,9)	
Csa +FTY720+Prednisona	10	6	
AEB+Micofenolato+Prednisona	1	0	

Tabla 16.- Análisis comparativo univariante del fármaco inmunosupresor principal inicial por intención de tratamiento en la serie entre el grupo de receptores de DS y el grupo de receptores de DS.

	Trasplantes con DS n = 362 (53,9 %) n (%)	Trasplantes con DCE n = 309 (46,1 %) n (%)	p
Ciclosporina neoral	130 (35,9)	90 (29,1)	0,134
Tacrolimus	228 (63)	213 (68,9)	
Inhibidor mTOR	4 (1,1)	6 (1,9)	

Tabla 17.- Análisis comparativo univariante del fármaco inmunosupresor principal de mantenimiento en la serie entre el grupo de receptores de DS y el grupo de receptores de DCE.

	Trasplantes con DS n = 362 (53,9 %) n (%)	Trasplantes con DCE n = 309 (46,1 %) n (%)	p
Ciclosporina neoral	79 (21,8)	59 (19,8)	0,610
Tacrolimus	257 (71)	224 (72,5)	
Inhibidor mTOR	26 (7,2)	26 (8,4)	

Figura 16.- Análisis comparativo univariante de la edad media del receptor en la serie según hubiese recibido un injerto renal de DS (en gris claro, n = 362) o de DCE (en gris oscuro, n = 309), ( $p < 0,001$ ).

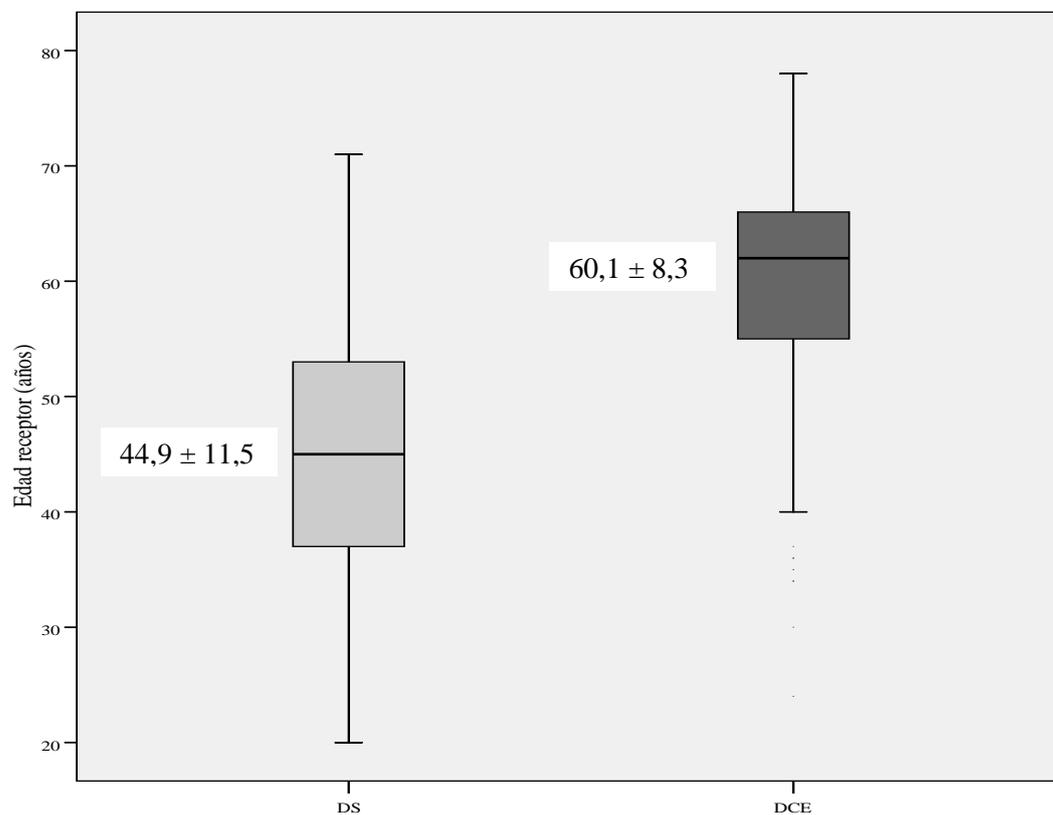


Figura 17.-Análisis comparativo univariante de factores de riesgo cardiovascular en la serie, entre los receptores de un riñón de DCE (en gris oscuro, n = 309) y los pacientes receptores de un riñón de DS ( en gris claro, n = 362) (\*\* p < 0,05).

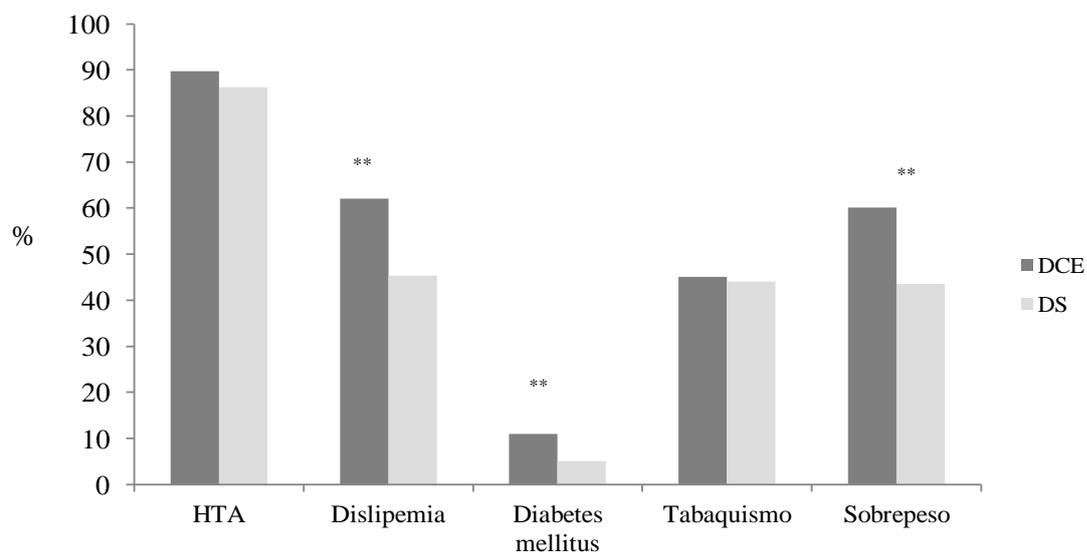


Figura 18.-Análisis comparativo univariante de la edad media del donante según hubiese recibido un injerto renal de DS (en gris claro, n = 362) o de DCE (en gris oscuro, n = 309), ( $p < 0,001$ ).

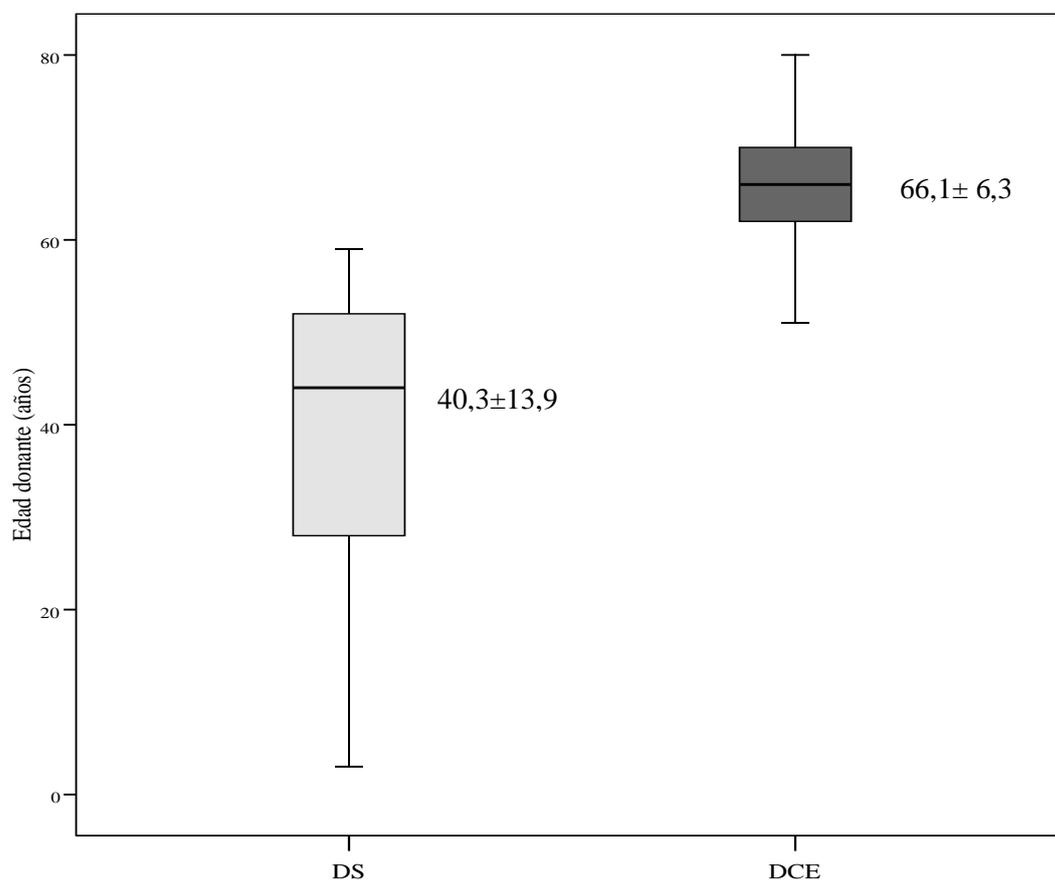


Figura 19.- Análisis comparativo univariante de la causa de muerte del donante por ACV, de los antecedentes de HTA y de diabetes mellitus del donante en la serie (en gris oscuro el grupo de DCE (n = 309) y en gris claro el grupo de DS (n= 362)).

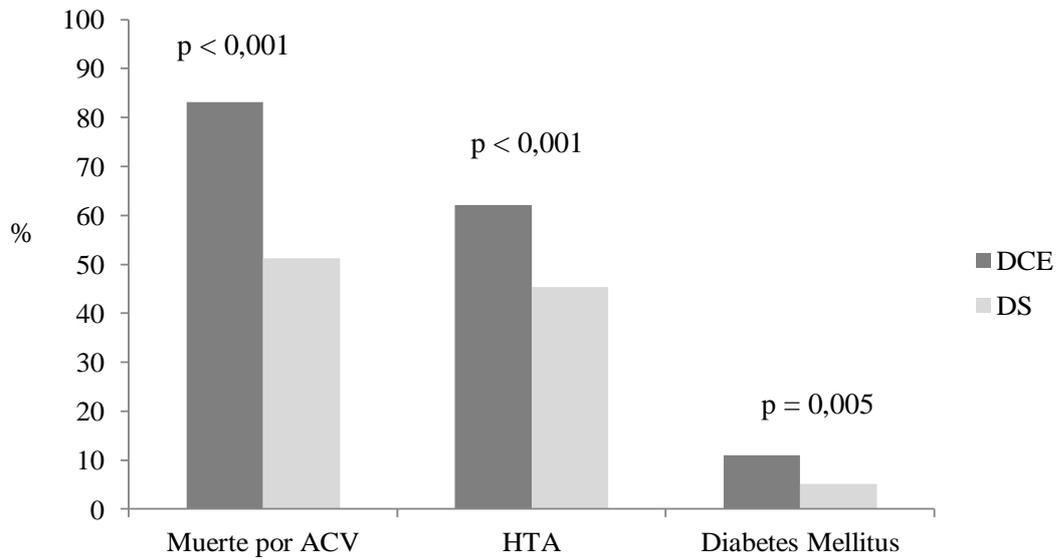
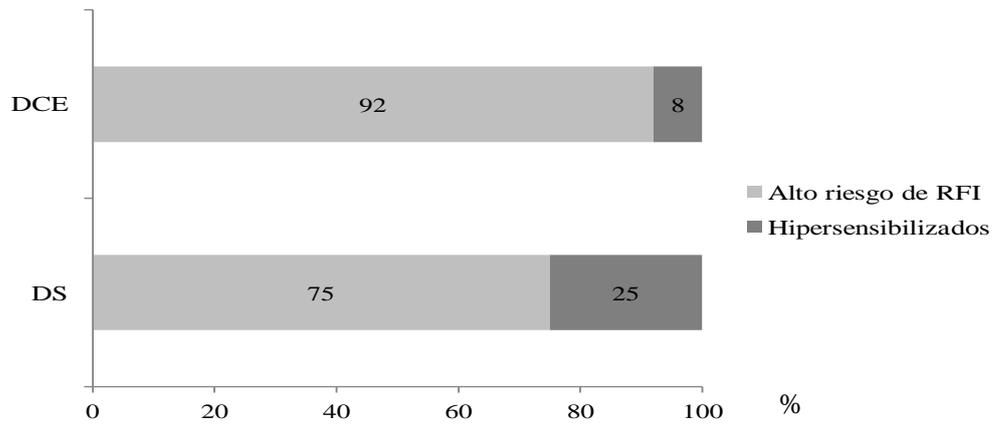


Figura 20.- Análisis comparativo univariante sobre la indicación del tratamiento de inducción con globulinas antilinfocitarias, entre el grupo de DCE (n = 309) y el grupo de DS (n = 362) (en color gris claro porcentaje de pacientes de alto riesgo inmunológico, en gris oscuro porcentaje de pacientes con alto riesgo de RFI) (p < 0,001).



### **5.3 Sección III: Análisis comparativo de la evolución de los trasplantes con riñones procedentes de DCE y los trasplantes con riñones de donantes estándar: retraso en la función del injerto, rechazo agudo y función renal.**

En la realización del análisis comparativo de la incidencia de RFI, de la incidencia de rechazo agudo y de la evolución de la función renal, se han excluido a los pacientes que perdieron el injerto por trombosis vascular, ausencia de función primaria del injerto o necrosis cortical. Tras excluir a estos pacientes, la serie a estudio incluye a 641 pacientes.

#### *5.3.1 Análisis comparativo univariante de la incidencia de RFI entre receptores de DCE y receptores de DS.*

El RFI fue más frecuente en el grupo de DCE presentándolo un 41,9 % de los pacientes, respecto al 28,5 % en el grupo de DS ( $p < 0,001$ ). La duración del RFI fue mayor también en este grupo, con una media de  $17,6 \pm 13,8$  días vs  $13,8 \pm 9,3$  días en el grupo de DS, ( $p = 0,018$ ). El tiempo de isquemia fría fue asimismo más prolongado en el grupo de DCE,  $19,8 \pm 4,3$  vs  $18,5 \pm 4,6$  horas en el grupo de DS, ( $p = 0,001$ ), (Tabla 19, Figura 21).

#### *5.3.2 Análisis comparativo univariante de la incidencia de rechazo agudo entre receptores de DCE y receptores de DS.*

En el análisis comparativo de la incidencia de rechazo agudo en los trasplantes con DCE vs trasplante con riñón de DS no observamos diferencias entre los dos grupos 17,9 % en DCE vs 20,8 % en donante estándar ( $p = 0,362$ ) (Figura 22).

En el grupo de DCE, la incidencia de rechazo agudo en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con dosis reducidas de globulinas fue del 9,1 % ( $n = 11$ ) frente al 25 % ( $n = 26$ ) en los que recibieron un anticuerpo anti-CD25 ( $p < 0,001$ ), sin diferencias, entre los dos tipos de tratamiento de inducción en el grupo de DS, 14,3 % ( $n = 13$ ) en los tratados con dosis reducidas de globulinas y 17,4 % ( $n = 12$ ) en los que recibieron un anticuerpo anti- CD25, ( $p = 0,592$ ).

No observamos diferencias en la temporalidad del rechazo agudo: en el grupo de DCE el 76,9 % de los rechazos fueron precoces y el 23,1% tardíos, mientras que el grupo de DS el 78,1 % fueron precoces y el 21,9 % fueron tardíos ( $p = 0,878$ ) (Figura 23).

En el grupo de DCE de los 52 pacientes diagnosticados de rechazo agudo no disponemos de biopsia renal en 3 pacientes y en el grupo de DS de los 73 pacientes con rechazo agudo en 9 no hay diagnóstico histológico.

En total se biopsiaron 113 pacientes: 49 en el grupo de DCE y 64 en el grupo de DS. Tras aplicar los criterios diagnósticos de la clasificación de Banff (155, 156), encontramos en el grupo de DCE, 5 pacientes con rechazo agudo border line, 9 pacientes con grado Ia, 9 pacientes con grado Ib, 9 pacientes con grado IIa, 7 pacientes con grado IIb, 4 pacientes con grado III y 6 pacientes con rechazo humoral. En el grupo de donante estándar 8 pacientes con rechazo agudo border line, 8 pacientes con grado Ia, 9 pacientes con grado Ib, 16 pacientes con grado IIa, 13 pacientes con grado IIb, 3 pacientes con grado III y en 8 pacientes con rechazo humoral. No encontramos diferencias en el análisis comparativo ( $p = 0,784$ ) (Tabla 20).

### *5.3.3 Análisis comparativo univariante de la evolución de la función renal entre receptores de DCE y receptores DS.*

Se realiza un análisis comparativo de la función renal entre los dos grupos, trasplante con riñones de DCE y trasplante con DS. Se valora la evolución en los dos grupos de la creatinina sérica (mg/dl), del FG medido por la ecuación de MDRD (ml/min) y de la proteinuria en orina de 24 horas (g/24h).

Las cifras de creatinina sérica fueron superiores en el grupo de DCE durante todo el seguimiento (Figura 24). El FG medido por MDRD (ml/min) fue inferior durante todo el seguimiento en el grupo de DCE (Figura 25).

Sin embargo no se observaron diferencias significativas en la evolución de la proteinuria durante el seguimiento (Figura 26).

Tabla 19.- Análisis comparativo univariante de la incidencia de RFI en la serie, entre trasplantes con riñones de DS y trasplantes con riñones de DCE.

	Trasplantes con DS n = 351 (54,8 %) x ± ds, n (%)	Trasplantes con DCE n = 290 (45,2 %) x ± ds, n (%)	p
RFI	100 (28,5)	121 (41,9)	< 0,001
Tiempo de RFI (días)	13,8 ± 9,3	17,6 ± 13,8	0,018
Tiempo de IF (horas)	18,6 ± 4,6	19,8 ± 4,3	0,002

Tabla 20.- Análisis comparativo univariante de la incidencia y características del rechazo agudo biopsiado entre el grupo de DS versus grupo de DCE (p = 0,784).

	Trasplantes con DS Rechazo agudo n = 64 (18,2 %) n (%)	Trasplantes con DCE Rechazo agudo n = 49 (16,9 %) n (%)
Border line	8 (12,5)	5 (10,2)
Ia	7 (10,9)	9 (18,4)
Ib	9 (14,1)	9 (18,4)
IIa	16 (25)	9 (18,4)
IIb	13 (20,3)	7 (14,3)
III	3 (4,7)	4 (8,2)
Humoral	8 (12,5)	6 (12,2)
Total Biopsia	64	49

Figura 21.- Análisis comparativo univariante de la incidencia de retraso en la función inicial del injerto en la serie, entre trasplantes con riñones de DCE (n = 290) y trasplantes con riñones de DS (n = 351) (en gris oscuro DCE, en gris claro DS) (p < 0,001).

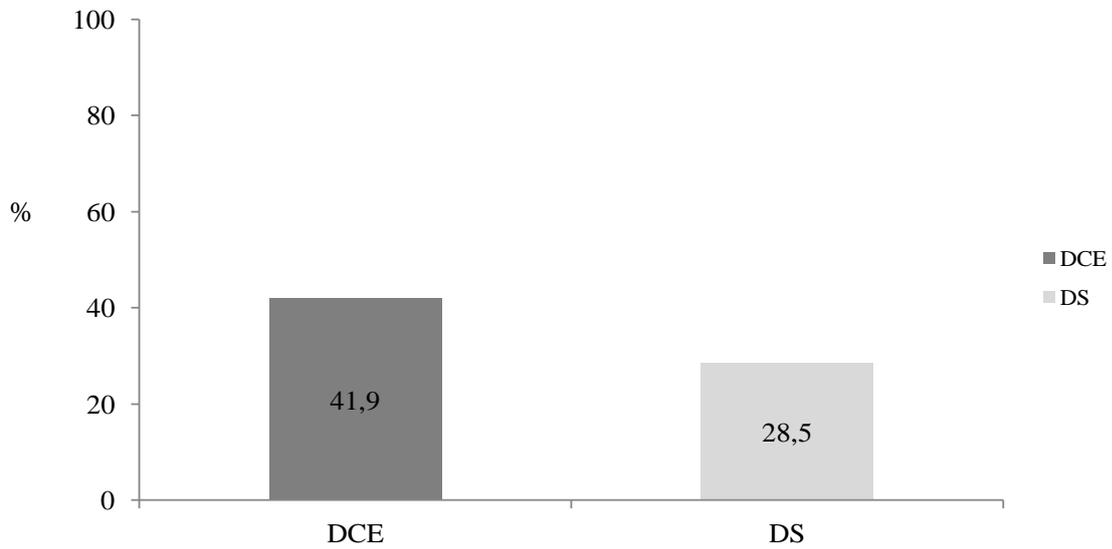


Figura 22.- Análisis comparativo univariante de la incidencia de rechazo agudo del injerto en la serie entre trasplantes con riñones de DCE (n = 290) versus trasplantes con riñones de DS (n = 351) (en gris oscuro DCE, en gris claro DS) (p = 0,362).

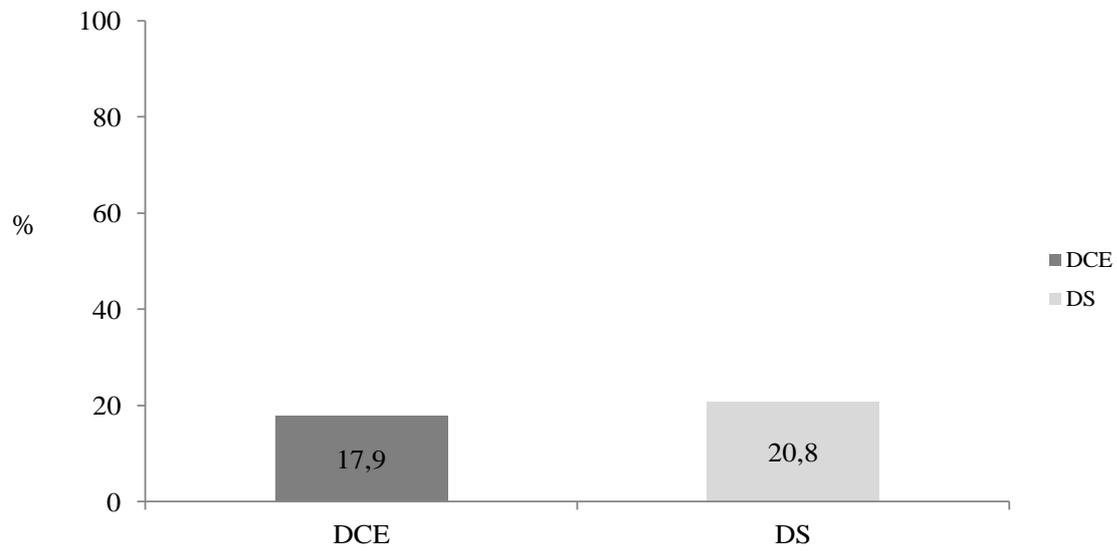


Figura 23- Análisis comparativo univariante sobre el momento de presentación del rechazo agudo, precoz o tardío, en trasplantes con riñones de DCE (n = 52) versus trasplantes con riñones de DS (n = 73) (en gris claro rechazo agudo precoz y en gris oscuro rechazo agudo tardío), (p = 0,878).

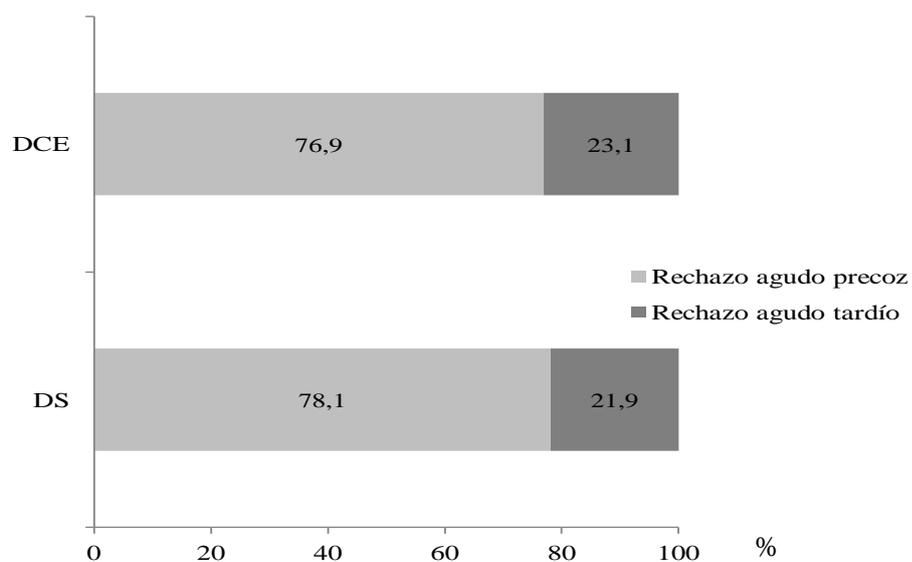


Figura 24- Análisis comparativo univariante de la evolución de la función renal medida por creatinina sérica (mg/dl) de los trasplantes con riñones de DCE (n =290) versus el grupo de trasplantados con riñones de DS (n = 351) (gris oscuro el grupo de DCE y gris claro el grupo de DS) ( $p < 0,05$ ).

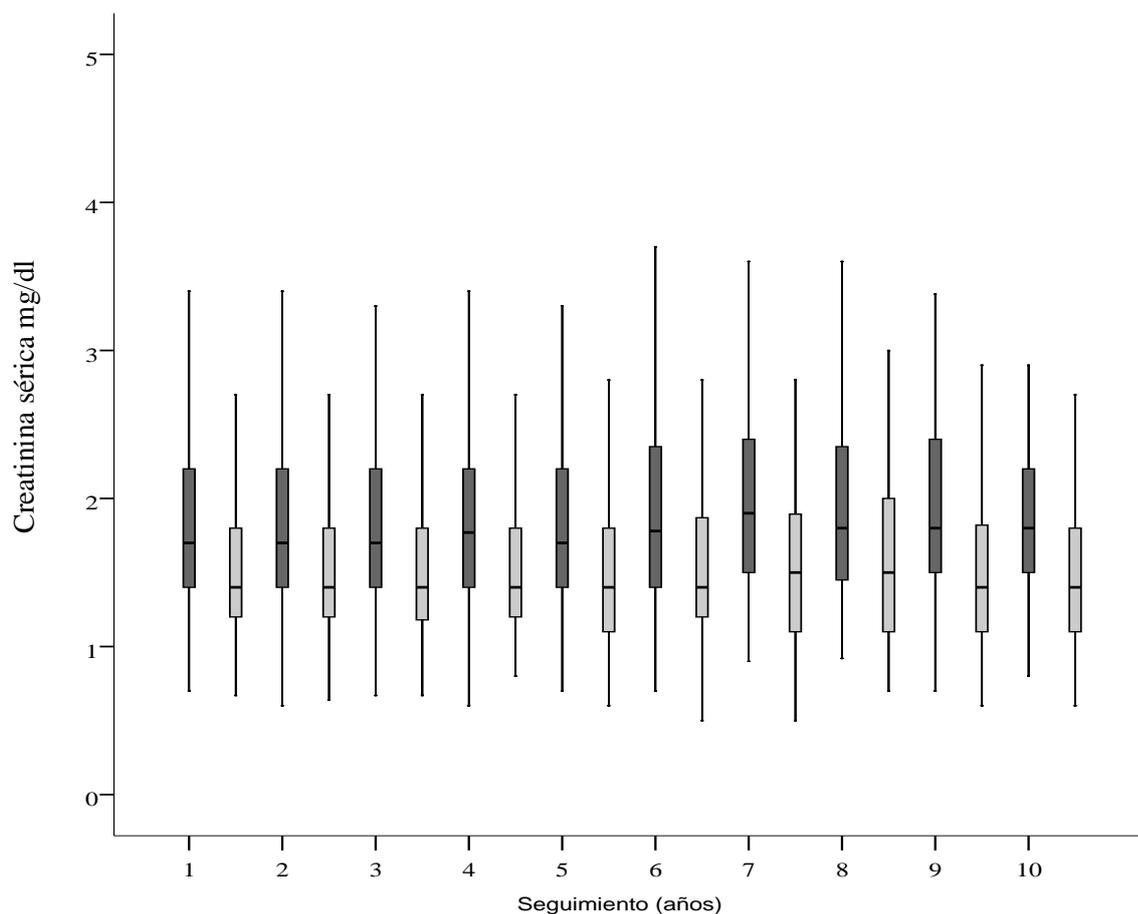


Figura 25.- Análisis comparativo univariante de la evolución de la función renal medida por el FG estimado con la fórmula MDRD (ml/min) de los trasplantes con riñones de DCE (n =290) versus el grupo de trasplantados con riñones de DS (n = 351) (gris oscuro el grupo de DCE y gris claro el grupo de DS) ( $p < 0,001$ ).

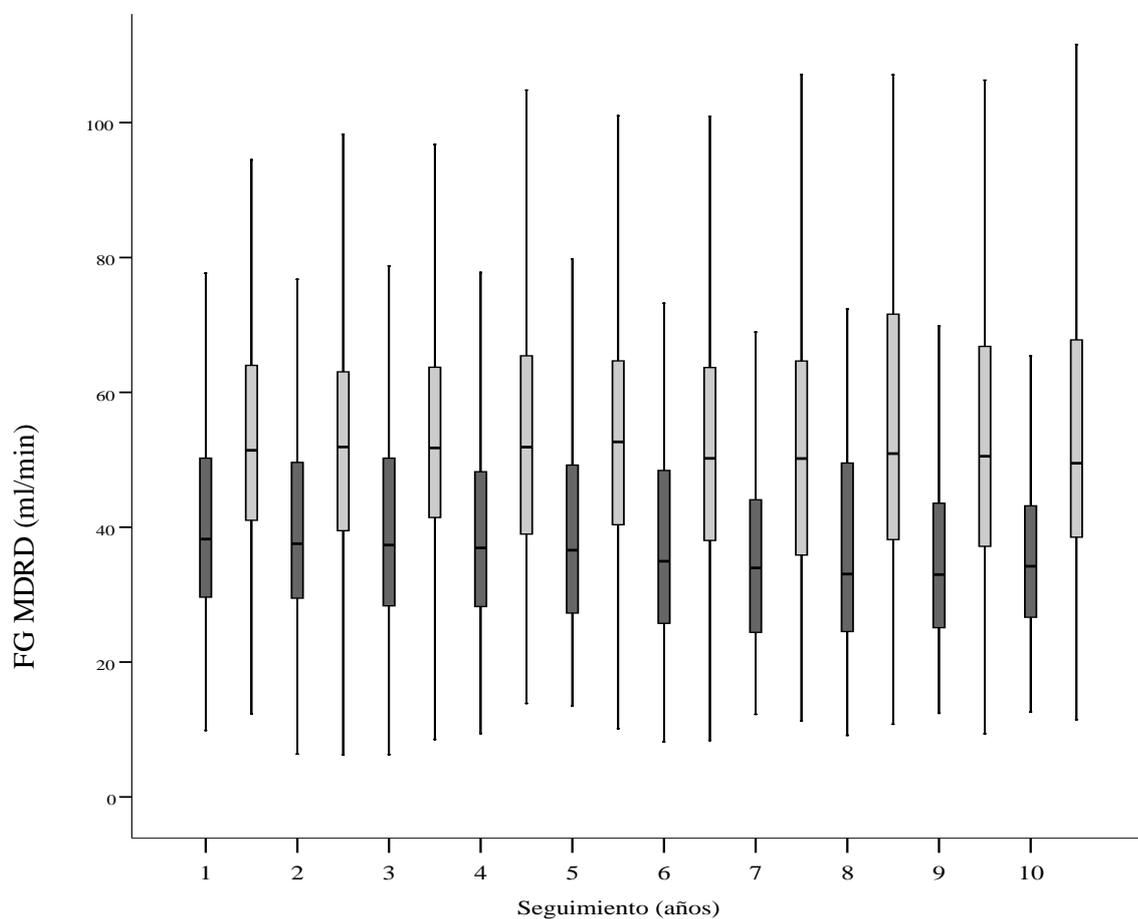
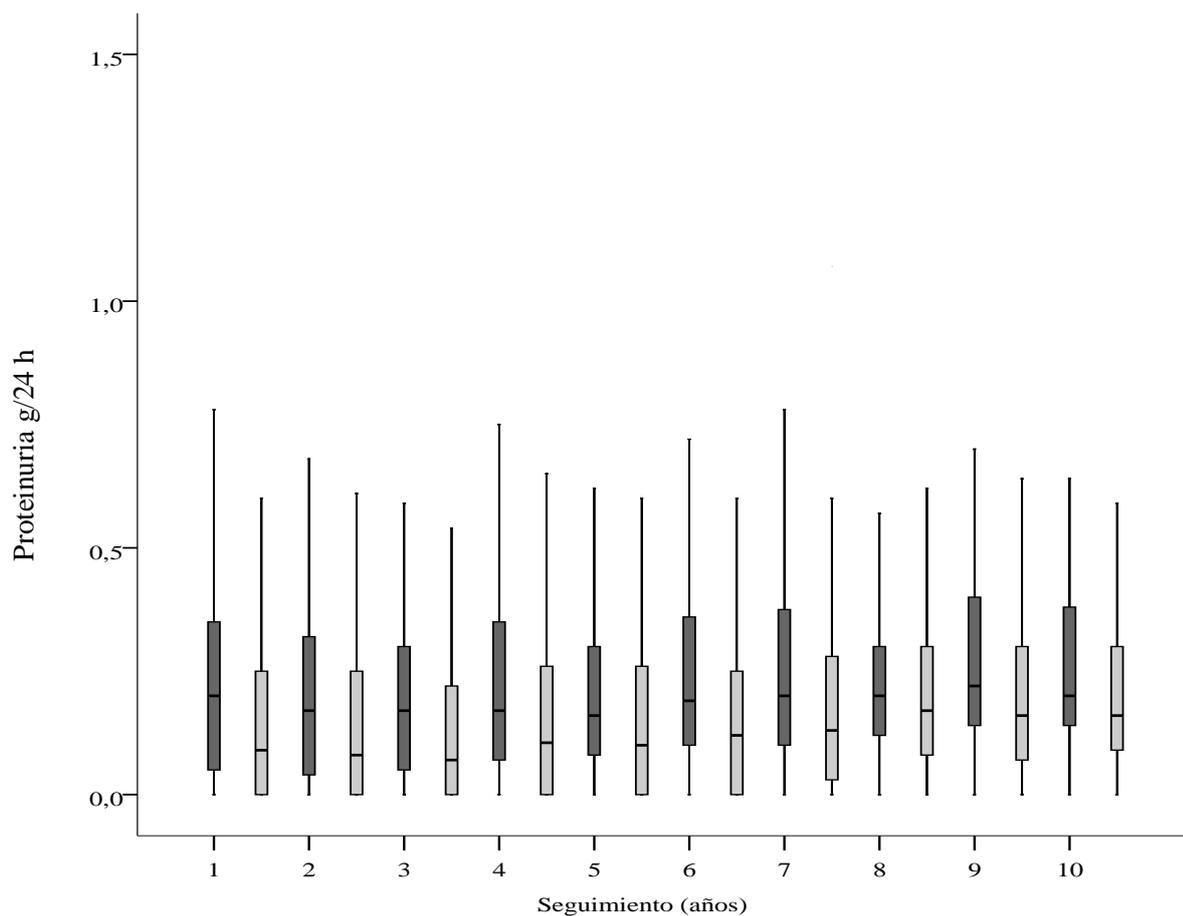


Figura 26.- Análisis comparativo univariante de la evolución de la función renal medida por proteinuria en orina de 24 horas (g/24h) de los trasplantes con riñones de DCE (n = 290) versus el grupo de trasplantados con riñones de DS (n = 351) (gris oscuro el grupo de DCE y gris claro el grupo de DS) ( $p > 0,05$ ).



#### **5.4 Sección IV: Análisis comparativo de las complicaciones postrasplante de los trasplantes con riñones procedentes de DCE y los trasplantes con riñones de donantes estándar.**

Se realiza un análisis univariante comparativo entre los dos grupos (grupo de DCE vs grupo DS) de las complicaciones postrasplante (cardiovasculares, neoplásicas e infecciosas). Para ello se excluyeron de la serie global de 671 pacientes a aquellos que perdieron el riñón por trombosis arterial o venosa del injerto, necrosis cortical o ausencia de función primaria del injerto, tras lo cual la serie incluyó 641 pacientes.

##### *5.4.1 Complicaciones cardiovasculares*

Analizamos los eventos cardiovasculares postrasplante (cardiopatía isquémica, ACV, arritmias, insuficiencia cardiaca y vasculopatía periférica) en los dos grupos. El grupo de pacientes con injertos renales procedentes de DCE presentó un mayor número de eventos cardiovasculares que el grupo con riñones de DS (22,1 % vs 13,4 %,  $p = 0,044$ ). En ambos grupos la cardiopatía isquémica postrasplante fue el evento cardiovascular más frecuente, mayor en el grupo de DCE que en el grupo de DS (10,4 % vs 5,7 %,  $p = 0,020$ ) (Tabla 21).

##### *5.4.2 Neoplasias*

Analizamos las neoplasias tras el trasplante en los dos grupos, con un mayor número en el grupo de DCE que en el grupo de DS (32,8 % vs 21,7%,  $p = 0,002$ ). En la tabla 22 se describen los distintos tipos de neoplasias en cada grupo. Las más frecuentes en ambos fueron las neoplasias cutáneas no melanómicas (16,9 % en el grupo DCE vs 11,4% en el grupo de DS). Si excluimos las neoplasias cutáneas no melanómicas, las neoplasias más frecuentes fueron la de próstata en el grupo de DCE y la renal en el grupo de DS.

##### *5.4.3 Complicaciones infecciosas*

Analizamos las complicaciones infecciosas tras el trasplante realizando un análisis comparativo univariante entre los dos grupos (Tabla 23). Estudiamos el porcentaje de ingresos por infecciones, sin encontrar diferencias con tasa similar (55,5 % en grupo DCE vs 56,0 % en grupo de DS,  $p = 0,908$ ). No encontramos diferencias en la infección por CMV (37,4 % vs 39,5 %,  $p = 0,58$ ) ni tampoco en la enfermedad por CMV (12 % vs 8,9 %,  $p = 0,215$ ) entre el grupo con DCE y el grupo con DS. Tampoco observamos

diferencias en el porcentaje de neumonías (12,3% en grupo de DCE vs 10% en el grupo de DS,  $p = 0,361$ )

En relación con las infecciones urinarias no observamos diferencias entre el grupo de DCE y el grupo de DS en el desarrollo de infecciones urinarias de repetición (42,4 % vs 37,9 %,  $p = 0,250$ ) ni tampoco de sepsis urinarias (14,7 % vs 14,9 %,  $p = 0,952$ ).

Tabla 21.- Análisis comparativo univariante eventos cardiovasculares en la serie entre el grupo de receptores de DS y el grupo de receptores de DCE (p = 0,044).

	Trasplantes con DS n = 351 (54,8 %) n (%)	Trasplantes con DCE n = 290 (45,2 %) n (%)
Cardiopatía isquémica	20 (5,7)	30 (10,4)
Insuficiencia cardíaca	8 (2,3)	17 (5,9)
Arritmia cardíaca	9 (2,6)	7 (2,4)
Accidentes cerebrovascular	7 (2)	7 (2,4)
Vasculopatía periférica	3 (0,9)	3 (1)
<b>Total eventos cardiovasculares</b>	<b>47 (13,4)</b>	<b>64 (22,1)</b>

Tabla 22.- Análisis comparativo univariante de las neoplasias postrasplante entre el grupo de receptores de DS (n = 351) y el grupo de receptores de DCE (n = 290), (p = 0,002).

	Neoplasias con DS <b>n = 76 (21,7 %)</b> n (%)	Neoplasias con DCE <b>n = 95 (32,8 %)</b> n (%)
Cutánea no melanómica	40 (11,4)	49 (16,9)
Próstata	3 (0,9)	8 (2,8)
Renal	10 (2,8)	5 (1,7)
Pulmón	5 (1,4)	4 (1,4)
Intestinal	4 (1,1)	5 (1,7)
Linfoma	3 (0,9)	4 (1,4)
Hepatobiliar	0	1 (0,3)
Vesical	4 (1,1)	4 (1,4)
Ginecológica	3 (0,9)	2 (0,7)
Mama	3 (0,9)	3 (1)
Carcinoide	1 (0,3)	0
Carcinoma de Merkel	0	2 (0,7)
Sarcoma de Kaposi	0	1 (0,3)
Laringe	0	1 (0,3)
Esófago	0	1 (0,3)
Origen no identificado	0	2 (0,7)

Tabla 23.- Análisis comparativo univariante de las complicaciones infecciosas en la serie entre el grupo de receptores de DS (n = 351) y el grupo de receptores de DCE (290).

	Trasplantes con DS n = 351 (54,8 %) n (%)	Trasplantes con DCE n = 290 (45,2 %) n (%)	p
Reingresos por infecciones	192 (56)	156 (55,5)	0,908
Infecciones urinarias de repetición	130 (37,9)	118 (42,4)	0,250
Sepsis urinarias	51 (14,9)	41 (14,7)	0,952
Enfermedad por CMV	30 (8,9)	33 (12)	0,215
Neumonías	34 (10)	34 (12,3)	0,361

## **5.5 Sección V: Análisis comparativo de la supervivencia del injerto y del paciente entre los pacientes trasplantados con riñones procedentes de DCE frente a los receptores de riñones de donante estándar.**

### *5.5.1 Análisis comparativo de la supervivencia del injerto sin censurar la muerte del paciente.*

En la serie global de 671 con trasplantados renales, 235 injertos (35%) habían fracasado al final del seguimiento, el 31 de diciembre del 2014.

La Figura 27 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del injerto, sin censurar la muerte del paciente, en pacientes trasplantados con riñones de DCE frente a trasplantados con riñones de DS. El trasplante con injertos de DCE se asoció a peor supervivencia del injerto a lo largo del seguimiento ( $p < 0,001$ ).

La principal causa de fracaso del injerto en el grupo de DCE fue la muerte con injerto funcionante (41,4 % en el grupo de DCE vs 32,7 % en el grupo de DS) seguida de la disfunción crónica del injerto (33,6 % en el grupo de DCE vs 39,6 % en el grupo de DS). No observamos diferencias en la pérdida del injerto precozmente tras el trasplante, por trombosis, necrosis cortical o ausencia de función primaria (14,8 % en el grupo de DCE vs 10,3 % en el grupo de DS) (Tabla 24).

### *5.5.2 Análisis comparativo de la supervivencia del injerto con la muerte censurada.*

La Figura 28 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del injerto, tras censurar la muerte del paciente con injerto funcionante, manteniéndose a lo largo del seguimiento una menor supervivencia de los pacientes trasplantados con riñones de DCE ( $p < 0,001$ ).

### *5.5.3 Análisis comparativo de la supervivencia del paciente.*

A lo largo del seguimiento fallecieron 88 pacientes (13,1 %) del total de la serie.

La figura 29 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del paciente. El trasplante con injertos de DCE se asoció a peor supervivencia del paciente a lo largo del seguimiento ( $p < 0,001$ ).

No observamos diferencias en las causas de muerte entre los dos grupos. La principal causa de muerte en el grupo de DCE fue las neoplasias (35,8 % vs 25,7%), seguidas de

la enfermedad cardiovascular (30,2 % vs 28,6 %), y de las infecciones (22,6 % vs 20,0 %) (Tabla 25).

#### 5.5.4 Modelo estimativo del impacto del trasplante con riñones procedentes de DCE sobre la supervivencia del injertor

En nuestro estudio con el objetivo de evaluar el impacto sobre la supervivencia del injerto y del paciente del trasplante con riñones procedentes de DCE, realizamos un modelo estimativo con nuestra variable de estudio “DCE”.

##### 5.5.4.1 Modelo estimativo del impacto del trasplante con riñones procedentes de DCE sobre la supervivencia del injerto.

En el modelo estimativo diseñado para estimar el impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto, incluimos la variable de interés “DCE”, junto al sexo y edad del receptor, diabetes mellitus pretrasplante, virus hepatitis C, tipo de diálisis antes del trasplante, meses en diálisis antes del trasplante, sensibilización HLA pretrasplante y número de incompatibilidades HLA entre el donante y el receptor.

La existencia de interacción entre la variable DCE y la variable sensibilización HLA pretrasplante implica que nuestra variable de interés (“DCE”) supone un riesgo diferente en función de la sensibilización pretrasplante del receptor:

-En pacientes con sensibilización HLA pretrasplante, el efecto estimado del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto, en un modelo ajustado a la edad del receptor, viene definido por un HR = 0,54 (IC 95 %: 0,18-1,58, p = 0,262) (Tabla 26).

-En pacientes sin sensibilización HLA pretrasplante, el efecto estimado del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto, en un modelo ajustado a la edad del receptor, viene definido por un HR = 1,65 (IC 95 %: 1,19-2,29, p = 0,003) (Tabla 27).

Realizamos en segundo lugar un *modelo de riesgos competitivos* en el que la muerte con injerto funcional se define como riesgo competitivo, incluyendo las mismas variables que en el modelo anterior. Según este modelo, ajustado a la edad del receptor, el impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto nos muestra un HR de 1,74 (IC 95 %: 1,17-2,58, p = 0,006), (Tabla 28).

#### *5.5.4.2 Modelo estimativo del impacto del trasplante con riñones procedentes de DCE sobre la supervivencia del paciente.*

El modelo máximo diseñado para estimar el impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del paciente, incluyó la variable de interés “DCE”, el sexo, el sobrepeso y la edad del receptor, el virus de la hepatitis C, diabetes mellitus pretrasplante, cardiopatía isquémica.

Según este modelo, ajustado para la edad y sexo del receptor, el efecto estimado sobre la supervivencia del paciente del trasplante con riñones procedentes de DCE se define por un HR 0,96 (IC 95 %: 0,58-1,57,  $p = 0,864$ ). (Tabla 29).

#### *5.5.5 Modelo predictivo de supervivencia del injerto con las variables dependientes del donante.*

Diseñamos un modelo con las variables disponibles en el momento de la oferta de un riñón para trasplante, para tratar de evaluar su capacidad de predicción de la supervivencia del injerto. Incluimos la edad del donante categorizada, la muerte por ACV, los antecedentes de HTA y la creatinina sérica (mg/dl) en el momento del ingreso que motivó el fallecimiento.

El modelo predictivo resultante, estableció que las variables del donante que mejor predecían la supervivencia del injerto en nuestra serie fueron el fallecimiento por ACV con HR 1,59 (IC 95%: 1,15 – 2,19,  $p = 0,05$ ) y la edad del donante mayor de 55 años con un riesgo que se incrementaba de HR 1,66 (IC 95%: 1,11 – 2,48,  $p = 0,014$ ) a HR de 1,90 (IC 95 %: 1,26- 2,85,  $p = 0,002$ ) al considerar donantes mayores de 65 años (Tabla 30).

Tabla 24.- Análisis comparativo univariante de las causas de pérdida del injerto en la serie entre pacientes trasplantados con riñones de DS (n = 362) y pacientes trasplantados con riñones de DCE (n = 309), (injertos fracasados = 235), (p = 0,026).

	Pérdida injerto Trasplantes con DS  <b>n = 107 (45,5 %)</b> n (%)	Pérdida injerto Trasplantes con DCE  <b>n = 128 (54,5 %)</b> n (%)
Exitus con injerto funcionante	35 (32,7)	53 (41,4)
Rechazo crónico	42 (39,6)	43 (33,6)
Pérdida precoz:	11 (10,3)	19 (14,8)
• Trombosis vascular	7 (6,5)	11 (8,6)
• Fallo primario del injerto	2 (1,8)	8 (6,2)
• Necrosis cortical	2 (1,8)	0
Rechazo agudo	3 (2,8)	6 (4,7)
Recidiva enfermedad de base	8 (7,5)	1 (0,8)
Síndrome Cardiorrenal	0	3 (2,3)
Nefropatía BK	2 (1,9)	1 (0,8)
Otras	6 (5,6)	2 (1,6)

Tabla 25.-Análisis comparativo univariante de las causas de muerte del paciente en la serie entre pacientes trasplantados con riñones de DS (n =362) y pacientes trasplantados con riñones de DCE (n = 309), (pacientes fallecidos = 88), (p = 0,434).

	Exitus en Trasplantes con DS  <b>n = 35 (9,7 %)</b> n (%)	Exitus en Trasplantes con DCE  <b>n = 53 (17,2 %)</b> n (%)
Neoplasia	9 (25,7)	19 (35,8)
Cardiovascular	10 (28,6)	16 (30,2)
Infecciones	7 (20,0)	12 (22,6)
Digestiva	3 (8,6)	2 (3,8)
Otras	6 (17,1)	4 (7,5)

Tabla 26.-Modelo estimativo del impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto en pacientes sensibilizados pretrasplante ajustado a la edad del receptor.

	B	p	Exp (B)	IC 95 % para Exp (B)
<b>DCE</b>	<b>,615</b>	<b>,262</b>	<b>,540</b>	<b>0,185 – 1,583</b>
Edad receptor	,026	,000	1,026	1,013 – 1,040
Sí sensibilizados HLA	-1,056	,000	,348	0,219 – 0,554
DCE * sensibilización	1,118	,046	3,059	1,020 – 9,174

Tabla 27.- Modelo estimativo del impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto en pacientes no sensibilizados pretrasplante ajustado a la edad del receptor.

	B	p	Exp (B)	IC 95 % para Exp (B)
<b>DCE</b>	<b>,503</b>	<b>,003</b>	<b>1,653</b>	<b>1,191 – 2,296</b>
Edad receptor	,026	,000	1,026	1,013 – 1,040
No sensibilizados HLA	1,056	,000	2,874	1,806 – 4,573
DCE * sensibilización	1,118	,046	0,327	0,109 – 0,981

Tabla 28.- Modelo de riesgo competitivo del impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto.

	SHR	Error estándar robusto	Z	p	IC 95 %
<b>DCE</b>	<b>1,742</b>	<b>0,349</b>	<b>2,76</b>	<b>0,006</b>	<b>1,175 – 2,582</b>
Edad receptor	,988	0,007	1,44	0,150	0,974 – 1,004

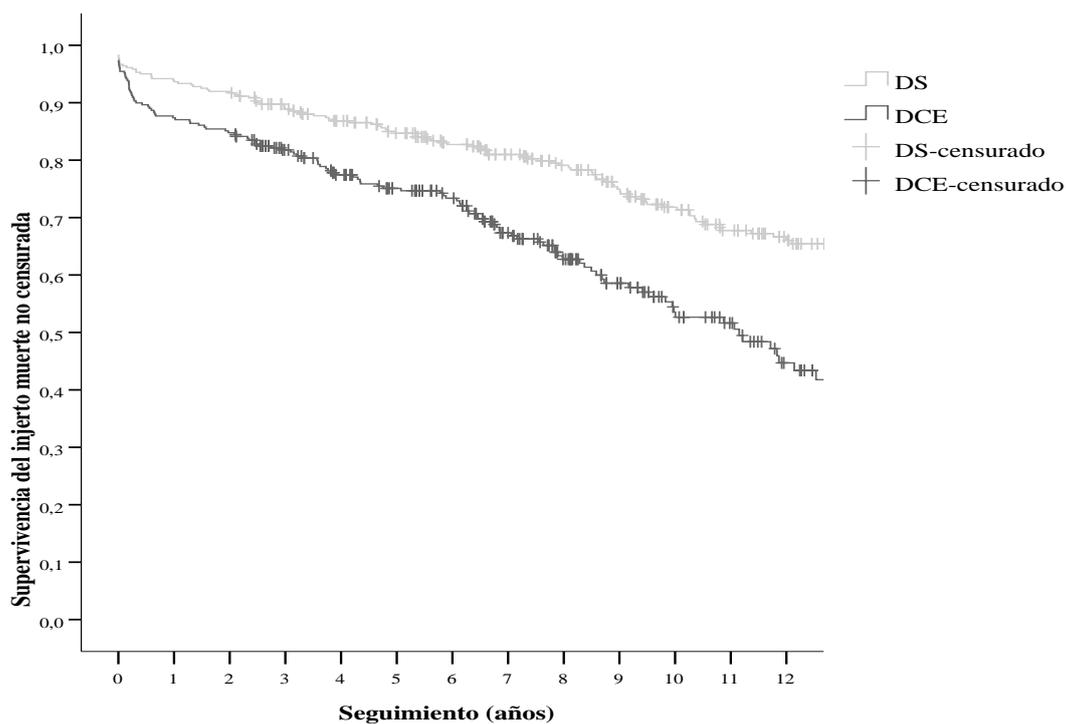
Tabla 29.- Modelo estimativo del impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del paciente ajustado a la edad y sexo del receptor.

	B	p	Exp (B)	IC 95 % para Exp (B)
<b>DCE</b>	<b>-,044</b>	<b>,864</b>	<b>,957</b>	<b>0,581 – 1,577</b>
Edad receptor	,539	,019	1,714	1,093 – 2,688
Sexo receptor varón	,094	,000	1,098	1,068 – 1,129

Tabla 30.- Modelo predictivo de la supervivencia del injerto con las variables dependientes del donante.

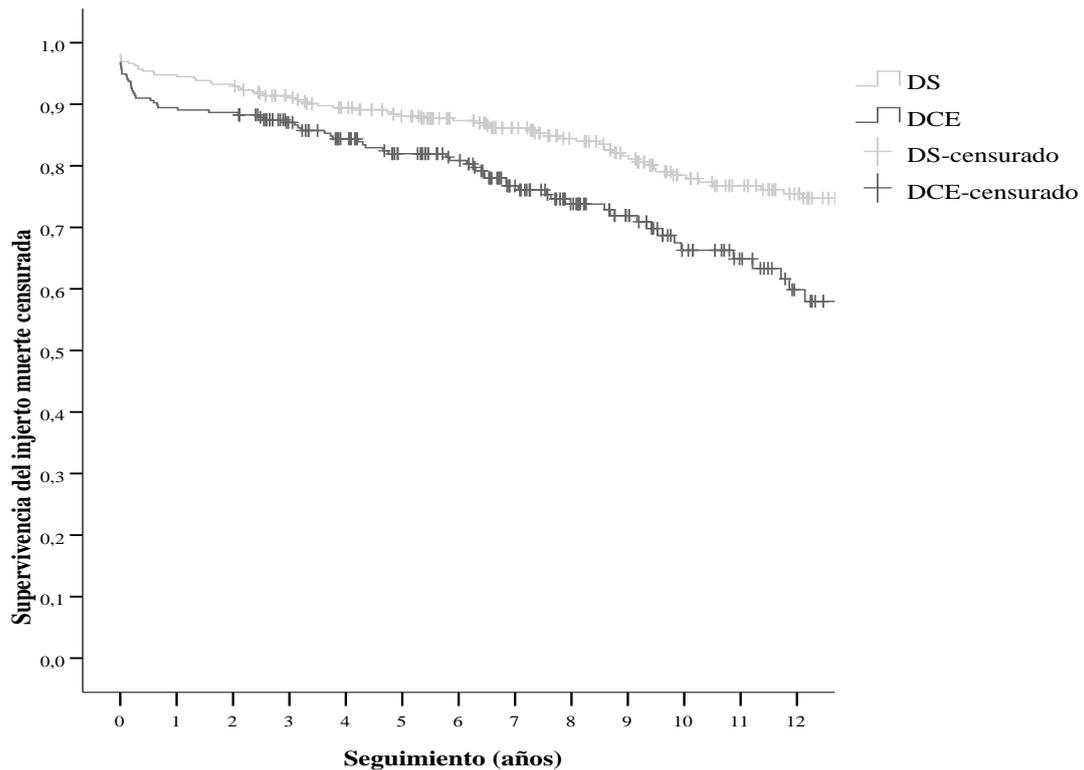
	B	p	Exp (B)	IC 95 % para Exp (B)
Edad donante 43-55 años	,095	,658	1,100	0,721 – 1,677
<b>Edad donante 56-64 años</b>	<b>,508</b>	<b>,014</b>	<b>1,661</b>	<b>1,110 – 2,486</b>
<b>Edad donante &gt; 65 años</b>	<b>,642</b>	<b>,002</b>	<b>1,901</b>	<b>1,267 – 2,851</b>
<b>Muerte del donante ACV</b>	<b>,464</b>	<b>,005</b>	<b>1,590</b>	<b>1,152 – 2,193</b>

Figura 27.- Curvas de supervivencia de Kaplan Meier del injerto, sin censurar la muerte, de los los trasplantes realizados con riñones de DS (n = 362) frente a los pacientes trasplantados con riñones de DCE (n = 309) (en gris el grupo de DS, en negro el grupo de DCE) (Log Rank, p < 0,001).



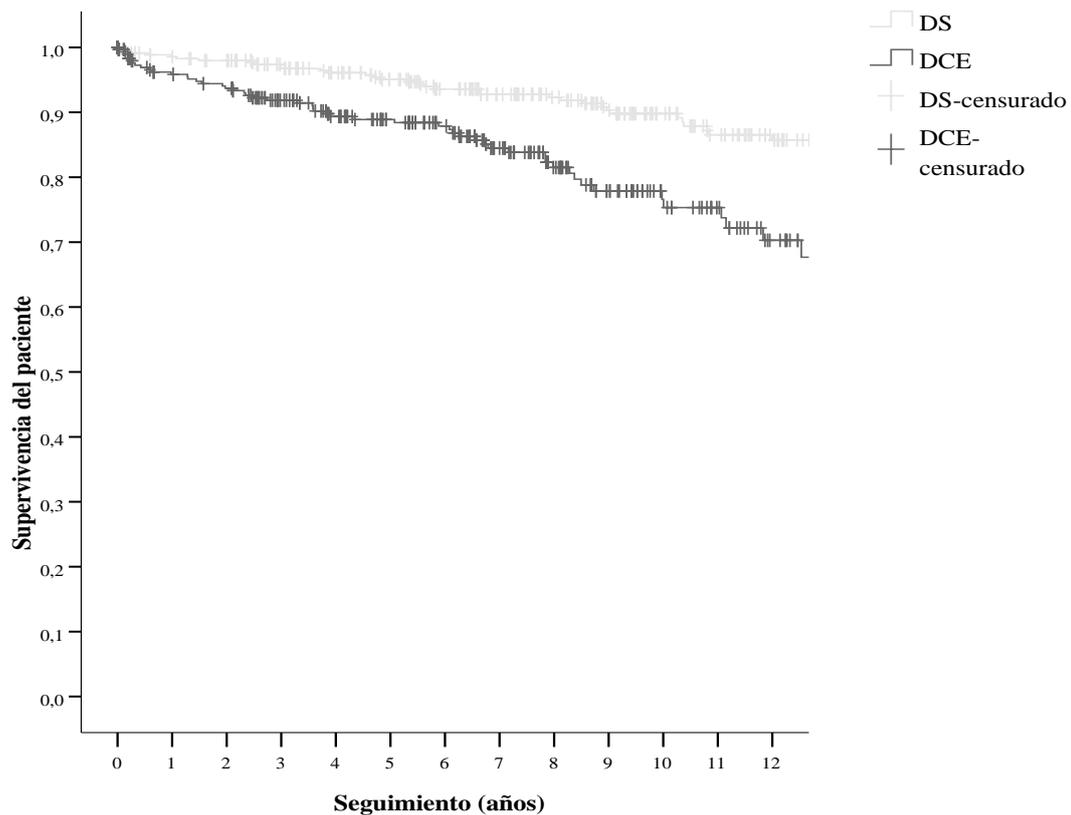
Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DS	<b>93,6</b> (339)	91,7 (332)	88,9 (310)	86,8 (290)	<b>84,7</b> (272)	82,7 (247)	81,0 (223)	78,7 (197)	74,5 (174)	<b>71,3</b> (146)	67,8 (127)	66,0 (110)
DCE	<b>87,1</b> (269)	84,5 (261)	81,8 (230)	77,4 (205)	<b>74,7</b> (184)	73,4 (166)	67,3 (131)	62,7 (100)	58,6 (78)	<b>52,7</b> (59)	51,6 (47)	44,7 (34)

Figura 28.- Curvas de supervivencia de Kaplan Meier del injerto, tras censurar la muerte, de los trasplantes realizados con riñones de DS (n = 326) frente a los pacientes trasplantados con riñones de DCE (n = 256) (en gris el grupo de DS, en negro el grupo de DCE y) (Log Rank, p < 0,001).



Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DS	<b>94,5</b> (308)	92,9 (303)	91,1 (285)	89,4 (267)	<b>88,1</b> (251)	87,3 (231)	86,2 (209)	84,0 (184)	81,1 (165)	<b>77,9</b> (138)	76,8 (124)	74,7 (106)
DCE	<b>89,1</b> (229)	88,3 (226)	87,1 (201)	84,4 (182)	<b>82,0</b> (162)	81,0 (146)	76,7 (117)	73,5 (88)	72,0 (70)	<b>66,3</b> (53)	64,9 (41)	58,1 (31)

Figura 29.- Curvas de supervivencia de Kaplan Meier del paciente de los trasplantes realizados con riñones de DS (n = 362) frente a los trasplantes con riñones de DCE (n = 309) (en gris el grupo de DS, en negro el grupo de DCE,) (Long Rank, p < 0,001).



Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DS	<b>98,6</b> <b>(339)</b>	98 (331)	96,7 (309)	96,1 (289)	<b>95,1</b> <b>(269)</b>	93,6 (245)	92,8 (222)	92,3 (196)	90,3 (173)	<b>89,8</b> <b>(145)</b>	85,8 (126)	85,8 (109)
DCE	<b>95,8</b> <b>(269)</b>	93,7 (262)	91,9 (230)	89,4 (207)	<b>88,4</b> <b>(184)</b>	87,9 (166)	84,5 (131)	82,2 (100)	77,9 (78)	<b>75,3</b> <b>(59)</b>	73,8 (47)	70,3 (33)

## **5.6 Sección VI: Análisis de la evolución, función renal y de la supervivencia del injerto y del paciente de los pacientes trasplantados con riñones procedentes de DCE con edad mayor o igual a 70 años (DCME).**

Realizamos un análisis comparativo de la evolución, función renal y supervivencia del injerto y del paciente entre aquellos pacientes trasplantados con un riñón DCE con edad  $\geq 70$  años (DCME), y aquellos que recibieron un riñón de DCE con edad menor de 70 años (DCE<70).

Se observa al dividir la serie en tres períodos de tiempo, un uso creciente de riñones procedentes de donantes mayores de 70 años (DCME): entre 1996 – 2001: 13 trasplantes, 2002 - 2007: 31 trasplantes y en el último 2008 – 2012: 47 trasplantes (Figura 30).

La serie total incluyó 309 pacientes, 91 de los cuales (29,4 %) era DCME. El tiempo medio de seguimiento del grupo de DCME fue de  $67,3 \pm 44,0$  meses frente a  $81,5 \pm 54,1$  meses en el grupo de DCE<70 ( $p = 0,017$ ).

### *5.6.1 Características de los receptores.*

La edad de los receptores fue mayor en el grupo de DCME ( $65,5 \pm 5,1$  años vs  $57,8 \pm 8,4$  años en el grupo de DCE<70,  $p < 0,001$ ), con un mayor número de mujeres en el grupo de DCME, (50,5 % vs un 41,3 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,13$ ). En relación a los factores de riesgo cardiovascular (HTA, sobrepeso, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo) ambas poblaciones presentaron características similares. Tampoco encontramos diferencias en la etiología de la enfermedad renal, el tipo de TSR del que procedían antes del trasplante o el tiempo en diálisis antes del trasplante. En el grupo de DCME no había ningún paciente que fuera un retrasplante a diferencia del grupo de DCE<70 (0 vs 5 %,  $p = 0,029$ ), con una tendencia a un menor número de pacientes sensibilizados (1,1 %n el grupo de DCME vs 6 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,06$ ) (Tabla 31).

El tratamiento de inducción con un anticuerpo anti-CD25 o globulinas linfocitarias a dosis reducidas fue más utilizado en el grupo de DCME que en el grupo de DCE<70 (92,1 % vs 73,7 %,  $p < 0,001$ ), con un mayor uso de globulinas a dosis reducidas en el grupo DCME (73,2 % vs 44,3 %,  $p < 0,001$ ). El tratamiento inmunosupresor inicial por

intención de tratamiento fue principalmente tacrolimus en los dos grupos, sin embargo en el grupo de DCME el uso de los inhibidores mTOR fue mayor (4,4 % vs 0,9 %,  $p = 0,036$ ) (Tabla 32).

### 5.6.2 *Características de los donantes.*

La edad media de los donantes en el grupo de DCME fue de  $73,7 \pm 2,9$  años vs  $62,9 \pm 43,1$  años en el grupo de DCE<70 ( $p < 0,001$ ). En el grupo de DCME el 59,3 % de los donantes fueron mujeres, respecto a un 42,7 % en el grupo de DCE<70 ( $p = 0,007$ ). Los donantes del grupo de DCME eran con menor frecuencia HTA (49,4 % vs 62,7 %,  $p = 0,034$ ). La función renal medida por creatinina sérica (mg/dl) en el momento del ingreso fue de  $0,81 \pm 0,22$  mg/dl en el grupo de DCME vs  $0,89 \pm 0,34$  mg/dl en el grupo de DCE<70 ( $p = 0,050$ ). No observamos diferencias en la causa de muerte que fue preferentemente de origen cerebrovascular en los dos grupos (Tabla 33).

### 5.6.3 *Evolución tras el trasplante renal: retraso en la función del injerto, rechazo agudo y evolución de función renal.*

En la realización del análisis comparativo de la incidencia de RFI, de rechazo agudo y de la evolución de la función renal, se han excluido a los diecinueve pacientes que perdieron el injerto por trombosis vascular o fallo primario del injerto. Tras excluir a estos pacientes, la serie a estudio está compuesta por 290 pacientes.

En relación al RFI no observamos diferencias entre los dos grupos (40,7 % en el grupo de DCME y 42,6 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,678$ ) y tampoco diferencias en la duración del mismo ( $16,1 \pm 13,8$  días en el grupo DCME vs  $18,3 \pm 13,8$  días en el grupo de DCE<70,  $p = 0,434$ ) (Figura 31). Sin embargo, la incidencia de rechazo fue menor en el grupo de DCME (8,2 % (7) vs 22 % (45),  $p = 0,006$ ) (Figura 32), así como su gravedad según la clasificación de Banff (157-159) en el grupo de DCME ( $p = 0,050$ ) (Tabla 34).

La evolución de la función renal fue similar durante el seguimiento, tanto por valores de creatinina sérica mg/dl como por los del FG estimado por la fórmula MDRD (Figura 33, Figura 34). Tampoco observamos diferencias en la evolución de la proteinuria durante el seguimiento (Figura 35).

#### 5.6.4 *Complicaciones tras el trasplante renal: complicaciones cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas e infecciosas.*

Excluimos de nuevo para este análisis a los diecinueve pacientes con pérdida precoz del injerto (trombosis vascular o fallo primario del injerto), con una serie resultante de 290 pacientes.

Realizamos un análisis comparativo entre los dos grupos (grupo de DCME vs grupo DCE70) de las complicaciones postrasplante (cardiovasculares, neoplásicas e infecciosas).

En relación a los eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmia, ACV y vasculopatía periférica) no observamos diferencias (el grupo de DCME 23,5 % vs el 21,6 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,715$ ). En el grupo de DCME el evento más frecuente fue la insuficiencia cardíaca y en el grupo de DCE<70 el evento más frecuente fue la cardiopatía isquémica.

No encontramos diferencias en la incidencia de diabetes mellitus entre los dos grupos (el 23,8 % en el grupo DCME y el 28,1 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,402$ ).

En relación a las neoplasias tampoco observamos diferencias entre los dos grupos que presentaron una prevalencia similar de neoplasias de órgano sólido o melanoma (el 14,1 % en el grupo de DCME y el 17,6 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,473$ ).

Si bien no observamos diferencias en relación al número de reingresos hospitalarios por problemas infecciosos entre los dos grupos (el 57,1 % en el grupo DCME vs 54,8 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,720$ ), ni en el desarrollo de infecciones urinarias de repetición (el 47,0 % en el grupo de DCME vs el 40,5 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,318$ ), las sepsis urinarias sí fueron más frecuentes en el grupo de DCME (21,4 % en el grupo DCME vs 11,8 % en el grupo de DCE<70,  $p = 0,037$ ). No encontramos diferencias en el diagnóstico de neumonías (el 12,0 % en el grupo DCME vs el 12,4 % en el grupo DCE<70,  $p = 0,929$ ), ni en el desarrollo de enfermedad por CMV entre los dos grupos (8,3 % en grupo de DCME vs 13,5 % en el grupo DCE<70,  $p = 0,220$ ) (Tabla 35).

*5.6.5 Análisis comparativo de supervivencia de pacientes trasplantados con riñones de DCME y pacientes trasplantados con riñones de DCE<70.*

*5.6.5.1 Análisis comparativo de la supervivencia del injerto sin censurar la muerte del paciente.*

De los 309 pacientes de la serie analizada, ciento veintiocho injertos fracasaron durante el seguimiento (41,4 %).

La Figura 36, muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del injerto, sin censurar la muerte del paciente con injerto funcionante, en pacientes trasplantados con riñones de DCME o de DCE<70. No observamos diferencias en la supervivencia del injerto entre los dos grupos durante el seguimiento ( $p = 0,876$ ).

Las causas principales del fracaso del injerto fueron el exitus con injerto funcionante y la disfunción crónica del injerto en ambos grupos (Tabla 36), ( $p = 0,414$ ).

*5.6.5.2 Análisis comparativo de la supervivencia del injerto tras censurar la muerte del paciente.*

La Figura 37 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del injerto, tras censurar la muerte del paciente con injerto funcionante, sin observar tampoco diferencias durante el seguimiento ( $p = 0,734$ ).

*5.6.5.3 Análisis comparativo de la supervivencia del paciente.*

En la serie de 309 pacientes, cincuenta y tres fallecieron durante el seguimiento (17,2 %).

En el análisis de la supervivencia del paciente, tampoco encontramos diferencias entre los dos grupos ( $p = 0,670$ ) (Figura 37).

En el estudio de las causas principales de muerte en las dos series, en el grupo de DCME fueron por igual la neoplasia y las infecciones (33,33 %), mientras que en el grupo de DCE<70 las causas más frecuentes fueron la enfermedad cardiovascular y las neoplasias (36,58 %) ( $p = 0,039$ ) (Tabla 37).

Tabla 31.- Análisis comparativo univariante de las características generales de los receptores entre los pacientes trasplantados con riñones de DCE<70 y los trasplantados con riñones de DCME.

	Trasplantes DCE<70 n = 218 (70,6 %) x ± ds, n (%)	Trasplantes DCME n = 91 (29,4 %) x ± ds, n (%)	p
Edad receptor (años)	57,8 ± 8,4	65,5 ± 5,1	<0,001
Sexo (mujer/varón)	90/128 (41,3/58,7)	46/45 (50,5/49,5)	0,135
IMC	26,63 ± 4,47	26,3± 3,7	0,524
HTA	188 (91,7)	74 (85,1)	0,087
Sobrepeso	114 (59,1)	49 (62,8)	0,568
Diabetes mellitus	25 (12,2)	7 (8,0)	0,299
Dislipemia	119 (58,6)	61 (70,1)	0,065
Tabaquismo	95 (47,1)	35 (40,7)	0,323
Tipo de TSR (HD/DP)	199 (91,7)/18 (8,3)	78 (86,7)/12 (13,3)	0,257
Tiempo diálisis (meses)	45,5 ± 31,4	41,6 ± 35,6	0,353
Retrasplantes	11 (5)	0 (0)	0,029
Sensibilización HLA	13 (6)	1 (1,1)	0,06
Nº compatibilidades	2,2 ± 0,9	1,9 ± 1,0	0,140
Nº incompatibilidades	3,5 ± 1,1	3,8 ± 1,1	0,075

Tabla 32.- Análisis comparativo univariante del tratamiento inmunosupresor utilizado en los dos grupos de pacientes, grupos con riñones de DCE<70 y grupo con riñones de DCME.

	Trasplantes DCE<70 n = 218 (70,6 %) x ± ds, n (%)	Trasplantes DCME n = 91 (29,4 %) x ± ds, n (%)	p
Inducción	160 (73,7)	82 (92,1)	< 0,001
• Anti CD25	83 (55,7)	22 (26,8)	< 0,001
• Globulinas	66 (44,3)	60 (73,2)	
Inmunosupresión inicio			0,036
• Ciclosporina	70 (32,1)	20 (22,0)	
• Tacrolimus	146 (67,0)	67 (73,6)	
• Inhibidor mTOR	2 (0,9)	4 (4,4)	

Tabla 33.- Análisis comparativo univariante de las características de los donantes en la serie entre los pacientes trasplantados con riñones de DCE<70 y los trasplantados con riñones de DCME.

	Trasplantes DCE<70 n = 218 (70,6 %) x ± ds, n (%)	Trasplantes DCME n = 91 (29,4 %) x ± ds, n (%)	p
Edad	62,9 ± 43,1	73,7 ± 2,9	< 0,001
Sexo (Mujer/varón)	93 (42,7)/125 (57,3)	54 (59,3)/37 (40,7)	0,007
HTA	131(62,7)	44 (49,4)	0,034
Diabetes Mellitus	24 (12,3)	11 (12,8)	0,910
Creatinina sérica (mg/dl)	0,89 ± 0,34	0,81 ± 0,22	0,050
Causa de muerte			0,109
• ACV	180 (83,3)	70 (76,9)	
• TCE	22 (10,2)	17 (18,7)	
• Otras	14 (6,5)	4 (4,4)	

Tabla 34.- Análisis comparativo univariante de la incidencia y gravedad histológica del rechazo agudo entre el grupo de DCE<70 (n = 205) y el grupo de DCME (n = 85).

	Trasplantes DCE<70 Rechazo agudo n = 43 n (%)	Trasplantes DCME Rechazo agudo n = 6 n (%)	p
Border line	4 (9,3)	1 (16,7)	0,050
Ia	5 (11,6)	4 (66,6)	
Ib	8 (18,6)	1 (16,7)	
IIa	9 (20,9)	0 (0)	
IIb	7 (16,3)	0 (0)	
III	4 (9,3)	0 (0)	
Humoral	6 (14)	0 (0)	

Tabla 35.- Análisis comparativo univariante de las complicaciones tras el trasplante entre el grupo de DCE<70 frente al grupo de DCME.

	Trasplantes DCE<70 n = 205 (70,7 %) n (%)	Trasplantes DCME n = 85 (29,3 %) n (%)	p
Eventos cardiovasculares	44 (21,6)	20 (23,5)	0,715
Diabetes postrasplante	55 (28,1)	20 (23,8)	0,402
Neoplasias sólidas o melanoma	36 (17,6)	12 (14,1)	0,473
Reingresos por infecciones	108 (54,8)	48 (57,1)	0,720
Infecciones urinarias de repetición	79 (40,5)	39 (47,0)	0,318
Sepsis urinarias	23 (11,8)	18 (21,4)	0,037
Enfermedad por CMV	26 (13,5)	7 (8,3)	0,220
Neumonías	24 (12,4)	10 (12,0)	0,929

Tabla 36.- Análisis comparativo univariante de las causas de pérdida del injerto entre pacientes trasplantados con riñones de DCE<70 y trasplantados con riñón de DCME (p = 0,414).

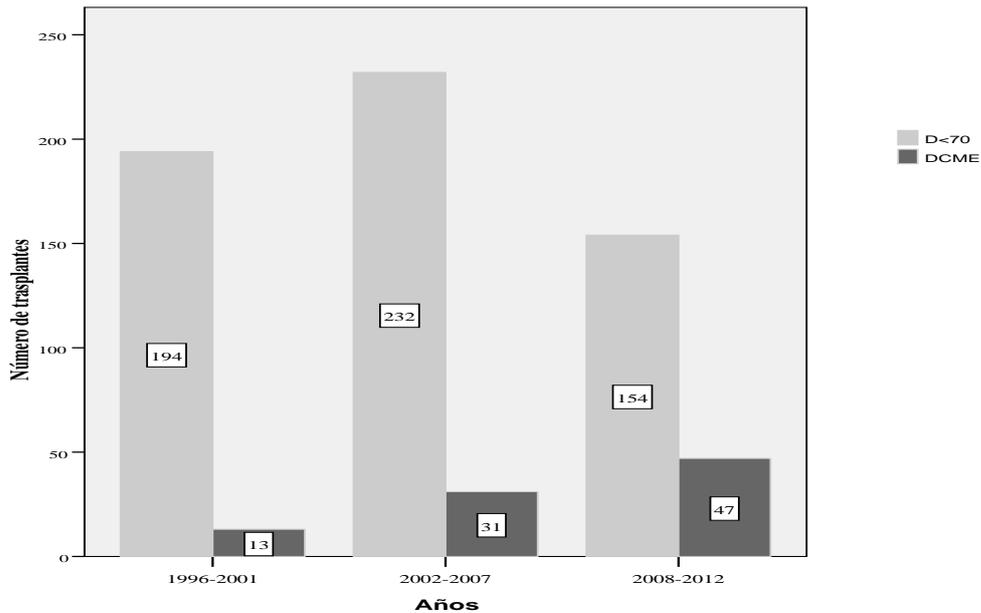
	Trasplantes fracasados DCE<70  n = 95 (43,6 %) n (%)	Trasplantes fracasados DCME  n = 33 (36,2 %) n (%)
Exitus con injerto funcional	41 (43,2)	12 (36,4)
Disfunción crónica del injerto	30 (31,6)	13 (39,4)
Pérdida precoz:	13 (13,7)	6 (18,2)
• Trombosis vascular	8 (8,4)	3 (9,1)
• Fallo primario del injerto	5 (5,2)	3 (9,1)
Rechazo agudo	6 (6,3)	0 (0)
Recidiva enfermedad de base	1 (1,1)	0 (0)
Síndrome Cardio renal	2 (2,1)	1 (3)
Nefropatía BK	0 (0)	1 (3)
Otras	1 (1,1)	0 (0)

Tabla 37.- Análisis comparativo univariante de las causas de muerte entre pacientes trasplantados con riñones de DCE<70 (n = 218) y pacientes trasplantados con riñón de DCME (n = 91) (p = 0,039).

	Exitus Trasplantes DCE<70 n = 41 (18,80 %) n (%)	Exitus Trasplantes DCME n = 12 (13,48 %) n (%)
Neoplasia	15 (36,6)	4 (33,3)
Cardiovascular	15 (36,6)	1 (8,3)
Infecciones	8 (19,5)	4 (33,3)
Digestiva	2 (4,9)	0 (0)
Otras	1 (2,4)	3 (25)

Figura 30.-Evolución del número (30.a) y porcentaje (30.b) de trasplantes realizados con riñones procedentes de DCME vs el resto de trasplantes en la serie de estudio (D<70), (en gris claro trasplantes con riñones de D<70 (n = 580) y en gris oscuro trasplantes con riñones de donantes DCME (n = 91)).

- 30.a



30.b

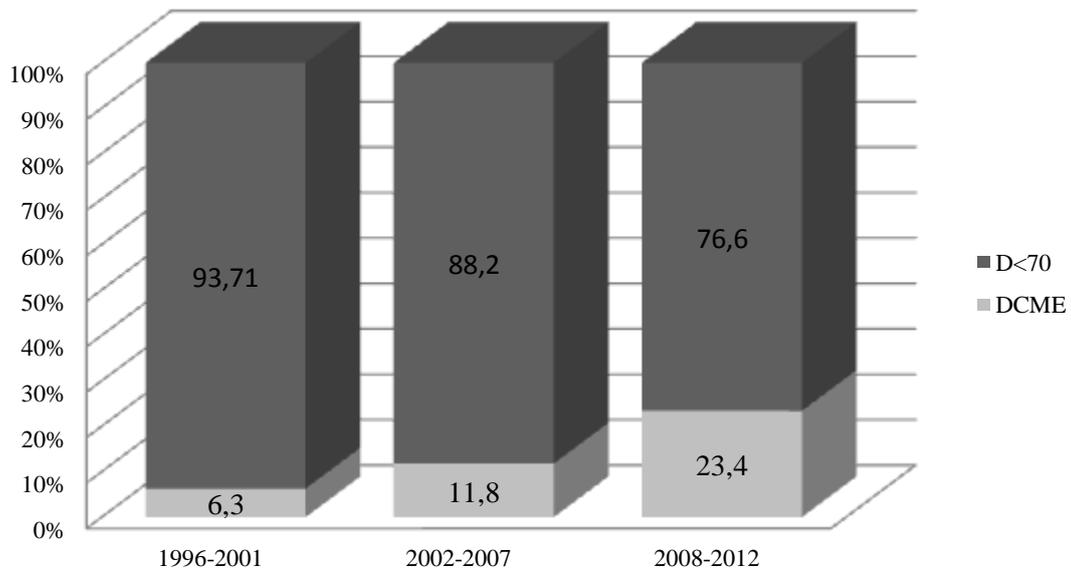


Figura 31.- Análisis comparativo univariante de la incidencia de RFI en trasplantes con riñones de DCME (n= 85) versus trasplantes con riñones de DCE<70 (n = 205) (en gris oscuro DCME, en gris claro DCE<70) (p = 0,678).

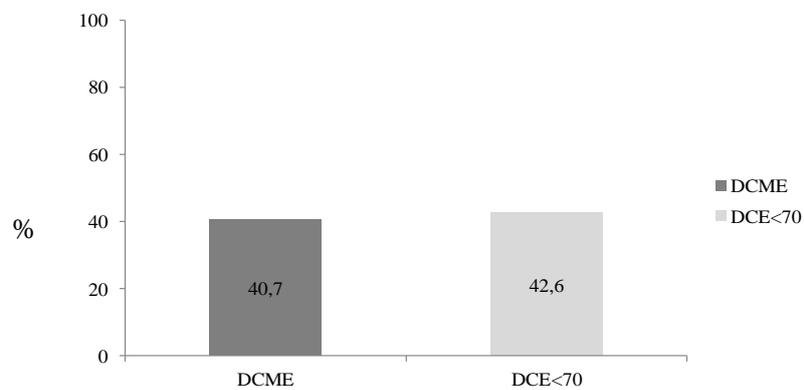


Figura 32.- Análisis comparativo univariante de la incidencia de rechazo agudo en trasplantes con riñones de DCME (n = 85) versus trasplantes con riñones de DCE<70 (n= 205) (en gris oscuro DCME y en gris claro DCE<70) (p = 0,006).

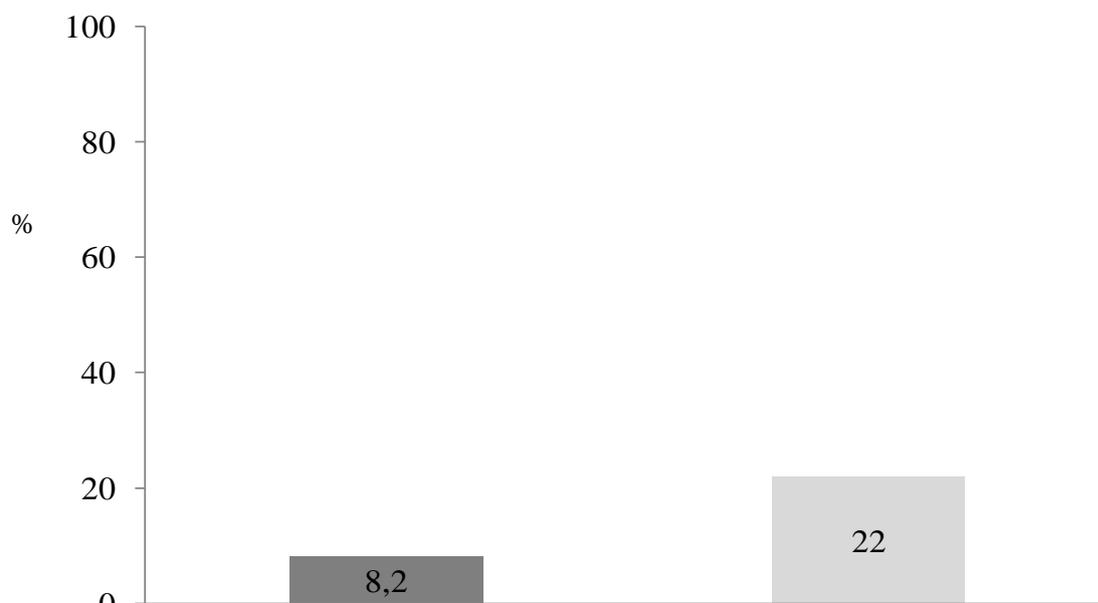


Figura 33.- Análisis comparativo univariante de la evolución de función renal medida por Creatinina sérica (mg/dl) de los trasplantes con riñones de DCME (n = 85) versus el grupo de trasplantados con riñones de DCE<70 (n = 205) (en gris oscuro grupo de DCME, en gris claro grupo de DCE<70) (p > 0,05).

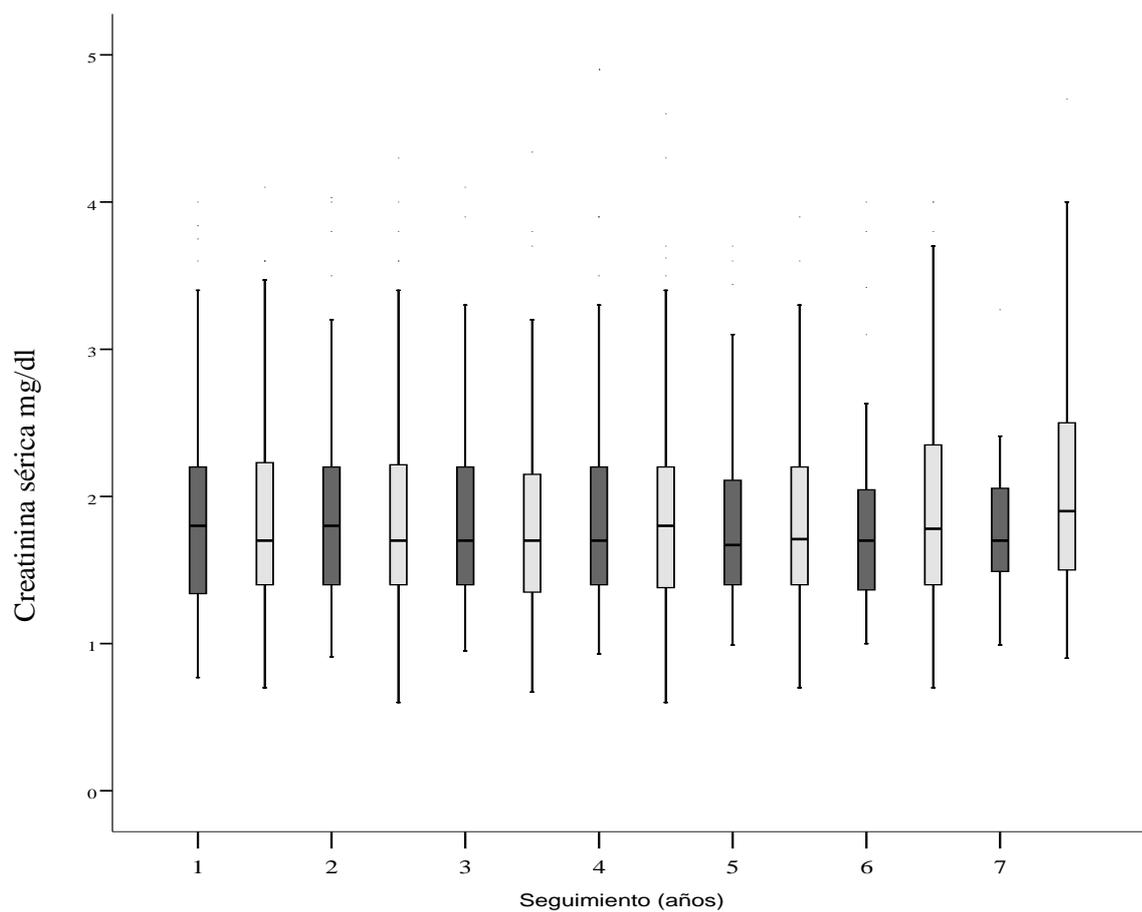


Figura 34.- Análisis comparativo univariante de la evolución de función renal medida por FG estimado por MDRD (ml/min) de los trasplantes con riñones de DCME (n = 85) versus el grupo de trasplantados con riñones de DCE<70 (n =205) (en gris oscuro grupo de DCME, en gris claro grupo de DCE<70) (p > 0,05).

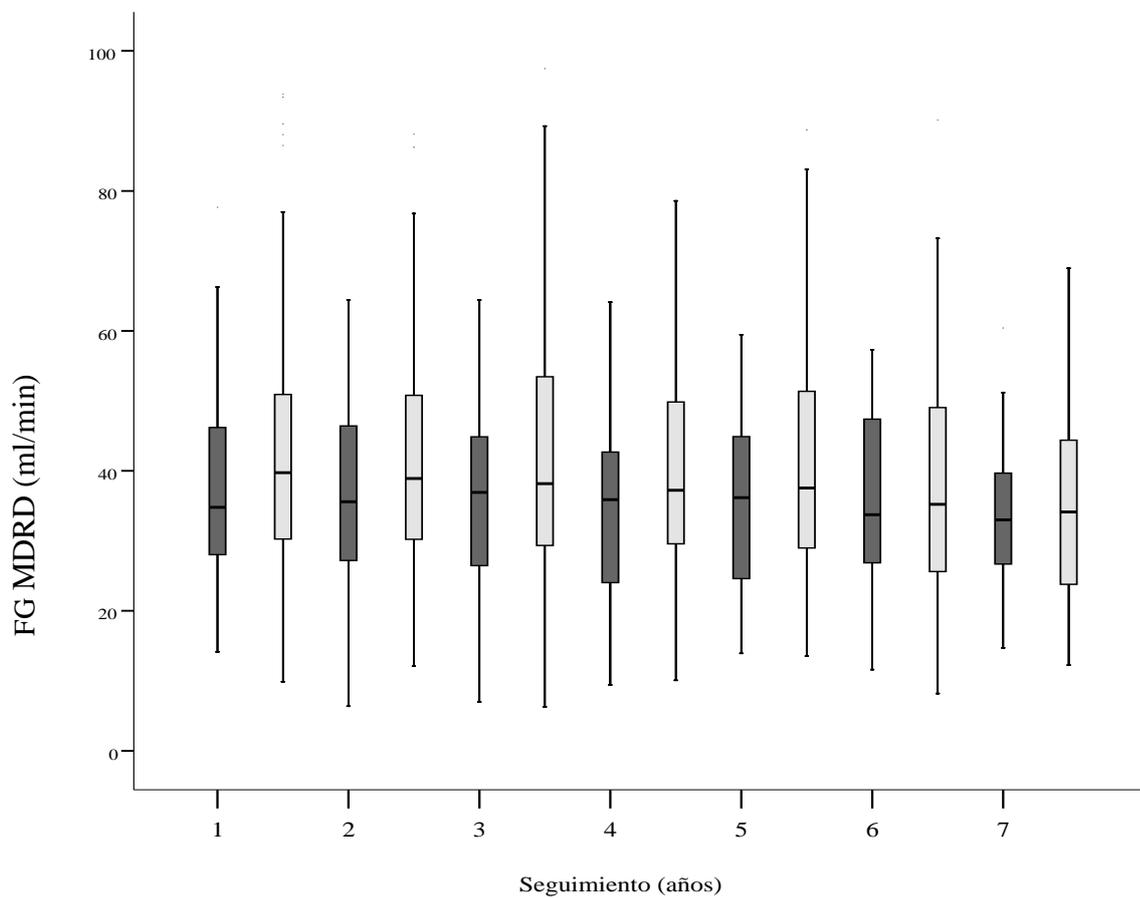


Figura 35.- Análisis comparativo de la evolución de función renal medida por proteinuria en orina de 24 horas (g/24 h) de los trasplantes con riñones de DCME (n = 85) versus el grupo de trasplantados con riñones de DCE<70 (n = 205) (en gris oscuro grupo de DCME, en gris claro grupo de DCE<70), (p > 0,05 durante el seguimiento excepto p = 0,03 a los 2 años)

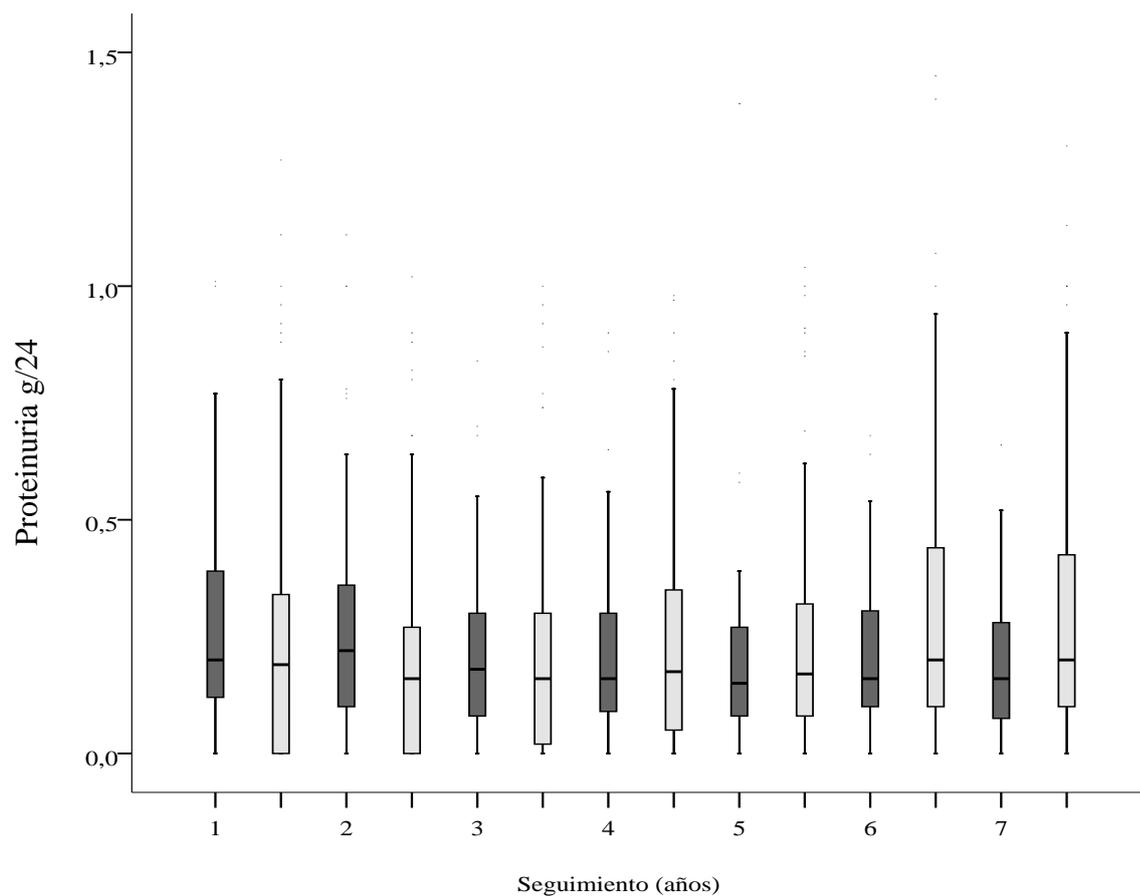
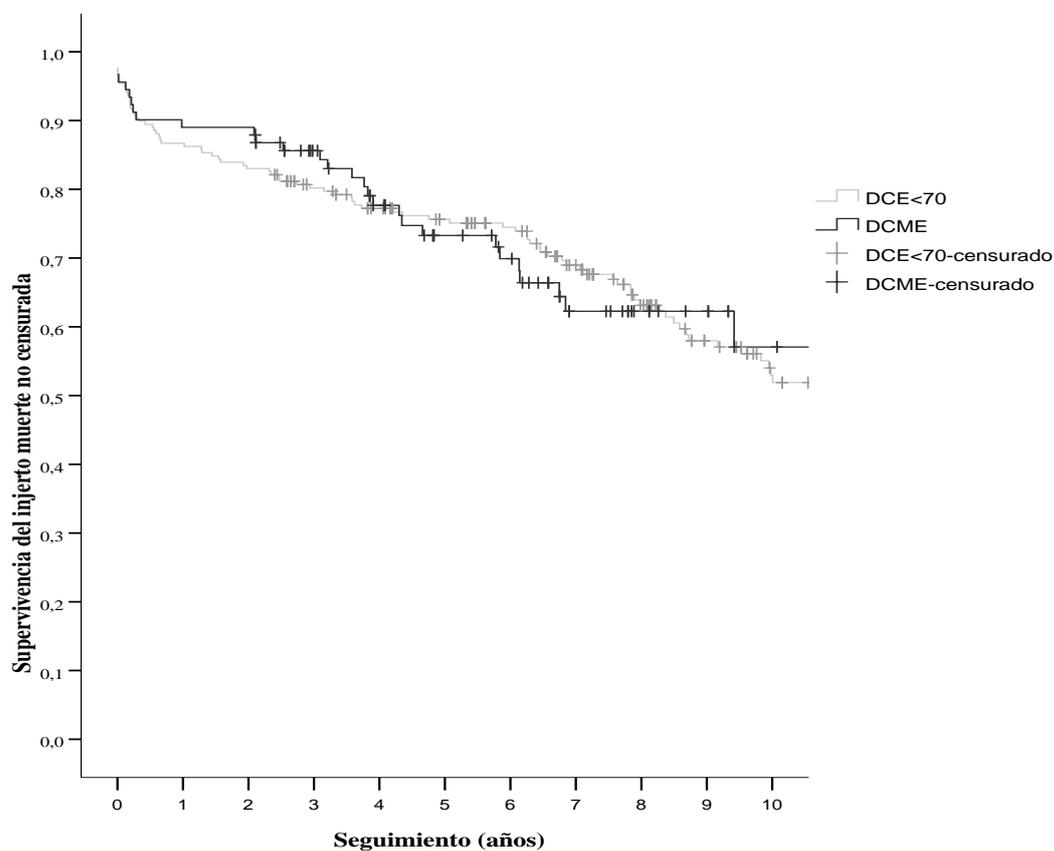
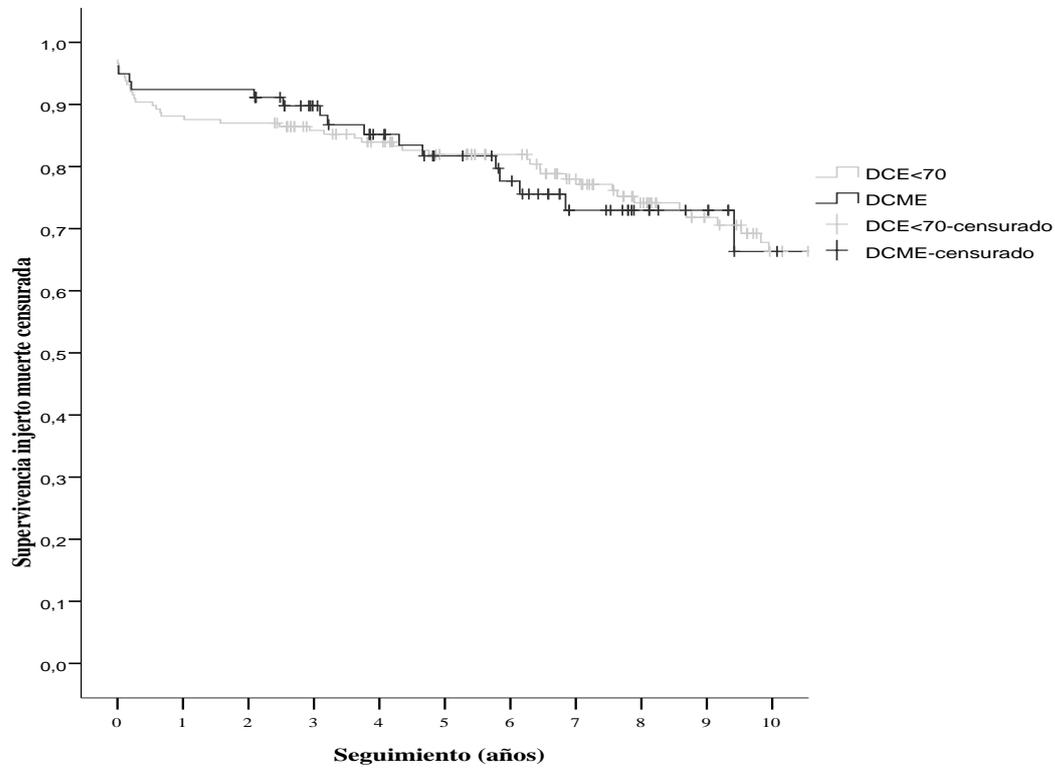


Figura 36.- Curvas de supervivencia de Kaplan Meier del injerto sin censurar la muerte del paciente de los trasplantes con DCME (n = 91) frente los trasplantes con DCE<70 (n = 218) (en negro el grupo de DCME, en gris el grupo de DCE<70) (Long Rank, p = 0,876).



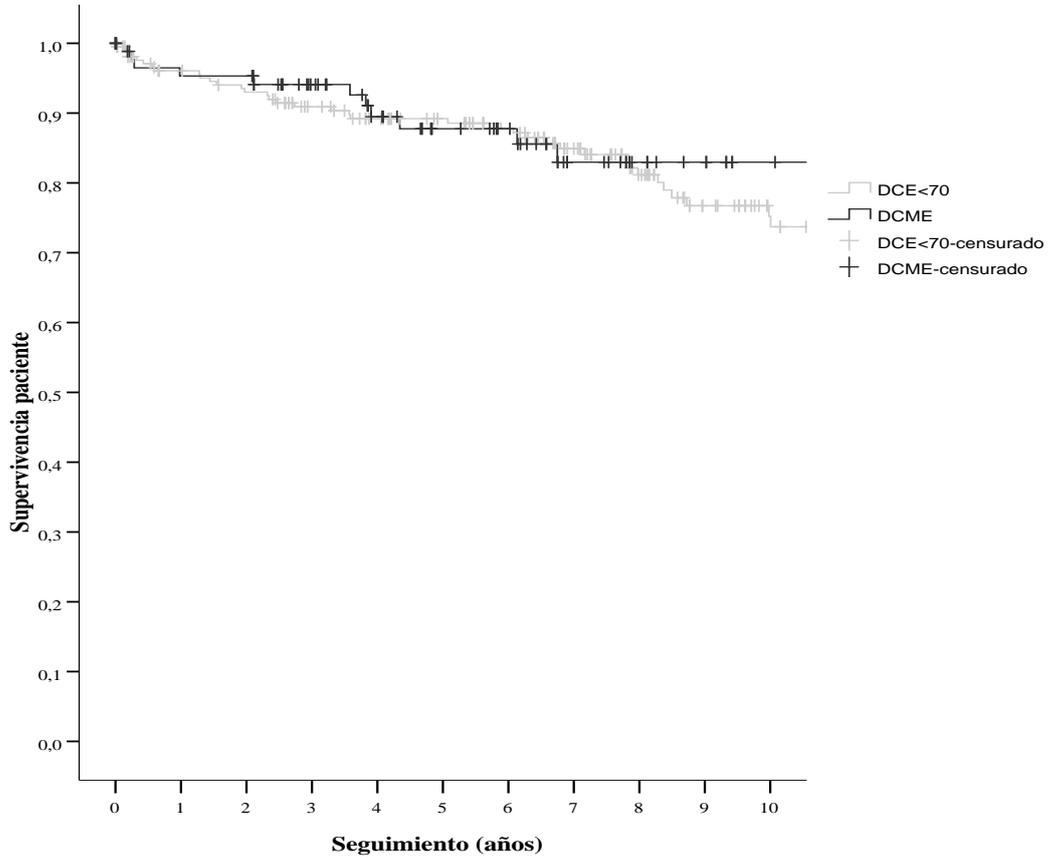
Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DCE<70 (218)	<b>86,2</b> <b>(188)</b>	83,0 (181)	80,2 (164)	77,2 (150)	<b>75,1</b> <b>(138)</b>	73,9 (125)	69 (104)	63,8 (80)	58,6 (63)	<b>51,9</b> <b>(49)</b>
DCME (91)	<b>89,0</b> <b>(81)</b>	87,9 (80)	84,3 (65)	77,7 (54)	<b>73,3</b> <b>(46)</b>	69,9 (40)	62,3 (27)	62,3 (19)	62,3 (14)	<b>57,1</b> <b>(9)</b>

Figura 37.- Curvas de supervivencia de Kaplan Meier del injerto tras censurar la muerte del paciente de los trasplantes con DCME (n = 79) vs los trasplantes con DCE<70 (n = 177) (en negro el grupo de DCME, en gris el grupo de DCE<70) (Log Rank, p = 0,734).



Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DCE<70 (177)	<b>87,6</b> <b>(155)</b>	87,1 (154)	85,8 (141)	84,0 (130)	<b>81,9</b> <b>(119)</b>	81,9 (107)	78,1 (90)	74,2 (70)	70,6 (56)	<b>66,4</b> <b>(45)</b>
DCME (79)	<b>92,4</b> <b>(73)</b>	91,1 (72)	88,3 (58)	85,2 (50)	<b>81,7</b> <b>(43)</b>	77,7 (37)	73,0 (26)	73,0 (18)	73,0 (13)	<b>66,3</b> <b>(8)</b>

Figura 38.- Curvas de supervivencia de Kaplan Meier del paciente de los trasplantes con DCME (n = 91) vs trasplantes con DCE<70 (n = 218) (en negro el grupo de DCME, en gris el grupo de DCE<70), (n = 309), (Log Rank, p = 0,670).



Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DCE<70 (218)	<b>96,1</b> <b>(188)</b>	93,0 (181)	90,9 (163)	89,2 (150)	<b>88,6</b> <b>(138)</b>	87,2 (125)	84,9 (104)	81,2 (81)	76,7 (67)	<b>73,7</b> <b>(49)</b>
DCME (91)	<b>95,3</b> <b>(81)</b>	94,1 (80)	94,1 (66)	89,5 (54)	<b>87,8</b> <b>(45)</b>	85,5 (39)	82,9 (27)	82,9 (19)	82,9 (15)	<b>82,9</b> <b>(9)</b>

# DISCUSIÓN



## **6. DISCUSIÓN.**

### **6.1 Características de la serie.**

Presentamos el análisis de una serie de pacientes trasplantados en nuestro centro desde que comenzara el programa de trasplante renal en Noviembre del 1996 hasta el 31 de Diciembre del 2012. El cambio en el perfil del donante y del receptor durante la última década en España, ha condicionado las características demográficas de la serie estudiada, que presenta similitudes con series de nuestro país (113, 159), pero muestra diferencias importantes con otras series extranjeras (16, 80). En nuestra opinión, tanto la procedencia del donante, que en la serie estudiada fue exclusivamente de donante cadáver, como el mayor uso del DCE condicionan las características de la serie analizada.

El porcentaje de varones afectados de ERC en la población general es mayor que el de las mujeres y reflejo de ello es el mayor número de pacientes varones trasplantados en nuestra serie, con un porcentaje similar al que muestran otras series publicadas (113). Al analizar en la serie global los datos relativos a la edad del receptor, la edad media de nuestros pacientes se sitúa en torno a los 52 años, algo mayor que la edad media de otras series españolas más antiguas (113, 159), de hecho, más de un tercio de nuestros pacientes eran mayores de 60 años en el momento del trasplante. Este resultado es acorde a los últimos datos de los Registros Autonómicos de enfermos renales en los que el grupo de pacientes entre 65-74 años es el que presenta una mayor prevalencia e incidencia anual de ERCT. De este grupo de pacientes, aproximadamente un 30 % van a recibir TSR mediante un trasplante renal, fundamentalmente de donante cadáver (9, 16), (Tabla 1).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como el sobrepeso, la HTA, la HVI, la dislipemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus fue elevada entre los receptores en el momento del trasplante, característica habitual de los pacientes con ERC (160). La prevalencia de sobrepeso en nuestra serie (50,8 %) fue mayor que la descrita en otras series españolas (113) y extranjeras (161). Esta mayor prevalencia es relevante puesto que el sobrepeso y la obesidad se han relacionado con peor supervivencia del injerto y del paciente (161, 162, 153). La HTA es un factor de riesgo cardiovascular altamente prevalente en pacientes con ERC y que se presenta en el 87,9% de los receptores de

nuestra serie, cifra similar a la observada en otras series (113, 163). La HVI en el momento del trasplante, se comporta como un factor asociado a un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular, detectándose en nuestra serie en el 53,3 % de la población, resultado similar al referido por otros autores (164). La dislipemia estaba presente en el momento del trasplante en el 52 % de los pacientes, semejante a lo descrito en otras series extranjeras 50-60 % (163), pero sin embargo, menor que la cifra encontrada por Morales et al. en el año 2008 en un análisis multicéntrico español (22,6 %), aunque en este estudio la edad media del receptor era menor que la de nuestra serie (113). El tabaquismo, factor de riesgo de mortalidad en la población general, y también en el paciente trasplantado renal (165), así como de pérdida del injerto (166, 167) estaba presente en nuestra serie en el 44,5 %, prevalencia algo superior a la descrita por otras series, (entre el 24 y 30 %), españolas (113) y extranjeras (168). La diabetes mellitus pretrasplante se comporta como un factor de riesgo de mortalidad de origen cardiovascular que puede tener también un impacto negativo en la supervivencia del injerto (169). En la serie estudiada, la prevalencia de diabetes mellitus fue de un 7,8 %, menor que la observada en la población de la Comunidad Valenciana (14 %) y en otras series de la literatura (15-18 %) (168), pero similar a la descrita en un reciente estudio multicéntrico en población trasplantada realizado en España (170). La variabilidad de los criterios diagnósticos de diabetes junto con la estricta selección de los pacientes que son incluidos en lista de espera podría justificar las diferencias en la prevalencia (Tabla 1).

La distribución de las causas de insuficiencia renal en nuestros pacientes fue similar a la observada en otras series de nuestro país (113, 159). Las causas principales fueron las glomerulonefritis, seguida de la poliquistosis renal y las causas de origen intersticial y vascular. Asimismo, el TSR recibido por los pacientes antes del trasplante, fue con mayor frecuencia la hemodiálisis (86,8 %) (9) en sintonía con lo descrito en otras series (113, 170).

Sin embargo, tanto la tasa de retrasplantes (7,2 %) como la proporción de pacientes con sensibilización HLA pretrasplante (8,5 %) fueron menores a las referidas en otros estudios (12,5% y 14 % respectivamente), probablemente en relación con el inicio más reciente de nuestro programa de trasplante (113, 159) (Tabla 1).

Las características de nuestros donantes reflejan el perfil del donante cadáver en nuestro país (16) y las circunstancias particulares de nuestro centro que no dispone de servicio de Neurocirugía y depende, en gran medida, de centros periféricos para la obtención de órganos para trasplante. En la Figura 6 se muestra el cambio evolutivo en el uso de riñones procedentes de DCE en nuestro programa de trasplante durante el período de estudio, hallazgos similares a los descritos hace diez años por Oppenheimer et al. tras observar en un estudio multicéntrico español un aumento progresivo de la prevalencia de los donantes mayores de 60 años durante tres períodos de estudio: el 4,8 % de los donantes en el año 1990, el 14,1 % en el año 1994 y el 20,8 % en el año 1998 (171). La edad media de nuestros donantes se sitúa por encima de la media referida por otros autores españoles (113, 159, 170), con un 40 % de los donantes mayores de 60 años. De hecho, en el año 1997 la edad media del donante en nuestra serie fue de 44 años y en el año 2012 ya estuvo próxima a los 60 años y sigue en ascenso. Ante este perfil de donante, es fundamental el tratar de adecuar al máximo los órganos de donantes de mayor edad en los receptores adecuados. En este sentido los estudios de correlación realizados en la población estudiada, confirman la adecuada correlación entre la edad del donante y del receptor, hecho fundamental para tratar de optimizar los resultados postrasplante de los órganos de donantes de mayor edad (Figura 7). Los tiempos de isquemia fría, alrededor de las 19 horas, fueron similares a los publicados por otras series (113, 159, 170). Parece, que a pesar de los esfuerzos realizados por los equipos de trasplante, existen una serie de factores logísticos que impiden conseguir una mayor reducción del tiempo de isquemia fría, objetivo que debería ser prioritario especialmente en los trasplantes realizados con injertos de DCE. (Tabla 2).

El tratamiento inmunosupresor recibido por nuestros pacientes ha seguido la evolución habitual de la mayoría de Unidades de Trasplante en España. La combinación inmunosupresora utilizada con más frecuencia en los últimos años ha sido el tacrolimus, en detrimento de la ciclosporina, junto con micofenolato y prednisona. Sólo en 10 pacientes se utilizó un inhibidor mTOR como fármaco inmunosupresor principal (Tabla 3 y Tabla 4). En la Figura 8, se observa el cambio que ha sufrido la elección del fármaco inmunosupresor principal durante los últimos quince años. Así, si bien en la etapa comprendida entre el año 1996 y el año 2001, la ciclosporina neoral era el fármaco de elección en un 68,1 % de los pacientes, en la última etapa entre el año 2008 y el año

2012 el tacrolimus ha sido el fármaco inmunosupresor utilizado en el 97,5 % de los pacientes. En relación al tratamiento de inducción, si bien en las primeras etapas del programa el tratamiento de inducción se reservaba para pacientes de alto riesgo inmunológico, durante los últimos años su uso se ha extendido, hasta en un 65,9 % de nuestros pacientes. Estos cambios observados en relación a la estrategia inmunosupresora tanto en el tipo de anticalcineurínico utilizado como en el uso de tratamiento de inducción coinciden con lo referido en la literatura (172, 173) (Tabla 5).

La incidencia de RFI fue de un 34,5% ligeramente mayor que la observada en otras series que la sitúan en torno al 30 % (113, 159), probablemente en relación a la mayor edad media del donante.

En relación al rechazo agudo, se observó una incidencia del 19,5 %, similar a los resultados obtenidos hace unos años (174), pero algo superior a las cifras actuales que se sitúan en torno al 10-15 % (104). Sin embargo, al analizar la incidencia del rechazo tras establecer períodos de 5 años desde el inicio del seguimiento hasta la fecha final de inclusión, observamos que ésta ha disminuido hasta el 10,5 % en el último período, comprendido entre el año 2008 y el año 2012, cifra más acorde a la descrita en series recientes y en estrecha relación con el cambio en las pautas de inmunosupresión (104). Asimismo observamos en nuestra serie la importancia del tratamiento de inducción en la prevención del rechazo agudo, tal y como se ha recomendado (172), con una menor incidencia de rechazo agudo en aquellos pacientes que lo recibieron.

El 47,6 % de los pacientes presentó una función renal subóptima al año del trasplante, definida por una creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl, factor que se ha relacionado con un incremento en el riesgo del fracaso del injerto (175).

La incidencia de diabetes mellitus postrasplante fue del 20 % en nuestra serie, mayor que la descrita en otras series, situada en torno al 10 %, hecho que podría estar condicionado por el criterio utilizado para definir su diagnóstico, así como por el mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso y de mayor edad. Desgraciadamente, carecemos de datos en relación a los tipos de tratamiento utilizados para la diabetes mellitus así como sobre la duración de la misma. En relación a los eventos cardiovasculares tras el trasplante, definidos por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmia, ACV y vasculopatía periférica, un 18 % de los pacientes presentaron alguno de ellos, siendo la cardiopatía isquémica el evento más frecuente (Tabla 6).

La supervivencia tanto del injerto como del paciente en la serie analizada, fueron similares a las descritas en otras series publicadas con supervivencia del injerto, a uno, cinco y diez años de 90,8 %, 80,1 % y 63,8 % respectivamente (Figura 12) y del paciente a uno, cinco y diez años de 97,3 %, 92,2 % y 84,0 %, respectivamente (9, 159, 170, 176) (Figura 14). Las causas de fracaso del injerto más frecuentes fueron las habituales en los pacientes trasplantados, el exitus con injerto funcionando y la disfunción crónica del injerto (170) (Tabla 7), con distinta frecuencia según el período analizado (Tabla 8, Figura 13). La causa principal de muerte en nuestra serie fueron las neoplasias 31,8 % por delante de la enfermedad cardiovascular, resultado que difiere de los encontrados en otras series de la literatura donde la enfermedad cardiovascular se sitúa como causa principal (170, 159) (Tabla 9). Sin embargo, si analizamos las muertes precoces, durante el primer año del trasplante, de los catorce exitus, ocho fueron de origen cardiovascular, seis de etiología infecciosa y una paciente falleció como consecuencia de una neoplasia que se diagnosticó a los días del trasplante y que la paciente, probablemente ya presentaba antes del mismo. Al revisar las causas de muerte de nuestros pacientes por períodos (Tabla 10, Figura 15) observamos que realmente es a partir del año 2006 cuando las neoplasias se convierten en la causa más frecuente de muerte. Consideramos que el tiempo de seguimiento, la mayor edad de los receptores que van al trasplante, el mayor conocimiento y el mejor tratamiento de los factores de riesgo y de la enfermedad cardiovascular en los trasplantados renales junto al uso de tratamientos inmunosupresores más potentes, son los factores condicionantes de los cambios en la etiología de los exitus a lo largo del período estudiado.

En resumen, la serie analizada presenta receptores con una edad media elevada y con una agregación importante de factores de riesgo cardiovascular. Los donantes también mostraron una edad media elevada, destacando la existencia de un 40 % de donantes mayores de 60 años. El tratamiento inmunosupresor más utilizado fue el tacrolimus con micofenolato y prednisona, con un elevado porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento de inducción con globulinas o con un anticuerpo anti-CD 25. El RFI se produjo en más de un tercio de la serie analizada y la incidencia de rechazo agudo disminuyó a lo largo del período analizado, siendo en los últimos años del 10,5%. Las cifras de supervivencia del injerto y del receptor son comparables a las descritas en otras

series. Las causas de pérdida del injerto más frecuentes fueron el exitus con el injerto funcionando y la disfunción crónica del injerto. Las causas de muerte más frecuentes fueron las neoplasias y la enfermedad cardiovascular con diferente distribución en función del tiempo de seguimiento.

## **6.2 Análisis comparativo de las características generales de los trasplantes con riñones de DCE y los trasplantes con riñones de donante estándar (DS).**

En la serie analizada de 671 trasplantados renales comparamos dos grupos de receptores, los pacientes receptores de un riñón procedente de un DCE (n = 309) y los pacientes receptores de un riñón procedente de un DS (n = 363).

### *6.2.1 Análisis comparativo de las características de los receptores.*

Los receptores de riñones de DCE mostraron en nuestra serie una edad media de 60 años, significativamente mayor que la edad de los receptores de grupo de DS que se situó próxima a los 45 años. El rango de edad de nuestros receptores se encuentra entre 24 y 78 años, un rango muy amplio, con pacientes menores de 30 años y pacientes por encima de los 75 años. No obstante, como se muestra en la Figura 7, el grado de correlación entre la edad del donante y del receptor es muy elevado. La adecuación entre la edad del donante y del receptor nos permitiría reducir el impacto negativo sobre la supervivencia del injerto de las lesiones preimplante, que suelen presentar este tipo de injertos (51). En nuestra serie, la edad media de los receptores de DCE fue similar a la de recientes estudios europeos (83), pero difiere sensiblemente de la edad media publicada por otras series extranjeras (80-82).

El implante de un riñón de un DCE en un receptor joven sigue siendo controvertido, por las dudas que genera su supervivencia a medio y largo plazo (52-56). Al ser la oferta de los órganos de DCE creciente (Figura 6a y 6b), con frecuencia se nos plantea la posibilidad de su implante en pacientes más jóvenes. En nuestra serie de trasplantes con riñones de DCE, sólo dos pacientes con edad inferior a los treinta años recibieron un órgano de estas características: una mujer de 24 años que se trasplantó con un riñón de un donante varón de 59 años, cuyo injerto sigue funcionando tras dieciséis años de seguimiento con una función renal estable, y el otro caso, un varón de 30 años que recibió un injerto renal de un donante varón de 55 años con antecedentes de HTA y muerte por ACV, que tras trece años de seguimiento sigue también con una función

renal estable. Sin embargo, consideramos que estos resultados no son representativos de la evolución del implante de un riñón de DCE en un receptor joven, sino sólo casos aislados. En general, en nuestro servicio, mantenemos una actitud restrictiva en cuanto al trasplante de los riñones de DCE en receptores jóvenes, sobre todo con aquellos donantes mayores de 60 años. No obstante, en aquellos casos en los que existe algún problema médico grave, fundamentalmente en relación al acceso vascular, o en pacientes con tiempos muy prolongados en lista de espera, nos planteamos este tipo de emparejamiento, dada la escasez de donantes con criterios estándar.

La distribución de las causas de enfermedad renal fue diferente en los dos grupos, con un patrón similar al descrito otras series (80-83). En el grupo de DCE que mostraba receptores de mayor edad, la causa más frecuente fue la enfermedad de etiología no filiada como suele ser habitual en estos pacientes, mientras que en el grupo de DS la causa más frecuente fue la enfermedad glomerular, como correspondería a los receptores de menor edad que componían este grupo (Tabla 11). Asimismo, en estrecha relación con las diferencias en la edad del receptor entre ambos grupos, el tipo de TSR que recibían los pacientes antes del trasplante fue distinto. En el grupo de DCE observamos un menor número de pacientes procedentes de la diálisis peritoneal, resultado que coincide con el de los últimos datos del Registro Autonómico de enfermos renales que muestra la menor preferencia por la diálisis peritoneal como TSR al aumentar la edad del receptor (9).

En nuestro análisis observamos un mayor número de pacientes con sensibilización HLA pretrasplante y un mayor porcentaje de retrasplantes en el grupo de DS, expresión de la menor edad de los receptores de este grupo y de la búsqueda para estos pacientes de mayor riesgo inmunológico de donantes con un perfil más seguro. Al contrario, el número de incompatibilidades HLA con el donante fue mayor en el grupo de DCE, consecuencia de nuestra intención en priorizar la edad sobre el grado de compatibilidad HLA en el proceso de selección del receptor de un riñón de DCE. Las consecuencias a nivel de riesgo de activación inmunológica y por tanto de rechazo que se puedan derivar de esta menor compatibilidad HLA serán analizadas con posterioridad (Tabla 11).

El análisis comparativo de los factores de riesgo cardiovascular es fundamental al ser la enfermedad cardiovascular una de las principales causas de muerte de los pacientes trasplantados (113-114). En nuestra serie, los receptores de riñones de DCE presentaron

un peor perfil cardiovascular con más diabetes mellitus, más dislipemia, y más sobrepeso, sin diferencias en otros factores como la HTA o el tabaquismo, hallazgos similares a los descritos en otras series (114). La mayor edad del receptor en el grupo de DCE parece ser el factor que explique tanto la mayor prevalencia de estos factores de riesgo cardiovascular, como la mayor presencia de HVI y de diagnóstico de cardiopatía isquémica pretrasplante.

### *6.2.2 Análisis de las características de los donantes.*

La edad media del donante del grupo de DCE se situó más de veinte años por encima de la edad media del donante en el grupo de DS, de hecho, en el grupo de DCE el 29 % de los donantes tenía una edad  $\geq 70$  años y el 11 % una edad  $\geq$  de 75 años. En el grupo de DCE se observa, al igual que ocurría con la edad del receptor, un amplio rango de edad que incluye a donantes con edades desde los 50 a los 80 años. Los donantes del grupo de DCE no sólo presentaron mayor edad que los DS, sino también más comorbilidad. La HTA al igual que la edad y la muerte por ACV forman parte de los criterios diagnósticos de DCE (27, 28), pero no la diabetes del donante que también fue más habitual en nuestro grupo de DCE. Por el contrario, la creatinina sérica al ingreso fue menor en el grupo de DCE, hecho que traduce la búsqueda en el proceso de aceptación de un órgano de DCE de aquéllos riñones que garanticen el mayor FG para el receptor. La muerte de origen cerebrovascular fue la más frecuente en ambos grupos, tal y como se describe en la literatura, reflejo del cambio acontecido en las características del donante, si bien en el grupo de DCE supuso más del 80 % de los donantes respecto al 51,4 % en el grupo de DS (16, 170, 176) (Tabla 12).

### *6.2.3 Análisis comparativo del tratamiento inmunosupresor.*

#### *6.2.3.1 Tratamiento de inducción.*

El uso de tratamiento de inducción en el trasplante renal es una práctica habitual en la actualidad en los pacientes sometidos a un trasplante renal (172). De hecho en el año 2009 las guías KDIGO “recomendaban el uso de tratamiento de inducción en todo receptor de un trasplante renal” (173). El tratamiento de inducción ha pasado de ser utilizado sólo en pacientes de alto riesgo inmunológico, a generalizarse su uso en cualquier paciente trasplantado. Las KDIGO sugieren utilizar tratamiento con

anticuerpos anti-CD25 como primera línea en pacientes sin riesgo inmunológico y usar tratamiento de inducción con globulinas en pacientes con alto riesgo inmunológico. En el análisis comparativo observamos que el uso de tratamiento de inducción fue mucho más frecuente en el grupo de DCE que en el grupo de DS, sin diferencias en el tipo de tratamiento de inducción recibido en los dos grupos (Tabla 14). En nuestro centro desde hace años hemos venido utilizando una pauta basada en la inducción con dosis reducidas de globulinas, timoglobulina 1,25 mg/kg/día dos a tres dosis en días alternos, en aquellos pacientes con riesgo incrementado de RFI (receptores de riñones de DCE, de riñones con tiempo de isquemia fría prolongado, o bien procedentes de donantes con sufrimiento o estancia prolongada en UCI y/o deterioro de función renal agudo previo al implante) (139). El uso de inducción nos permite retrasar la introducción del fármaco anticalcineurínico y facilitar el manejo del postrasplante inmediato al reducir la nefrotoxicidad secundaria a estos fármacos durante las primeras 48 – 72 horas del trasplante (136). Es por ello que en el 92 % de los pacientes con riñones procedentes de DCE que recibieron tratamiento con globulinas, el motivo fue el elevado riesgo de RFI, mientras que este porcentaje fue del 75 % en los pacientes que las recibieron en el grupo de DS (Figura 20). Sin embargo, el uso de tratamiento de inducción con globulinas en pacientes sin riesgo inmunológico se ha relacionado con el incremento de complicaciones infecciosas y neoplásicas. Preocupados por este hecho, nuestro grupo revisó los resultados de los dos tipos de tratamiento de inducción más utilizados en nuestros pacientes (tratamiento con dosis reducidas de timoglobulina vs tratamiento con anticuerpo anti-CD25), encontrando que la inducción con dosis reducida de timoglobulina se asociaba a una prevención más eficaz del rechazo agudo sin un incremento significativo de las complicaciones infecciosas o neoplásicas a lo largo de la evolución (139) (Tabla 14).

#### *6.2.3.2 Pauta inmunosupresora de inicio por intención de tratamiento y de mantenimiento.*

La inmunosupresión de inicio por intención de tratamiento en ambos grupos fue similar, el anticalcineurínico fue utilizado en más del 90 % de los pacientes de nuestra serie, preferentemente el tacrolimus combinado con micofenolato y prednisona, de acuerdo con lo referido en la literatura (172). El uso de inhibidores mTOR en primera línea ha sido muy reducido pero algo mayor en el grupo de DCE. En los seis pacientes que en el

grupo de DCE recibieron tratamiento con un inhibidor mTOR de inicio, combinado con micofenolato mofetil y prednisona, el objetivo fue tratar de evitar la toxicidad que supone el tratamiento con un anticalcineurínico en el postrasplante inmediato. Sin embargo, una tasa elevada de rechazo agudo en estos pacientes (50 %) nos hizo replantear el uso de esta estrategia. En nuestra opinión, el uso de una pauta de inducción con globulinas en estos pacientes podría haber mejorado estos resultados, tal y como se ha sugerido en la literatura (134) (Tabla 15 y Tabla 16).

La pauta inmunosupresora de mantenimiento fue similar en ambos grupos, con un mayor uso del tacrolimus en comparación con la ciclosporina. La menor potencia de la ciclosporina neoral en la prevención del rechazo agudo junto con los efectos secundarios derivados de su uso (estéticos, HTA, dislipemia) han sido fundamentales para favorecer este progresivo cambio en la pauta inmunosupresora (174). El porcentaje de pacientes con inhibidores mTOR como fármaco principal en terapia de mantenimiento sigue siendo muy reducido en los dos grupos, pero se observa un mayor uso en terapia de mantenimiento que como pauta inicial. Problemas como las neoplasias cutáneas o de órgano sólido y las infecciones virales, como la infección por BKV, han sido en gran parte responsables del cambio a este grupo de fármacos (Tabla 17).

Por tanto, si bien en la inducción el planteamiento ha sido diferente en los dos grupos con mayor uso de tratamiento de inducción en el grupo de DCE, en la pauta inmunosupresora posterior la estrategia ha sido similar. En nuestra opinión, las diferencias en cuanto a la terapia inmunosupresora de inicio y de mantenimiento en estos dos grupos deberían radicar no en el tipo de inmunosupresión utilizada, sino en las dosis de fármaco y en los niveles objetivo del mismo, datos que no ha sido posible analizar.

En resumen, los receptores del grupo de DCE son de mayor edad que los receptores del grupo de DS, expresión de la búsqueda en el proceso de selección de la máxima correlación entre la edad del donante y del receptor. Los pacientes del grupo de DCE presentan mayor comorbilidad cardiovascular en estrecha relación a su edad más avanzada. Asimismo los donantes del grupo de DCE no sólo son de mayor edad sino que también presentan mayor comorbilidad, como HTA y diabetes mellitus. El uso de tratamiento de inducción ha sido elevado en los dos grupos, mayor en el grupo de DCE,

sin diferencias en el tipo de tratamiento recibido. El resto de tratamiento inmunosupresor tanto de inicio como de mantenimiento fue similar en ambos grupos.

### **6.3 Análisis comparativo de la evolución de la función renal, retraso en la función del injerto y proteinuria.**

#### *6.3.1 Análisis comparativo de la incidencia de RFI entre el grupo de pacientes con riñones procedentes de DCE y el grupo de DS.*

La incidencia de RFI, al igual que se describe en la literatura, fue significativamente mayor en el grupo de DCE (84, 92), siendo además de mayor duración con las consecuencias que se derivan de ello, como la prolongación de la hospitalización; el incremento de las complicaciones infecciosas y de los costes.

En el desarrollo de RFI de los riñones de DCE se han implicado una serie de factores no modificables como son la edad y la comorbilidad, y otros factores sí modificables como los relativos al mantenimiento del donante, preservación y tiempos de isquemia, que serían susceptibles de mejorar (19-23). Experiencias como la del ESP han mostrado los beneficios derivados del acortamiento de los tiempos de isquemia en los riñones de DCE (40), sin embargo la logística hospitalaria carece con frecuencia de la agilidad necesaria para facilitar la disponibilidad de personal y espacio físico que lo permita. El tiempo de isquemia fría fue más prolongado en el grupo de pacientes con riñones de DCE, factor que podría haber contribuido a la mayor incidencia de RFI observada en este grupo (29, 48, 91). De hecho, el tiempo medio de isquemia fría referido por otros autores es similar al de nuestra serie, manteniéndose apenas sin cambios durante los últimos años (80-82), a pesar de que estudios recientes han demostrado que cada hora adicional en el tiempo de isquemia fría tendría un impacto negativo tanto en la supervivencia del injerto como del paciente (48) (Tabla 19).

En nuestro medio sería deseable disponer del apoyo de las máquinas de perfusión pulsátil especialmente para los riñones de DCE, puesto que nos resultarían de utilidad no sólo para mejorar el mantenimiento del órgano, sino también para evaluar su viabilidad antes del implante. Otras medidas relativas al manejo del receptor, más accesibles, como el asegurar un adecuado estado de hidratación antes de la cirugía y

mantener la estabilidad hemodinámica durante el desclampaje y el postoperatorio inmediato, son también fundamentales para reducir el riesgo de RFI.

### *6.3.2 Análisis comparativo de la incidencia de rechazo agudo entre receptores de DCE y receptores de DS.*

En nuestro estudio, a pesar del mayor número de incompatibilidades HLA en el grupo de DCE, no encontramos diferencias en la incidencia de rechazo agudo entre los dos grupos, ni tampoco en su precocidad ni en su gravedad histológica, siendo los resultados similares a los de otras series publicadas (81-83, 111). Esta ausencia de diferencias en la incidencia de rechazo agudo no estuvo condicionada por el tratamiento inmunosupresor de inicio o de mantenimiento, puesto que ambos grupos recibieron un tratamiento similar, sin embargo no podemos descartar que las diferencias en el tratamiento de inducción, con un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de DCE, puedan haber influido en los resultados. En relación a la eficacia del tratamiento de inducción en la prevención del rechazo agudo en los dos grupos, destaca la menor incidencia de rechazo agudo observada en los pacientes con riñones procedentes de DCE que recibieron dosis reducidas de globulinas en lugar de un anticuerpo anti-CD25, diferencias no observadas en el grupo de DS. Quizás la sugerida disfunción inmunitaria asociada al envejecimiento de los pacientes de mayor edad se vea potenciada con el uso de globulinas, incrementando así la eficacia de las dosis reducidas de globulinas en este grupo de receptores (109).

Nuestros resultados no nos permiten confirmar la mayor inmunogenicidad de los injertos renales procedentes de DCE sugerida por otros autores (105-109), aunque consideramos que la mayor potencia de los fármacos inmunosupresores actuales podría ser el factor condicionante de este hecho (Tabla 20).

### *6.3.3 Análisis comparativo de la evolución de la función renal entre receptores de DCE y receptores de DS.*

En nuestro estudio la función renal medida por creatinina sérica y FG por MDRD de los receptores de DCE fue significativamente inferior durante todo el seguimiento, que la mostrada por los pacientes trasplantados con riñones de DS (Figura 24, Figura 25). Estos resultados eran esperables y confirman lo descrito por otros autores (80-83), dado

que al daño existente antes del trasplante, derivado de la edad y la comorbilidad de estos donantes, hay que sumar numerosos insultos desde antes de la extracción, relacionados con el mantenimiento del donante y el proceso de muerte encefálica. Analizando los datos con detalle, observamos que el FG medio en el injerto de DCE es  $39,41 \pm 15,44$  ml/min a los 5 años y  $37,38 \pm 15,27$  ml/min a los 10 años, FG que correspondería a un estadio 3 de ERC (2), lejos de un FG normal, pero suficiente para evitar la necesidad de tratamiento sustitutivo con diálisis (4). Sin embargo, si bien un FG en torno a 40 ml/min puede ser suficiente para un paciente mayor de 60 o 65 años con ERC, ya que le permite mejorar su calidad y esperanza de vida (79), resultaría insuficiente para un paciente joven. Los pacientes más jóvenes pueden requerir más de un trasplante a lo largo de su vida por lo que necesitan un riñón de un donante que asegure una buena función renal de inicio y mayor supervivencia del injerto, independientemente de que otros factores puedan condicionar su evolución posterior.

La proteinuria ha sido objeto de diferentes estudios en nuestra Unidad en los que se ha confirmado su impacto negativo sobre la supervivencia del injerto y del paciente desde estadios precoces (152, 177, 178) (Figura 26). No observamos diferencias en la evolución de la proteinuria entre los dos grupos durante el seguimiento, si bien este resultado puede estar condicionado por el uso habitual de fármacos antiproteinúricos en nuestros pacientes, dato que no se ha recogido en el presente estudio

En resumen, el incremento de la incidencia de RFI se asoció al uso creciente de riñones procedentes de DCE en nuestra serie y a la prolongación del tiempo isquemia fría. Sin embargo, no hemos observado un incremento del rechazo agudo en el grupo de DCE respecto al grupo de DS. El grupo de DCE mostró peor función renal durante todo el seguimiento, no obstante con un FG aceptable que permitiría al paciente, preferentemente de mayor edad, mejorar tanto su calidad como expectativa de vida.

#### **6.4 Análisis comparativo de las complicaciones postrasplante del grupo de DCE y el grupo de DS.**

En nuestra serie, al igual que en otras publicadas (168, 170), se aprecia un incremento del número de eventos cardiovasculares en el grupo de DCE, siendo la cardiopatía isquémica el evento más frecuente, seguida de la insuficiencia cardiaca. La mayor edad

de los receptores de este tipo de riñones, la mayor prevalencia de antecedentes de cardiopatía isquémica pretrasplante, la agregación de factores de riesgo cardiovascular, como el sobrepeso, la dislipemia, la diabetes mellitus y la HVI habrían incrementado el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares tras el trasplante. Lamentablemente no disponemos de datos sobre tratamientos con fármacos antihipertensivos, estatinas, hipoglucemiantes, diuréticos o antiagregantes en la serie analizada, tratamientos de uso habitual en los pacientes trasplantados y que ayudan a mantener la estabilidad clínica y metabólica de los pacientes y reducen el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (Tabla 21).

En relación al desarrollo de neoplasias, observamos un mayor número de neoplasias en el grupo de DCE a pesar de presentar un menor tiempo de seguimiento. La mayor edad del receptor en este grupo habría favorecido su desarrollo. Las neoplasias más frecuentes fueron en ambos grupos las cutáneas no melanómicas, tal y como se ha descrito en la literatura (116-120), la mayoría de ellas diagnosticadas de forma rutinaria durante la revisión anual por Dermatología a la que se someten nuestros pacientes. Este tipo de neoplasias se detectaron en un porcentaje mayor en el grupo de DCE en probable relación con la mayor edad del paciente y la mayor exposición solar acumulada.

La neoplasia no cutánea más frecuente en el grupo de DCE fue la de próstata. El riesgo de desarrollo de neoplasia de próstata según estudios del Registro Americano, se duplica tras el trasplante, pudiendo incrementarse este riesgo en el grupo de DCE debido a la mayor edad del paciente. En el grupo de DS, la neoplasia más frecuente fue el carcinoma renal, cuyo riesgo se incrementa hasta quince veces en la población trasplantada por motivos no del todo claros. En los casos de pacientes con poliquistosis la transformación maligna de un quiste renal puede ser la causa, sin embargo en nuestra serie de los quince casos diagnosticados sólo cinco tenía poliquistosis renal. La toxicidad renal derivada de la inmunosupresión y los efectos carcinogénicos derivados de la misma, son los mecanismos que podrían estar implicados en el desarrollo de estas neoplasias que pueden afectar tanto a los riñones propios del receptor como al riñón trasplantado (118, 119). Así, en nuestra serie en el grupo de DS de los diez casos de carcinoma renal diagnosticados, uno fue en el injerto renal y el resto en riñones propios,

mientras que el grupo de DCE de los cinco casos diagnosticados, uno fue en el injerto y cuatro en riñones propios.

En el análisis cabe destacar la baja incidencia de procesos linfoproliferativos y sarcoma de Kaposi, procesos que se han asociado a infecciones virales y al tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados (118). En el caso de los síndromes linfoproliferativos se ha descrito su relación estrecha con el tratamiento con globulinas, tratamiento que recibieron el 56,6 % del grupo de DCE y el 65,6 % del grupo de DS, aunque con dosis reducidas en un elevado porcentaje de pacientes. Las dosis más reducidas de globulinas administradas a nuestros pacientes junto a un hipotético efecto protector antiviral derivado de la profilaxis para la enfermedad por CMV con ganciclovir y valganciclovir durante los tres primeros meses postrasplante en estos pacientes podrían haber contribuido a reducir la incidencia de este tipo de neoplasias en nuestra serie; no obstante necesitaríamos un seguimiento más prolongado para confirmar estos resultados (Tabla 22).

Las infecciones constituyen un motivo frecuente de reingreso de los pacientes trasplantados. En nuestro análisis más del 50 % de los pacientes en los dos grupos requirieron ingreso por alguna complicación infecciosa. En los receptores de riñones de DCE se ha descrito un riesgo incrementado de complicaciones infecciosas y de mortalidad por esta causa (121, 122). Sin embargo, nosotros no observamos una mayor morbilidad infecciosa en el grupo de DCE, siendo las infecciones urinarias la complicación infecciosa más frecuente en los dos grupos, tal y como se ha descrito en la literatura (121), constituyendo una demanda habitual de atención por parte de los pacientes en la consulta de trasplante renal. En relación al CMV, no observamos diferencias entre los dos grupos de pacientes tanto en la incidencia de infección como en la de enfermedad, aunque estos resultados pueden estar influidos por el uso de profilaxis con valganciclovir durante tres meses en pacientes con serología IgG negativo para el CMV y en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con globulinas (Tabla 23).

En resumen, el desarrollo de complicaciones tanto neoplásicas como de origen cardiovascular fue más elevado en el grupo de pacientes que recibieron un injerto renal de un DCE. La mayor edad del receptor en este grupo sería el principal condicionante. No observamos, sin embargo, una mayor morbilidad infecciosa en los pacientes

receptores de DCE en relación a las estrategias de profilaxis infecciosas habituales en nuestra Unidad.

## **6.5 Análisis comparativo de la supervivencia del injerto y del paciente entre los pacientes trasplantados con riñones de DCE frente a los trasplantados con un DS. Análisis del impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto y del paciente.**

### *6.5.1 Análisis comparativo de la supervivencia del injerto entre los pacientes receptores de riñón de DCE y los receptores de un DS. Análisis comparativo de las causas del fracaso de injerto en ambos grupos.*

En el análisis de la supervivencia del injerto encontramos durante todo el seguimiento una peor supervivencia en el grupo de receptores de riñones de DCE (Figura 27). Estas diferencias se mantienen, aunque se reducen de forma importante, al realizar el análisis de supervivencia censurando los pacientes que fallecieron con un injerto funcional, hecho que se explica por la mayor edad media del receptor en el grupo de DCE (Figura 28). La mayoría de estudios uni y multicéntricos, tanto del Registro Americano como Europeos, encuentran resultados similares (56, 172, 179, 180), de hecho una revisión sistemática reciente concluyó que el uso de DCE se asociaba con una menor supervivencia del injerto (36). Sin embargo, ciertos autores han sugerido una supervivencia similar del injerto con ambos tipos de donantes (37, 52, 80-83). Se trata, generalmente de estudios unicéntricos, realizados sobre una población con una edad media del donante menor que la de nuestra serie, así como menor edad del receptor y menor tiempo de de seguimiento. Consideramos que en la serie analizada, los resultados obtenidos, estarían condicionados por las características demográficas de la población estudiada y por el tiempo de seguimiento de los pacientes.

A pesar de las diferencias encontradas en el análisis de supervivencia entre los dos grupos, una supervivencia del injerto en el grupo de DCE (una vez censurada la muerte del paciente con injerto funcional) a los 5 años del 82 % y a los 10 años del 66,3%, resulta no sólo comparable sino mejor que la referida en otros estudios (52, 80, 81, 181); más aún si se tiene en cuenta que la edad media de los donantes de DCE en

nuestra serie fue de 66 años y la de los receptores de 60 años, ambas superiores a las descritas por otras series.

Las causas de fracaso del injerto fueron las habituales en la población trasplantada (170), siendo más frecuente en el grupo de DCE la pérdida por exitus del paciente con injerto funcionante, en probable relación con la mayor edad media del receptor en este grupo, mientras que en el grupo de DS fue la pérdida por disfunción crónica del injerto (Tabla 24). Destacar en el grupo de DCE, la pérdida de tres injertos por síndrome cardiorrenal, expresión de la mayor comorbilidad cardiovascular que presentaron los receptores de mayor edad.

#### *6.5.2 Análisis comparativo de la supervivencia del paciente entre los pacientes receptores de riñón de DCE y los receptores de un DS. Análisis comparativo de las causas del exitus en ambos grupos.*

En la supervivencia del paciente observamos a lo largo del seguimiento una menor supervivencia de los pacientes en el grupo de DCE, tal y como describen la mayoría de autores (12, 36, 182) (Figura 29). Si bien en algunas series se ha descrito una supervivencia similar (37, 52, 82), tal y como ocurre en la supervivencia del injerto las diferencias en las edades del donante y del receptor y en el tiempo de seguimiento pueden haber condicionado nuestros resultados. La diferencia de casi veinte años en la edad media del receptor entre los dos grupos analizados junto con la mayor morbilidad de los pacientes de mayor edad, explicaría la mayor mortalidad observada en este grupo. No obstante estos resultados, si bien son inferiores en el grupo de DCE, serían aceptables si se tiene en cuenta los beneficios sobre la supervivencia del paciente que se derivan del trasplante cuando se compara con la supervivencia del paciente si permaneciese en lista de espera (12, 76, 79). Lo adecuado hubiera sido poder comparar estos resultados de nuestra serie de DCE con la evolución de un grupo de pacientes pareados que permaneciera en diálisis a la espera de un trasplante renal, tal y como recientemente ha publicado Lloveras et al, demostrando un riesgo de muerte 2,66 veces mayor del grupo de pacientes en diálisis con respecto a los que se trasplantaban con riñones de DCE. En nuestros resultados, la elevada supervivencia de los receptores de riñones de DCE a los 5 años (88,4 %) y a los 10 años (75,3 %) nos ratifica en la utilidad

de estos injertos siempre y cuando su implante se produzca tras un proceso cuidadoso en la selección tanto del donante como del receptor.

Las causas de muerte más frecuentes en ambos grupos fueron las neoplasias y la enfermedad cardiovascular, tal y como se ha descrito en la literatura (170, 176) (Tabla 25). En el grupo de DCE las neoplasias fueron la primera causa, mientras que en el grupo DS fue la enfermedad cardiovascular. En el análisis de las causas de muerte precoz, durante el primer año de trasplante, observamos que en el grupo de DCE fallecieron diez pacientes (cinco por enfermedad cardiovascular y cinco por una enfermedad infecciosa) mientras que en el grupo de DS fallecieron cuatro pacientes (2 por enfermedad cardiovascular, 1 paciente por accidente de tráfico y 1 paciente por shock hipovolémico). Estos resultados expresan la mayor gravedad que adquieren las complicaciones precoces tanto cardiovasculares como infecciosas en los receptores de mayor edad, y alertan sobre la necesidad de una vigilancia aún más estrecha de estos pacientes tras el trasplante.

En resumen, el grupo de pacientes receptores de un riñón de DCE presentó menor supervivencia del injerto y del paciente, en relación a una mayor edad media del donante y del receptor, junto con la mayor comorbilidad. El exitus con injerto funcionante fue la causa principal de fracaso del trasplante y las neoplasias la principal causa de muerte en los receptores de injertos de DCE.

### *6.5.3 Modelo estimativo del riesgo de fracaso del injerto y de muerte del paciente tras el trasplante con riñones procedentes de DCE.*

La introducción de nuevos fármacos inmunosupresores ha supuesto una reducción en la incidencia del rechazo agudo y una mejoría de los resultados a corto y medio plazo en la supervivencia del injerto renal. Sin embargo, a largo plazo los resultados apenas han mejorado, siendo el fracaso tardío del injerto una causa habitual tanto de ingreso en programa de diálisis como de reinclusión en lista de espera de trasplante (104).

Uno de los principales factores responsables de la ausencia de mejoría de los resultados a largo plazo, es el cambio en las características del donante y del receptor acontecido durante las dos últimas décadas (159, 176). Así, el trasplante renal con DCE constituyó el 46 % de los trasplantes de la serie analizada, y según datos recientes, en España han

representado en el último año más del 50 % de los donantes ofertados. En nuestra serie, es difícil desligar los peores resultados obtenidos con los riñones de DCE en el análisis de supervivencia (Figura 27-29) de las características del receptor, dada la estrecha relación existente entre estas dos variables (Figura 7). Por este motivo, y tratando de evaluar el impacto real del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del injerto y del paciente, decidimos diseñar un modelo estimativo de riesgo.

En primer lugar mostramos los resultados de un modelo estimativo del impacto sobre la supervivencia del injerto del trasplante con un riñón de DCE (Tabla 26, Tabla 27). Según este modelo, en el receptor con sensibilización HLA previa (Tabla 26), el trasplante con un riñón de DCE no incrementó el riesgo de fracaso del injerto respecto al trasplante con un riñón de DS. Sin embargo, en pacientes sin sensibilización HLA pre trasplante, el trasplante con riñones de DCE supuso un incremento del riesgo de fracaso de un 65 % frente al trasplante con un riñón de DS (Tabla 27). Consideramos que la explicación del diferente impacto del uso de DCE en función de la sensibilización HLA previa del receptor podría ser consecuencia de la escasa muestra de pacientes sensibilizados que recibieron un riñón de DCE, sólo 14 (Tabla 11), junto con la existencia de un posible sesgo en el proceso de selección de aquellos riñones de DCE que son implantados en pacientes de mayor riesgo. Se podría especular que los riñones de DCE que se habrían implantado en los receptores sensibilizados tuvieran a priori un mejor perfil que los implantados en el grupo de pacientes no sensibilizados. Sin embargo, el escaso número de pacientes no permite confirmar esta hipótesis. Destacamos por tanto los resultados obtenidos en el grupo más numeroso de pacientes, los no sensibilizados, en los que sí que se observó un incremento del riesgo de fracaso del injerto respecto a los que recibieron un DS.

Asimismo, la consideración de muerte con injerto funcionante como causa de fracaso del injerto puede modificar los resultados obtenidos en el modelo estimativo de supervivencia. Por ello, decidimos realizar una evaluación del impacto del trasplante con riñones de DCE mediante riesgo competitivo, tras considerar como evento competitivo la muerte con injerto funcionante. Observamos que el trasplante con riñones de DCE, en un modelo ajustado para la edad, suponía en nuestros receptores un incremento de riesgo de fracaso del injerto del 74 % (Tabla 28), no obstante, dado que los datos analizados corresponden a pacientes trasplantados hace al menos dos años y la

edad media del donante ha seguido aumentando desde que finalizamos la inclusión de pacientes, sería esperable que el riesgo de fracaso del injerto con el uso de este tipo de donantes fuera incluso mayor.

Si bien, según estos resultados, se asumiría un mayor riesgo de fracaso del injerto al implantar riñones de DCE que riñones de DS, esto ha sido en nuestra serie tras un seguimiento prolongado. Consideramos, que un injerto renal no debería excluirse para su utilización sólo por proceder de un DCE, pero sí requiere una valoración y cuidado exquisito tanto del donante, del injerto como del posible receptor al que se va a implantar, desde el momento del trasplante y posteriormente durante todo el seguimiento.

En relación al impacto del trasplante con riñones de DCE sobre la supervivencia del paciente, observamos en nuestro modelo que su uso no se asoció a un incremento del riesgo de muerte (Tabla 29). Por tanto, la menor supervivencia del paciente observada en el grupo de DCE, al compararlo con el grupo DS (Figura 29), no estaría en relación con el uso de DCE tal y como muestra el modelo estimativo de riesgo, sino con otros factores, como la mayor edad del receptor.

En resumen, consideramos que el trasplante con riñones procedentes de DCE en nuestra serie conllevó un incremento del riesgo de fracaso del injerto del 74 % sin mostrar un impacto negativo en la supervivencia del paciente en una serie de pacientes con un seguimiento medio próximo a los 8 años.

#### *6.5.4 Modelo predictivo de la supervivencia del injerto con las variables del donante.*

Finalmente, con el objetivo de tratar de predecir en nuestra serie, mediante las características del donante, el riesgo de fracaso del injerto diseñamos un modelo predictivo. En este modelo incluimos variables relativas al donante, conocidas desde el momento de la oferta de un donante para trasplante, y excluimos la variable DCE al agrupar ésta a donantes con un rango de edad muy amplio y con diferente grado de comorbilidad. En nuestro modelo final, observamos que las variables del donante que mejor predecían la supervivencia del injerto en nuestra serie eran la edad del donante mayor de 55 años y la muerte del donante por ACV, por encima de otras variables como el sexo del donante, los antecedentes de HTA o las cifras de creatinina sérica en el momento del ingreso del donante. La escasa diferencia de riesgo que observamos en el

análisis predictivo entre los donantes entre 56 y 64 años y los mayores de 65 años (Tabla 30), coincide con los resultados descritos en el estudio comparativo de DCME versus DCE70, en el cual no observábamos diferencias entre los dos grupos ni en la evolución de la función renal ni en la supervivencia a lo largo del seguimiento. Consideramos que establecer rangos en la edad del donante, es decir categorizar esta variable en distintos grupos de edad, nos ha permitido mejorar en su capacidad predictora, objetivo difícil de lograr si hubiéramos incluido en el modelo la variable DCE.

En un intento de aumentar la capacidad predictora de la variable DCE, Port et al. hace ya más de una década establecieron distintas categorías de la variable DCE en función de la edad y la comorbilidad y describieron un menor riesgo de fracaso del injerto de aquellos donantes entre 50 y 59 años respecto al observado con los donantes con edad mayor o igual de 60 años independientemente de la morbilidad asociada en ambos grupos (183). En este sentido, se han desarrollado, tal y como ya se ha referido durante la introducción, distintos marcadores “scores” (30-34) que agrupan un mayor número de características del donante que las incluidas en la definición de DCE para tratar de mejorar la capacidad predictora de las variables del donante y facilitar de este modo el proceso de aceptación de un donante para trasplante. Especial interés tiene el más reciente, el KDPI, que pretende evitar la dicotomía de DCE vs DS incorporando en su definición 10 factores del donante en lugar de los cuatro criterios utilizados en la definición de DCE y que plantea una puntuación no estática sino continua que varía en función de los resultados obtenidos con los riñones trasplantados durante el último año. Es evidente que el uso de estos marcadores nos podría ayudar a agilizar el proceso de selección del posible receptor al lograr una mayor aproximación sobre su evolución posterior tras el trasplante. Sin embargo, la frecuente falta de información sobre algunas de las características del donante dificultan su aplicación en muchas ocasiones.

En resumen, en nuestra serie, las variables del donante que mejor predijeron el fracaso del injerto fueron la edad del donante por encima de los 55 años y la muerte del donante por ACV. Ambas variables están presentes en la mayoría de riñones de DCE, sin embargo el uso de la variable DCE para tratar de predecir el fracaso del injerto resulta

de menor utilidad al incluir a donantes con características muy diferentes en cuanto a edad y comorbilidad.

#### **6.6 Análisis de la evolución, función renal y supervivencia del injerto y del paciente de los pacientes trasplantados con riñones procedentes de DCE con edad mayor o igual a 70 años (DCME).**

La oferta por parte de los coordinadores de trasplante de riñones de DCE de edad mayor de 70 años se ha incrementado en los últimos años en estrecha relación con el cambio del perfil del donante (16). En nuestro programa hemos pasado de sólo 13 trasplantes con estos riñones de DCME entre el año 1996 y el año 2001 a 47 trasplantes en el período más reciente analizado, y esta cifra sigue en aumento (16) (Figura 30).

Este cambio en el perfil del donante ha venido acompañado de una ampliación de los criterios de inclusión en lista de espera de trasplante, siendo los pacientes de mayor edad los que más se benefician de su uso. En nuestra serie el uso de DCME nos ha permitido trasplantar a pacientes de mayor edad que de otra forma habrían tenido mucha dificultad para recibir un órgano, ya que los riñones procedentes de donantes de menor edad los reservamos para pacientes más jóvenes con el fin de asegurar una mayor supervivencia del injerto. En el proceso de emparejamiento de los DCME aplicamos en nuestra Unidad, como se ha señalado, el criterio “old for old” (40).

La valoración para trasplante de un riñón de un DCME es aún más compleja puesto que al factor de la edad se suma con frecuencia una larga historia de comorbilidad. En nuestra serie los donantes del grupo de DCME que se trasplantaron presentaron, a pesar de su mayor edad, menor frecuencia de HTA, y mejor función renal al ingreso que los donantes del grupo DCE<70, al igual que lo referido en la literatura (184). Los riñones trasplantados fueron preferentemente procedentes de donantes mujeres, expresión de la mayor longevidad del sexo femenino y del menor grado de lesión vascular. Además, con la intención de adecuar al máximo la masa nefronal de los riñones de DCME con los requerimientos metabólicos del receptor, los receptores fueron también mujeres preferentemente (Tabla 31, Tabla 33). En nuestro análisis no encontramos un menor tiempo en diálisis antes del trasplante de los receptores de riñones de DCME, hecho que sí que ha sido descrito por otros autores (29, 184). Pensamos que en la serie analizada,

el menor tamaño de la muestra de DCME puede haber condicionado la ausencia de diferencias.

La incidencia del RFI (Figura 30) fue similar en ambos grupos, próxima al 40 %, muy inferior a la incidencia del 60 % observada en un estudio del grupo de Chavalitdhamrong et al. realizado sobre el Registro Americano y algo superior a la descrita en una pequeña serie de pacientes del ESP (29, 184). Así mismo, en el análisis de la evolución de función renal no observamos diferencias entre los dos grupos al igual que lo observado por el grupo del ESP (29) y a diferencia de lo mostrado por citado estudio del Registro Americano (184), en este último probablemente en estrecha relación con la incidencia elevada de RFI.

En receptores de mayor edad existe controversia sobre el riesgo de rechazo agudo. De hecho, si bien algunos autores han reportado en ellos una reducción de la incidencia de rechazo agudo, como consecuencia del desarrollo de una disfunción inmunitaria relacionada con la edad, otros han observado una mayor incidencia del mismo (29, 187, 188). En nuestro análisis la incidencia del rechazo agudo fue menor en el grupo de DCME (Figura 31), así como la gravedad del mismo, hecho en el que podría haber contribuido el mayor uso de tratamiento de inducción con globulinas, aunque a dosis reducidas, en este grupo (Tabla 34).

En nuestra serie, el uso de riñones de DCME nos ha permitido el trasplante de un grupo de receptores de mayor edad, obteniendo una supervivencia de injerto y paciente similar a la obtenida en el grupo de donantes más jóvenes. Los resultados referidos en la literatura con trasplantes de donantes mayores de 70 años son escasos (29,182-185). Chavalitdhamrong et al. encontraron un mayor riesgo de pérdida del injerto y fallecimiento del paciente en un estudio comparativo de trasplantes con riñones de donantes mayores de 70 años frente a un grupo de trasplantes con donantes entre 60 y 69 años (184). Sin embargo, Giessing et al. en un estudio posterior, no observaron diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente al comparar la evolución de trasplantes de donantes de edad mayor o igual a 75 años frente a la de trasplantes que recibieron donantes con una edad comprendida entre 65 y 74 años (185). Asimismo, nosotros en un análisis previo con una serie menor de pacientes, tampoco encontramos diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente tras comparar los pacientes

receptores de riñones de DCME con los receptores de donantes entre 60 y 70 años (150).

La muerte con injerto funcionando se considera la causa más frecuente de fracaso del injerto en los receptores de mayor edad. Sin embargo, en nuestra serie, en el grupo de DCME fue la disfunción crónica del injerto la causa más frecuente. Pensamos que el menor tiempo de seguimiento de este grupo ha condicionado estos resultados.

Se ha descrito un incremento en el riesgo de las complicaciones cardiovasculares, neoplásicas e infecciosas en los trasplantados de mayor edad (184-189). La enfermedad cardiovascular es considerada la causa más importante de muerte tras el trasplante también en la población trasplantada de mayor edad (29), sin embargo en nuestra serie fueron las neoplasias y las infecciones las principales causas de la misma (Tabla 37). Las complicaciones cardiovasculares fueron similares en ambos grupos, lo que traduciría la estricta selección a la que se somete a los pacientes de mayor edad que son incluidos en lista de espera de trasplante. Consideramos que el cribaje minucioso de enfermedad cardiovascular en la valoración pretrasplante, cuestionado en la literatura por algunos autores (190), nos ha facilitado la selección de los candidatos a incluir en lista de espera, permitiéndonos, junto con un control exhaustivo de los factores de riesgo vascular tras el trasplante, reducir la mortalidad tras el trasplante por esta causa. De hecho en el grupo de DCME sólo un paciente falleció como consecuencia de enfermedad cardiovascular tras un episodio de cardiopatía isquémica aguda en el segundo mes postrasplante. El desarrollo de neoplasias no mostró diferencias entre los dos grupos, suponiendo más de un tercio de las muertes en ambos grupos. De los cuatro pacientes que fallecieron por esta causa, sólo una de las neoplasias, de próstata, fue diagnosticada precozmente, al año del trasplante. En relación a la morbilidad infecciosa tras el trasplante, si bien no encontramos diferencias en el porcentaje de reingresos por este motivo, la mayor frecuencia de sepsis urinarias en el grupo de DCME junto con la mayor mortalidad por patología infecciosa, más de un tercio de los pacientes, alertan sobre la gravedad de las infecciones en estos receptores de mayor edad.

El tamaño de la muestra de DCME, nos impide desligar totalmente la relación del mayor uso de tratamiento de inducción con globulinas en el grupo de DCME de las complicaciones neoplásicas e infecciosas referidas. Sin embargo, en este sentido, en un estudio reciente de nuestra serie en una población de receptores de DCE, sólo

observamos mayor riesgo de enfermedad por CMV en los pacientes que habían recibido este tratamiento de inducción al compararlo con el tratamiento con un anticuerpo anti-CD25, Basiliximab, sin encontrar diferencias en el desarrollo de neoplasias u otro tipo de infecciones (189).

En resumen, el trasplante con riñones de DCME ha permitido acceder al trasplante a un número importante de pacientes de mayor edad con resultados similares de supervivencia, tanto del injerto como del paciente, a la de un grupo trasplantado con riñones de DCE<70. Consideramos que la edad de los receptores ha sido el principal factor condicionante de la mayor morbilidad y mortalidad infecciosa observada en el grupo de DCME, no obstante creemos que es necesario una revisión continua de la toxicidad derivada del uso de dosis reducidas de globulinas, habitual en estos pacientes, así como una progresiva adaptación de la terapia inmunosupresora a la edad del receptor, quizás con pautas menos potentes, una vez superada la etapa precoz postrasplante.

#### **6.7 Limitaciones del estudio.**

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones.

- Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes unicéntrico, con los problemas que esto conlleva en relación a la obtención de datos procedentes de las historias clínicas (186).
- El tiempo de seguimiento fue diferente entre los dos grupos, con un mayor seguimiento del grupo de DS. Al tratarse de un análisis descriptivo retrospectivo en el que nos interesaba incluir el máximo número de pacientes en cada grupo desde el inicio del programa hasta el 31 de diciembre del 2014, no ha sido posible lograr igualdad en los tiempos de seguimiento entre los dos grupos. Se asume por tanto, una menor precisión de los resultados obtenidos. Sin embargo, si hubiéramos tratado de igualar los tiempos de seguimiento, el seguimiento medio se habría acortado de forma importante con la consecuente pérdida de información.
- El tamaño de la muestra y el seguimiento del grupo de pacientes receptores de riñones procedentes de DCME fue asimismo menor que el del grupo de receptores de riñones de DCE70, los resultados obtenidos se consideran preliminares y sería deseable

actualizarlos con una muestra de DCME mayor y con un tiempo de seguimiento más prolongado.

- La ausencia de datos relativos al tratamiento recibido por los pacientes como antidiabéticos, hipolipemiantes, antiagregantes por su posible impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular.
- No disponibilidad de datos referentes a dosis y niveles del anticalcineurínicos durante el seguimiento.
- Las características de nuestra serie se han visto afectadas por el cambio en las características del perfil de donante y del receptor que se ha producido a lo largo del período de seguimiento, así como de la evolución en las pautas inmunosupresoras.

# CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES.

Partiendo de nuestra hipótesis de trabajo “El trasplante con riñones de donantes con criterios expandidos, adecuadamente seleccionados, es una alternativa válida para nuestros pacientes en lista de espera con resultados comparables a los obtenidos con riñones con criterio estándar”, los resultados encontrados nos permiten concluir:

- En relación al objetivo principal, que el trasplante con riñones procedentes de DCE se siguió de un incremento del riesgo de fracaso del injerto, observando a lo largo del seguimiento una menor supervivencia respecto a los receptores de riñones de DS. Sin embargo, y a pesar de la menor supervivencia del paciente observada en el grupo de DCE, el trasplante con injertos procedentes de DCE no incrementó el riesgo de muerte en la serie analizada, siendo otros factores como la mayor edad del receptor los que explicarían la mayor mortalidad observada en este grupo.

- En referencia a los objetivos secundarios planteados, podemos concluir que:

1. Nuestra serie global, con un seguimiento medio próximo a los ocho años, refleja el cambio en el perfil del donante y del receptor acontecido durante los últimos años en España, destacando un incremento progresivo en la edad media del donante y del receptor. El RFI se mantuvo como una complicación frecuente que afectó a un tercio de los pacientes, observándose, sin embargo, una reducción progresiva en la incidencia del rechazo agudo durante el período analizado que relacionamos con la mayor eficacia de la terapia inmunosupresora.

2.- Los pacientes que recibieron un injerto renal de DCE presentaban mayor edad y mayor comorbilidad que los receptores de un riñón de DS, expresión de nuestro interés por obtener la máxima correlación entre las características cronológicas y antropométricas del donante y del receptor.

3.- En el grupo de receptores de un riñón de DCE, la incidencia de RFI fue mayor, probablemente en relación con las características del donante y el mayor tiempo de isquemia fría; no obstante, la incidencia de rechazo agudo fue similar en ambos grupos lo que relacionamos con el mayor uso de terapia de inducción en el grupo de DCE.

4.- El FG en el grupo de DCE fue durante todo el seguimiento inferior al observado en el grupo de DS, no existiendo en cambio diferencias en la cuantía de la proteinuria entre ambos grupos, lo que podría estar en relación con el uso generalizado de fármacos antiproteinúricos. Consideramos que en una población de mayor edad y comorbilidad

como fue la receptora de riñones de DCE, los FG obtenidos con estos riñones durante un período de seguimiento medio prolongado, fueron aceptables, habiendo permitido a un número importante de pacientes mejorar su calidad y expectativa de vida.

5.- Observamos una mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares y neoplásicas en el grupo de DCE, hecho que estaría relacionado con la mayor edad y consiguiente comorbilidad cardiovascular de los receptores de este grupo.

6.- La mayor edad de los receptores del grupo de DCE habría condicionado la principal causa de fracaso del injerto en este grupo, muerte con injerto funcionante, y su principal causa de fallecimiento, las neoplasias.

7.- El trasplante con riñones procedentes de DCME (DCE con edad  $\geq 70$  años), facilitó el acceso al trasplante a pacientes de edad avanzada con resultados superponibles a los obtenidos con los donantes con criterios expandidos de menor edad, sin un detrimento en la función del injerto ni en la supervivencia del paciente (a corto y medio plazo). La mayor edad de los receptores del grupo de DCME condicionó un mayor riesgo de presentación de complicaciones infecciosas graves.

8.- Los factores relativos al donante que mejor predijeron el fracaso del injerto renal en nuestra serie, fueron la edad del donante mayor de 55 años y la muerte por ACV por encima de otros factores como la creatinina al ingreso, el sexo o los antecedentes de HTA.

Concluimos finalmente, en relación a la hipótesis de trabajo, que los resultados obtenidos con los riñones procedentes de DCE son inferiores a los obtenidos con los riñones de DS, aunque el seguimiento prolongado de la serie avalaría la utilización de este tipo de riñones especialmente en receptores de mayor edad y comorbilidad o con escasas expectativas de recibir un injerto renal procedente de un DS. No obstante, se hace imprescindible una exquisita valoración del donante y receptor, adecuación del tratamiento inmunosupresor y una atención integral del paciente trasplantado desde el inmediato postrasplante y durante todo el seguimiento.

# BIBLIOGRAFÍA



## **8. BIBLIOGRAFÍA.**

- 1- Alcazar R, Orte L, Otero A. Enfermedad renal crónica avanzada. Nefrología 2008; Supl. 3:3-6.
- 2- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2013; 84: 622-3
- 3- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Supl. 1): S46-S75.
- 4- Documento de consenso SEN-SEMFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología 2008; 28: 273-282
- 5- Levey A, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease study group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-70
- 6- Gorriz JL, Sancho A, Pallardó LM et al. Langer pre-dialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. More facts. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1354-1355
- 7- Aguilar MD, Orte L, Lázaro P et al. en representación del Grupo INESIR y Pastor V: Eficiencia de implantar en atención primaria un programa dirigido a conseguir la referencia precoz al nefrólogo de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Nefrología 2006; 26 (Supl. 3): 114-12
- 8- Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2275-2284.
- 9- Informe de Diálisis y Trasplante del año 2013, perteneciente al Registro Español de Enfermos Renales, realizado por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Organización Nacional de Trasplantes. Congreso Nacional de la S.E.N Octubre 2014, Barcelona.
- 10- Martín Hernández R. Conocer y controlar los costes del tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Una necesidad inaplazable. Nefrología 2011; 31:256-9.
- 11- Wolfe RA, Ashby VB, Milford El 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.

- 12- Ojo A, Hanson J, Meier- Kriesche H et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589-597.
- 13- Costa-Requena G, Cantarell C, Rodríguez A et al. Calidad de vida relacionada con la salud y trasplante renal: comparación con los valores poblacionales a los 6 meses postrasplante. *Med Clin (Barc)* 2014; 142: 393-6.
- 14- Indicaciones y resultados a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos. Calidad de vida en pacientes trasplantados. *Med Intensiva*. 2008; 32: 296-303.
- 15- Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología* 2010; 1: 37-47.
- 16- <http://www.ont.es> (página oficial de la Organización Nacional de Trasplantes).
- 17- Lledó García E, Riera L Passas J et al. Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant* 2014; 28: 1155-1166.
- 18- Domínguez-Gil B, Valentín M, Escobar M et al. Situación actual del trasplante renal de donante vivo en España y otros países: pasado, presente y futuro de una excelente opción terapéutica. *Nefrología* 2010; 30: 3-13.
- 19- BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO Núm. 313 Sábado 29 de diciembre de 2012 Sec. I. Pág. 89344.
- 20- Kayler, J, Maglioccaa J, Zendejasa I, Impact of Cold Ischemia Time on Graft Survival Among ECD Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *Am J Transplant* 2011; 11: 2647–2656.
- 21- Moers C, Smits JM, Maatuhuis MH. Machine perfusion or cold storage in deceased donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 7-19
- 22- Gallinat A, Moers C, Smits JM et al. Machine perfusion or cold storage in expanded criteria donor kidney transplantation: 3 years follow-up data. *Transpl Int* 2013;26: E52.
- 23- O'Callaghan JM, Knight SR, Morgan RD et al. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2012; 12: 896-906.
- 24- Kootstra G., Daemen J.H.C, Oomen A.P.A. Categories of non-heartbeating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2893-4.

- 25- Documento de consenso de la ONT sobre donación en asistolia. Available t:<http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACIÓN EN ASISTOLIA EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES.pdf>. [Accessed: May 10, 2012].
- 26- Portolés-Pérez J, Rubio-Muñoz J, Lafuente-Covarrubias O. Desarrollo de un programa de trasplante renal con órganos procedentes de donación tras asistolia controlada, tipo III de Maastricht. *Nefrología* 2012; 32:754-9.
- 27- Metzger R, Delmonico F, Feng S et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 114-125.
- 28- Kauffman MH, Bennett LE, McBride MA et al. The expanded donor. *Transplant Rev* 1997; 11: 165-190.
- 29- Boesmueller C, Biebl M, Scheidl S et al. Long-Term Outcome in Kidney Transplant Recipients Over 70 Years in the Eurotransplant Senior Kidney Transplant Program: A Single Center Experience. *Transplantation* 2011; 92: 210-216.
- 30- Israni A, Salkowski N, Gustafson S. New National Allocation Policy for Deceased Donor Kidneys in the United States and Possible Effect on Patient Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1842-1848.
- 31- Nyberg S, Matas A, Kremer W et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 715-721.
- 32- Schold J, Kaplan B, Rajendra S et al. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005; 5: 757-765.
- 33- Rao PS, Schaudel DE et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009; 88: 231-236.
- 34- Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C. A Simple Clinico-Histopathological Composite Scoring System Is Highly Predictive of Graft Outcomes in Marginal Donors. *Am J Transplant* 2008; 8: 2325-2334.
- 35- Dare AJ, Pettigrew GJ, Saeb Parsy K. Preoperative Assessment of the Deceased-Donor kidney: from Macroscopic Appearance to molecular biomarkers. *Transplantation* 2014; 97:797-807.
- 36- Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 553-86.

- 37- Stratta RJ, Rohr MS, Sundber AK et al. Intermediate term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation. A spectrum of quality? *Ann Surg* 2006; 243: 594-601.
- 38- Snanoudja R, Rabanta M, Timsita O. Donor-Estimated GFR as an Appropriate Criterion for Allocation of ECD Kidneys into Single or Dual Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 2542-2551.
- 39- Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2013; 13: 11-46.
- 40- Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V et al. Prospective age matching in elderly kidney transplant recipients-A 5 year analysis of the eurotransplant senior program. *Am J Transplant* 2008, 8: 50-57.
- 41- Cockfield S, Moore RB, Todd G et al. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 559-66.
- 42- Remuzzi G, Cravedi P, Perna A et al. Long term outcome of renal transplantation from older donors. *N Eng J Med* 2006; 354: 343-52.
- 43- Hopfer H, Kemeny E. Assessment of donor biopsies. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 306-12.
- 44- Kasiske B, Stewart D, Bista B et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 562-71
- 45- Gaber LW, Moore LW, Alloway RR et al. Glomerulosclerosis as a determinant posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334-39.
- 46- Munivenkatappa R, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant* 2008; 8: 2316-24.
- 47- Gallego E, Ortega, Cerrato A, Llamas Fuentes F et al. Short cold ischaemia time optimises transplant results for kidneys from expanded criteria donors. *Nefrología* 2009; 29: 456-63.
- 48- Debout A, Foucher Y, Trebérn-Launay K et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015; 87: 343-349.

- 49- Carter J. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function. *Am J Transplant* 2005; 5: 2745-2753.
- 50- De Frutos MA. Trasplante renal: criterios para la distribución de órganos. *Nefrología* 1998; 18: 362-366.
- 51- Audard V, Matignon M, Dahan K et al. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transplant Int* 2008; 21: 11-7.
- 52- Sola R, Guirado L, Bonfill X. Is it appropriate to implant kidneys from elderly donors in young recipients? *Transplantation* 2010, 90: 286-91.
- 53- Textor S, Nyberg S. Recipient and donor age in deceased donor transplantation: how should older donor kidney be allocated? *Transplantation* 2010; 90: 246-7.
- 54- Keith D, Demattos A, Golconda M et al. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1086-1091.
- 55- Swanson SJ, Hypolite IO, Agodoa LY. Effect of donor factors on early graft survival in adult cadaveric renal . *Am J Transplant* 2002; 2: 68-75.
- 56- Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 1: 532-548.
- 57- Brener B, Cohen R, and Milford E. In *Renal Transplantation, One Size May Not Fit All*. *J Am Soc Nephrol*. 1992; 3:162-169.
- 58- Ryan J. Goldberg, Gerard Smits, and Alexander C. Wiseman. Long-Term Impact of donor-recipient size mismatching in deceased donor kidney transplantation and in expanded criteria donor recipients. *Transplantation* 2010; 90: 867-874.
- 59- Giral M, et al. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 261-268.
- 60- Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 898-910.
- 61- Nicholson ML, Windmill Dc, Horsburgh T et al. Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. *Br J Surg* 2000; 87: 314-319.
- 62-Stratta R, Sundberg A, Rohr M et al. Optimal use of older donors and recipients in kidney transplantation. *Surgery* 2006; 139: 324-33.

- 63- Takemoto BS et al. Survival of national shared, HLA matched kidney transplants from cadaveric donors. *N Engl J Med* 1992; 327: 834-39.
- 64- Susal C, Opelz G. Current role of human leucocyte antigen in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 438-44.
- 65- De Fitjer J, Mallat M, Doxiadis I et al. Increased Immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1538-1546.
- 66- Reutzel-Selke A, Jurisch A, Denecke C et al. Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int* 2007; 71: 629-636.
- 67- De Fitjer J. An old virtue to improve senior programs. *Transplant Int* 2009; 22: 259-68.
- 68- Terasaki PI. A personal perspective: 100-year history of the humoral theory of transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 751-756.
- 69- Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 324-31.
- 70- Lachmann N, Terasaki PI, Budde K et al. Anti-human leukocyte antigen and donor specific antibodies detected by Luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009; 87: 1505-13.
- 71- Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donorspecific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1398-1406.
- 72- Cooper JE, Gralla J, Chan L. Clinical significance of post kidney transplant de novo DSA in otherwise stable grafts. *Clin Transpl.* 2011:359-64.
- 73- Meier-Kriesche H, Port F, Ojo A et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome *Kidney Int* 2000; 58: 1311-17.
- 74- Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L et al. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era *Transplantation* 2014; 98: 458-464.
- 75- Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1833-1845.
- 76- Schold, JD, Sehgalb A. R., Srinivasd T. R. Marked Variation of the Association of ESRD Duration Before and After Wait Listing on Kidney Transplant Outcomes. *Am J Transplant* 2010; 10: 2008–2016.

- 77- Ayanian JZ, Cleary PD, Weissman JS et al. The effect of patients preferences on racial differences in access to renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 341: 1661–1669.
- 78- Epstein AM, Ayanian JZ, Keogh JH et al. Racial disparities in access to renal transplantation—clinically appropriate or due to underuse or overuse? *N Engl J Med* 2000; 343: 1537–1544.
- 79- Lloveras J, Arcos E, Comas J et al. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation* 2015; 99: 991-996
- 80- Collins M, Chang S, Graeme R et al. Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to 2005. *Transplantation* 2009; 87: 1201-1209.
- 81- Fraser SM, Rajasundaram R, Aldouri A et al. Acceptable outcome after kidney transplantation using expanded criteria donor grafts. *Transplantation* 2010; 89: 88-96.
- 82- Smail N, Tchervenkov J, Paraskevas S et al. Impact of early graft function on 10 year graft survival in recipients of kidneys from standard or expanded criteria donors. *Transplantation* 2013; 96: 176-81.
- 83- Praehauser C, Hirt-Minkowski P, Saydam Bakar K et al. Risk factors and outcome of expanded criteria donor kidney transplants in patients with low immunological risk. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13883.
- 84- Sharif A, Borrows R. Delayed Graft Function After Kidney Transplantation: The Clinical Perspective. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 150-158.
- 85- Yarlagadda S, Coca S, Formica R, et al: Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 24: 1039-1047.
- 86- Perico N, Cattaneo D, Sayegh M, Remuzzi G: Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-27.
- 87- Shaheen M, Shaheen F, Attar B, et al: Impact of recipient and donor nonimmunologic factors on the outcome of deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 273-6.
- 88- Siedlecki A, Irish W and Brennan C. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011; 11: 2279-2296.

- 89- Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2995-3003.
- 90- Moore J, Shabir S, Chand S, et al. Assessing and comparing rival definitions of delayed renal allograft function for predicting subsequent graft failure. *Transplantation*. 2010; 90: 1113-1116.
- 91- Ponticelli C. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2015; 87: 272-275.
- 92- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 968-974.
- 93- Legendre C, Canaud G, Martínez F. Factors influencing long term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014; 27: 19-27.
- 94- Anonymous. The high cost of delayed graft function in cadaveric transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 1115-8.
- 95- Luis Pallardó Mateu. Trasplante renal: Análisis de los factores pronósticos en la función inicial del injerto en la aparición de rechazo agudo y en la supervivencia del injerto y paciente. Tesis doctoral inédita. Universitat de Valencia, Facultad de Medicina, Valencia, 1989.
- 96- Boom H, Mallat M, de Fijter J, et al: Delayed graft function influences, but not survival. *Kidney Int* 2000; 58: 859-66.
- 97- Gavela E, Pallardó LM, Sancho A et al. Delayed Graft Function After Renal Transplantation: An Unresolved Problem. *Transplant Proc* 2011; 43: 2171-2173.
- 98- Halloran P, Homik, J, Goes S.L. et al. The “Injury Response”: A Concept Linking Nonspecific Rejection, and Long-Term Transplant Outcomes. *Transplant Proc* 1997; 29: 79-81.
- 99- Pallardó LM, Sancho A, Capdevila L et al: Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 3): 38-42.
- 100- Balaz P, Rokosny S, Wolhlfahrtova M et al. Identification of expanded criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation* 2013; 96: 633-638.

- 101- O`Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, et al. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static storage of kidney allograft on transplant outcomes. *Br J Surg* 2013; 100: 991-1001.
- 102- Hariharan S, Jhonson CP, Bresnahan BA et al. "Improved graft survival renal transplantation in the United States". *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 605-12.
- 103- Moreso F, Ibernón M, Gomá M. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6: 47-52.
- 104- Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología* 2013; 33: 14-26.
- 105- Khoruts A, Mondino A, Pape KA, et al: A natural immunological adjuvant enhances T cell clonal expansion through a CD28-dependent, interleukin (IL)-2-independent mechanism. *J Exp Med* 1998; 187: 225–236.
- 106- Shoskes DA, Parfrey NA, Halloran PF: Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in the mouse. *Transplantation* 1990; 49: 201–207.
- 107- Penfield JG, Dawidson IA, Ar`Rajab A et al.: Syngeneic renal transplantation increases the number of renal dendritic cells in the rat. *Transpl Immunol* 1999; 7: 197-200.
- 108- Brook MO, Wood KJ, Jones ND. The impact of memory T cells on rejection and the induction of tolerance. *Transplantation* 2006; 82:1–9.
- 109- Miller RA, Garcia G, Kirk CJ et al. Early activation defects in T lymphocytes from aged mice. *Immunol Rev* 1997; 160: 79–90.
- 110- Halloran PF, Homik J, Goes N. The "Injury Response": A Concept Linking Nonspecific Rejection, and Long-Term Transplant Outcomes. *Transplant Proc* 1997; 29, 79-81.
- 111- Diet C, Audard V, Roudot-Thouraval F et al. Immunological risk in recipients of kidney transplant from extended criteria donors. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2745-2753.
- 112- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307.

- 113- Morales JM, Marcén R, Andrés et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int* 2008; S94-S99.
- 114- Blanca L, Jiménez T, Cabello M et al. Cardiovascular risk in recipients with kidney transplant from expanded criteria donors. *Transplant Proc* 2012; 44: 2579-81
- 115- Mazuecos A, Muñoz Terol JM, García Alvarez T et al. Increase in Malignancies as Cause of Death in Renal Transplant Patients. *Transplant Proc* 2009; 41: 2159-2162.
- 116- Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: A review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014; 21: 106-113.
- 117- Kasiske,B, Snyderc B, Gilbertsonc D et al. Cancer after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905–913
- 118- Wong G, Chapman JR. Cancers alter renal transplantation. *Transplant Rev* 2008; 22: 141-149.
- 119- Engels E, Peiffer R, Fraumeni Jr J. Spectrum of Cancer Risk among U.S. Solid Organ Transplant Recipients: The Transplant Cancer Match Study. *JAMA*. 2011; 306:1891–1901
- 120- J. Kanter, L.M. Pallardó, J.F. Crespo, et al. E. Diagnóstico de neoplasias en una consulta de trasplante renal. *Nefrología* 2009; 29: 311-317.
- 121- Parasuraman R, Abouljoud M, Jacobsen G. Increasing Trend in Infection-Related Death-Censored Graft Failure in Renal Transplantation. *Transplantation* 2011; 91: 94-99.
- 122- Simmons RL, Weil R, Tallent MB et al. Do mild infections trigger the rejection of renal allografts? *Transplant Proc* 1970; 2: 419.
- 123- Randhawa PS, Magnone M, Jordan M, et al. Renal allograft involvement by Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 563-571.
- 124- Ramos R, Drachenberg C, Wal R and Hirsch H. The Decade of Polyomavirus BK-associated Nephropathy: State of Affairs. *Transplantation* 2009; 87: 621-630.
- 125- Heemann UW, Tullius SG, Schmid C, et al. Infection associated cellular activation accelerates chronic renal allograft rejection in rats. *Transpl Int* 1996; 9: 137.

- 126- Opelz G, Dohler B, Ruhstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 928-936.
- 127- Parasuraman R, Julina K, and the AST Infectious diseases community of practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 327-336.
- 128- Meier-Kriesche H, Ojo A, Hanson J et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2000; 69: 885-889.
- 129- Trouillhet I, Benito N, Cervera et al. Influence of Age in Renal Transplant Infections: Cases and Controls Study. *Transplantation* 2005; 7: 989-992.
- 130- Ratner LE, Kraus E, Magnuson T et al. Transplantation of kidneys from expanded criteria donors. *Surgery* 1996; 119: 372-377.
- 131- Bantas W, Jones J, Karaoguz A et al. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2043-2051.
- 132- Bodingbauer M, Pakrah B, Steininger R et al. The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience. *Clin Transpl* 2006; 20: 471-475.
- 133- Barba J, Zudaire J, Robles JE. Complications of kidney transplantation with grafts from expanded criteria donors. *World J Urol* 2013; 31:893–899
- 134- Rigotti P and Kahan B. Sirolimus-Based Therapy For Kidney Transplantation From Expanded Criteria Donors. *Transplantation* 2009; 87: S11–S13
- 135- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.
- 136- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: Longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78: 557-565.
- 137- Brennan DC, Daller JA, Lake KD et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1967-77.
- 138- Kaden J, May G, Mueller P, et al. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 222-230.

- 139- Gavela E, Sancho A, Escudero V et al. Induction treatment with low dose thymoglobulin or basiliximab in renal transplants from older donors. *Transplant Proc.* 2008; 40: 2900-02.
- 140- Grinyo JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, et al: Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: Results after 5 years. *Transpl Int* 2003; 16: 820-827.
- 141- Lieberthal W, Fuhro R, Andry CC, et al. Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: Role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol* 2001; 281: F693.
- 142- Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, et al. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. *Transplantation* 2008; 85: 486-90.
- 143- Flechner SM, Glyda M, Steinberg S, Harler MB, for the ORION Trial Investigators: Efficacy of two different sirolimus regimens with a tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen in de novo renal allograft recipients: Acute rejection and graft survival results from the ORION Study. *Am J Transplant* 2007; 7: S52A, 20.
- 144- Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, et al. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 586-594
- 145- Cruzado JM, Bestard O, Riera I. Immunosuppression for Dual Kidney Transplantation with Marginal Organs: The Old Is Better Yet. *Am J Transplant* 2007; 7: 639–644.
- 146- Pascual J. Everolimus: un inmunosupresor con propiedades antiproliferativas. *Nefrología* 2001; 24: 115-123.
- 147- Tedesco Silva H, Cibrik D, Johnston T et al. Everolimus plus reduced exposure CsA versus Mycophenolic acid plus standard exposure CsA in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1401-1413.
- 148- Pascual J, Chadban S, Citterio F et al. TRANSFORM trial design: Effect of everolimus on long-term outcomes after kidney transplantation. Abstract presented at: 16<sup>th</sup> European Society of Organ Transplantation Congress, Vienna, Sept 2013.

- 149- Medina Pestana O, Grinyo JM, Y. Vanrenterghem et al. Three-Year Outcomes From BENEFIT-EXT: A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys. *Am J Transplant* 2012; 12: 630–639.
- 150- Gavela E, Pallardó E, Avila AI et al. Renal allografts from donors older than 70 years are useful for single transplantation. *Transplant Proc.*2009; 41: 2047-9.
- 151- Sancho A, Avila A, Gavela E et al. Effect of overweight on kidney transplantation outcome. *Transplant Proc.* 2007; 39: 2202-4.
- 152- Sancho A, Gavela E, Ávila et al. A Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007, 39: 2145-7.
- 153- Sancho A, Crespo JF, Górriz JL et al. Age as a risk factor in renal transplantation. *Transplant Proc.*2002; 34: 355
- 154- Gavela E, Ávila A, Sancho A et al. Use of basiliximab. Induction in low-immunological risk renal transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplant Proc* 2009; 41: 2337-8.
- 155- Solez K, 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
- 156- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008; 8: 753-60.
- 157- Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB et al. Banff 2011 Meeting Report: New Concepts in Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2012; 12: 563-70.
- 158- Métodos estadísticos en el trasplante renal. Biblioteca trasplantes siglo XXI. Drug Farma S. L. 2004. ISBN Primer volumen: 84-96305-21-X.
- 159- Serón D, Arias M, Campistol JM et al 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.
- 160- Dimeny E. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 2002; 61: S78–S84.
- 161- Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation.* 2011; 91: 869-74.

- 162- Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM et al. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2710-2718.
- 163- Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603-611.
- 164- Hernández D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1682-1683.
- 165- Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, et al: Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant* 1999; 13: 336-341.
- 166- Sung RS, Althoen M, Howell TA et al. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752-1757.
- 167- Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753–759.
- 168- Banas M.C, Banas B, Orth S. R et al. Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors and Estimated Risk for Coronary Artery Disease in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Nephron Clin Pract* 2011; 119: c227–c235.
- 169- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of postransplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62: 1440-1446.
- 170- Morales JM, Marcén R, Del Castillo D. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (Suppl 4): iv39–iv46.
- 171- Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C et al. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Supp 3): iii11-iii15.
- 172- Meier – Kriesche H. U, Li S, Fung J et al. Immunosuppression: Evolution in practice and trends 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6: 1111-1131.
- 173- KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): Sviii–Sviii.
- 174- Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. *Lancet* 2002; 369: 741-746.

- 175- Hariharan S, Kasiske B, Matas A et al. Surrogate markers for long term renal allograft survival. *Am J Transplant* 2004; 4: 1179-1183.
- 176- Ojo A, Morales JM, González-Molina M et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 213–220.
- 177- Asunción Sancho Calabuig. 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 pacientes. Tesis doctoral inédita. Departamento de Cirugía, Universitat de Valencia, Octubre 2010.
- 178- Sancho A, Pallardó L, Avila A et al. Very Low-Grade Proteinuria at 3 Months Posttransplantation Is an Earlier Marker of Graft Survival. *Transplant Proc* 2009; 41: 2122-2125.
- 179- Foley DP, Patton PR, Meier-Kriesche HU, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the University of Florida. *Clin Transpl* 2005; 101-109.
- 180- Miranda B, Vilardell J, Grinyó JM: Optimizing cadaveric organ procurement: The Catalan and Spanish experience. *Am J Transplant* 2003; 3:1189-1196.
- 181- Frutos MA, Sola E, Mansilla JJ et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation: Quality control and results. *Transplant Proc* 2006; 38: 2371-2373.
- 182- Cecka JM: The UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2002; 1-20.
- 183- Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281-6.
- 184- Chavalitdhamrong D, Gil J, Takemoto S et al. Donors Age 70 Years and Older: An Analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing Database. *Transplantation* 2008; 85: 1573-1579.
- 185- Giessing M, Fuller F, Friedersdorff F. Outcomes of Transplanting Deceased-Donor Kidneys between Elderly Donors and Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 37-40.
- 186- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcome. *Lancet* 2002; 359: 341-345.
- 186- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcome. *Lancet* 2002; 359: 321-345.

187. Martins PN, Pratschke J, Pascher A et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 127-132.
188. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D,.Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipient. *Transplantation*. 2000; 69: 885-9.
189. Sancho A, Gavela E, Kanter J et al. Safety and efficacy of induction treatment with low thymoglobulin doses in kidney transplantation from expanded-criteria donors. *Transplant Proc*. 2015; 47: 50-3.
190. Allyson H, Matthew R. W, Kasiske B. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int* 2015; 87: 527–534.