

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



Impacto de la modalidad de diálisis sobre la
morbimortalidad del paciente trasplantado tras el
fracaso del injerto renal

TESIS DOCTORAL

presentada por:

D^a. Sandra Beltrán Catalán

Directores:

Luis Manuel Pallardó Mateu, Alfonso Miguel
Carrasco y Carmen Asunción Gómez Roldán

Valencia, Abril 2018.

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

El Dr. Alfonso Miguel Carrasco, Doctor en Medicina y Cirugía.

La Dra. Carmen Asunción Gómez Roldán, Doctora en Medicina y Cirugía

CERTIFICAN QUE:

La presente tesis doctoral titulada “ Impacto de la modalidad de diálisis sobre la morbilidad del paciente trasplantado tras el fracaso del injerto renal “, realizada por la licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, Dña. Sandra Beltrán Catalán, 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 a 25 de Abril de 2018:

Luis Manuel Pallardó Mateu Alfonso Miguel Carrasco Carmen Asunción
Gómez Roldán

“Cree a aquellos que buscan la verdad, duda de los que la han encontrado”

André Gide

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luís Pallardó, por su ejemplo, por su motivación constante y por haberme enseñado a entender la medicina con una calidad científica y humana excepcional. *Gràcies*.

A Alfonso y a Carmina, por aconsejarme y guiarme desde el inicio al fin de este proyecto.

A Asun, Ana, Eva y Julia por su amistad y apoyo incondicional, por estar ahí en los momentos difíciles para que continuara adelante. Sin vosotras hubiera sido imposible.

A Pablo, por acompañarme en este camino y por su generosidad para compartir sus conocimientos conmigo.

A Belén, Mer y al resto del Servicio de Nefrología, mi otra gran familia con la que comparto mi día a día.

A los nefrólogos de los centros de diálisis y de hospitales que desinteresadamente me cedieron su tiempo.

A mis padres, por su apoyo y cariño constante y a mis hermanos, Emma, Elsa y Edgar, los pilares de mi vida. Aunque estéis lejos, os siento muy cerca.

A Diego y Emma, esos dos soles que me iluminan cada día y que me animaban recordándome: ¿Cuánto te falta para acabar la tesis?.

A Borja, por ser como es, por su amor y su paciencia infinita.

INDICE

ABREVIATURAS	7
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Enfermedad renal crónica: un problema de salud emergente.	12
1.2 Fracaso del injerto e inicio de una nueva TSR.....	15
1.3 Transición del paciente trasplantado a diálisis.....	24
1.4 Características del paciente trasplantado que vuelve a diálisis.	30
1.5 Modalidad de diálisis tras el fracaso del injerto.....	32
1.5.1 Elección de la modalidad de diálisis cuando fracasa el injerto.....	32
1.5.2 Descripción de la realidad actual sobre la modalidad de diálisis elegida tras fracaso del injerto.....	36
1.6 Manejo de la inmunosupresión tras el inicio de diálisis.....	39
1.7 Complicaciones del injerto no funcionante.....	44
1.8 El retrasplante.	49
2. MOTIVACIÓN:	52
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	53
4. MATERIAL Y MÉTODO	55
5. RESULTADOS	64
5.1 Sección I: Análisis de las características basales de toda la serie de pacientes que inician diálisis tras fracaso del injerto (n=175)	64
5.2 Sección II: Resultados del análisis de mortalidad:	70
5.3 Sección III: Resultados del análisis de los ingresos hospitalarios.....	78
5.4 Sección IV: Resultados del síndrome de intolerancia al injerto y embolización del injerto.	86
5.5 Sección V. Resultados del trasplante tras el inicio de diálisis.....	92
6. DISCUSION	95
6.1. Discusión de los resultados.	95
6.2 Limitaciones del estudio	107
6.3 Fortalezas	108
7. CONCLUSIONES	109
7.1 Reflexión final	110
8. BIBLIOGRAFÍA	111

ABREVIATURAS

ADE: Anticuerpos donante específico

ACV: Accidente cerebro vascular

ANZDATA: Resgistro de Trasplante de Australia y Nueva Zelanda

CTS: Collaborative Transplant Study

CV: Cardiovascular

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

DP: Diálisis peritoneal

D/P: Cociente dializado/plasma

DPA: Diálisis peritoneal automatizada.

EPIRCE : Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España.

ERC: Enfermedad renal crónica

ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada

FAVi: Fístula arterio-venosa interna

FG: Filtrado glomerular

FRR: Función renal residual

FI/AT: Fibrosis intersticial y atrofia tubular

HD: Hemodiálisis

HLA: Antígenos leucocitarios humanos, en inglés, Human Leucocyte Antigen

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IECAs/ARAI: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina /
activadores receptor aldosterona II

IMC: Índice de masa corporal

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

MDRD: Modification of diet in renal disease

mTOR: Mamalian target of Rapamicin

NCI: Nefropatía crónica del injerto

NFK: National Kidney Foundation

NNT: Número necesario a tratar

NTA: Necrosis tubular aguda
ONT: Organización Nacional de Trasplantes
PATHI: Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para pacientes hiperinmunizados
PCR: Proteína C reactiva
pmp: por millón de población
PRA: Panel reactive antibody
RIQ: Rango inter cuartil
RR: Riesgo relativo
SEN: Sociedad Española de Nefrología
sHR: Sub hazard ratio
TEP: Test de equilibrio peritoneal
TSR: Tratamiento sustitutivo renal
UF: Ultrafiltración
UNOS: United Network for Organ Sharing
USRDS: United States Renal Data System

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

En orden de aparición en el texto:

- **Tabla 1.** Clasificación y plan de actuación de la enfermedad renal crónica. Modificación propuesta por la Conferencia de Lisboa para el Cuidado del Enfermo Receptor de un Trasplante Renal..... 18
- **Tabla 2.** Principales recomendaciones de las guías sobre el inicio de diálisis en pacientes no trasplantados. 22
- **Figura 1a y 1b.** Tasas de mortalidad bruta (muertes/100 pacientes-año) durante la lista de espera, durante el trasplante funcionando y tras fracaso del injerto. 1a: En diabéticos y no diabéticos. 1b: Separados por rangos de edad. 25
- **Figura 2a y 2b.** Evolución de HR de mortalidad de pacientes trasplantados (línea azul) respecto a los no trasplantados activos en lista de espera (línea roja discontinua) 2a: Mortalidad precoz. 2b: Mortalidad tardía. 27
- **Tabla 3.** Resumen de los artículos que comparan la mortalidad del paciente trasplantado tras fracaso del injerto ambas técnicas de diálisis. 34
- **Figura 3.** Procedencia de los pacientes incidentes en DP según diferentes registros y media de todos ellos..... 37
- **Figura 4.** Procedencia de los pacientes que inician DP a lo largo de los años en el Registro Catalán de enfermos renales. 37
- **Figura 5.** Número de pacientes que pierden el injerto y vuelven a diálisis. Distribución según la modalidad de diálisis. Datos del Registro Catalán de enfermos renales. 38
- **Figura 6.** Procedencia de los pacientes que inician DP a lo largo de los años en el Registro de Levante de DP. 38
- **Tabla 4.** Características clínicas y analíticas basales de toda la serie que inicia diálisis tras fracaso del injerto (n=175) y separadas por grupos DP (n=86) y HD (n=89) 67
- **Figura 7.** Evolución de la edad de toda la serie de pacientes en el momento del inicio de diálisis a lo largo del seguimiento (n=175). 67
- **Figura 8.** Media de edad, desviación estándar y rango de edad al inicio de diálisis de todos los pacientes agrupado por terciles (n=175). 68
- **Figura 9.** Número de pacientes que inician diálisis (HD y DP) tras fracaso del injerto a lo largo del seguimiento del estudio. 67
- **Figura 10.** Distribución por terciles de los pacientes del estudio según la técnica de diálisis de inicio. (HD, n = 89, DP, n = 86). 69
- **Tabla 5.** Datos analíticos y clínicos sobre el inicio de diálisis, seguimiento y salidas del estudio de todos los pacientes (n=175) y separadas por grupos. Comparativa entre DP (n=86) y HD (n=89). 69
- **Figura 11.** Causas de transferencia a HD en el grupo de pacientes de DP. 73
- **Tabla 6a.** Causas de muerte en la serie global. n=38. 73

- Tabla 6b. Causas de muerte agrupadas según etiología en la serie global y en ambos grupos de diálisis, DP vs HD, $p = 0,129$	73
- Figura 12. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que comparan la mortalidad cruda en el grupo de DP ($n=86$, línea azul) vs en el grupo de HD ($n=89$, línea roja), log Rank, $p= 0.24$. La tabla muestra los pacientes en riesgo a lo largo del seguimiento.	74
- Figura 13. Tasa cruda de mortalidad anual en toda la serie de pacientes durante los cuatro primeros años del inicio de diálisis. La tabla muestra los pacientes en riesgo y el número de muertes que se produjeron en cada año.	74
- Figura 14. Tasa cruda de mortalidad anual durante los cuatro primeros años del inicio de diálisis separadas por grupo de tratamiento DP ($n=86$) y HD ($n=89$). Se muestra una tabla con los pacientes en riesgo y las muertes en cada año ($p=0,104$).	75
- Figura 15. Análisis de interacciones. Supervivencia en grupos seleccionados de pacientes en ambas modalidades de diálisis, DP ($n=86$) y HD ($n=89$).	75
- Tabla 7. Análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad con riesgos competitivos en la serie global de pacientes ($n=175$).	76
- Tabla 8. Análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad con riesgos competitivos en la serie global de pacientes. Modelo máximo. ($n=175$).	76
- Tabla 9. Modelo final estimativo del impacto de la modalidad de diálisis sobre la mortalidad en la serie global de pacientes ($n=175$).	77
- Tabla 10. Modelo final predictivo de mortalidad con las variables disponibles al inicio de diálisis en la serie global de pacientes ($n=175$).	77
- Figura 16. Incidencia acumulada de muerte ajustada por el modelo de riesgo competitivo en la serie global de pacientes ($n=175$).	78
- Tabla 11. Descripción de todas las causas de ingreso en la serie global y análisis comparativo entre ambos grupos de diálisis ($p=0,257$).	81
- Tabla 12. Descripción de la primera causa de ingreso hospitalario tras el inicio de diálisis en la serie global y análisis comparativo entre ambos grupos de diálisis ($p = 0,082$).	82
- Tabla 13. Primer ingreso por causa cardiovascular como factor de riesgo para fallecimiento por motivo cardiovascular.	82
- Figura 17. Grafico de supervivencia de Kaplan Meier que mide el tiempo hasta el primer ingreso hospitalario. Comparativa de grupo de DP ($n=86$) vs grupo de HD ($n=89$). Test Log Rank 0.002. Se muestra tabla con pacientes en riesgo.	83
- Tabla 14. Análisis univariante con riesgos competitivos de los factores de riesgo para ingreso hospitalario. $n=175$	84
- Tabla 15. Modelo inicial estimativo con riesgos competitivos para ingresos hospitalarios.	84

- Tabla 16. Modelo final estimativo con riesgos competitivos para ingresos hospitalarios.....	85
- Tabla 17. Modelo final predictivo con riesgos competitivos para ingresos hospitalarios.....	85
- Figura 18. Incidencia acumulada de ingresos hospitalarios ajustada por el modelo de riesgos competitivos.....	85
- Figura 19a. Curva de Kaplan Meier de incidencia acumulada de intolerancia al injerto.....	88
- Figura 19b. Curva de Kaplan Meier de incidencia acumulada de intolerancia al injerto. Separada por grupos de diálisis (HD y DP).....	89
- Tabla 18. Análisis comparativo de las características clínicas y analíticas de los pacientes que desarrollaron intolerancia al injerto (n= 44) y de los que no la desarrollaron (n=131).....	89
- Tabla 19. Análisis univariante de Cox para el estudio de factores de riesgo para desarrollar intolerancia al injerto.....	90
- Tabla 20. Análisis multivariante de Cox para el estudio de factores de riesgo para desarrollar intolerancia al injerto.....	90
- Tabla 21. Análisis comparativo de las características clínicas y analíticas de los pacientes que precisaron embolización del injerto (n= 35) y los que no la precisaron (n=140).....	91
- Tabla 22. Análisis de Cox univariante para el estudio de variables asociadas a la realización de embolización del injerto.....	91
- Tabla 23. Análisis multivariante para estudiar los factores de riesgo asociados a la necesidad de embolización del injerto.....	93
- Tabla 24. Análisis comparativo de las características de los pacientes que se trasplantan tras el inicio de diálisis (n=27) con los que no se trasplantan (n=148).....	93
- Tabla 25. Análisis univariante de los factores de riesgo para recibir un trasplante renal tras el inicio de diálisis.....	94
- Tabla 26. Análisis multivariante de los factores de riesgo para recibir un trasplante renal tras el inicio de diálisis.....	94

1. INTRODUCCIÓN

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

1.1.1. Concepto y 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-económico¹.

La ERC se define como la disminución de la función renal expresada por el filtrado glomerular (FG) menor de 60 ml/min/1,73 m² o como la presencia de daño renal persistente durante al menos tres meses. 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 gravedad, definidos por el FG:

- Estadio 1 (FG \geq 90 ml/min/1,73 m²): daño renal con FG normal.
- Estadio 2 (FG 60 - 89 ml/min/1,73 m²): daño renal con ligero descenso de FG.
- Estadio 3:
 - 3a: (FG 45 - 59 ml/min/1,73 m²): descenso leve a moderado del FG.
 - 3b: (FG 30 - 44 ml/min/1,73 m²): descenso moderado del FG.
- Estadio 4: (FG 15 - 29 ml/min/1,73 m²): descenso grave del FG.
- Estadio 5: (FG < 15 ml/min/1,73 m² 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 K/DIGO (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 hipertensión arterial (HTA) y de obesidad, que son las principales causas de la misma¹. Se calcula que alrededor del 20% de la población con más de 60 años tiene ERC avanzada⁴. En España, con el objetivo 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 que recogió datos de una muestra aleatoria de toda la población nacional. Según este estudio, en el año 2005, el 10% de la población adulta española sufría algún grado de ERC: el 5,4 % de la población tenía un FG entre 45 - 59 ml/min/1,73 m² (estadio 3a), el 1,1% entre 30 - 44 ml/min/1,73 m² (estadio 3b), el 0,27 % entre 15 - 29 ml/min/1,73 m² (estadio 4) y un 0,03% tenía un FG menor de 15 ml/min/1,73m² (estadio 5). Cuando se analizó en este estudio la prevalencia de ERC en el grupo de pacientes con diagnóstico previo de HTA o diabetes mellitus, ésta aumentó 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 de enfermedad renal y protocolos de actuación de derivación a nefrología desde Atención Primaria con el propósito de reducir la progresión a estadios más avanzados de ERC^{5,6}. La mejora en la atención nefrológica antes del tratamiento sustitutivo renal (TSR) puede reducir la progresión de la ERC con el consiguiente impacto económico⁷. 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), 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 (TSR). El trasplante renal como tratamiento electivo del enfermo con ERC.

En España unos 6.000 pacientes inician cada año TSR y la prevalencia crece anualmente un 3%. Según el último Informe de Diálisis y Trasplante del año 2016 perteneciente al Registro Español de Enfermos Renales y realizado por la S.E.N y por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), la *incidencia* de pacientes incluidos en TSR en el año 2016 fue de 141,9 pacientes por millón de población (pmp). De estos pacientes incidentes, el 78,6 % fueron tratados mediante hemodiálisis (HD), el 16,7 % mediante diálisis peritoneal (DP) y el 4,8 % iniciaron TSR con un trasplante renal sin paso previo por diálisis. Así mismo, la *prevalencia* de pacientes en TSR sigue ascendiendo de forma progresiva a lo largo de los años. Mientras en el año 2013, 1.122,3 pacientes pmp eran tratados con TSR, en el año 2016 esta cifra ascendió a 1.233,5 pmp. Entre los pacientes prevalentes en TSR en el 2016, un 52,4 % fue tratado mediante un trasplante renal, un 42,2 % mediante HD, y un 5,5 % mediante DP^{9,10}.

La elección de una TSR para un paciente con ERC en ocasiones resulta compleja. Circunstancias como la edad, la comorbilidad y la situación social pueden influir en la elección de la misma y además, en muchas ocasiones el paciente va a requerir a lo largo de su vida distintos tipos de TSR. Actualmente, el trasplante renal es el tratamiento de elección, tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida, sin embargo, sólo se hallan incluidos en lista de espera de trasplante en torno al 20-30% de los pacientes incluidos en diálisis¹¹.

En términos económicos, el TSR es un tratamiento de alto coste que consume del 1,6 % al 2,5 % del presupuesto del Sistema Nacional de Salud en España. El coste total anual se sitúa en torno a los 1.400 millones de €, de los que el 73 % se debe a la HD, un 31 % al trasplante renal y un 6% a la DP^{12,13}. No obstante, el trasplante renal es, a partir del segundo año, la opción terapéutica más eficiente y de menor coste. La DP, opción terapéutica más económica que la HD hospitalaria, incrementa su coste cuando se trata de diálisis peritoneal automatizada con cicladora (DPA) o cuando se utilizan líquidos, como la icodextrina, de mayor coste. La HD hospitalaria se

considera en la actualidad la modalidad de tratamiento de mayor coste frente a HD en centro y HD domiciliaria^{13,14}.

1.1.3. Actividad global del trasplante renal en España.

En el ámbito del trasplante, España ocupa actualmente una posición privilegiada en cuanto a niveles de donación y trasplante. En el año 2017, se registró una tasa máxima histórica de donación de 46,9 donantes pmp y una actividad trasplantadora que superó los 5.261 procedimientos. En 2017 se realizaron en España 3.269 trasplantes renales, observándose un descenso en el número de trasplantes de vivo y un aumento relevante en los donantes en parada cardiocirculatoria¹⁵.

El éxito del sistema de trasplante español se fundamenta en la creación de una serie de medidas de carácter organizativo, encaminadas a mejorar la identificación de potenciales donantes y permitir así su conversión en donantes reales. Este grado de eficacia se ha conseguido con el apoyo de la estructura sanitaria y 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 mundo¹⁵. 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, permitiendo el trasplante aproximadamente de la mitad de los pacientes que se encuentran en lista de espera cada año. Así, en el año 2016 se realizaron en España 2.997 trasplantes renales, permaneciendo en lista de espera 4.309 pacientes¹⁰, 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. Para alcanzar este complejo objetivo se ha potenciado tanto la donación de cadáver, mediante el uso de los diferentes tipos de donantes cadavéricos y la donación de vivo.

1.2. Fracaso del injerto e inicio de una nueva TSR.

La supervivencia del injerto a corto y medio plazo ha mejorado gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas, la inmunosupresión y el manejo integral del paciente trasplantado, pero no así la supervivencia del injerto a largo

plazo. De esta forma, la supervivencia a un año reportada en el registro americano de trasplantes, United Network for Organ Sharing (UNOS) es superior al 90%; sin embargo después de 5 años de seguimiento, alrededor del 30% de los pacientes trasplantados han perdido el injerto o han muerto con el injerto funcionando y después de 10 años, la supervivencia estimada del injerto se sitúa entorno al 40%¹⁶.

Según el Collaborative Transplant Study (CTS), que recoge datos relativos a la actividad del trasplante de 42 países, la vida media de los primeros injertos renales es de 13 años y sólo un 31% sobrepasa los 20 años¹⁷. Por lo tanto, en países con programas de trasplante desarrollados como es el español, el fracaso del injerto renal es una de las principales causas de inicio de diálisis. En el año 2014 en nuestro país, el porcentaje de pacientes que iniciaron diálisis por fracaso del injerto, respecto a todos los pacientes prevalentes en diálisis fue de 3,6% y en el año 2015 había sido de 2,3%¹⁰. Por este motivo, cada vez con mayor frecuencia, nos encontramos con pacientes en lista de espera que ya han perdido uno o varios injertos. En el año 2016 en programas de trasplante de nuestro entorno como el Hospital Dr Peset de Valencia o el Hospital La Fe de Valencia, el porcentaje de pacientes activos en lista de espera que habían sido trasplantados previamente era de un 30% aproximadamente. En el Hospital General de Alicante, esta cifra ascendía al 60%. (Información cedida directamente por los responsables de las distintas listas de espera de cada hospital).

1.2.1. Valoración de la función del injerto renal.

La disfunción del injerto renal es una situación de ERC y como tal debe ser considerada a efectos de clasificación y tratamiento. Los tres métodos utilizados en la práctica clínica para valorar la función del riñón trasplantado son: la concentración sérica de creatinina, el aclaramiento de creatinina y el FG estimado por fórmulas.

1. La concentración sérica de creatinina es el parámetro que se ha utilizado tradicionalmente para el seguimiento del trasplante renal, pero no refleja de forma adecuada la función del injerto ni su velocidad de deterioro. La administración crónica de corticoides y las alteraciones inmunológicas e inflamatorias del rechazo crónico, disminuyen la masa muscular y la

generación de creatinina. Esta circunstancia condiciona que la relación entre la concentración de creatinina y FG sea distinta a la observada en el paciente con enfermedad renal crónica no trasplantado.

2. El aclaramiento de creatinina ha sido el método usado tradicionalmente en la práctica clínica, pero sobreestima el FG conforme disminuye la función renal. La administración de cimetidina mejora su precisión pero no resulta un procedimiento fácil de aplicar de forma rutinaria.
3. El FG estimado mediante ecuaciones a partir de la concentración sérica de creatinina es el método preferido en la actualidad, ya que no es necesaria la recolección minutada de orina y el resultado es igual o más fiable que el aclaramiento de creatinina¹⁸. Presenta las mismas limitaciones que la concentración sérica de creatinina. La fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)¹⁹ sigue siendo la más utilizada y en la mayoría de los estudios comparativos realizados en enfermos trasplantados mostró ser más fidedigna que el resto de las fórmulas analizadas y se correlacionó bien con las complicaciones y con el pronóstico^{20,21}. En el año 2009 se publicó una nueva fórmula para estimar la tasa de FG, la fórmula CKD-EPI²², que al igual que el MDRD, se correlaciona bien con el FG en todos los estadios de ERC del paciente trasplantado²³⁻²⁴.
4. Existe un último método, utilizado principalmente en estadios de ERC avanzada, que es la media aritmética de los aclaramientos de urea y creatinina. En diálisis, esta medida se conoce como función renal residual (FRR). En las fases muy avanzadas de deterioro de la función renal se considera equivalente al FG y tiene una buena concordancia con la fórmula MDRD²⁵, pero no ha sido validado con métodos de referencia para el trasplante renal.

Las guías de actuación clínica de pacientes trasplantados (Guías para el Cuidado del Enfermo Receptor de un Trasplante Renal K-DIGO. Conferencia de Lisboa, Grupo de Trabajo V, año 2006)²⁶ consideran que el control rutinario de la función del riñón trasplantado debe realizarse con la tasa de FG, sin definirse por la fórmula a utilizar. Los autores no encuentran ninguna razón para excluir al trasplante renal de los estadios de clasificación

modificados en la Guía K/DIGO, en la que se establece que el enfermo trasplantado debe ser considerado siempre como portador de ERC aunque no tenga marcadores de daño renal²⁷ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación y plan de actuación de la enfermedad renal crónica. Modificación propuesta por la Conferencia de Lisboa para el Cuidado del Enfermo Receptor de un Trasplante Renal.

Estadio	FG (ml/min/1.73m ²)	Medidas de intervención en población no trasplantada	Medidas de intervención en trasplante renal
1	> 90 con daño renal o trasplante	- Diagnóstico y tratamiento - Tratamiento de comorbilidad - Enlentecimiento del ritmo de progresión - Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular	- Diagnóstico y tratamiento - Tratamiento de comorbilidad - Enlentecimiento del ritmo de progresión - Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular - Estimación de la progresión
2	60-80	Estimación de la progresión	- Evaluación y tratamiento de las complicaciones de la insuficiencia renal
3	30-59	Evaluación y tratamiento de las complicaciones de la insuficiencia renal	
4	15-29	Preparación para el tratamiento renal sustitutivo	Preparación para el tratamiento renal sustitutivo
5	<15	Tratamiento renal sustitutivo si hay uremia	Tratamiento renal sustitutivo si hay uremia

Respecto a las medidas de intervención aconsejadas en cada etapa de la ERC del paciente trasplantado, el Grupo de Trabajo V de la Conferencia de Lisboa opina que la existencia de una fase de ERC previa al trasplante representa una diferencia fundamental con el enfermo no trasplantado y, por tanto, las actuaciones propuestas para ser implantadas de forma progresiva desde el estadio 1 al 3 de la ERC, deben aplicarse a todos los enfermos trasplantados independientemente del grado de FG. (Tabla 1).

1.2.2. Causas de fracaso del injerto renal.

Las pérdidas del injerto se clasifican en función del momento del fracaso en:

- Precoces (primeros 3-6 meses tras el trasplante): en la actualidad, la causa más frecuente de pérdida precoz del injerto se debe al fallo primario del mismo. Este porcentaje puede alcanzar hasta el 20%, según algunas series,

debido al aumento de la utilización de donantes en asistolia y donantes con criterios expandidos²⁸. La segunda causa de fracaso precoz del injerto son las complicaciones de la técnica quirúrgica, especialmente la trombosis vascular (2-5%)^{29,30}. Por último, el rechazo agudo es, en la actualidad, una causa infrecuente de pérdida precoz del injerto en los pacientes de bajo riesgo inmunológico, implicándose tan solo en un 1-2% de las pérdidas precoces del injerto³¹.

- Tardías (más allá de los 6 meses del trasplante): la evaluación de las causas de fracaso tardío del injerto ha sufrido un cambio significativo durante los últimos años. La definición de la nefropatía crónica del injerto (NCI) por el grupo de Banff en 1991 condujo a que durante muchos años esta inespecífica entidad liderara las causas de fracaso tardío del injerto³². La presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular (FI/AT) que define la NCI es un hallazgo muy frecuente en diversos estudios realizados en biopsias de seguimiento y afecta a más del 60% de los injertos al año del trasplante³³. Durante los primeros meses post trasplante observamos una pérdida de función renal asociada a la lesión de isquemia/reperfusión y a la presencia de episodios de disfunción inmunológica celular o mediada por anticuerpos. Posteriormente, muchos injertos van a mantener una función renal estable durante años y se producirá un deterioro progresivo de la función renal ante la aparición de diferentes eventos. Estudios recientes sugieren que estos eventos suelen hallarse en relación con la aparición de anticuerpos donante-específicos (ADE) *de novo* en el contexto de una inmunosupresión inadecuada, la no adherencia al tratamiento inmunosupresor o las pautas de minimización de la inmunosupresión³⁴.

Aparte de la lesión inmune, otras lesiones de origen no inmunológico pueden contribuir al deterioro de la función renal, como son la aparición de enfermedades renales recurrentes o *de novo*, las infecciones virales o bacterianas de repetición y la uropatía obstructiva. El papel que juega la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina en la NCI se ha debatido ampliamente en los últimos años³⁵. Aunque existe la idea general de que la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina contribuye a la progresión de la ERC, estudios recientes sugieren que esta entidad de forma aislada resulta una causa excepcional de disfunción crónica del injerto³⁶. Otras

características que van a condicionar de manera muy significativa el pronóstico del injerto, son las dependientes del donante³⁷. Así, los receptores de órganos de donantes con criterios expandidos alcanzarán en general, una peor función renal y tendrán una progresión más rápida hacia la ERC debida a mecanismos de hiperfiltración³⁸.

En realidad, en la actualidad se considera que la disfunción crónica del injerto se debe a la combinación de diferentes factores, que a lo largo de su evolución progresaran sobre el injerto deteriorando su funcionamiento³⁹.

1.2.3. Indicaciones para el inicio de diálisis.

1.2.3.1. Indicaciones para el inicio de diálisis en población *no trasplantada*.

En la actualidad no existe un criterio objetivo y uniforme sobre el momento de iniciar diálisis en pacientes con ERC no trasplantados. Por un lado, un inicio precoz de diálisis, cuando el FG se encuentra entorno a 15 ml/min/1.73 m², y el paciente carece de clínica urémica, podría evitar la aparición de complicaciones derivadas de ésta, especialmente la desnutrición calórico-proteica⁴⁰. Por el contrario, retrasar el inicio de diálisis siempre que el paciente esté asintomático hasta FG entorno a 7-8 ml/min/1.73 m² liberaría al paciente de un tiempo innecesario en TSR⁴¹. El único estudio randomizado publicado hasta la fecha planteado para resolver esta problemática, ha sido el estudio *IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late)*. En este estudio los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria a un inicio precoz de diálisis (FG entre 10 y 14 ml/min/1.73 m²) o a un inicio tardío (FG entre 5 y 7 ml/min/1.73m²). El 72% de los pacientes preseleccionados no pudieron ser randomizados, y el 76% de los pacientes asignados al inicio tardío iniciaron diálisis por encima de 7 ml/min/1.73m² (media 9,8 ml/min/1.73m²) lo que estrechó notablemente la diferencia real de FG entre los dos grupos del estudio (2,2 ml/min/1.73m²). Con las limitaciones metodológicas que supuso esta menor diferencia de FG entre ambos grupos, el estudio no consiguió demostrar ningún impacto del inicio precoz de la diálisis sobre la morbimortalidad de los pacientes, considerando los autores que no estaría justificado el comienzo precoz de la diálisis en ausencia de síntomas o complicaciones⁴².

En este contexto, las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales acerca del momento óptimo del inicio de diálisis han ido cambiando a lo largo de los años. En la pasada década, se recomendaba un inicio más precoz de diálisis⁴³, sin embargo, en los últimos años, y sobre todo, a raíz de la publicación del estudio *IDEAL*⁴² las guías animan a retrasar el inicio de diálisis hasta FG más bajos, siempre que el paciente esté asintomático⁴⁴.

Recientemente las Guías de la Sociedad Canadiense de Nefrología del año 2014, recomiendan⁴⁵:

- 1) Monitorizar y tratar los síntomas atribuibles al deterioro de función renal de forma enérgica cuando el FG baje de 15 mL/min/1.73 m².
- 2) Iniciar diálisis cuando el FG baje por debajo de 6 mL/min/1.73 m² o cuando haya síntomas no subsanables con tratamiento médico.

Las guías de la KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines) del año 2015, sugieren tomar la decisión de iniciar diálisis basándose en la presencia de signos y síntomas urémicos, la aparición de un síndrome de desgaste energético-proteico, las alteraciones metabólicas o la incapacidad de manejar el exceso de volumen y no basarse únicamente en el valor del FG para iniciar diálisis⁴⁶.

En la tabla 2 se resumen las recomendaciones de las principales guías internacionales sobre el inicio de diálisis en pacientes no trasplantados.

Tabla 2. Principales recomendaciones de las guías sobre el inicio de diálisis en pacientes no trasplantados.

Guías	Año	Plantear diálisis	Empezar diálisis
Guías Europeas	2002	< de 25 de FG ml/min si hay síntomas.	FG <15 y/o hay clínica
Guías Europeas	Tras estudio IDEAL ⁵ (2011)		Inicio más tardío (entre 6-9 de FG)
Las guías KDIGO	2012	Signos o síntomas atribuibles a la IRC : <ul style="list-style-type: none"> • Pericarditis • Prurito • Alt electrolíticas que no sean corregibles con tratamiento médico • Mal control del estado de hidratación • Progresivo deterioro en el estado nutricional que es refractario a las intervenciones dietéticas 	Estos síntomas y signos, normalmente pero no siempre, ocurren cuando el FG se encuentra entre 5-10 mL/min/1.73 m ² .
Sociedad Canadiense de Nefrología.	2014	Monitorizar y tratar los síntomas de forma enérgica cuando el FG cae por debajo de 15 mL/min/1.73 m ²	Baja por debajo de 6 mL/min/1.73 m ² o cuando hay síntomas.
KDOQI	2015	La decisión de iniciar diálisis debe estar basada en signos y síntomas urémicos: <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia de signos y/o síntomas de desnutrición calórico-proteica - La capacidad de manejar el exceso de volumen - Alteraciones metabólicas 	No basar la decisión en el valor del FG

A pesar de las recomendaciones generales descritas anteriormente, la decisión de cuando iniciar diálisis sigue siendo muy compleja. Este hecho se debe a que los síntomas urémicos son en ocasiones poco precisos, inespecíficos y varían de un paciente a otro y a que el deterioro de la función renal no es siempre previsible. Por todo eso, la decisión última de iniciar diálisis la debe tomar el nefrólogo teniendo en cuenta todas las variables clínicas y analíticas disponibles en cada momento. Es esencial tener en cuenta que mantener una actitud conservadora, hasta niveles bajos de FG, exige una vigilancia nefrológica estrecha y tener al paciente preparado, incluyendo acceso permanente funcionando, para iniciar diálisis de manera inmediata, si las circunstancias lo demandan⁴⁷.

1.2.3.1. Indicaciones para el inicio de diálisis en población *trasplantada*

En cuanto a las recomendaciones de inicio de diálisis para el enfermo trasplantado en la Conferencia Internacional para el Cuidado del Trasplante

Renal (Lisboa 2006 K-DIGO) se aconsejó que el paciente trasplantado debe prepararse para diálisis cuando el FG esté entre 15 y 30 mL/min/1.73 m² y si el FG desciende de 15 mL/min/1.73 m² habría que plantear diálisis si hay clínica urémica²⁶.

El Grupo de Trabajo de la S.E.N. sobre la vuelta a diálisis del paciente trasplantado publicó en el año 2008 unas “Recomendaciones sobre la vuelta a diálisis del paciente trasplantado” en las que se detalla más específicamente la peculiaridades del inicio de diálisis en estos pacientes. Estas recomendaciones sugieren iniciar diálisis cuando el FG sea inferior a 15 mL/min/1.73 m² y el paciente presente alguna complicación urémica no corregible con tratamiento convencional, y siempre que el FG sea inferior a 6 mL/min/1.73 m², independientemente de la clínica que presente el paciente. En ellas también se advierte de las reticencias de los pacientes trasplantados a iniciar diálisis y nos animan a ser proactivos en la búsqueda de un donante vivo y, en su defecto, a su inclusión de forma precoz en lista de espera de donante cadáver⁴⁸.

En relación al momento idóneo para realizar un acceso vascular, la Guía Española de Accesos Vasculares recomienda realizar una fistula arteriovenosa interna (FAVi) cuando la tasa de FG sea inferior a 20 ml/min/1.73 m² en el paciente no trasplantado⁴⁹, pero actualmente no hay unanimidad sobre la validez de este criterio en el enfermo trasplantado. En la Conferencia de Lisboa se aconsejó la realización del acceso vascular durante el estadio IV sólo si se comprueba una tendencia a la disminución en la función del injerto²⁶. Los autores argumentan que hay pacientes trasplantados en dicho estadio que mantienen un FG estable durante mucho tiempo. Sin embargo, también se ha observado que el ritmo de progresión puede acelerarse en las etapas finales de la disfunción del injerto, con un descenso rápido de la función renal en los últimos 3-6 meses⁵⁰. Nuestro grupo publicó en el año 2009 un análisis comparativo entre 25 pacientes trasplantados que iniciaban diálisis y 38 que lo hacían por fracaso de sus riñones propios. Los enfermos trasplantados presentaban una caída más rápida del FG los dos años previos al inicio de diálisis (0,83 ± 0,4 frente a 0,4 ± 0,2 ml/min/mes, p<0,001) ⁵¹.

Así, en los pacientes que optan por la HD, la presencia de una FAVi en la etapa prediálisis, aunque sea durante un periodo prolongado de tiempo, no suele representar ningún problema para el paciente trasplantado. Por lo tanto, no parece prudente retrasar la programación del acceso vascular hasta que se objetive un deterioro de la función del injerto, que puede ser rápido e imprevisible. No obstante, para los paciente que eligen DP no es recomendable el implante de un catéter peritoneal durante un tiempo prolongado en la etapa prediálisis debido al aumento de riesgo de infecciones y a la exigencia de un mantenimiento que precisa entrenamiento del paciente, o en su defecto, visitas periódicas a la Unidad de DP para realizar curas del orificio de salida del catéter y lavados peritoneales por parte de enfermería. Por lo tanto, las guías recomiendan el implante del catéter aproximadamente un mes antes del inicio de la DP en domicilio, al igual que en un paciente no trasplantado, teniendo en cuenta el tiempo de maduración del catéter, aconsejado un mínimo 21 días, y el tiempo de entrenamiento del paciente, de 5 a 7 días según paciente y protocolo del centro^{48,78}.

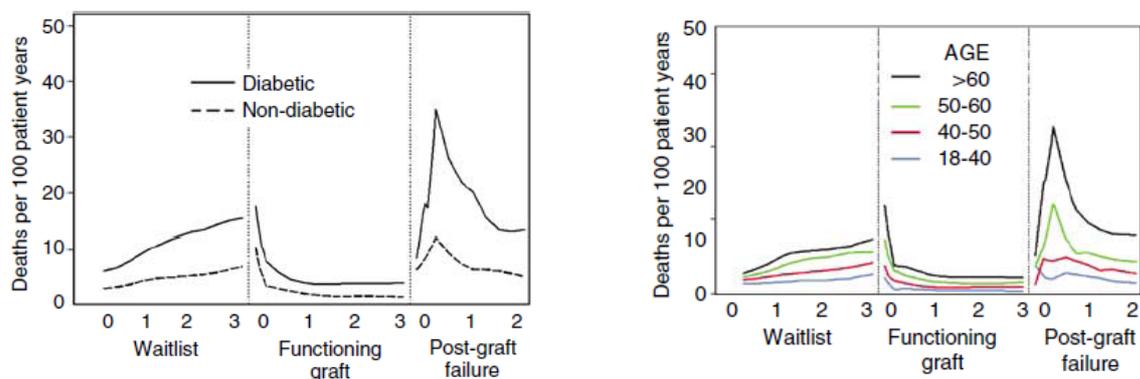
Por tanto, el momento de iniciar diálisis en el paciente trasplantado no queda claramente definido y debe ser el nefrólogo de la Consulta de Trasplante el que tome la decisión en base a los datos clínicos y analíticos disponibles en cada momento de la visita del paciente. La mayoría de las guías recientes abogan por un inicio tardío de diálisis si el paciente está asintomático, pero sin dejar bajar el FG por debajo de los 6 ml/min/1.73 m². Se debe tener en cuenta que en el paciente trasplantado hay una pérdida más rápida de FG en las últimas etapas y que es posible que el paciente ejerza cierta resistencia a iniciar diálisis. En ese momento, la coordinación entre la Unidad de Trasplante renal y las unidades de DP o HD resultará fundamental para asegurar un acceso para diálisis adecuado, bien sea un catéter de DP maduro o una FAVi funcionante, y minimizar así el riesgo de complicaciones en esta etapa que de por sí, presenta ya una alta morbimortalidad.

1.3. Transición del paciente trasplantado a diálisis.

A lo largo de toda la vida del enfermo con insuficiencia renal crónica, éste se va a someter a varios cambios de modalidad de TSR. Las transiciones de una técnica a otra son etapas de mayor morbimortalidad y, en particular, la

transición del paciente trasplantado que vuelve a diálisis⁵². Gill *et al.* publican en el año 2006 un artículo donde describen las tasas de mortalidad a lo largo de todo el *continuum* de la ERC del paciente dividiendo el seguimiento en tres periodos. Un primer periodo en el que estudian las tasas de mortalidad de 89.202 pacientes en diálisis activos en lista de espera, un segundo periodo en el que estudian a 47.433 pacientes con un injerto renal funcionando y un tercer periodo en el que analizan la mortalidad de 5.461 pacientes que vuelven a diálisis tras el fracaso del injerto renal. Los autores, describen un aumento progresivo de la mortalidad del paciente activo en lista de espera, que aumenta conforme aumenta el tiempo en diálisis. Tras el trasplante, se produce un aumento de la mortalidad en el postrasplante inmediato para disminuir a lo largo de todo el funcionamiento del injerto y finalmente, el ascenso más alto de mortalidad se presenta en el momento en el que fracasa el injerto y el paciente debe reiniciar diálisis. Este aumento de mortalidad es mayor en pacientes diabéticos en todos los periodos y se incrementa a mayor edad del paciente⁵³. (Figura 1^a y 1b).

Figura 1a y 1b. Tasas de mortalidad bruta (muertes/100 pacientes-año) durante la lista de espera, durante el trasplante funcionando y tras fracaso del injerto. 1a: En diabéticos y no diabéticos. 1b: Separados por rangos de edad.



1.3.1. Comparación de la mortalidad entre el paciente trasplantado que inicia diálisis tras fracaso del injerto y el paciente no trasplantado que inicia diálisis por fracaso de sus riñones propios.

En la mayoría de estudios publicados que tratan este asunto^{54,55,56,57} la mortalidad de los pacientes trasplantados que inician diálisis es superior a los pacientes no trasplantados siendo las principales causas de muerte la cardiovascular y la infecciosa^{54,58,59}. Los autores Kaplan y Meier-Kriesche publicaron en el año 2002 un estudio con datos del Registro Americano de Pacientes Renales en el que analizaron la mortalidad en una serie de 78.564 pacientes trasplantados. Los autores reportaron unas tasas de muerte anual tres veces superior tras el fracaso del injerto que durante el funcionamiento del mismo (28,1 frente a 9,2 % pacientes/año en riesgo). La muerte de causa cardiovascular fue siete veces mayor tras fracaso del injerto que durante el funcionamiento del trasplante (43,1% frente a 6,9 % pacientes/año en riesgo) y la mortalidad de causa infecciosa resultó cuatro veces mayor tras el fracaso del injerto que durante el funcionamiento del mismo (16,3 % frente a 3,7 % pacientes/año en riesgo). Por contra, la muerte por neoplasia presentó una tasa similar tanto antes como después del fracaso del injerto (1,9 % frente a 1,1% pacientes/año en riesgo)⁵⁴.

Rao *et al.* publican en el año 2007 un estudio con datos del Registro Americano de Trasplantados Renales en el que compararon la mortalidad entre 10.748 pacientes trasplantados que iniciaron diálisis por fracaso del injerto y 175.436 pacientes que iniciaron diálisis por fracaso de sus riñones nativos y que estaban activos en lista de espera. La mortalidad del paciente trasplantado resultó ser hasta 13,6 veces mayor las primeras semanas tras el inicio de diálisis respecto a los pacientes no trasplantados, para disminuir posteriormente con el tiempo pero mantenerse superior durante los cinco primeros años tras el inicio de diálisis. (Figura 2a y 2b)⁵⁵.

Figura 2a y 2b. Evolución del HR de mortalidad de pacientes trasplantados (línea azul) respecto a los no trasplantados activos en lista de espera (línea roja discontinua) 2a: Mortalidad precoz. 2b: Mortalidad tardía.

Figura 2a

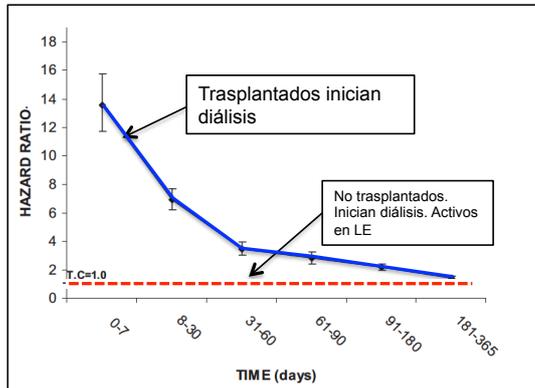
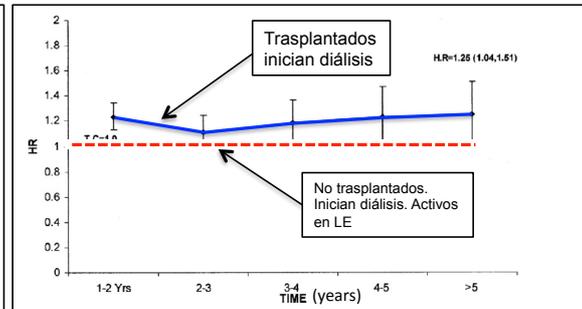


Figura 2b



El tercer estudio que demuestra una mortalidad más alta tras el fracaso del injerto renal es el publicado por Perl *et al.* en el año 2012 que comparaba 1.856 pacientes trasplantados, frente a 2.806 pacientes nunca trasplantados, activos en lista de espera, que iniciaban diálisis procedentes del estudio Dialysis Outcomes and Patterns Study (DOPPS). En el grupo de trasplante pese a que los pacientes eran más jóvenes y había menor porcentaje de diabéticos, presentaban una mayor mortalidad tras el inicio de diálisis (HR1,32 ,IC 95% 1,05-1,66, p=0,02). El porcentaje de pacientes que iniciaban diálisis mediante FAVi era menor en el grupo de trasplantados respecto al de no trasplantados⁶⁰.

A nivel nacional, Arias *et al.* en el año 2002, comparó 70 pacientes con fracaso del injerto frente a 122 que iniciaban diálisis y nunca habían estado trasplantados. Describieron que los pacientes trasplantados que iniciaban diálisis lo hacían en peores condiciones clínicas que los no trasplantados: más urémicos, más anémicos, con aclaramientos de creatinina más bajos y con peores cifras de Kt/v⁵⁰. Posteriormente, en el año 2008, Fernández-Fresnedo *et al.* compararon 194 pacientes que iniciaban tras fracaso de sus riñones nativos con 74 que lo hacían tras fracaso del injerto. Describieron una mortalidad más alta (RR = 2,05, IC 95% 1,26 - 3,35) y un mayor número de

ingresos hospitalarios el primer año tras el inicio de diálisis en su serie de pacientes trasplantados frente a los no trasplantados⁵⁹.

Sin embargo, no todos los estudios encuentran una mayor mortalidad en el grupo de pacientes trasplantados. Mujais *et al.* publicaron en el año 2006 un análisis que comparó 494 pacientes trasplantados que iniciaron DP por fracaso del injerto con 491 pacientes *naive* en DP nunca trasplantados. Este estudio describe que los pacientes trasplantados pierden más rápido la FRR que los no trasplantados y señala que en su serie, los factores de riesgo de mortalidad fueron la edad y la diabetes mellitus, pero el hecho de ser portador de un injerto renal no funcionando no aumentó la mortalidad⁶¹.

En el mismo año, Badve *et al.* con datos del Registro de Trasplante de Australia y Nueva Zelanda (ANZDATA) comparó 11.979 pacientes que iniciaron DP por fracaso de sus riñones propios con 309 pacientes que lo hacían tras fracaso del injerto renal. Pese a ser más jóvenes los pacientes trasplantados tuvieron una mortalidad similar al grupo de no trasplantados (HR 1,09, IC 95% 0,81-1,45), y un porcentaje similar de fracaso de la técnica de DP (HR 0,91, IC 95% 0,75-1,1). Tampoco tuvieron diferencias en el tiempo transcurrido hasta la primera peritonitis (HR 0,92, IC 95% 0,72-1,16)⁶². En este estudio, no se hace referencia al manejo de la inmunosupresión⁶³.

Portolés *et al.* realizaron un análisis similar en el año 2011 comparando dos grupos de pacientes incidentes en DP, 76 por fracaso del injerto y 830 pacientes que lo hacían por fracaso de sus riñones nativos. El grupo de trasplante tuvo una tasa más alta de ingresos hospitalarios que el grupo no trasplantado (0,90 frente a 0,62 ingresos/año en riesgo, $p=0,006$) pero similar incidencia de peritonitis (0,45 frente a 0,53 episodios/año en riesgo, $p=0,10$). La mortalidad en ambos grupos fue similar, (0,05 por año en riesgo en el grupo de trasplante frente a 0,06 en el grupo de no trasplantados, $p>0,05$)⁶⁴.

En este mismo sentido, recientemente, en un análisis del Registro Francés de Epidemiología de la Enfermedad Renal del año 2014, Mourad *et al.* compararon 778 pacientes trasplantados que perdieron el injerto e iniciaron diálisis (26 en DP y 752 en HD) con 778 pacientes que lo hacían debido a fracaso de sus riñones nativos (148 en DP y 630 en HD). La mortalidad al año, a los 2 y a los 3 años de inicio de diálisis fue similar en ambos grupos.

No compararon resultados entre las dos técnicas de diálisis HD y DP. Los autores explican que sus resultados, en contra de la mayoría de estudios publicados hasta el momento, podrían estar relacionados con el hecho de que en Francia, los enfermos trasplantados con un injerto disfuncionante son remitidos unidades especializadas en enfermedad renal crónica avanzada o prediálisis donde se atiende específicamente alteraciones relacionadas con el inicio de diálisis, como por ejemplo, la preparación del acceso vascular o el catéter de DP. Para los autores, la preparación del acceso para diálisis permitió un inicio precoz y programado de la diálisis, evitando situaciones de emergencia que pudiesen comprometer la vida del enfermo. Por otro lado, según los autores, otro factor que ha podido contribuir a la obtención de sus resultados, es el hecho de que la mortalidad tras fracaso del injerto es tiempo dependiente, y tiende a acumularse en los 3 primeros meses tras la pérdida del injerto. Los autores consideran que aquellos fallecimientos de pacientes trasplantados en unidades de cuidados intensivos puede que no se hayan reportado al Registro Francés de Epidemiología Renal y la supervivencia de estos esté sobreestimada⁶⁵.

1.3.2. Factores de riesgo que aumentan la morbimortalidad del paciente trasplantado tras el inicio de diálisis.

Los factores de riesgo que incrementan la mortalidad de los pacientes trasplantados tras el inicio de diálisis han sido descritos en varios estudios. Los dos estudios más relevantes y con mayor número de pacientes corresponden a dos publicaciones del Registro Americano de Pacientes Renales. El primero, se trata de un trabajo de Gill *et al.* del año 2002, donde evalúan el impacto de los factores de riesgo *no inmunológicos* sobre la mortalidad de 4.714 pacientes trasplantados que inician diálisis tras fracaso del injerto⁵⁸ y el segundo, se trata de una revisión reciente publicada en 2017 por Brar *et al.* donde estudian los factores de riesgo de mortalidad de 5.077 pacientes que inician HD tras fracaso del injerto⁵⁶. En estas dos publicaciones, los factores de riesgo que aumentaron la mortalidad en el paciente trasplantado tras el inicio de diálisis fueron la edad^{58,56}, la raza caucásica⁵⁸, el bajo IMC^{58,55}, la presencia de DM⁵⁸ y de enfermedad CV⁵⁸, el

nivel de hemoglobina menor de 10 gr/dl⁵⁶, el nivel de albúmina menor de 3 gr/dl⁵⁶ y el inicio de HD con catéter venoso central y no con FAVi⁵⁶ y con un FG mayor de 10 ml/min^{58,55}. Respecto a este último factor de riesgo, los autores refieren que el inicio de HD con FG mayores se asocia a un mayor número de episodios de insuficiencia cardíaca y que justifica el inicio de diálisis por un peor manejo del volumen⁵⁶. Por el contrario, la duración del injerto, la presencia de rechazo agudo, la inducción con timoglobulina y el valor del FG obtenido durante la duración del trasplante no afectaron a la mortalidad⁵⁸.

Gill et al. comentan que la “fragmentación” del cuidado del paciente y la falta de comunicación entre nefrólogos de trasplante y diálisis puede ser una barrera importante en el manejo del paciente trasplantado en un momento de elevada morbimortalidad, como lo es la transición a diálisis⁵⁸. Ninguna de las dos publicaciones hace un análisis de mortalidad según la modalidad de diálisis (HD o DP).

Por lo tanto, tras una revisión de la literatura respecto a la mortalidad del paciente trasplantado que inicia diálisis vemos que hay publicaciones en los dos sentidos. Las series, con más número de pacientes y con mayor porcentaje de pacientes en HD señalan un claro aumento de mortalidad del paciente trasplantado que vuelve a diálisis respecto al paciente no trasplantado^{54,55,56,57}, sin embargo, series más reducidas de pacientes y que comparan mayoritariamente pacientes en DP no encuentran estas diferencias^{59,62,64,65}. No hemos visto diferencias en cuanto a los resultados de mortalidad en relación con la temporalidad de las publicaciones.

1.4. Características del paciente trasplantado que vuelve a diálisis.

1.4.1. Riesgo aumentado de infecciones:

Los pacientes trasplantados que vuelven a diálisis tienen un riesgo incrementado de infección debido a la exposición previa continuada a inmunosupresores, siendo la sepsis la segunda causa de muerte en estos pacientes seguida de la muerte de causa cardiovascular⁵⁸.

Johnston *et al.* estudiaron la incidencia, los factores de riesgo y las consecuencias de los ingresos por sepsis en 5.117 pacientes que iniciaron diálisis tras fracaso el injerto. Los autores describieron que el 25 % de los pacientes tuvieron un ingreso por sepsis los 5 primeros meses tras el inicio de diálisis y que el ingreso por sepsis resulto ser un potente factor de riesgo independiente de mortalidad (HR 2,93; IC 95% 2,64 - 3.24; $p < 0.001$). Los factores de riesgo asociados al ingreso por sepsis fueron la edad mayor de 60 años, la obesidad, la DM, la vasculopatía periférica, la presencia de insuficiencia cardiaca y la modalidad de diálisis de HD respecto a la DP⁶⁶. En este artículo no se recoge el tipo de acceso vascular, pero es conocido, que los pacientes que inician HD con un acceso temporal tienen unas tasas altas de septicemia, hecho que no ocurre en los que inician DP^{67,68,69}.

Respecto a las complicaciones infecciosas propias de la técnica de DP, como son las peritonitis y las infecciones del orificio de salida del catéter, tan solo dos publicaciones reportan peores resultados en el grupo de pacientes trasplantados respecto a los no trasplantados. Sasal *et al.* en el año 2001 describieron en 42 pacientes trasplantados en DP una tasa más alta de peritonitis y un tiempo más corto hasta la primera peritonitis que en un grupo control de 43 pacientes no trasplantados. Conviene destacar que el 92% de los pacientes trasplantados de este estudio seguía tomando 5 mg de prednisona⁵⁷. Andrews *et al.* reportaron una tasa más alta de peritonitis en 39 pacientes en DP sometidos a algún tipo de inmunosupresión, en su mayoría por trasplante renal, respecto a un grupo de 146 pacientes en DP no inmunosuprimidos⁷⁰.

Sin embargo, en la mayoría de publicaciones, las tasas de peritonitis de los pacientes trasplantados son similares a los pacientes en DP no trasplantados. Así, Badve *et al.* compararon datos relativos a la técnica de DP entre 309 pacientes trasplantados y 13.638 no trasplantados del ANZDATA y no objetivó diferencias en el tiempo libre de peritonitis entre el grupo trasplantados y no trasplantados⁶². Mujais *et al.* publicaron un porcentaje similar de transferencias a HD desde DP por causa infecciosa en el grupo de trasplantados (27,2%) y de no trasplantados (25,2%)⁶¹. De Jonge *et al.* reportaron una tasa de peritonitis de 0,57 episodios/año en riesgo en pacientes trasplantados, por debajo de los que aconsejan las guías para

enfermos no trasplantados^{71,72} y por último, Portolés *et al.* en este mismo sentido, publicaron en 2011 una tasa similar de peritonitis en pacientes trasplantados frente a no trasplantados (0,45 frente a 0,53 episodios/año en riesgo, $p=0,10$)⁶⁴.

1.4.2. Riesgo aumentado de ingresos hospitalarios:

Todos los artículos publicados al respecto reportan una tasa más alta de ingresos hospitalarios en los pacientes trasplantados que inician diálisis frente a los que lo hacen por fracaso de sus riñones nativos. Arias *et al.* publicaron un porcentaje más alto de pacientes con algún ingreso hospitalario durante el primer año de diálisis en el grupo de trasplante respecto al grupo no trasplantado que iniciaba diálisis (57% vs 29%), así como un mayor número de días de ingreso (21,1 días frente a 10,2 días, $p=0,012$)⁵⁰. En el trabajo de Portolés, los pacientes trasplantados que iniciaron DP tuvieron una tasa mayor de ingresos hospitalarios que los no trasplantados, (0,90 frente a 0,62 ingresos/año en riesgo; $p=0,006$)⁶⁴. En el mismo sentido, en nuestra serie publicada, el porcentaje de pacientes que tuvo algún ingreso hospitalario durante el primer año tras el inicio de diálisis fue mayor en el grupo que provenía del trasplante (54.2% frente a 21.6%, $p= 0,09$)⁵¹.

Hasta el momento, no hemos encontrado en la literatura, ninguna publicación que reporte comparativamente la tasa de ingresos hospitalarios en función de la técnica de diálisis elegida (DP y HD) tras el trasplante.

1.5. Modalidad de diálisis tras el fracaso del injerto.

1.5.1. Elección de la modalidad de diálisis cuando fracasa el injerto

La mejor modalidad de diálisis para los pacientes que pierden el injerto y deben reiniciar diálisis está por definir. En la literatura, hay escasas publicaciones que estudien el impacto de la modalidad de diálisis sobre la morbimortalidad del paciente trasplantado y sus resultados son contradictorios. Por un lado, hay varios estudios que reportan unas tasas de mortalidad similar en DP y HD en este tipo de pacientes^{71,73,74,75}, y un estudio, en el que la DP es superior en términos de mortalidad sobre la HD⁷⁶.

Respecto a los estudios que *no encuentran diferencias* entre la mortalidad en HD y DP, tres de ellos son estudios locales y con series pequeñas de pacientes^{71,3,74} y un cuarto estudio con mayor número de pacientes⁷⁵. El primero se trata de un estudio del año 2001, que compara la evolución de 28 pacientes trasplantados que inician DP tras fracaso del injerto frente a 17 pacientes que lo hacen en HD. El autor concluye que los factores pronósticos que afectan a la mortalidad son la edad y la comorbilidad, pero no la modalidad de diálisis⁷³. El segundo, es un trabajo con datos de pacientes trasplantados que pierden el injerto desde el año 1982 al año 2011. Compara 37 pacientes en DP frente a 147 en HD, 23 pacientes murieron durante el seguimiento, sin diferencias respecto a la modalidad de diálisis⁷⁴. El tercer estudio se trata de una publicación en la que se comparan 21 pacientes que inician DP tras fracaso del injerto con 39 que inician HD, sin diferencias en cuanto a la mortalidad en ambos grupos. Los autores concluyen que la DP es, al menos, tan válida como la HD cuando fracasa el injerto⁷¹.

Por último, el cuarto estudio se trata de un trabajo Perl *et al.* publicado en el año 2011, con 1.810 pacientes del Registro Canadiense de Enfermos Renales que inician diálisis tras fracaso del injerto, 89 (4,9%) pacientes lo hacen en DP y 1.721 (95%) pacientes en HD. Tras un análisis en la mortalidad precoz y tardía, no encuentran las ventajas esperadas en términos de supervivencia de la DP frente a la HD, a diferencia de lo que ocurre en los enfermos no trasplantados que inician diálisis, donde la DP presenta una mortalidad inferior respecto a la HD al inicio de diálisis⁷⁷. Los autores justifican estos hallazgos por las peculiaridades del paciente trasplantado, señalando que la pérdida más rápida de la FRR y un manejo subóptimo de las complicaciones de la ERC antes del inicio de diálisis podrían afectar al impacto de la modalidad de diálisis sobre la mortalidad, sobre todo, en los primeros años⁷⁵.

En la tabla 3 se muestra un resumen de los principales estudios que comparan la mortalidad en ambas modalidades de diálisis tras el fracaso del injerto.

Tabla 3. Resumen de los artículos que comparan la mortalidad del paciente trasplantado tras fracaso del injerto ambas técnicas de diálisis.

	Davis UK	Jonge Bélgica	Kang Korea	Perl Canadá	Perl EEUU
Año de publicación	2001	2006	2013	2011	2013
Años inclusión pacientes	1998 a 2001	ND	1982 a 2011	1999 a 2005	1995 a 2007
Número de pacientes	28 en DP 17 en HD	21 en DP 39 en HD	37 en DP 147 en HD	389 en DP 1721 en HD	1850 en DP 14248 en HD
Edad	41 en DP 38 en HD	46 en DP 48 en HD	33 en DP 32 en HD	44 en DP 47 en HD	46 en DP 49 en HD
Supervivencia	74%	70%	93%	ND	85%
Modalidad de diálisis	DP = HD	DP=HD	DP = HD	DP = HD	DP mejor que HD *
Otros factores mortalidad	Edad Comorbilidad CV	ND	Edad Duración injerto	Año del trasplante, Duración injerto, Tiempo en diálisis antes del trasplante, DM, Comorbilidad CV	ND

*El primer año tras el inicio de diálisis. ND: No disponible. CV: cardiovascular. DM: Diabetes Mellitus

Actualmente solo existe un estudio que demuestre superioridad de la DP en términos de mortalidad frente a la HD cuando fracasa el injerto. Se trata de una publicación de Perl *et al.*, los mismos autores del estudio previo⁷⁵, esta vez con datos de pacientes del Registro Americano de Enfermos Renales. Los autores comparan la evolución de 1.865 pacientes incidentes en DP con 14.248 incluidos en HD tras fracaso del injerto. Para minimizar el sesgo de selección de la técnica de diálisis, realizan un análisis de propensión y seleccionan un subgrupo de 1.866 pacientes de HD (1:1) comparables al grupo de DP. En el análisis global de los dos grupos, la DP presentó una mortalidad similar a la HD. Los autores realizaron un segundo análisis para estudiar el impacto de la mortalidad según el tiempo tras el inicio de la técnica de diálisis y encontraron una asociación tiempo-dependiente entre la modalidad de diálisis y el riesgo de muerte, de modo que durante el primer año tras el inicio de la técnica, los pacientes presentaban mejor supervivencia

en DP que en HD, a lo largo del segundo año, la supervivencia era similar en ambas técnicas, y más allá del segundo año, la supervivencia era menor en DP que en HD. También realizaron un análisis de interacciones que puso de manifiesto que los pacientes que tenían un IMC mayor 30 Kg/m^2 y los que tenían un FG estimado por fórmulas menor de 5 ml/min/1.73m^2 al inicio de la técnica, presentaban mayor supervivencia en HD que en DP a lo largo de todo el seguimiento⁷⁶. Por lo tanto, en este momento, la evidencia que existe hasta la fecha no permitiría establecer recomendaciones firmes en relación a la elección de la técnica tras el fracaso del trasplante.

La posición del grupo de trabajo de la S.E.N. sobre las “Recomendaciones sobre la vuelta de diálisis del paciente trasplantado” establece que en base a la experiencia y a los pocos estudios disponibles hasta ahora, hay que considerar ambas técnicas de diálisis como válidas tras el fracaso del injerto⁴⁸. No obstante, refieren que hay tres aspectos de las características clínicas de estos pacientes que habría que tener en consideración a la hora de elegir la técnica de diálisis cuando falle el injerto:

1. Indicaciones generales de la modalidad de diálisis: El planteamiento *a priori*, al igual que en los pacientes que inician diálisis por primera vez debe tener en cuenta las actuales indicaciones de cada modalidad, que en el caso de la HD serían: la voluntad del paciente, la presencia de daño abdominal irreparable y la incapacidad de auto-tratamiento, y en el caso de la DP: la imposibilidad de acceso vascular interno y la presencia de cardiopatía grave⁷⁸.

2. Mantenimiento del injerto: La anulación de su función bien sea mediante embolización o mediante trasplantectomía dificultará la DP, por la dependencia de ésta en la FRR para conseguir una diálisis adecuada. Sin embargo, las técnicas actuales para conseguir una UF correcta y una diálisis adecuada no contraindicarían la DP aún cuando la trasplantectomía o la embolización del injerto estuvieran indicadas.

3. Mantenimiento de la inmunosupresión: En lo que se refiere a su relación con la técnica de diálisis, las guías aconsejan un ritmo de reducción de la inmunosupresión más lento o incluso su mantenimiento en pacientes en DP para facilitar el mantenimiento de la FRR, y una reducción más rápida en los pacientes en HD, sobre todo, en los que se dializan a través de acceso

vascular percutáneo, en los que el riesgo de infección podría ser mayor que el beneficio de mantener la FRR⁶⁶.

Como conclusión, la elección de la técnica de diálisis tras el fracaso del injerto debe realizarse igual que se hace cuando el paciente pierde la función de sus riñones nativos. Parece que la DP es, al menos, igual de válida que la HD en términos de mortalidad cuando fracasa el injerto y podría ser incluso superior el primer año tras el inicio de diálisis.

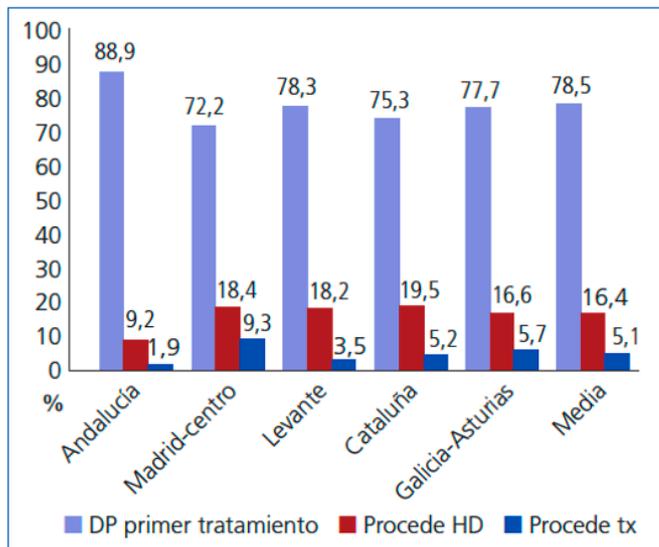
1.5.2. Descripción de la realidad actual sobre la modalidad de diálisis elegida tras fracaso del injerto.

En un estudio publicado por Ronco *et al.* en el que se preguntaba a más de 6.500 profesionales de la nefrología (nefrólogos y enfermeras) cuál pensaban que era la mejor técnica para el inicio de diálisis en población no trasplantada, la mayoría respondieron que la DP⁷⁹. Sin embargo, la realidad es que la DP como técnica de inicio de diálisis supone a nivel internacional tan solo entre un 10 y un 25%, según países⁸⁰.

Algo similar ocurre con los pacientes trasplantados que pierden el injerto. A pesar de que los pacientes que han sido previamente trasplantados, son más jóvenes, con menos comorbilidades y por lo tanto, mejores candidatos a DP que la población con ERC de riñones nativos, la realidad, es que la mayoría de los pacientes que inician diálisis tras fracaso del injerto lo hacen mediante HD⁸.

En un artículo publicado por C. Remón en representación del Grupo Cooperativo de Registros Españoles de Diálisis Peritoneal, en el que se recogen datos de pacientes en DP de 7 Registros nacionales, vemos que la utilización de la DP tras el fracaso del injerto es muy baja. Tan solo un 5,1% de los pacientes incidentes en DP lo son por fracaso de un injerto renal⁸¹. En la figura 3 se detallan el porcentaje según los diferentes Registros nacionales y la media de todos ellos.

Figura 3. Procedencia de los pacientes incidentes en DP según diferentes registros y media de todos ellos.



Esta infrautilización de DP respecto a la HD tras el trasplante se ha mantenido estable en los últimos 15 años, tal y como vemos en los datos del Registro Catalán de enfermos renales (Figura 4 y 5)⁸² y del Registro del Levante de DP (Figura 6).

Figura 4. Procedencia de los pacientes que inician DP a lo largo de los años en el Registro Catalán de enfermos renales.

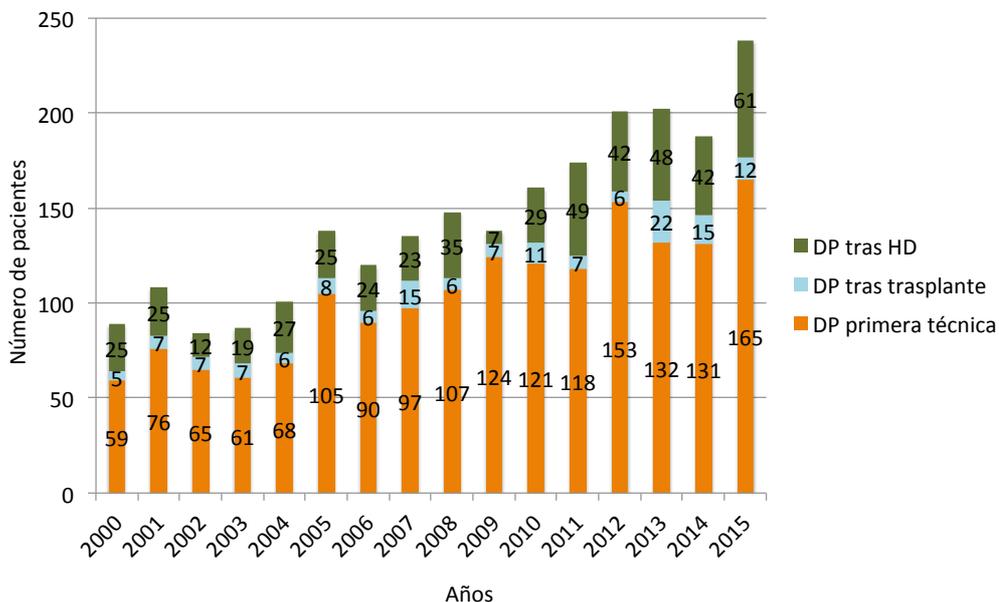


Figura 5. Número de pacientes que pierden el injerto y vuelven a diálisis. Distribución según la modalidad de diálisis. Datos del Registro Catalán de enfermos renales.

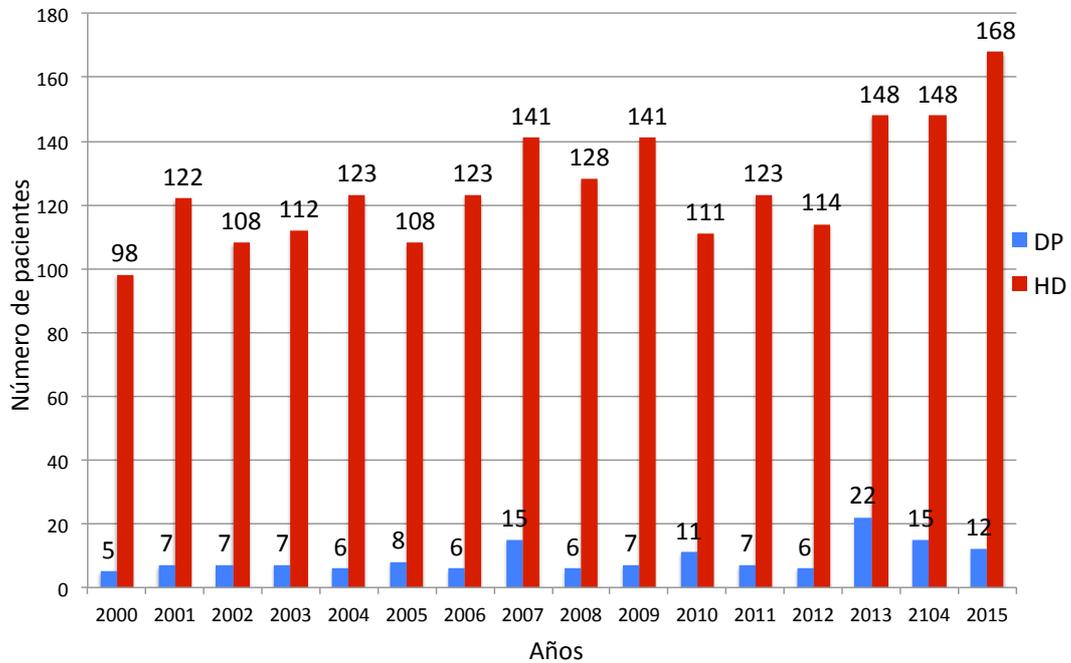
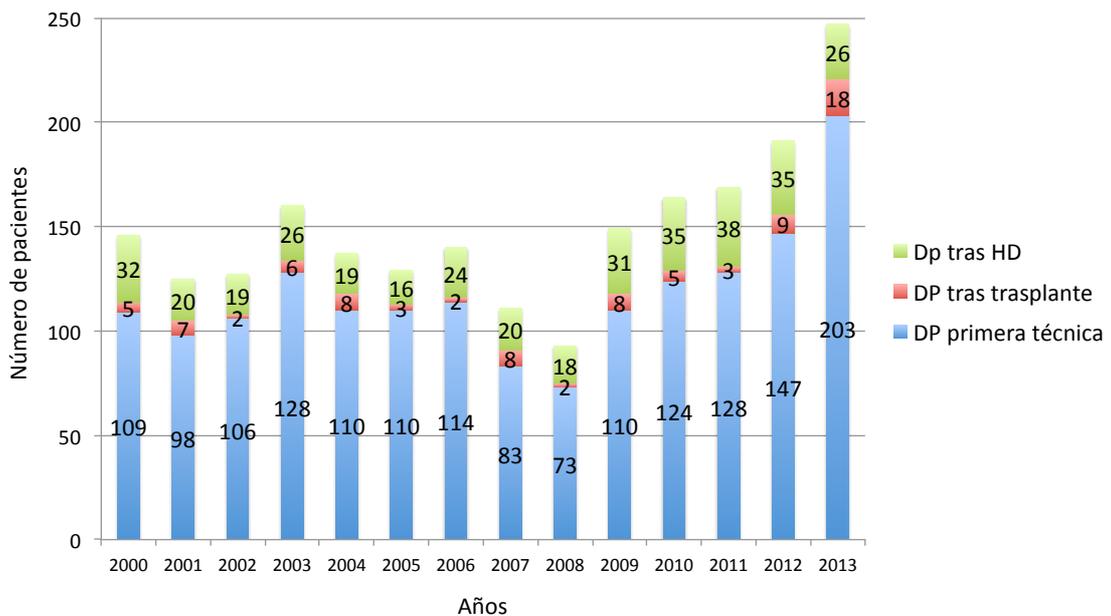


Figura 6. Procedencia de los pacientes que inician DP a lo largo de los años en el Registro de Levante de DP.



Las razones por las que la DP es una opción minoritaria tras el fracaso del injerto son múltiples. La mayor tasa de infecciones asociadas a la técnica⁵⁷, las posibles dificultades para la colocación del catéter de DP tras la cirugía del trasplante y la pérdida acelerada de la FRR tras la retirada de la inmunosupresión han sido los motivos más destacados⁵¹.

Otro de los motivos ha sido la necesidad de una mayor preparación para el inicio de DP respecto a la HD. Para el inicio de DP, hay que tener en cuenta varias razones logísticas: la colocación del catéter debe realizarse preferiblemente al menos 21 días antes de su primer uso⁷⁸, ello requiere una coordinación entre la consulta de trasplante, la unidad de DP y el Servicio de Cirugía. Por otro lado, el paciente debe estar en buenas condiciones clínicas para recibir el entrenamiento por parte de la enfermería encargada. Sin embargo, en HD el acceso vascular puede estar disponible meses antes del inicio de diálisis, o en el mismo día si se trata de un catéter venoso central.

1.6. Manejo de la inmunosupresión tras el inicio de diálisis

La vuelta del paciente a diálisis después del fallo del injerto, plantea al clínico el problema de qué hacer con la inmunosupresión, tanto el momento de su retirada, como la forma de hacerlo.

En las pérdidas precoces que van seguidas de una trasplantectomía, la retirada de la inmunosupresión esta universalmente aceptada. La controversia aparece en las pérdidas tardías puesto que no existen estudios prospectivos y controlados que demuestren la manera más segura y eficaz de suspender y/o reducir la dosis de los diversos inmunosupresores tras el fracaso del injerto.

1.6.1. A favor de suspender la inmunosupresión

La razón más importante para suspender la inmunosupresión es el aumento de eventos cardiovasculares e infecciosos que se pueden relacionar con su mantenimiento en pacientes ya de por sí con alta incidencia en este tipo de eventos como son los pacientes trasplantados que vuelven a diálisis.

El artículo más citado y con mayor repercusión a favor de la suspensión de la inmunosupresión es el de Gregoor *et al.* del año 1997. Los autores

compararon la evolución de dos grupos de pacientes trasplantados con fracaso del injerto, en un grupo se mantuvo la inmunosupresión a dosis bajas y el otro grupo se suspendió tras la trasplantectomía. El grupo con inmunosupresión tuvo una incidencia más alta de infecciones (0,68 frente a 2,28 infecciones por paciente/año) y un riesgo 14 veces superior de tener un episodio de infección respecto al grupo sin inmunosupresión (HR 14,2 IC 95% 1,4 -1 43,4, $p < 0,025$). La dosis media de prednisona fue de 9,4 mg/día⁸³.

En un estudio posterior del año 2001, dirigido por los mismos autores del trabajo anterior, se compara de forma retrospectiva la incidencia de infecciones en 177 pacientes trasplantados con fracaso del injerto que mantuvieron dosis bajas de inmunosupresión frente a 90 pacientes en los que se suspendió. El grupo que mantuvo algún tipo de inmunosupresión tuvo mayor riesgo de infección (1,7 frente a 0,5 infecciones/paciente-año, $p < 0,001$) y mayor riesgo de eventos cardiovasculares (HR 3 IC 95% 1,1-8, $p = 0,02$). También presentó mayor mortalidad de causa infecciosa (HR 2,8, 95% CI: 1,1-7,0; $p = 0,03$) y cardiovascular (HR 4,9, 95% CI: 1,8-13,5; $p = 0,001$). En este estudio se demuestra también una mayor incidencia de otras complicaciones asociadas a la inmunosupresión, como son la diabetes y la hemorragia gastrointestinal⁸⁴.

Por todo lo expuesto, parecería que continuar con la inmunosupresión aumentaría la toxicidad, el riesgo de infección y el riesgo de eventos cardiovasculares, sin obtener beneficios aparentes. Sin embargo, la retirada de la inmunosupresión tras el fracaso del injerto puede favorecer la aparición de complicaciones como son la intolerancia al injerto, la producción de anticuerpos anti-HLA y la pérdida de la FRR. Por todo ello, existen en la literatura publicaciones que abogan por el mantenimiento de cierto grado de inmunosupresión tras el inicio de diálisis.

1.6.2. A favor de mantener la inmunosupresión

a) Síndrome de intolerancia al injerto: Woodside *et al.* analizaron en el año 2014 a 186 pacientes trasplantados que iniciaron diálisis tras fracaso del injerto. Estudiaron las tasas de ingreso en los primeros 6 meses tras fracaso

de injerto según se retirara la inmunosupresión, considerada como la suspensión total o el mantenimiento de dosis menores de 10 mg de prednisona al día (Grupo A), o se mantuviera la inmunosupresión, considerada como cualquier combinación que incluya ACN, MTOR, MMF o Azatioprina (Grupo B). El 44% de todos los pacientes que iniciaron diálisis tras fracaso del injerto ingresaron por fiebre en los primeros 6 meses. La tasa de ingreso fue similar entre los dos grupos, pero el motivo de la fiebre fue diferente entre los dos grupos de pacientes. En el grupo B, la fiebre fue en mayor porcentaje por causa infecciosa documentada, sin embargo, en el grupo A la fiebre se atribuyó en un mayor porcentaje a "origen desconocido". El ingreso por causa infecciosa documentada resultó un factor de riesgo independiente de muerte. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo A precisó nefrectomía del injerto por síntomas de intolerancia al mismo (81% vs 30%, $p=0,001$). Los autores concluyeron que las dos alternativas de manejo presentaron riesgos. El mantenimiento de la inmunosupresión incrementa el riesgo de infecciones y con ello la mortalidad y la suspensión de la inmunosupresión se asociaba al desarrollo de una intolerancia del injerto, con un riesgo añadido de sensibilización anti- HLA y de poder precisar nefrectomía. Debido a esta complejidad y a la alta de complicaciones que van a presentar estos pacientes, los autores animan a los centros trasplantadores a tomar un papel más activo en el manejo del injerto fracasado reconociendo la alta tasa de ingresos hospitalarios por fiebre, infecciosa o no infecciosa, que tienen estos pacientes⁸⁵.

b) Producción de anticuerpos anti-HLA: Es un hecho conocido que la realización de una trasplantectomía puede incrementar el nivel de anticuerpos anti-HLA, comparado con pacientes que continúan con el injerto^{86,87}. J. Agustine *et al.* en el año 2012 analizaron 119 pacientes trasplantados que iniciaron diálisis tras fracaso del injerto y los dividieron en dos grupos, un grupo mantuvo la inmunosupresión y otro grupo la suspendió. Compararon las tasas de sensibilización anti-HLA previas al trasplante con las tasas de sensibilización entre los 6 y los 24 meses tras el fracaso del injerto en los dos grupos. Los pacientes a los que se les suspendió la inmunosupresión tuvieron un mayor riesgo de sensibilización anti-HLA tras el fracaso del injerto (HR 14,34, IC 95% 2,33-88,14, $p=0,004$). El porcentaje de

pacientes con una alta tasa de sensibilización HLA (anticuerpos anti HLA clase I y II , PRA \geq 80%) pasó del 21% en el momento del fracaso del injerto al 68% tras la suspensión de la inmunosupresión, ($p < 0,001$). La trasplantectomía fue necesaria en el 41% de los pacientes a los que se les suspendió la inmunosupresión frente a ningún paciente de los que mantuvo inmunosupresión con un inhibidor de la calcineurina, ($p < 0,001$)⁸⁸.

c) Mantenimiento de la FRR: La FRR tiende a perderse rápidamente después de la suspensión de la inmunosupresión, tanto en pacientes en HD como DP, y es de sobra conocido que el mantenimiento de la misma es deseable para garantizar una dosis de diálisis adecuada, sobre todo en pacientes en DP^{89,90}. El mayor beneficio de mantener la inmunosupresión, al menos desde el punto de vista teórico, sería el de conservar el mayor tiempo posible la FRR, así como de reducir la intolerancia del injerto y sus consecuencias antes mencionadas.

En este sentido, el único trabajo que se inclina claramente por mantener la inmunosupresión es el de Jassal *et al.* en pacientes en DP. Estos autores reportan una mayor supervivencia de los pacientes que continua con inmunosupresión (5,8 frente a 5,3 años) debido a una mayor preservación de la FRR⁹¹. Si bien, las conclusiones de este estudio deben ser analizadas con cautela, puesto que se basan en un modelo matemático criticado por algunos autores debido a que este modelo se basa en unas premisas que se consideran discutibles. Así, por ejemplo, el trabajo asume que el beneficio en la supervivencia que conseguiría la FRR del injerto es similar a la de la FRR nativa, algo que no ha sido demostrado, supone que el riesgo de cáncer e infección de estos pacientes tras retirar el tratamiento inmunosupresor es similar al de la población general y no tiene en cuenta los efectos negativos del tratamiento inmunosupresor sobre diabetes y la patología cardiovascular⁹².

Por último, las “Recomendaciones del paciente trasplantado que vuelve a diálisis” de la S.E.N. proponen la siguiente pauta para el manejo de la inmunosupresión tras el fracaso del injerto⁴⁸:

1. Retirada inmediata de la inmunosupresión y nefrectomía anticipada en casos de pérdida precoz del injerto (tiempo inferior a un año).
2. En caso de pérdida más tardía, proponen dos pautas:

2.a: Suspensión inmediata de ciclosporina, tacrolimus, micofenolato y rapamicina. Descenso progresivo de la prednisona 1-2 mg/mes, de tal manera que a los seis meses esté retirada todo tipo de inmunosupresión

2.b: Si el paciente tiene importante diuresis residual, la pauta podría ser: suspender antimetabolitos (micofenolato o azatioprina) inmediatamente, reducir el inhibidor de la calcineurina a una dosis diaria y reducir la prednisona a 5 mg/día. Mantener estos dos inmunosupresores e ir descendiendo lentamente en 3-6 meses.

3. En el caso que el paciente ya no lleve esteroides cuando fracase el injerto, solo aconsejan reintroducirlos si hay signos de intolerancia al mismo.

4. Si se presentan signos de rechazo al suspender la inmunosupresión, pautar prednisona a 0,3-1 mg/Kg/día, con descenso rápido y preparación para la trasplantectomía.

Por lo tanto, qué hacer con la inmunosupresión cuando fracasa el injerto sigue siendo una cuestión sin resolver. Por un lado, el aumento del riesgo de infecciones y de mortalidad animaría a suspenderla, pero por otro lado, el incremento de sensibilización anti-HLA, la pérdida de la FRR y la necesidad de trasplantectomía que acontecen tras su suspensión, podrían hacer que fuera prudente el mantenimiento de algún tipo de la misma. Parece que la disminución progresiva de la inmunosupresión hasta que aparezcan signos de intolerancia al injerto puede no ser del todo apropiada, ya que cuando el paciente presenta síntomas de intolerancia ya se ha producido la sensibilización anti HLA⁸⁸. Algunos autores plantean alternativas a la práctica habitual, como la posibilidad de realizar nefrectomías en presencia de inmunosupresión y sin sintomatología de intolerancia para así evitar la sensibilización⁸⁵. La mayoría de autores coinciden en que el manejo de la inmunosupresión tras el fracaso del injerto debería ser individualizado y aconsejan mantener la inmunosupresión en dos tipos de pacientes; si el paciente es candidato a un nuevo trasplante para evitar sensibilización anti-HLA y si inicia DP como técnica de diálisis cuando fracasa el injerto^{48,85,87}.

1.7. Complicaciones del injerto no funcionante.

1.7.1. Síndrome de intolerancia al injerto.

El síndrome de intolerancia al injerto es un cuadro clínico que se encuentra asociado a la reducción de la inmunosupresión. Se manifiesta por la presencia de fiebre, malestar general, astenia, hematuria, dolor en la zona del injerto y aumento de tamaño del mismo. En ocasiones, estas manifestaciones clínicas no son tan evidentes y los pacientes presentan una evolución más tórpida y solapada que puede dificultar su diagnóstico. López-Gómez *et al.* analizaron una cohorte de 43 pacientes que vuelven a diálisis tras la pérdida de un trasplante renal demostrando que todos los pacientes presentaban en mayor o menor medida signos de inflamación crónica, con cifras más elevadas de PCR y cifras más reducidas de albúmina y prealbúmina que las de un grupo control de pacientes no trasplantados incidentes en diálisis⁹³. Una publicación de nuestro grupo demostró que los pacientes portadores de un injerto renal, precisaban de dosis más altas de eritropoyetina para mantener valores similares de hemoglobina que los pacientes en diálisis no trasplantados⁵¹.

La incidencia del síndrome de intolerancia al injerto no está bien recogida en la literatura, probablemente porque se considera una complicación del trasplante, pero es diagnosticada y tratada por nefrólogos de diálisis. La mayoría de las series establecen que del 30 al 40 % de los pacientes que inician diálisis tras el fracaso del injerto desarrollan intolerancia al injerto al disminuir la inmunosupresión⁹⁴. Delgado *et al.* en una serie de 149 pacientes trasplantados que iniciaron diálisis por fracaso del injerto, describieron que tras la suspensión de la inmunosupresión el 37% de los pacientes desarrollaron síndrome de intolerancia al injerto. La mayoría de estos episodios ocurrieron en el primer año tras el fracaso del injerto, describiéndose un riesgo acumulado del 28, 38 y 40% a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. Estos autores estudiaron también la posible relación de la aparición del síndrome de intolerancia al injerto con factores inmunológicos, como el número de incompatibilidades HLA con el donante, los episodios de rechazo agudo, el PRA previo al trasplante, la duración del injerto y la

inmunosupresión administrada durante el trasplante sin encontrar ningún factor predictivo de aparición de intolerancia al injerto⁹⁵. Por el contrario, Madore *et al.* describió que aquellos sujetos con historia previa de varios episodios de rechazo eran los que tenían mayor riesgo de desarrollar intolerancia al injerto y precisar trasplantectomía, una vez interrumpida la inmunosupresión⁹⁶.

1.7.2. Manejo del injerto fracasado

La práctica clínica habitual tras el fracaso del injerto y el inicio de diálisis es dejar el injerto *in situ* mientras sea asintomático e ir reduciendo la medicación inmunosupresora hasta suspenderla si es posible⁹³. En el caso de que aparezca clínica de intolerancia al injerto, el aumento de dosis de esteroides puede paliar esta sintomatología y evitar la nefrectomía⁹⁸. La mayoría de autores no defienden esta práctica debido al aumento de riesgo de infecciones que provoca el mantenimiento crónico de la inmunosupresión y aconsejan realizar una trasplantectomía^{83,84,95}.

En la era pre-ciclosporina, la trasplantectomía era considerada como una intervención de riesgo y la mortalidad reportada estaba entre 7%⁹⁹ y 38%¹⁰⁰. La principal causa de muerte era la sepsis y la hemorragia. Tras el uso generalizado de la ciclosporina en el trasplante renal y la reducción en la dosis de esteroides durante la vida del injerto, la mortalidad asociada a la trasplantectomía ha disminuido hasta cifras de 1,5% a un 5%¹⁰¹. Paralelamente, la incidencia de complicaciones graves debidas a la intervención ha disminuido desde un 20%¹⁰² a menos de un 10%¹⁰³ en las últimas publicaciones. Sin embargo, y a pesar de la disminución de la mortalidad asociada a la trasplantectomía en los últimos años, los riesgos asociados a la cirugía en un paciente tan frágil como el trasplantado que inicia diálisis hacen que ésta no se haya generalizado.

La incidencia de trasplantectomía por pérdida tardía del injerto es muy variable según las distintas series, oscilando entre el 4,5% y el 84,4%¹⁰⁴, debido a que los criterios de indicación de la misma difieren según los centros. La trasplantectomía estaría indicada en el caso de detección de una neoformación o una infección grave del injerto, pero como hemos comentado

previamente, la indicación de trasplante como primera opción de tratamiento es más discutida en el caso de un síndrome de intolerancia al injerto^{104,105}. Ayus *et al.* publican en el año 2010 una serie de 10.950 pacientes del Registro Americano de Enfermos Renales que iniciaron diálisis tras fracaso del injerto con un seguimiento de 3 años. Compararon las tasas de mortalidad entre los 3.451 pacientes a los que se les realizó una trasplante y aquellos a los que no se les realiza. Los pacientes que fueron sometidos a una trasplante eran más jóvenes, tenían mayores cifras de urea y de creatinina, tenían menor comorbilidad cardiovascular, habían tenido más ingresos hospitalarios por fiebre, anemia, sepsis, infección del tracto urinario y “complicaciones del trasplante” antes de la trasplante. Cuando estas variables se ajustaron por variables sociodemográficas, comorbilidades, características del donante y realizaron un análisis de propensión para minimizar los sesgos de selección, aquellos pacientes a los que se les había realizado una trasplante presentaban un descenso de mortalidad de un 32% (IC 95%, 26% a 37%) a lo largo del seguimiento respecto a aquellos a los que no se les realizaba la trasplante. En esta serie, la mortalidad asociada a la trasplante fue de un 1,5% y la tasa de retrasplante fue mayor en el grupo que requirió trasplante. Los autores no presentan datos de sensibilización anti HLA y refieren que es posible que la mayor tasa de retrasplante en el grupo de la trasplante esté relacionado con el mejor estado de salud de este grupo, debido a la reducción del estado de inflamación tras la trasplante¹⁰¹. Con esta experiencia, los autores no justifican la retención del injerto no funcional *in situ* basándose en el incremento de mortalidad peri operatoria de la trasplante, que consideran baja y al aumento de la sensibilización anti-HLA que se produce tras la misma, puesto que esta cohorte de pacientes a los que se les realiza una trasplante presentó una mayor probabilidad de acceder a un trasplante⁸⁷. La probabilidad de necesitar una trasplante tras el trasplante disminuye con el paso del tiempo. Según Varenterghem *et al.* un 94% de los injertos que se pierden en los 6 primeros meses postrasplante precisarán ser extirpados, mientras que si éste se pierde después de los 6 meses, el porcentaje de nefrectomías desciende a un 58%¹⁰³. Más recientemente Secin

et al. estudian una población de 91 pacientes trasplantectomizados y demuestran que la mayoría de las nefrectomías son realizadas dentro de los dos primeros años desde la fecha del trasplante, y que casi la mitad de las mismas se hacen dentro del primer año de vuelta a diálisis¹⁰⁵. Estos autores estiman que la probabilidad condicionada de precisar nefrectomía después del primer año desciende del 74% al 31%, siendo rara su indicación a partir de los 28 meses.

Los factores que se han asociado a la realización de trasplantectomía, tanto temprana como tardía son, la edad inferior a 40 años en el momento de la pérdida del injerto, la existencia de 3 ó más incompatibilidades HLA y la re inclusión en lista de trasplante dentro del primer año de pérdida del injerto¹⁰⁴. Sin embargo, para Madore *et al.* el único factor que en el análisis multivariante mantiene una correlación estadísticamente significativa con la nefrectomía tardía es la existencia de dos o más episodios de rechazo agudo⁹⁶.

La aparición de las técnicas más conservadoras como la *embolización arterial* intravascular mediante etanol o esferas de polivinilo sobre el injerto, es otro de los motivos por el que la trasplantectomía no se ha generalizado. Se trata de un tratamiento menos invasivo que la cirugía, que fue descrito por primera vez por Lorenzo *et al.* en 1993 en 14 pacientes con un síndrome de intolerancia al injerto renal. La embolización se asoció con una menor estancia hospitalaria y una tasa más baja de complicaciones que la trasplantectomía¹⁰⁶. Resultados similares se han observado en otras series publicadas con posterioridad^{107,108}. La complicación más frecuente de la embolización es el síndrome post-embolización, presente en un 50-90% de los casos y caracterizado por la aparición de fiebre, dolor local, hematuria, náuseas y vómitos, que suelen ceder tras 48-72 horas. También se ha descrito en algunos casos la infección del injerto embolizado, que podría prevenirse con la administración de antibioterapia de amplio espectro antes del procedimiento. Aunque la embolización puede ser una alternativa a la nefrectomía del injerto, está contraindicada en casos de infección sobreañadida, presencia de neoformaciones o alto riesgo de rotura del injerto por complicaciones quirúrgicas o inmunológicas¹⁰⁶.

El éxito de la técnica viene definido por la desaparición de los síntomas de

intolerancia y el descenso de los parámetros de inflamación crónica. Martínez-Pérez et al. objetivaron una mejoría de los parámetros de anemia tras la embolización de 7 pacientes con injertos disfuncionantes, el valor de la hemoglobina pasó de 9,1 gr/dl en el momento de la embolización a 11,9 gr/dl, observando una disminución en las dosis de agentes eritropoyéticos. Así mismo, el valor de la PRC pasó de 20,03 mg/L a 9,83 mg/L, $p < 0,05$ ¹⁰⁸.

Si los síntomas del síndrome post embolización se mantienen más de 7-8 días tras la misma hay que pensar en un fallo del procedimiento. Es necesario descartar la persistencia de vascularización del injerto y en ocasiones hay que repetir la maniobra. La embolización suele ser exitosa en un 65-92% de los casos según distintos centros, requiriendo trasplantectomía diferida un 8-22% de los pacientes^{106,94}. Algunos autores, utilizan de forma programada una embolización del injerto, para reducir la vascularización y el riesgo de sangrado, y realizaron así en un segundo tiempo la trasplantectomía¹⁰⁹. En nuestra serie, en el año 2008, realizamos un análisis sobre 34 pacientes que perdieron el injerto, en el que 13 habían desarrollado un síndrome de intolerancia al injerto. El síndrome de intolerancia al injerto se controló con aumento de medicación inmunosupresora en 7 casos (53%) y en 6 casos (47%) no se obtuvo mejoría y se requirió una embolización del injerto. De ellos, un caso precisó un segundo episodio de embolización y un paciente requirió trasplantectomía por pielonefritis enfisematosa del injerto tras la embolización del mismo¹¹⁰.

Como conclusión, el manejo de la inmunosupresión tras el fracaso del injerto es un tema controvertido. En la actualidad, no hay protocolos de actuación claros en la literatura. La mayoría de autores defienden una suspensión progresiva de la inmunosupresión, pudiendo estar más justificado el mantenimiento de la misma en pacientes con diuresis residual abundante o en pacientes candidatos a un nuevo trasplante. El síndrome de intolerancia al injerto se asocia a la reducción de la inmunosupresión y su manejo varía según los distintos centros.

La colaboración entre las unidades de trasplante renal y las de diálisis sería fundamental para establecer la dimensión real del problema y para crear pautas de actuación que ayuden al manejo del injerto fracasado y sus complicaciones.

1.8. El retrasplante.

La mejor opción para aumentar la supervivencia del paciente trasplantado que pierde el injerto es recibir un nuevo trasplante¹¹¹. Aproximadamente entre el 40%^{66,111} y el 70%¹¹² de los pacientes que pierden el injerto, se incluyen en lista de espera para recibir un nuevo trasplante y entre un 15%^{101,104} y un 20%⁷⁶ logran el retrasplante. El tiempo medio hasta el retrasplante oscila entre los 2 y los 4 años^{66,76,112}.

1.8.1. Factores que afectan la probabilidad de acceder a un nuevo trasplante renal tras el fracaso del previo.

1.8.1.1. Factores dependientes del paciente

a) Factores no inmunológicos:

La *edad* es el factor predictor más importante a la hora de acceder a un segundo trasplante. En la mayoría de los estudios, los pacientes más jóvenes tienen una probabilidad mucho más alta de ser trasplantados respecto a los pacientes más mayores^{64,112}. El *género* femenino ha sido descrito por Mujais *et al.* como un factor de riesgo que dificulta el retrasplante⁶¹. Y por último, en estudios realizados en Estados Unidos, la *raza* afro-americana y otras razas no caucásicas tuvieron entre un 53% y un 38% respectivamente menos de probabilidades de repetir un trasplante.

b) Factores inmunológicos:

Si la pérdida del injerto es por causa inmunológica el paciente suele presentar una tasa variable de sensibilización frente a los antígenos HLA (Clase I y II)^{113,114}. El nivel de sensibilización anti HLA va a ser un factor fundamental en el acceso a un segundo trasplante. Los pacientes altamente sensibilizados, aquellos con uno o más sueros que reaccionan con el 80% ó más de las células del panel, presentan una gran dificultad para obtener un órgano compatible, puesto que la prueba cruzada va a ser sistemáticamente positiva, lo que conlleva en el mejor de los casos que el tiempo de espera para un nuevo trasplante sea muy largo, o por el contrario, que no se trasplanten nunca. El establecimiento de programas nacionales o regionales que aumenten el abanico de donantes y les den prioridad para el trasplante, como el P.A.T.H.I.[®], ha aumentado la probabilidad de acceder a un trasplante

en estos pacientes.

1.8.1.2. Factores dependientes del injerto previo

Las pérdidas precoces por complicaciones técnicas en los días inmediatos al trasplante y que suelen requerir trasplantectomía, generalmente no impiden al paciente acceder a un siguiente trasplante. En el caso que la pérdida haya sido de origen inmunológico, además de los efectos anteriores, se habrá sometido al paciente a una inmunosupresión con las consiguientes complicaciones en cuanto a alteraciones metabólicas e infecciones y la posibilidad de sensibilización anti-HLA que podrían condicionar su acceso a un siguiente trasplante⁴⁸.

En caso de pérdidas tardías, tanto la trasplantectomía como el mantenimiento del injerto *in situ* pueden limitar el acceso a un siguiente trasplante. Está descrito que la trasplantectomía se asocia con sensibilización anti-HLA^{104,115} fundamentalmente en los pacientes con un título de anticuerpos bajo antes del primer trasplante^{96,116}. Pero por otro lado, la retención *in situ* de injertos no funcionantes con una dosis mínima de inmunosupresión o sin inmunosupresión pueden estar implicados en el desarrollo y mantenimiento de un estado inflamatorio crónico⁹³ que empeore el estado de salud del paciente y por tanto su acceso al trasplante y en la aparición de anticuerpos anti-HLA que dificulten el trasplante desde el punto de vista inmunológico⁸⁷.

1.8.1.3. Factores dependientes de la modalidad de diálisis

Muy pocos artículos analizan si la modalidad de diálisis *per se*, supone un factor que influya en la probabilidad de acceder a un trasplante renal cuando fracasa el anterior. En el análisis de Perl *et al*, en el que estudian a 16.113 pacientes que inician diálisis tras fracaso del injerto, se re-trasplantan 3.168 (19,6%), 2.669 pacientes en HD (19%) y 499 pacientes en DP (27%). En el análisis univariante, la modalidad de diálisis DP, aumentó la probabilidad de retrasplante (HR 1,42, IC 95% 1,29-1,56), pero en el análisis multivariante y en el grupo mapeado mediante el *propensity score*, se perdió esta significación estadística⁷⁶. En la serie de Mujais *et al*. de 494 pacientes que iniciaron DP tras fracaso del injerto, los factores que se asociaron a una mayor probabilidad de recibir un segundo trasplante fueron la menor edad, el sexo masculino y el mayor tamaño del centro⁶¹. La modalidad de DP (manual

o automática) no influyó en la probabilidad de acceder a un retrasplante. En la serie de Portolés con 76 pacientes trasplantados que reiniciaron DP tras el fracaso del injerto, describió una inclusión en lista del 32,6% y una tasa de retrasplante del 18,4%, pero no hace referencia a un grupo control de HD⁶⁴.

Por lo tanto, el acceso al retrasplante cuando fracasa el injerto podría depender en gran medida de la edad del paciente. El manejo de la medicación inmunosupresora y del injerto fracasado son fundamentales debido a que pueden afectar al estado inflamatorio del paciente y a la aparición de anticuerpos anti- HLA que dificulten la realización de un nuevo trasplante. La modalidad de diálisis *per se* no parece afectar a la probabilidad de retrasplante.

2. MOTIVACIÓN

Con esta investigación se espera aportar conocimientos que ayuden al clínico a recomendar una técnica de diálisis apropiada para el paciente trasplantado que pierden el injerto. Se espera que la DP sea una alternativa válida frente a la HD y que más pacientes puedan beneficiarse de sus ventajas mientras esperan un segundo trasplante de forma tan eficaz y segura como en HD.

Por lo tanto, debido a la problemática descrita anteriormente y al número creciente de pacientes trasplantados que pierden el injerto derivado del incremento de la actividad trasplantadora en nuestro país, nos hemos planteado como objetivo principal del proyecto de investigación, averiguar cuales son las ventajas e inconvenientes de las dos alternativas de diálisis, HD y DP, para el paciente con fracaso del injerto renal. Para ello, analizaremos comparativamente la evolución y la morbimortalidad de los dos grupos de pacientes. No tenemos conocimiento de ningún estudio similar en el territorio nacional.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La mejor técnica de diálisis para los enfermos trasplantados que pierden el injerto no está definida, y estos enfermos, en muchas ocasiones, empiezan diálisis en una u otra modalidad según circunstancias de cada centro. Los factores que pueden influir en la elección de la técnica son entre otros: el planteamiento que realice el nefrólogo de la consulta de trasplante sobre la DP, el conocimiento y la motivación hacia la DP por parte del paciente, la experiencia en DP o HD que haya tenido el paciente previo al trasplante y la disponibilidad de acceso vascular funcional.

En este trabajo nos hemos planteado las siguientes hipótesis:

H₀: Hipótesis nula; La DP como opción de diálisis, en términos de morbilidad y mortalidad no es diferente a la HD para los enfermos trasplantados que pierden el injerto y reinician diálisis.

H₁: Hipótesis alternativa; La DP como opción de diálisis, en términos de morbilidad y mortalidad es diferente a la HD para los enfermos trasplantados que pierden el injerto y reinician diálisis.

Asumiendo un error $\alpha=0.05$ y $\beta=0.8$, con el análisis estadístico de nuestra serie de pacientes esperamos poder aceptar la hipótesis nula de que la DP no es diferente a la HD en términos de morbimortalidad para los enfermos trasplantados que inician diálisis. Al tratarse de un estudio retrospectivo, generador de hipótesis, para el objetivo principal no consideramos necesario el cálculo de tamaño muestral, ya que analizarán los datos de todos los pacientes disponibles en la base de datos (89 pacientes trasplantados que inician HD vs 86 pacientes trasplantados que inician DP).

3.1 Objetivos:

3.1.1. Objetivo principal:

- Analizar el impacto de la modalidad de diálisis (HD y DP) sobre la mortalidad y los ingresos hospitalarios en pacientes trasplantados con fracaso del injerto renal.

3.1.2. Objetivos secundarios:

- Analizar los factores de riesgo que se asocian a la mortalidad y a los ingresos hospitalarios en las dos técnicas dialíticas.
- Analizar comparativamente en las dos técnicas de diálisis:
 - Supervivencia de cada una de las técnicas. Motivos de salida de la técnica.
 - Complicaciones cardiovasculares
 - Complicaciones infecciosas
 - Evolución del injerto no funcionante: Embolización y trasplantectomía
 - Retrasplante

4. MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un trabajo de investigación clínica multicéntrico, retrospectivo, observacional y de cohortes en el que se compara la evolución de dos grupos de pacientes trasplantados que presentaron fracaso del injerto renal e iniciaron diálisis desde enero del año 2000 a diciembre del año 2013. Una cohorte inició diálisis mediante DP y la otra cohorte lo hizo mediante HD. Los pacientes se siguieron hasta que fallecieron, cambiaron de técnica de diálisis, se trasplantaron o hasta diciembre del año 2013.

4.1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio:

Criterios de inclusión y exclusión para la cohorte de pacientes trasplantados que iniciaron DP:

Criterios de inclusión:

- Pacientes trasplantados que presentaron disfunción del injerto e iniciaron DP en hospitales pertenecientes al Registro de Levante de DP desde enero del año 2000 a diciembre del año 2013.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasplantados en los que el injerto fracasase en menos de 3 meses.
- Pacientes cuyos datos no se hubieran reportado correctamente al Registro del Levante de DP.

Criterios de inclusión y exclusión para la cohorte de pacientes trasplantados que iniciaron HD:

Criterios de inclusión:

- Pacientes trasplantados en el Hospital Universitario Dr. Peset y que tras el trasplante presentaron disfunción precoz o tardía del injerto e iniciaron HD en el Hospital Universitario Dr. Peset, en sus hospitales de origen o en centros de HD concertados dependientes del Hospital entre enero del año 2000 y diciembre del año 2013.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasplantados en los que el injerto fracasó dentro de los primeros 3 meses de evolución.
- Pacientes que iniciaron HD en hospitales o centros de diálisis a los que no se pudo tener acceso a la historia clínica.

4.2. Recogida de datos:

4.2.1. Recogida de datos de pacientes trasplantados que iniciaron HD tras fracaso del injerto:

Para recoger los datos de los pacientes que tras el fracaso del injerto se dializaron en el Hospital Universitario Dr. Peset, se ha accedido a la historia clínica, bien en formato papel en las historias clínicas más antiguas o en formato electrónico en las historias clínicas más recientes:

- En formato papel: Se trata de las historias clínicas que contienen datos desde el año 2000 hasta el año 2005. Se accedió a las mismas mediante una solicitud formal a la Unidad de Documentación Clínica y Admisión del Hospital Universitario Dr. Peset para poder consultar al archivo de historias clínicas ubicado en la primera planta del edificio de consultas externas del Hospital.
- En formato electrónico: Se trata de las historias clínicas que contienen datos desde el año 2006 hasta el año 2013. Estas historias clínicas se encuentran incrustadas en los programas Orion® y Abucasis® instalados en los equipos informáticos del Hospital Universitario Dr. Peset. Se accedió a dichas historias mediante una identificación del usuario autorizada por la Consejería de Sanidad y regulada por la Ley Orgánica de Protección de Datos. El motivo de acceso fue “No asistencial” para “Docencia e investigación”.

Para obtener la información sobre el seguimiento de pacientes que iniciaron HD en hospitales distintos al Hospital Universitario Dr. Peset o en centros de hemodiálisis concertados, la doctoranda acudió personalmente a dichos centros o solicitó telefónicamente al nefrólogo responsable de la unidad la información referente a cada paciente del estudio.

Se contactó o visitó los siguientes centros de hemodiálisis:

- Centro de Hemodiálisis de Aldaia
- Centro de Hemodiálisis "Cedival"
- Centro de Hemodiálisis "Centro Médico Jesús"
- Centro de Hemodiálisis "Gamapal"
- Centro de Hemodiálisis "Nefroclub"
- Centro de Hemodiálisis "Valnefron"
- Centro de Hemodiálisis del Hospital Virgen del Consuelo

Se contactó o visitó los siguientes hospitales:

- Hospital Clínico Universitario de Valencia
- Hospital de Denia
- Hospital Francesc de Borja
- Hospital General de Castelló
- Hospital de La Ribera
- Hospital de Manises

Finalmente, para obtener datos de algunos pacientes cuya información no constaba en el programa informático, por fallecimiento fuera de un entorno hospitalario o en un hospital no adscrito al programa informático de la Conserjería de Sanidad de la Comunidad Valenciana (Abucasis®), fue necesario el contacto telefónico con el domicilio del paciente para la obtención de la información directamente a través de un familiar del fallecido.

4.2.2. Pacientes trasplantados que inician DP tras fracaso del injerto :

Los datos referidos a los pacientes que tras perder el injerto iniciaron DP se obtuvieron de la base de datos del Registro de Levante de Diálisis Peritoneal. Se trata de un registro de datos demográficos, clínicos y analíticos de pacientes en DP en el que participan 18 hospitales de la Comunidad Valenciana, Murcia y Albacete desde el año 1.990. Los datos de este registro se actualizan anualmente y son revisados personalmente por la Dra. Carmina

Gómez Roldán y por el Dr. Alfonso Miguel Carrasco. En la actualidad, posee datos de 4.055 pacientes registrados.

4.3. Variables analizadas:

4.3.1. Variables relacionadas con el paciente:

- Variables antropométricas: edad (años), sexo (varón / mujer).
- Etiología de la insuficiencia renal: glomerulonefritis, vascular, nefropatía diabética, hereditaria/congénita y no filiada.
- Factores de riesgo cardiovascular: dislipemia (sí vs no), diabetes mellitus (sí vs no), comorbilidad cardiovascular (incluye cardiopatía isquémica y/o vasculopatía central y/o periférica) (sí vs no).
- Tratamiento con IECAs/ARAII en el momento del inicio de diálisis: (sí vs no).
- FG al inicio de diálisis medido mediante la fórmula de MDRD ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Para el grupo de DP se estimó que un Kt/V semanal de 0,28 equivale a una tasa de FG de $1 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ⁽¹¹⁷⁾.

4.3.2. Variables en relación a la técnica de diálisis cuando fracasa el injerto:

- Técnica de diálisis: HD o DP
- Fecha de fracaso del injerto e inicio de diálisis:
Categorización de los años de inicio de diálisis en terciles:
 - o Primer tercil (era 1): desde enero del año 2000 a diciembre 2004.
 - o Segundo tercil (era 2): desde enero del año 2005 a diciembre del año 2009.
 - o Tercer tercil (era 3): desde enero del año 2010 a diciembre de 2013.
- Inicio de la técnica de diálisis mediante un acceso no óptimo (sí vs no)
El acceso no óptimo de diálisis en el caso de HD se consideró como el inicio de diálisis mediante catéter venoso central, bien fuera temporal o permanente. En DP, el acceso no óptimo se consideró el inicio de diálisis mediante un catéter de DP cuyo proceso de maduración fuera menor de 28 días, que es el tiempo mínimo recomendado por las guías desde el implante quirúrgico hasta su primer uso⁷⁸.

- Transporte peritoneal: Medido por el cociente dializado/plasma (D/P) de la creatinina en mg/dl a las 4 horas en el test de equilibrio peritoneal (TEP) al inicio de diálisis y el último valor reportado hasta la salida de la técnica o fin del seguimiento. Se consideró:
 - o Transporte bajo: D/P de creatinina menor de 0,50
 - o Transporte medio bajo: D/P de creatinina entre 0,50 y 0,64
 - o Transporte medio alto: D/P de creatinina entre 0,65 y 0,81
 - o Transporte alto: D/P de creatinina mayor de 0,81
- Seguimiento en la técnica: Meses que transcurren desde que el paciente inicia diálisis hasta que sale de la técnica por finalización del estudio o por pérdida de seguimiento.
 - o Finalización del estudio:
 - Motivo de la finalización del estudio
 - Muerte.
 - Fin de seguimiento (diciembre de 2013).
 - Fecha de la muerte.
 - o Pérdida de seguimiento:
 - Motivo de pérdida de seguimiento
 - Cambio de técnica de diálisis: Pacientes que por algún problema con la técnica de diálisis o por decisión propia pasan de DP a HD o viceversa.
 - Trasplante
 - Recuperación de función renal.
 - Fecha de la pérdida de seguimiento.

4.3.3. Variables en relación a la causa de muerte:

- Causa de muerte: Recogido como texto libre en la base de datos, por lo que posteriormente se procedió a agrupar las causas en: vascular, infecciosa, desconocida, neoplasia y otras.
- Fecha de la muerte.

4.3.4. Variables relacionadas con los ingresos hospitalarios:

- Motivo del ingreso: Recogido como texto libre en la base de datos, por

lo que posteriormente se procedió a agrupar las causas en: infecciosa, vascular, relacionada con la técnica de diálisis y otras.

- Fecha del ingreso.
- Estudio del primer ingreso hospitalario tras el inicio de diálisis.
- Únicamente se recogieron los primeros 10 ingresos hospitalarios de cada paciente tras el inicio de diálisis.

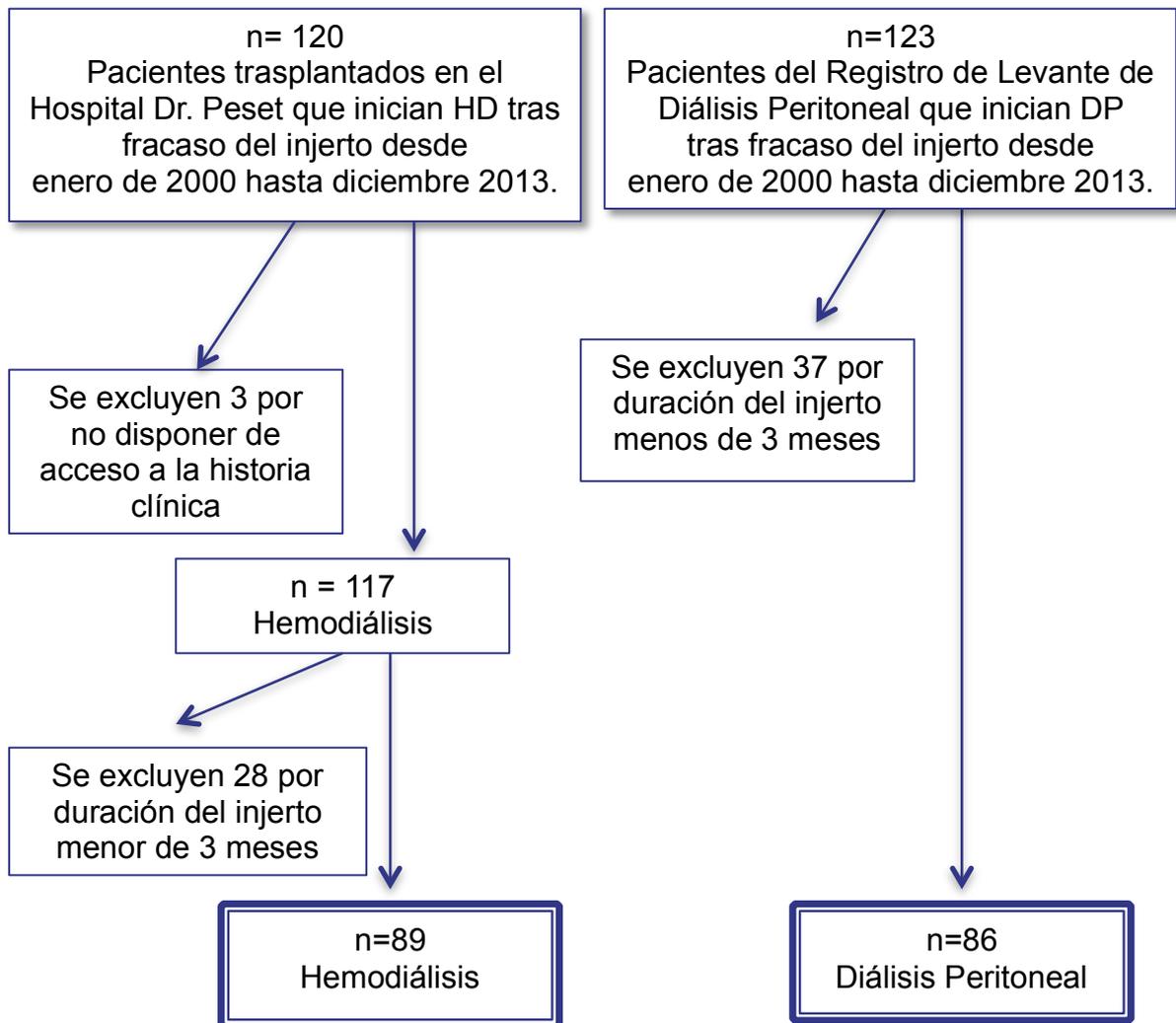
4.3.5. Variables relacionadas con la intolerancia al injerto (embolización y trasplantectomía) :

- Presencia clínica de intolerancia al injerto (sí vs no)
- Duración del injerto en meses (datos sólo disponibles en el grupo de HD).
- Fecha de diagnóstico de la intolerancia al injerto.
- Alguno de los dos primeros ingresos por causa infecciosa (sí vs no).
- Realización de embolización del injerto (sí vs no).
- Fecha de la embolización del injerto.
- Realización de trasplantectomía (sí vs no).
- Fecha de la trasplantectomía.

4.3.6. Variables en relación al trasplante

- Inclusión en lista de espera de trasplante renal tras el inicio de diálisis (sí vs no).
- Fecha de inclusión en lista de espera de trasplante renal.
- Trasplante (sí vs no).
- Fecha del trasplante.

4.4. Diagrama de flujo de pacientes:



4.5. Método estadístico:

Los resultados de las variables se muestran mediante frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas o categóricas. Las variables continuas se muestran mediante la media \pm desviación estándar y si la distribución de la variable no es normal, mediante mediana y el rango intercuartil (percentil 25 y 75). Las variables cualitativas se compararon mediante las pruebas de Fisher y de Chi cuadrado. Las variables no categóricas se compararon mediante el test de la t de Student si la distribución era normal o el test de Mann-Whitney si la distribución de la variable no era normal.

La supervivencia del paciente se analizó mediante la realización de *curvas de Kaplan-Meier*, comparando los resultados mediante el test de log-rank y exponiendo las tablas de individuos en riesgo. La gráfica incluye el tiempo de seguimiento hasta que quedan menos del 10% de los pacientes en riesgo.

El seguimiento se caracterizó mediante la media y la mediana del tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de diálisis y la finalización del estudio.

El efecto de la modalidad de diálisis sobre la supervivencia y sobre los ingresos hospitalarios se exploró mediante un modelo de riesgos competitivos en el que el cambio de modalidad de diálisis, el trasplante y la recuperación de función renal se definieron como riesgos competitivos, al considerar que podrían estar comportándose en el modelo como eventos competitivos al evitar que ocurriese el evento de interés (la muerte o el ingreso del paciente).

Inicialmente se realizó un modelo *estimativo* mediante el *análisis de riesgos competitivos* para medir el efecto de la modalidad de diálisis, HD vs DP, sobre la supervivencia del paciente y el tiempo libre de ingreso hospitalario.

Se estableció un modelo máximo en los que se incluyeron variables presentes en el momento del inicio de diálisis y variables presentes a lo largo del seguimiento que pudieran tener algún efecto (riesgo o protector) sobre la variable resultado (supervivencia del paciente y tiempo libre de ingreso). Se seleccionaron aquellas variables con sentido clínico sobre el evento de estudio y que cumplieran la asunción de riesgo proporcional. El riesgo proporcional se evaluó previamente mediante las gráficas que representan el logaritmo de tiempo para distintos valores de cada una de las variables.

El modelo máximo inicial en cada caso, incluyó un número de variables, junto a sus posibles interacciones, que no superó el 10% del número de exitus (en caso de analizar la supervivencia) o el 10% del número de ingresos (en caso de analizar los ingresos hospitalarios). El modelo final se construyó tras una estrategia “backwards” o hacia atrás. El criterio para evaluar la confusión fue un cambio en más del 10% del coeficiente del sub Hazard Ratio (sHR) de la variable de interés (modalidad de diálisis) al comparar un modelo ajustado por el posible confusor y uno sin ajustar.

Se realizó un test de interacciones para evaluar la presencia de posibles interacciones entre la modalidad de diálisis y la supervivencia en diferentes subgrupos de pacientes.

Para controlar el sesgo de selección de la técnica de diálisis se exploró la realización de un índice de propensión, pero debido al número limitado de pacientes y homogeneidad de los grupos, el índice no convergió adecuadamente.

Finalmente se realizó un modelo *predictivo* mediante el *análisis de riesgos competitivos* para determinar que variables resultaban predictoras del tiempo hasta el evento de un paciente. Se evaluó la asunción de proporcionalidad de cada una de las variables, tal y como se ha descrito en el modelo estimativo y se respetó la introducción de un número de variables que no superó el 10 % del número de eventos (muertes o ingresos hospitalarios).

Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 15.0 para iOS y STATA® 13.1 para Windows.

5. RESULTADOS

5.1. Sección I: Análisis de las características basales de toda la serie de pacientes que inician diálisis tras fracaso del injerto (n=175) .

Se incluyeron en el estudio 175 pacientes trasplantados renales con fracaso del injerto renal que iniciaron diálisis entre enero del año 2000 y diciembre del año 2013. De estos 175 pacientes, 86 (49,1%) iniciaron diálisis mediante DP y 89 (50,9%) lo hicieron mediante HD.

5.1.1. Características demográficas de la serie global y de los dos grupos de pacientes que iniciaron DP o HD.

Edad y sexo:

La media de edad de los pacientes aumentó a lo largo del seguimiento, así la media de edad de la etapa 1 fue de $45,1 \pm 13,8$ años, de la etapa 2 fue de $47 \pm 13,5$ años y de la etapa 3 fue de $51,1 \pm 12,3$ años (p “etapa 1 vs etapa 3” = 0,01) (Figuras 1 y 2). Los paciente de DP fueron significativamente más jóvenes que los de HD a lo largo de todo el seguimiento (45 ± 13 vs 50 ± 13 años, $p = 0,01$). El 49% fueron mujeres, sin diferencias entre ambos grupos de diálisis (55% de mujeres en DP vs 49% en HD, $p = 0,20$) (Tabla 4)

Causas de la insuficiencia renal:

En toda la serie, la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal fue la glomerulonefritis, presente en un 27% de los casos, seguida por un 19% de causa no filiada, el 14% fueron nefropatías de origen intersticial, el 12% fue de origen vascular, el 11% poliquistosis hepatorrenal, el 6% tenían nefropatía diabética como enfermedad de base, el 6% la causa fue de origen sistémico y un 5% misceláneas.

No hubo diferencias acerca de la distribución de las distintas etiologías de la insuficiencia renal en los dos grupos de diálisis (DP vs HD). En el grupo de DP, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis como enfermedad de base fue del 32% y en el grupo de HD del 21%. La causa vascular fue más frecuente en el grupo de HD 19,1% vs 4,7% en el grupo de DP y el origen intersticial fue más frecuente en DP que en HD 18,6% vs 9,8% respectivamente. Ambas diferencias sin significación estadística (Tabla 4).

Comorbilidades asociadas:

En la serie global, 10% de los pacientes eran diabéticos, un 52% eran dislipémicos, el 58% llevaba tratamiento con IECAs i/o ARAII y un 46% presentaba comorbilidad cardiovascular; no observándose diferencias en el porcentaje de diabetes, de dislipemia y de pacientes en tratamiento con IECAs i/o ARAII entre ambos grupos. Si hubo diferencias en la presencia de comorbilidad cardiovascular, que fue más alta en el grupo de HD que en el grupo de DP (63% vs 28% , $p = <0,001$) (Tabla 4).

Trasporte peritoneal:

En el grupo de DP la media del D/P de creatinina al inicio de diálisis fue de $0,69 \pm 0,12$ y la distribución del transporte peritoneal fue: bajo transporte un 4,3% de los pacientes, transporte medio-bajo un 29,8%, transporte medio-alto un 51% y transporte alto, un 14,9%. No hubo diferencias en el porcentaje de distribución del transporte peritoneal al final del seguimiento donde, el 4,1% de los pacientes fueron bajos transportadores, el 29,1% fueron medio-bajos, el 54,1% fueron-medio altos y el 12,5% fueron altos transportadores. La media del D/P de creatinina al final del seguimiento fue de $0,70 \pm 0,08$, sin diferencias respecto a la basal.

5.1.2. Inicio de diálisis:

Filtrado glomerular al inicio de la técnica y uso no óptimo del acceso:

El FG al inicio de la técnica de diálisis en toda la serie fue de $13,1 \pm 8,3$ ml/min. El grupo de pacientes que inició DP lo hizo con FG significativamente más bajos que aquellos que iniciaron HD ($8,2 \pm 4,2$ vs $17,3 \pm 8,6$ ml/min, $p = 0,000$). Un porcentaje similar de pacientes en el grupo de DP y HD iniciaron diálisis mediante un acceso no óptimo para diálisis(36 % en DP y 22% en HD, $p = 0,056$) (Tabla 5).

Inclusión de pacientes en el estudio a lo largo del seguimiento:

El número de pacientes que iniciaron diálisis tras fracaso del injerto aumentó a lo largo de los años de seguimiento del estudio (46 pacientes en la etapa 1 vs 76 en la etapa 3, $p = 0,009$) (Figura 9). No hubo diferencias en la

distribución de las técnicas de diálisis utilizadas (HD o DP) a lo largo de las tres etapas (Figura 10).

5.1.3. Seguimiento de los pacientes.

El seguimiento medio de toda la serie fue de 34 ± 33 meses, con una mediana de 24 meses (RIQ 7 - 50 meses).

El grupo de DP tuvo un seguimiento medio de $24,5 \pm 21,1$ meses y una mediana de 18 meses (RIQ 6 - 34 meses) y el grupo de HD presentó un seguimiento medio de $46,2 \pm 38,1$ meses y una mediana de 32 meses (RIQ 10 - 71 meses), $p < 0,001$ (Tabla 5).

Pérdidas de seguimiento:

Durante todo el estudio hubo 55 pérdidas de seguimiento (31,4 %), 27 por trasplante, 27 por cambio de técnica de diálisis y un paciente que recuperó función renal. No hubo diferencias en cuanto a las pérdidas por trasplante entre ambos grupos, 16 trasplantes en el grupo de DP vs 11 trasplantes en HD, ($p = 0,175$). Las pérdidas por cambio de técnica de diálisis fueron significativamente superiores en el grupo de DP, con 26 pacientes (31,4%), frente a un paciente (1,12 %) en HD, $p < 0,001$ (Tabla 5).

Las causas de transferencia a HD en el grupo de DP fueron; ocho pacientes (31%) por peritonitis, ocho pacientes (31%) por incapacidad para obtener balances hídricos adecuados, cuatro (16%) por incapacidad de obtener una dosis de diálisis adecuada, seis pacientes (23%) por complicaciones con la técnica de DP como desplazamiento de catéter, fugas y hernias. (Figura 11).

5.1.4. Tablas y figuras de los resultados de la sección I.

Tabla 4. Características clínicas y analíticas basales de toda la serie que inicia diálisis tras fracaso del injerto (n=175) y separadas por grupos DP (n=86) y HD (n=89).

	Todos N=175	DP n=86	HD N=89	p (DP vs HD)
Edad años (media ± DE)	48,3 ± 13,28	45,8 ± 13,06	50,6 ± 13,17	0,01
Sexo mujer, n (%)	86 (49)	47 (55)	57 (49)	0,20
Etiología de la insuficiencia renal, n (%)				0,30
• Glomerulonefritis	47 (26,9)	28 (32,6)	19 (21,3)	
• No filiada	33 (18,9)	14 (16,3)	19 (21,3)	
• Intersticial	24 (13,7)	16 (18,6)	8 (9)	
• Vascular	21 (12,1)	4 (4,7)	17 (19,1)	
• Poliquistosis	19 (10,9)	5 (5,8)	14 (15,7)	
• Otras	11 (6,3)	9 (10,5)	2 (2,2)	
• Sistémica	10 (5,7)	3 (3,5)	7 (7,9)	
• Diabetes	10 (5,7)	7 (8,1)	3 (3,4)	
Diabetes Mellitus, n (%)	18 (10)	11 (13)	17 (8)	0,19
Comorbilidad cardiovascular, n (%)	80 (45,7)	24(28)	56 (63)	<0,001
Dislipemia, n (%)	91 (52)	40 (47)	51 (60)	0,06
Tratamiento con IECA/ARAII, n (%)	85 (58)	44(55)	41 (62)	0,24

Figura 7. Evolución de la edad de toda la serie de pacientes en el momento del inicio de diálisis a lo largo del seguimiento (n=175).

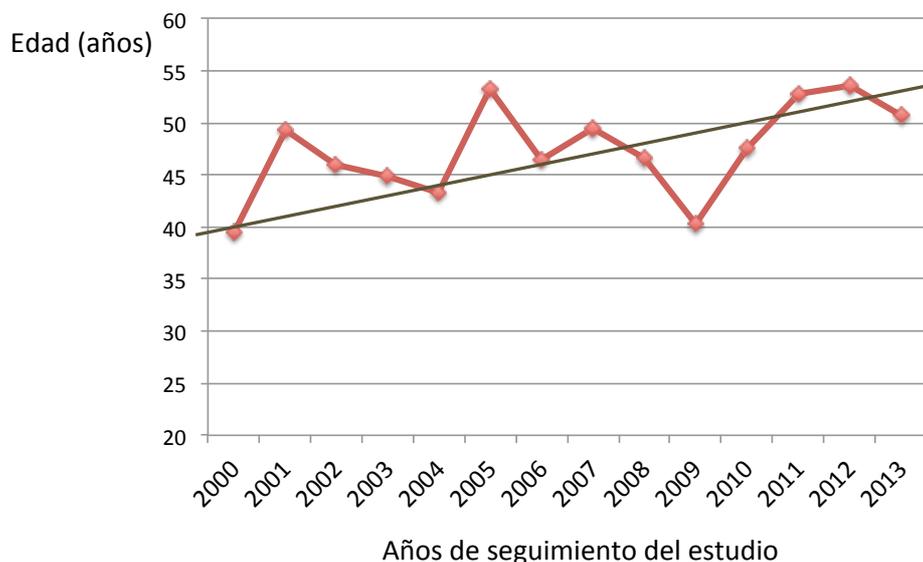


Figura 8. Media de edad, desviación estándar y rango de edad al inicio de diálisis de todos los pacientes agrupado por terciles (n=175).

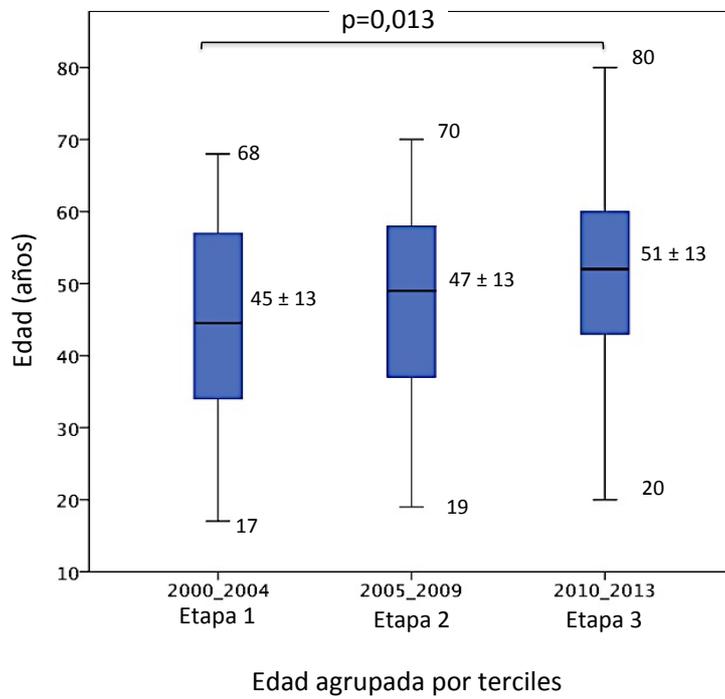


Figura 9. Número de pacientes que inician diálisis (HD y DP) tras fracaso del injerto a lo largo del seguimiento del estudio.

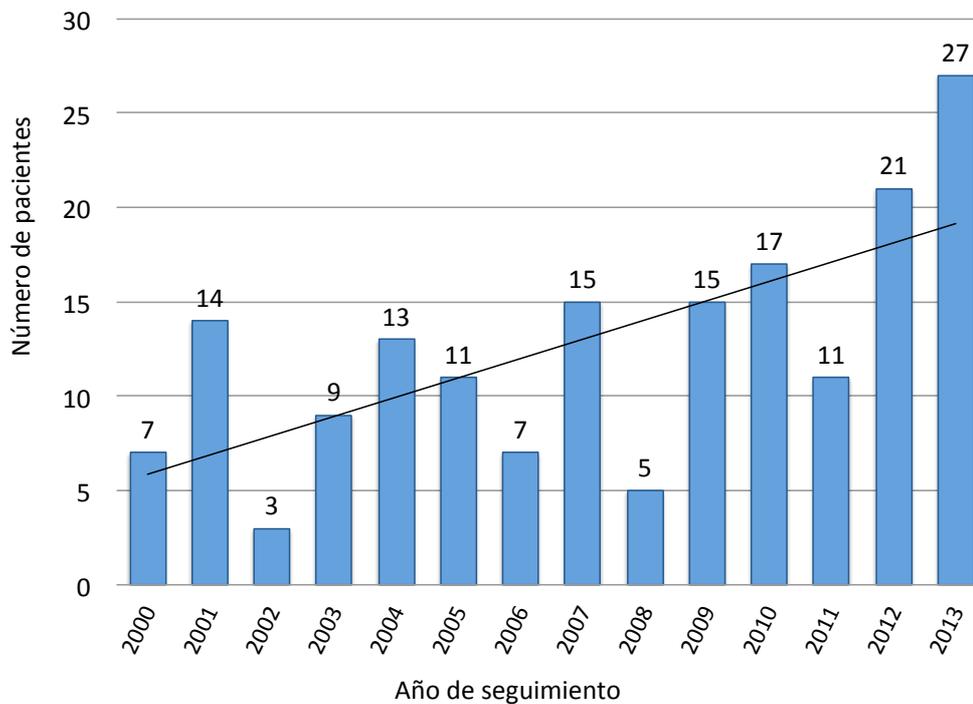


Figura 10. Distribución por terciles de los pacientes del estudio según la técnica de diálisis de inicio. (HD, n = 89, DP, n = 86).

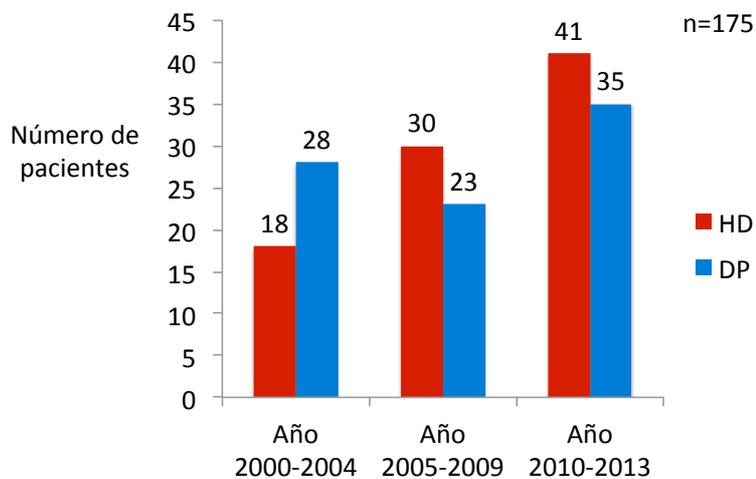
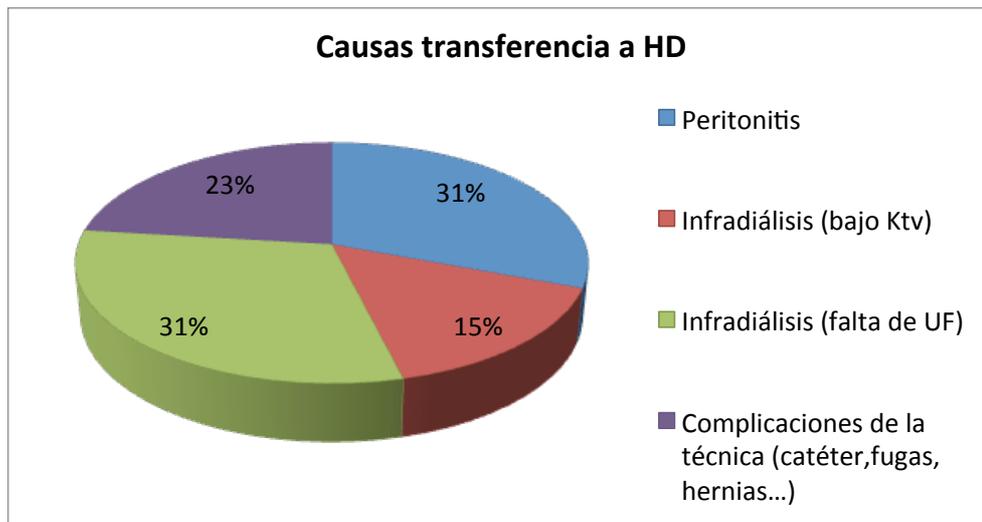


Tabla 5. Datos analíticos y clínicos sobre el inicio de diálisis, seguimiento y salidas del estudio de todos los pacientes (n=175) y separadas por grupos. Comparativa entre DP (n=86) y HD (n=89).

	Todos N=175	DP n=86	HD N=89	P (DP vs HD)
FG al inicio de diálisis (ml/min) media ± DE	13,1 ± 8,3	8,2 ± 4,2	17,3 ± 8,6	<0,001
Uso no óptimo del acceso para diálisis, n (%)	46 (28,2)	27 (34,6)	19 (22,4)	0,059
Años de fracaso del injerto, n (%)				0,17
• Era 1: Años 2000 a 2004	46 (26,2)	28 (32,6)	18 (20,2)	
• Era 2: Años 2005 a 2009	53 (30,2)	23 (26,7)	30 (33,7)	
• Era 3: Años 2010 a 2013	76 (43,4)	35 (40,2)	41 (46,1)	
Seguimiento (meses); mediana ± RIQ	24 (7-50)	18 (6-34)	35 (10-70)	<0,001
Muertes, n (%)	38 (21,7)	10 (11,6)	28 (31,5)	0,002
Pérdidas de seguimiento; n (%)				<0,001
• Trasplante	27 (15)	16 (18,6)	11 (12,4)	
• Cambio técnica de diálisis	27 (16)	26 (31,4)	1 (1,1)	
• Recuperación de función renal	1 (0,5)	1(1,1)	0 (0)	
Activos a Diciembre 2013, n (%)	82(46,8)	33(38,4)	49(55)	0,03

Figura 11. Causas de transferencia a HD en el grupo de pacientes de DP.



5.2. Sección II: Resultados del análisis de mortalidad:

5.2.1. Descripción de las causas de muerte.

En la serie global a lo largo de todo el seguimiento hubo 38 muertes (21% de los pacientes que iniciaron el estudio), 10 en el grupo de DP y 28 en el grupo de HD. Agrupadas por etiologías, un 42% fueron de causa cardiovascular, un 15,8% de causa infecciosa, 7,9% de causa neoplásica, otro 15,8% de causa desconocida y un 18,4% miscelánea. No hubo diferencias en la comparación de las causas de muerte en ambos grupos de diálisis. La causa cardiovascular supuso el 50% de las muertes en el grupo de DP y el 40% en el grupo de HD. La muerte por causa infecciosa representó un 20% de todas las causas de muerte en el grupo de HD. El 10% de las muertes en el grupo de DP y el 21% en HD fueron por causa desconocida. (Tabla 6a y 6b).

5.2.2. Análisis de supervivencia de los pacientes en la serie global y separado por técnicas de diálisis (DP y HD). Análisis de Kaplan Meier.

La supervivencia de toda la serie de pacientes fue del 93% al año y del 70% a los cinco años. No hubo diferencias en la supervivencia entre el grupo en DP y el de HD al año ni a los 5 años: 95% en DP vs 92% en HD al año y 69% a los 5 años en ambos grupos, test de Log Rank $p=0.27$) (Figura 12).

5.2.3. Tasa cruda de mortalidad.

La tasa cruda de mortalidad fue de 0,076 por paciente/año en riesgo para toda la serie de pacientes. Para el grupo de HD fue de 0,086 paciente/año en riesgo y para el grupo de DP de 0,056 paciente/año en riesgo ($p = 0,104$).

Tasa cruda de mortalidad de los cuatro primeros años tras el inicio de diálisis:

La tasa cruda de mortalidad anual de toda la serie fue más alta el primer año y disminuyó progresivamente en los 3 años siguientes. Para la serie global, durante el primer año en diálisis la tasa cruda de mortalidad fue de 0,071, durante el segundo año fue de 0,067, tercer año de 0,066, y durante el cuarto año fue de 0,054 pacientes por año en riesgo. Separado por técnicas de diálisis, el grupo de HD presentó una tasa más alta de mortalidad que la DP durante el primer año (0,09 vs 0,04, $p = 0,309$), que se igualó entre ambos grupos en los años sucesivos (Figuras 13 y 14).

5.2.4. Análisis de interacciones.

Se realizó un análisis de interacciones entre la modalidad de diálisis y la supervivencia en el que se incluyó: edad dividida en terciles; de 19 a 39 años, de 40 a 60 años y más de 60 años, diabetes mellitus, sexo, FG al inicio de diálisis dividido en terciles; $< 8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, de 8 a $14 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y $> 14 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y presencia de comorbilidad cardiovascular. El análisis de interacciones confirmó que estas variables no interaccionaban con la modalidad de diálisis y que por lo tanto, no modificaban la relación entre modalidad de diálisis y supervivencia. Se realizó un test de interacciones para ver si estas diferencias entre los subgrupos eran significativas, no encontrándose en ninguna de las co-variables analizadas: edad ($p = 0,214$), diabetes ($p = 0,439$), sexo ($p = 0,073$), y FG al inicio de diálisis ($p = 0,480$) y comorbilidad cardiovascular ($p = 0,287$) (Figura 15).

5.2.5. Análisis con riesgos competitivos.

En el análisis con riesgos competitivos, consideramos eventos competitivos la salida por trasplante y el cambio de modalidad de diálisis.

5.2.5.1. Análisis univariante con riesgos competitivos de factores de riesgo para mortalidad.

En el análisis univariante la mortalidad se relacionó con la modalidad de diálisis (sHR_[DP/HD] 0,37 IC 95 %: 0,175 - 0,774, p = 0,008), la edad (sHR 1,05 IC 95 %: 0,06 - 1,09, p = 0,000) y la presencia de comorbilidad vascular (sHR 2,78 IC 95 %: 1,41-5,50, p=0,003). La realización de embolización del injerto a lo largo del seguimiento resultó ser un factor protector de mortalidad, aunque no alcanzó la significación estadística (sHR 0,465 IC 95 %: 0,189 - 1,14, p = 0,096). En el análisis univariante no resultaron factores de riesgo la diabetes, el uso no óptimo del acceso ni el FG al inicio de diálisis (Tabla 7).

5.2.5.2. Análisis multivariante: modelo estimativo del impacto de la modalidad de diálisis sobre la mortalidad.

El modelo máximo diseñado para estimar el impacto de la modalidad de diálisis sobre la supervivencia, incluyó la variable de interés (modalidad de diálisis HD ó DP), la edad, la comorbilidad vascular, el uso no óptimo del acceso y la embolización del injerto (Tabla 8).

Según este modelo, ajustado para la edad y el uso no óptimo del acceso, el efecto estimado sobre la supervivencia de la modalidad de diálisis se define por un sHR_[DP/HD] de 0,36 (IC 95 %: 0,148 - 0,900, p = 0,028) (Tabla 9).

5.2.5.3. Análisis multivariante: modelo predictivo de mortalidad con las variables disponibles al inicio de diálisis.

Se diseñó un modelo con las variables disponibles en el momento del inicio de diálisis, para tratar de evaluar su capacidad de predicción de la mortalidad del paciente. Incluimos la edad, el uso no óptimo del acceso y la modalidad de diálisis.

El modelo predictivo resultante, estableció que las variables en el momento de iniciar diálisis que mejor predecían la mortalidad del paciente en nuestra serie fueron la edad con un sHR 1,06 (IC 95 %: 1,033 - 1,106, p = 0,000), el uso no óptimo del acceso con un sHR 3,00 (IC 95 %: 1,507 - 5,982, p =

0,028) y el tipo de diálisis, en este caso la DP obtuvo un $sHR_{[DP/HD]}$ 0,36 (IC 95 %: 0,148 - 0,890, $p = 0,028$) (Tabla 10).

5.2.5.4. Incidencia acumulada de muerte ajustada al modelo de riesgos competitivos:

La incidencia acumulada de muerte ajustada por el modelo de riesgo competitivo fue al año de 3% para DP y del 11% para HD y a los 5 años de 8% para DP y de 21% para HD, $p=0,028$. (Figura 16).

5.2.6. Tablas y figuras la de sección II.

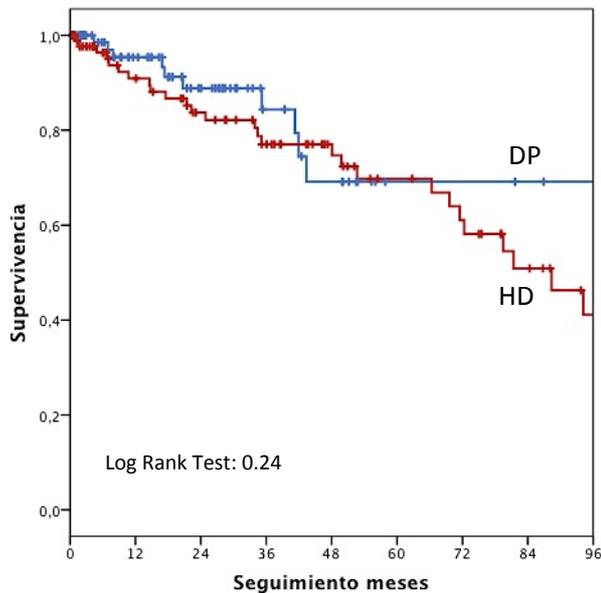
Tabla 6a. Causas de muerte en la serie global. $n=38$.

Causas muerte	Todos=38	DP=10	HD=28
Caquexia	2	1	1
Cardíaca	11	5	6
Perforación colon	1	1	---
Suicidio	1	1	---
No conocida	6	1	5
Infecciosa	6	---	6
Hemorrágica	4	1	3
Vascular	3	---	3
Neoplasia	3	---	3
TEP	1	---	1

Tabla 6b. Causas de muerte agrupadas según etiología en la serie global y en ambos grupos de diálisis, DP vs HD, $p = 0,129$.

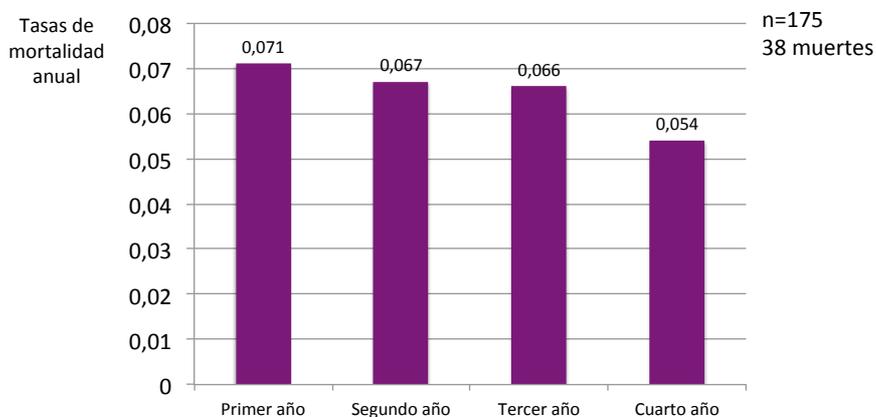
Causa de muerte	Global $n=38$	DP $n=10$	HD $n=28$
Cardiovascular, n (%)	17 (44,7)	5 (50)	12 (39,3)
Infecciosa, n (%)	6 (15,8)	0 (0)	6 (21,4)
Neoplasia, n (%)	3 (7,9)	0 (0)	3 (10,7)
Otras, n (%)	12 (31,5)	5 (50)	7 (25)

Figura 12. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que comparan la mortalidad cruda en el grupo de DP (n=86 , línea azul) vs en el grupo de HD (n=89, línea roja), log Rank, p= 0.24. La tabla muestra los pacientes en riesgo a lo largo del seguimiento.



	Basal	12m	24m	36m	48m	60m	72m	84m	96m
DP	86	55	39	23	17	11	6	1	0
HD	89	66	60	49	38	30	25	14	8

Figura 13. Tasa cruda de mortalidad anual en toda la serie de pacientes durante los cuatro primeros años del inicio de diálisis. La tabla muestra los pacientes en riesgo y el número de muertes que se produjeron en cada año.



	Primer año	Segundo año	Tercer año	Cuarto año
Pacientes en riesgo	175	119	88	62
Muertes	10	7	5	4

Figura 14. Tasa cruda de mortalidad anual durante los cuatro primeros años del inicio de diálisis separadas por grupo de tratamiento DP (n=86) y HD (n=89). Se muestra una tabla con los pacientes en riesgo y las muertes en cada año (p=0,104).

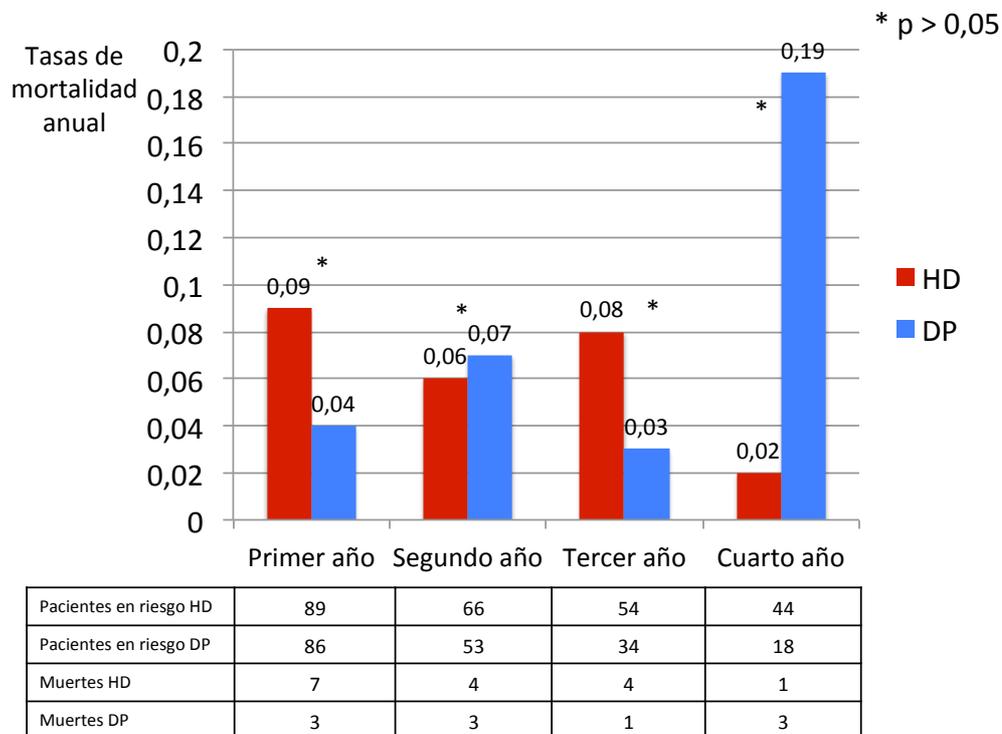


Figura 15. Análisis de interacciones. Supervivencia en grupos seleccionados de pacientes en ambas modalidades de diálisis, DP (n=86) y HD (n=89).

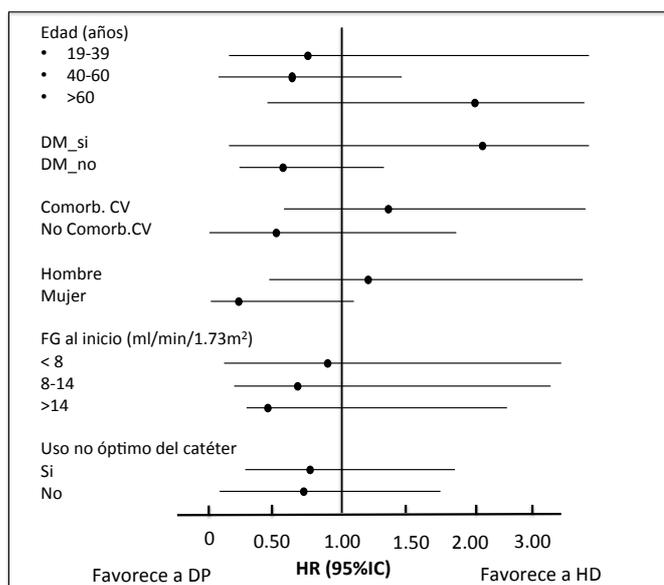


Tabla 7. Análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad con riesgos competitivos en la serie global de pacientes (n=175).

Variables	sHR	IC (95%)	p
Tipo de diálisis (Ref 1=HD)	0,37	(0,17-0,77)	0,008
Edad (años)	1,05	(1,06-1,09)	<0.001
Sexo (mujer)	0,73	(0,38-1,38)	0,33
DM (si)	0,44	(0,11-1,82)	0,26
Comorbilidad Vascular (si)	2,78	(1,41-5,50)	0,003
FG al inicio de diálisis (ml/min)	0,99	(0,96-1,04)	0,66
Año inicio diálisis divididos en tertiles	1,06	(0,54-2,11)	0,84
Uso no óptimo del acceso (si)	1,26	(0,61-2,60)	0,52
Embolización del injerto (si)	0,46	(0,18-1,14)	0,09

Tabla 8. Análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad con riesgos competitivos en la serie global de pacientes. Modelo máximo. (n=175).

Variables	sHR	IC (95%)	p
Modalidad de diálisis (Ref 1=HD)	0,34	0,869-0,135	0,02
Edad (años)	1,06	1,025-1,094	<0,001
Comorbilidad Vascular (si)	1,92	0,922-4,052	0,08
Uso no óptimo del acceso (si)	3,30	1,672-6,572	0,001
Embolización del injerto (si)	0,39	0,140-1,066	0,066

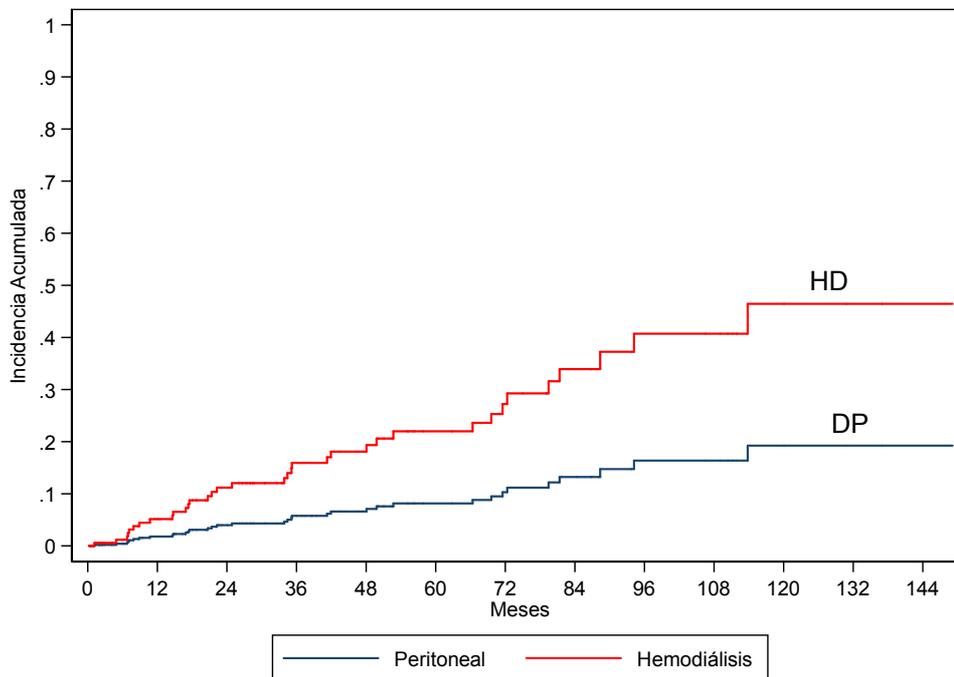
Tabla 9. Modelo final estimativo del impacto de la modalidad de diálisis sobre la mortalidad en la serie global de pacientes (n=175).

Variables	sHR	IC (95%)	p
Modalidad de diálisis (Ref 1=HD)	0,36	0,148-0,900	0,02
Edad (años)	1,06	1,033-1,106	<0,001
Uso no óptimo del acceso (si)	3,00	1,507-5,982	0,002

Tabla 10. Modelo final predictivo de mortalidad con las variables disponibles al inicio de diálisis en la serie global de pacientes (n=175).

Variables	sHR	IC (95%)	p
Modalidad de diálisis (Ref 1=HD)	0,36	0,148-0,894	0,02
Edad (años)	1,06	1,033-1,106	<0,001
Uso no óptimo del acceso (si)	3,00	1,507-5,982	0,002

Figura 16. Incidencia acumulada de muerte ajustada por el modelo de riesgo competitivo en la serie global de pacientes (n=175).



5.3. Sección III: Resultados del análisis de los ingresos hospitalarios.

5.3.1. Tasa cruda de ingresos hospitalarios:

La tasa cruda de ingresos hospitalarios para la serie global fue de 0,88 ingresos por año en riesgo (1 ingreso cada 14 meses). Separados por grupos de diálisis, la tasa cruda de ingresos para el grupo de DP fue de 0,7 ingresos/paciente/año en riesgo (1 ingreso cada 17 meses) y de 1 ingreso/paciente/año en riesgo (1 ingreso cada 12 meses) en el grupo de HD. $p=0,001$.

5.3.2. Descripción de las causas de ingreso en la serie global de pacientes (n=175).

Durante todo el seguimiento se analizaron un total de 439 ingresos en 129 pacientes (74%). La causa más frecuente de ingreso a lo largo de todo el seguimiento fue la causa cardiovascular con 121 ingresos (28%) seguida por

la causa infecciosa con 96 (22,2%) ingresos. La intolerancia al injerto fue causa de 62 ingresos (14,3%) y las complicaciones de la técnica de diálisis causaron 59 ingresos (13,6%) siendo 93 ingresos restantes (21,5%) debidos a causas diversas, las dos más frecuentes fueron la hemorragia digestiva y la paratiroidectomía.

5.3.3. Análisis comparativo del número de ingresos y de todas las causas de ingresos en ambos grupos de diálisis, DP (n=86) y HD (n=89).

No encontramos diferencias significativas entre las causas de ingreso en ambos grupos de diálisis (DP y HD). Las causas más frecuentes de ingreso fueron: la causa cardiovascular (34% de todos los ingresos en el grupo de DP y 25% en el grupo de HD) y la causa infecciosa (19% en el grupo de DP y 24% en el grupo de HD). No hubo diferencias en el resto de causas de ingreso, $p = 0,254$ (Tabla 11).

5.3.4. Análisis de la causa del primer ingreso hospitalario tras la pérdida del injerto en la serie global y separados por grupos de diálisis:

En los 129 pacientes que presentaron al menos un ingreso hospitalario, la descripción de las causas del primer ingreso fueron: 35 (27,3%) de causa cardiovascular, 32 (25%) por intolerancia al injerto, 31 (24,2%) por causa infecciosa, 16 (12,5%) por miscelánea y 14 (10,9%) relacionados con la técnica de diálisis. En el grupo de DP la causa más frecuente del primer ingreso tras el inicio de diálisis fue la cardiovascular (40%). En HD, la intolerancia al injerto (30,3%) y la causa infecciosa (26,5%) fueron las dos causas más frecuentes del primer ingreso. No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. ($p= 0,082$) (Tabla 12). El primer ingreso de causa vascular, ajustado por edad y comorbilidad cardiovascular, se asoció al riesgo de fallecer por el mismo motivo, HR 3,23 (IC 95% 1,04-9,98, $p=0,042$) (Tabla 13). No así el tener el primer ingreso de causa infecciosa, que no afectó a la probabilidad de fallecer por dicho motivo, HR 2,39 (IC 95% 0,27-21,08, $p= 0,43$).

Análisis del tiempo hasta el primer ingreso en ambos grupos de diálisis (HD y DP) mediante análisis de supervivencia de Kaplan Meier.

El tiempo hasta el primer ingreso fue significativamente mayor en el grupo de DP (31 meses, IC 95% 19 - 44,3) que en el grupo de HD (13 meses, IC 95% 8,7 - 17,8). En las curvas de supervivencia de la Figura 17 se objetiva como el porcentaje de pacientes que permaneció libre de ingresos hospitalarios durante el primer año fue del 50% para el grupo de DP y del 26% para el grupo de HD, y a los 5 años fue del 26% para el grupo de DP y de 0,2% en HD. Test de Log Rank $p=0,002$.

5.3.5. Análisis con riesgos competitivos

En el análisis con riesgos competitivos, consideramos eventos competitivos para ingresos la salida por trasplante y el cambio de modalidad de diálisis.

5.3.5.1. Análisis univariante con riesgos competitivos para factores de riesgo de ingreso hospitalario.

En el análisis univariante, la modalidad de diálisis (DP) resultó ser un factor protector para ingresos hospitalarios $sHR_{[DP/HD]}$ 0,52 (IC 95%: 0,369-0,743, $p<0.001$). El FG al inicio de diálisis mayor de 14 ml/min resultó ser un factor de riesgo para tener un ingreso hospitalario, sHR 2,04 (IC 95%: 1,319-3,176, $p=0.001$) (Tabla 14).

5.3.5.2. Análisis multivariante: modelo estimativo del impacto de la modalidad de diálisis sobre los ingresos hospitalarios.

Diseñamos un modelo máximo para estimar el impacto de la modalidad de diálisis sobre los ingresos hospitalarios que incluyó la variable de interés (modalidad de diálisis), la edad, la comorbilidad vascular, el uso no óptimo del acceso y la DM (Tabla 15).

En el modelo final sin confusores, el efecto estimado sobre la probabilidad de ingreso de la modalidad de diálisis se definió por un $sHR_{[DP/HD]}$ de 0,52 (IC 95 %: 0,369-0,743, $p < 0,001$) (Tabla 16).

5.2.5.3. Análisis multivariante: modelo predictivo de ingreso hospitalario.

Diseñamos un modelo estadístico con las variables disponibles para tratar de evaluar su capacidad de predicción del ingreso hospitalario del paciente que inicia diálisis. El modelo inicial incluyó la edad, el uso no óptimo del acceso, la comorbilidad vascular, la DM y la modalidad de diálisis.

El modelo predictivo final, estableció que la variable que predecía la probabilidad de ingreso hospitalario del paciente en nuestra serie era la modalidad de diálisis, que en caso de la DP presentó un $sHR_{[DP/HD]}$ 0,52 (IC 95 %: 0,369-0,743, $p = <0,001$) (Tabla 17).

5.2.5.4. Incidencia acumulada de ingreso hospitalario ajustada por el modelo de riesgo competitivo.

La incidencia acumulada de ingreso hospitalario ajustada por el modelo de riesgo competitivo fue del 47% para DP y de 63% para HD el primer año, y de 71% para DP y 88% para HD a los 5 años, $p<0,001$. (Figura 18).

5.3.6. Tablas y figuras de la sección III.

Tabla 11. Descripción de todas las causas de ingreso en la serie global y análisis comparativo entre ambos grupos de diálisis ($p=0,257$).

Causa ingreso	Todos n=431	DP n=117	HD n=314
Cardiovascular, n(%)	120 (28)	40 (34,1)	80 (25,4)
Infecciosa, n(%)	98 (22,2)	22 (18,8)	76 (24,2)
Intolerancia injerto, n(%)	63 (14,3)	15 (12,8)	48 (15,2)
Relacionadas con la técnica de diálisis ,n(%)	58 (13,6)	15 (12,8)	43 (13,6)
Otras, n(%)	92 (21,5)	25 (21,3)	67 (21,3)

Tabla 12. Descripción de la primera causa de ingreso hospitalario tras el inicio de diálisis en la serie global y análisis comparativo entre ambos grupos de diálisis ($p = 0,082$).

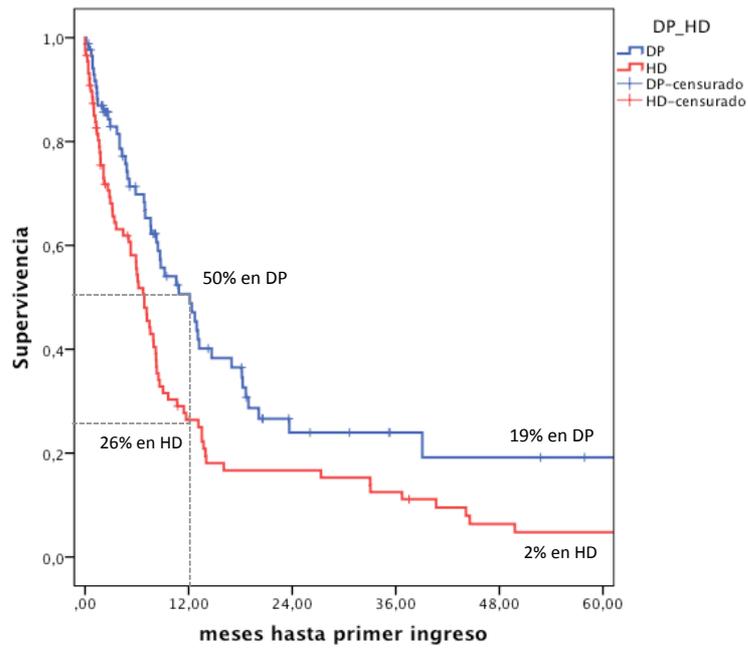
Causa del ingreso	Todos 128*	DP n=50	HD n=79
Cardiovascular, n (%)	35 (27,3)	20 (40)	15 (18,9)
Infecciosa, n(%)	31 (24,2)	10 (20)	21 (26,5)
Intolerancia al injerto, n(%)	32 (25)	8 (16)	24 (30,3)
Relacionado con la técnica, n(%)	14 (10,9)	5 (10)	9 (11,3)
Otras, n(%)	16 (12,5)	7(14)	9 (11,3)

*En un caso falta el motivo de ingreso

Tabla 13. Primer ingreso por causa cardiovascular como factor de riesgo para fallecimiento por motivo cardiovascular.

Variables	HR	IC (95%)	p
Primer ingreso causa cardiovascular (si)	5,49	1,403-21,17	0,01
Edad (años)	1,06	1,000-1,140	0,049
Comorbilidad cardiovascular(si)	2,24	0,477-10,550	0,30

Figura 17. Grafico de supervivencia de Kaplan Meier que mide el tiempo hasta el primer ingreso hospitalario. Comparativa de grupo de DP (n=86) vs grupo de HD (n=89). Test Log Rank 0.002. Se muestra tabla con pacientes en riesgo.



Pacientes en riesgo

	Basal	12m	24 m	36m	48m	60m
DP	86	29	10	7	4	1
HD	89	20	12	9	4	3

Tabla 14. Análisis univariante con riesgos competitivos de los factores de riesgo para ingreso hospitalario. n=175.

Variables	sHR	IC (95%)	p
Modalidad de diálisis (Ref 1=HD)	0,524	0,369-0,743	<0,001
Edad (años)	1,009	0,996-1,021	0,15
Sexo (mujer)	0,992	0,703-1,401	0,96
DM (si)	1,231	0,766-1,976	0,39
Comorbilidad cardiovascular (si)	1,232	0,873-1,738	0,23
FG al inicio ml/min	1,021	1,001-1,041	0,03
FG al inicio ml/min			
- 8-14	1,126	0,705-1,799	0,61
- > 14	2,047	1,319-3,176	0,001
Años tertiles			
- 2000 a 2004 (1 ref)			
- 2005 a 2009	0,965	0,628-1,482	0,87
- 2010 a 2013	1,419	0,935-2,155	0,10
Uso no óptimo acceso (si)	1,172	0,762-1,804	0,46

Tabla 15. Modelo inicial estimativo con riesgos competitivos para ingresos hospitalarios

Variables	sHR	IC (95%)	p
Modalidad de diálisis (Ref 1=HD)	0,536	0,349-0,821	0,004
Edad (año)	1,000	0,999-1,020	0,22
Comorbilidad cardiovascular (si)	1,074	0,718-1,18	0,72
Uso no óptimo del acceso (si)	1,658	1,032-2,085	0,03
DM (si)	1,277	0,782-2,085	0,32

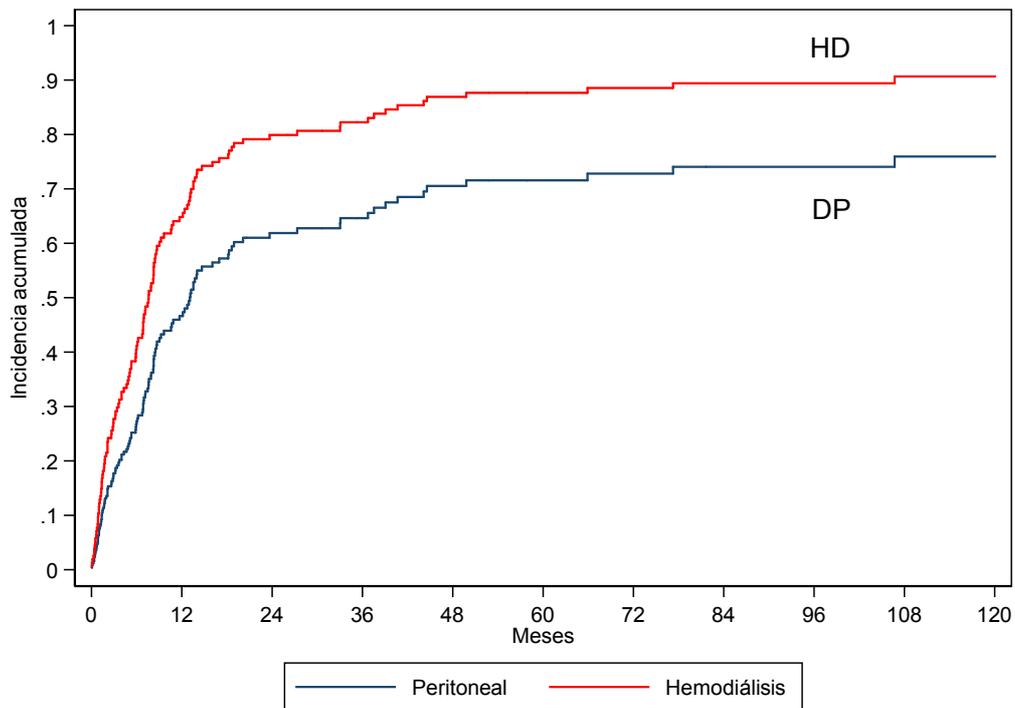
Tabla 16. Modelo final estimativo con riesgos competitivos para ingresos hospitalarios.

Variables	s_{HR}	IC (95%)	p
Modalidad de diálisis (Ref 1=HD)	0,524	0,369-0,743	<0,001

Tabla 17. Modelo final predictivo con riesgos competitivos para ingresos hospitalarios.

Variables	s_{HR}	IC (95%)	p
Modalidad de diálisis (Ref 1=HD)	0,524	0,369-0,743	<0,001

Figura 18. Incidencia acumulada de ingresos hospitalarios ajustada por el modelo de riesgos competitivos.



5.4. Sección IV: Resultados sobre el síndrome de intolerancia al injerto y embolización del injerto renal.

5.4.1. Análisis descriptivo de la frecuencia de aparición del síndrome de intolerancia al injerto.

Durante todo el seguimiento, 44 pacientes (25,1%) han presentado algún episodio de intolerancia al injerto. El tiempo medio hasta la aparición de la intolerancia fue de 10 ± 9 meses, con una mediana de 8 meses (RIQ 5 - 13 meses) tras el inicio de diálisis. La incidencia acumulada para la serie global fue del 19% a los 12 meses y del 27% a los 24 meses (Figura 19a). Separada por grupos de diálisis fue del 32% a los 12 meses y del 42% a los 24 meses para HD y de 10% a los 12 meses y 17% a los 24 meses para DP (Figura 19b). El último episodio de intolerancia al injerto reportado es a los 51 meses tras fracaso del injerto.

5.4.2. Análisis descriptivo de las características de los pacientes que han presentado un episodio de síndrome de intolerancia al injerto.

Los pacientes que desarrollaron intolerancia al injerto presentaron un FG más alto al inicio de diálisis (16 ± 9 vs 12 ± 8 ml/min/1,72m², $p=0,016$) y tuvieron una supervivencia del injerto menor ($54,6 \pm 44,6$ vs $75,7 \pm 48,5$ meses, $p=0,033$) que aquellos que no la desarrollaron. No hubo diferencias significativas en la edad ($47,7 \pm 13,7$ vs $48,9 \pm 13,1$ años, $p=0,377$) ni en el porcentaje de pacientes que tuvo alguno de los dos primeros ingresos hospitalarios de causa infecciosa (22,7 % vs 26 %, $p=0,471$). Los pacientes del grupo de HD desarrollaron con más frecuencia intolerancia al injerto (32,8 % vs 11,6%, $p<0,001$), sin diferencias significativas en cuanto al momento de presentación, mediana 7 meses (RIQ 5 - 12 meses) en HD frente a 12 meses (RIQ 6 - 20 meses) en DP, $p=0,257$ (Tabla 18).

5.4.3. Análisis univariante de Cox para el estudio de factores de riesgo para desarrollar intolerancia al injerto.

La modalidad de DP se asoció menos comúnmente a la aparición de intolerancia al injerto, HR 0,307 (IC 95% 0,152-0,623, $p= 0,001$). El resto de

variables estudiadas (edad, FG al inicio de diálisis y duración del injerto) no se asociaron al riesgo de aparición de intolerancia al injerto (Tabla 19).

5.4.4. Análisis multivariante de Cox para el estudio de factores de riesgo para desarrollar intolerancia al injerto.

En el análisis multivariante, tras ajuste por edad y por aclaramiento de creatinina al inicio de diálisis, la DP seguía asociándose en menor frecuencia a la aparición de un síndrome de intolerancia al injerto, HR 0,307 (IC 95% 0,142-0,758, $p=0.009$) (Tabla 20).

5.4.5. Descripción de las características de los pacientes que precisaron embolización del injerto.

Como se describe en el punto anterior, 44 pacientes en todo el seguimiento desarrollaron un síndrome de intolerancia al injerto, de ellos, 35 (79%) requirieron una embolización del injerto para control de los síntomas de intolerancia. En la serie global la mediana del tiempo hasta la embolización fue de 15 meses tras el inicio de diálisis. (RIQ 6-18 meses). Sin diferencias significativas entre el grupo de DP y el grupo de HD (16 meses, RIQ 7-22 meses vs 9 meses RIQ 6-15 meses, respectivamente, $p=0,719$).

Únicamente cinco pacientes a lo largo del seguimiento (2,8%) fueron sometidos a una trasplantectomía quirúrgica, cuatro de ellos no tuvieron reportado ningún episodio de intolerancia al injerto previo a la trasplantectomía. Los cinco pacientes pertenecieron al grupo de HD. El tiempo medio hasta la trasplantectomía fue de 28 ± 26 meses y la mediana de 30 meses (RIQ 15 - 46 meses)

5.4.6. Análisis comparativo de las características clínicas y analíticas de los pacientes que requirieron una embolización del injerto.

El grupo de HD precisó más embolizaciones del injerto (27 pacientes, 30.3%) que el grupo de DP (8 pacientes, 9.3%), $p<0.001$. Los pacientes que precisaron embolización del injerto presentaron un FG más elevado al inicio de la diálisis ($16,7 \pm 10,1$ vs $12,1 \pm 7,5$ ml/min/m², $p=0,002$) sin diferencias en

el sexo, la edad, la duración del injerto y el haber presentado alguno de los dos primeros ingresos hospitalarios de causa infecciosa (Tabla 21).

5.4.7. Análisis univariante de Cox para el estudio de factores de riesgo que se asocian a la realización de una embolización del injerto.

La modalidad de diálisis (DP) se asoció a en menor frecuencia a la necesidad de precisar una embolización del injerto renal, HR 0,37 (IC 95% 0,162-0,789, $p=0,011$). No encontramos entre el resto de las variables estudiadas (edad, FG al inicio de diálisis y duración del injerto) ninguna que se asociara al riesgo de embolización (Tabla 22).

5.5.7. Análisis multivariante de Cox para el estudio de factores de riesgo para precisar embolización del injerto.

En el análisis multivariante la modalidad de diálisis (DP) ajustada por edad y por el FG al inicio de diálisis dejó de ser un factor protector para el riesgo de precisar embolización del injerto, HR 0,42 (IC 95% 0,166-1,096, $p=0,077$) (Tabla 23).

5.4.8. Tablas y figuras de la sección IV.

Figura 19a. Incidencia acumulada de intolerancia al injerto a lo largo del seguimiento.

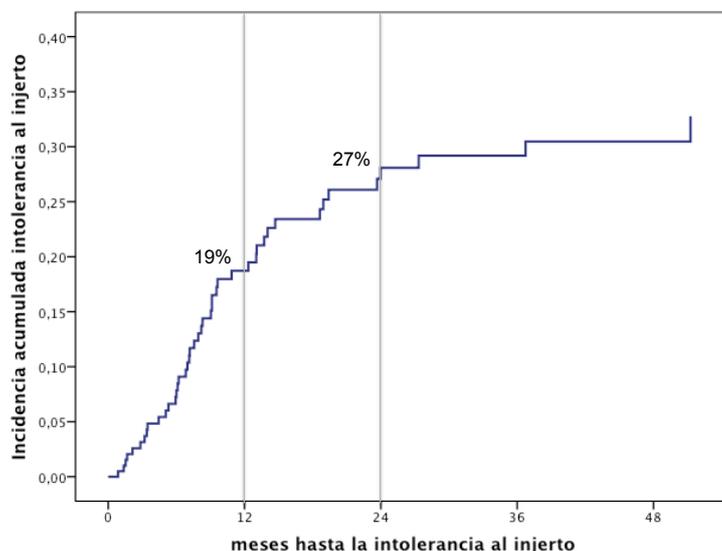


Figura 19b. Incidencia acumulada de intolerancia al injerto a lo largo del seguimiento separada por grupos de diálisis (HD y DP)

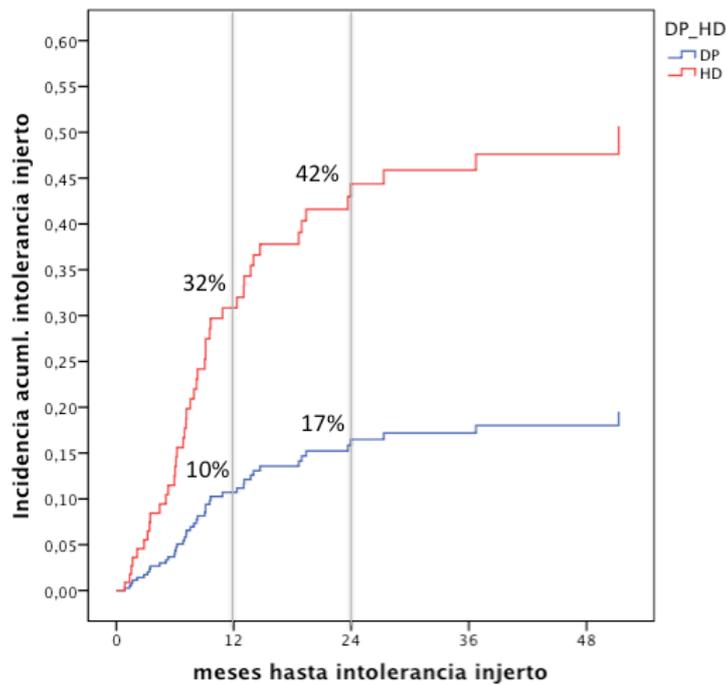


Tabla 18. Análisis comparativo de las características clínicas y analíticas de los pacientes que desarrollaron intolerancia al injerto (n= 44) y de los que no la desarrollaron (n=131).

Variable	Intolerancia n=44	No intolerancia N=131	p
Edad (años)	46,7 ± 13,7	48,7 13,1	0,37
Sexo mujer (%)	52,4	47,6	0,38
FG al inicio de diálisis (ml/min/1,73 m ²)	15,8 ± 9,3	12,1 ± 7,7	0,01
Modalidad de diálisis			
- HD, n(%)	34 (32,8)	55 (61,8)	<0,001
- DP, n(%)	10 (11,6)	76 (88,4)	
Duración injerto (meses)*	53,6 ± 43,6	75,7 ± 48,5	0,03
Pacientes con alguno de 2 primeros ingresos de causa infecciosa, n(%)	10 (22,7%)	34 (26%)	0,41

Tabla 19. Análisis univariante de Cox para el estudio de factores de riesgo para desarrollar intolerancia al injerto

Variable	HR	IC (95%)	p
Modalidad diálisis DP (ref 1=HD)	0,307	(0,152-0,623)	0,001
Edad (año)	0,994	(0,973-1,016)	0,61
FG al inicio de diálisis	1,028	(0,997-1,059)	0,07
Duración del injerto*	0,994	(0,986-1,002)	0,12

* solo datos pacientes de HD

Tabla 20. Análisis multivariante de Cox para el estudio de factores de riesgo para desarrollar intolerancia al injerto

Variable	HR	IC (95%)	p
Modalidad diálisis DP (ref 1=HD)	0,307	(0,142-0,758)	0,009
Edad (año)	0,994	(0,962-1,009)	0,22
FG al inicio de diálisis	0,998	(0,962-1,035)	0,89

Tabla 21. Análisis comparativo de las características clínicas y analíticas de los pacientes que precisaron embolización del injerto (n= 35) y los que no la precisaron (n=140).

	Embolización n=35	No embolización N=140	p
Edad (años)	45,1 ± 15,4	48,5 ± 13,1	0,12
FG al inicio de diálisis (ml/min/1.72m ²)	16,7 ± 10,1	12,1 ± 7,5	0,02
Modalidad de diálisis			
- HD, n(%)	27 (30,3)	55 (69,7)	<0,001
- DP, n(%)	8 (9,3)	76 (90,7)	
Sexo (% mujeres)	51,4	48,6	0,44
Duración del injerto en meses, n(%) *	56,9 ± 45,8	71,8 ± 48,1	0,17
Pacientes con alguno de 2 primeros ingresos de causa infecciosa, n(%)	10 (28,6)	34 (24,3)	0,14

Tabla 22. Análisis de Cox univariante para el estudio de variables asociadas a la realización de embolización del injerto.

Variable	HR	IC (95%)	p
Modalidad diálisis DP (ref 1=HD)	0,375	(0,162-0,789)	0,01
Edad (año)	0,984	(0,961-1,008)	0,20
FG al inicio de diálisis (ml/min/1.73m ²)	1,035	(1,003-1,068)	0,03
Duración del injerto (mes)*	0,998	(0,989-1,007)	0,63

Tabla 23. Análisis multivariante para estudiar los factores de riesgo asociados a la necesidad de embolización del injerto.

Variable	HR	IC (95%)	p
Modalidad diálisis DP (ref 1=HD)	0,427	(0,166-1,096)	0,07
Edad (año)	0,980	(0,954-1,006)	0,12
FG al inicio de diálisis (ml/min/1.73m ²)	1,011	(0,974-1,050)	0,56

5.5. Sección V. Resultados del trasplante tras el inicio de diálisis:

5.5.1. Características de los pacientes que se trasplantan tras reiniciar diálisis por fracaso del injerto.

De toda la serie de pacientes que iniciaron diálisis tras fracaso del injerto, 88 pacientes (50,2%) se incluyeron en lista de espera para un nuevo trasplante. De éstos, 41 acabaron el seguimiento sin trasplantarse, 17 cambiaron de técnica antes del trasplante y 27 (15,4%) se trasplantaron estando en la técnica en la que iniciaron diálisis, 3 pacientes murieron estando activos en lista de espera. El tiempo medio hasta el retrasplante fue de 26 ± 24 meses y con una mediana de 22 meses (RIQ 4-35 meses). Los pacientes que se trasplantaron fueron más jóvenes (39 ± 11 vs 50 ± 13 , años, $p=0,000$) y en mayor porcentaje mujeres (63% vs 46%, $p=0,008$) respecto a los que no se trasplantaron (Tabla 24).

5.5.2. Análisis univariante para el estudio de los factores de riesgo para recibir un trasplante renal.

En el análisis univariante, la menor edad (HR 0,96, IC95% 0,934-0,988, $p=0,005$) y la DP como modalidad de diálisis (HR 2,51, IC 95% 1,14-5,51, $p=0,021$), fueron factores de riesgo que se asociaron a una mayor probabilidad de recibir un trasplante renal. La presencia de comorbilidad cardiovascular fue un factor de riesgo que se asoció a un menor probabilidad

de recibir un trasplante renal (HR 0,37, IC95% 0,159-0,889, p=0,026) (Tabla 25).

5.5.3. Análisis multivariante de los factores de riesgo para recibir un trasplante renal.

En el análisis multivariante, tras el ajuste por edad y por comorbilidad cardiovascular, la modalidad de diálisis no resultó ser un factor de riesgo para recibir un trasplante renal. Sólo la edad resultó ser un factor asociado a la probabilidad de recibir un trasplante renal, de tal modo que los pacientes de mayor edad presentaron menor probabilidad de trasplantarse (HR 0,969, IC 95% 0,941-0,997, p=0,032) (Tabla 26).

5.5.4. Tablas de la Sección V

Tabla 24. Análisis comparativo de las características de los pacientes que se trasplantan tras el inicio de diálisis (n=27) con los que no se trasplantan (n=148).

Variable	Re-trasplante n=27	No re-trasplante N= 148	p
Edad (años)	39,3 ± 11,6	49,9 ± 12,9	<0,001
Sexo mujer (%)	63	47	0,08
FG al inicio de diálisis (ml/min/1,73 m ²)	10,9 ± 5,8	13,4 ± 8,6	0,19
Modalidad de diálisis			
- HD, n(%)	16 (59,3)	70 (47,3)	0,29
- DP, n(%)	11 (40,7)	78 (52,7)	

Tabla 25. Análisis univariante de los factores de riesgo para recibir un trasplante renal tras el inicio de diálisis.

Variable	HR	IC (95%)	p
Edad (año)	0,960	(0,934-0,988)	0,005
Modalidad diálisis DP (1=ref HD)	2,518	(1,147-5,551)	0,02
Sexo (mujer)	1,604	(0,733-3,506)	0,23
Comorbilidad cardiovascular (si)	0,376	(0,159-0,889)	0,02
Embolización del injerto previo (si)	1,959	(0,460-8,338)	0,36

Tabla 26. Análisis multivariante de los factores de riesgo para recibir un trasplante renal tras el inicio de diálisis.

Variable	HR	IC (95%)	p
Edad (año)	0,969	(0,941-0,997)	0,03
Modalidad diálisis DP (1=ref HD)	1,749	(0,754-4,060)	0,19
Comorbilidad cardiovascular (si)	0,566	(0,223-1,437)	0,23

6. DISCUSION

El presente trabajo analiza los resultados de morbilidad y mortalidad de una serie de pacientes trasplantados que inician diálisis por fracaso del injerto renal.

El hallazgo principal ha sido que en nuestra serie, la DP tras ajuste por edad y resto de comorbilidades, ha sido más ventajosa en términos de morbilidad y mortalidad que la HD cuando fracasa el injerto renal. El resultado más novedoso, no publicado anteriormente en otros trabajos de ámbito nacional, ha sido que disponer de un acceso no óptimo al inicio de diálisis, considerando como acceso no óptimo en DP el catéter peritoneal utilizado antes de los 28 días tras el implante y en HD el uso de catéter venoso central, constituyó un factor de riesgo de muerte independiente.

Otro dato relevante ha sido el posible beneficio de la embolización del injerto renal, en el caso de que aparezca intolerancia al mismo, sobre la mortalidad.

Por lo tanto, consideramos que a los pacientes trasplantados que pierden el injerto debemos ofrecerles la DP como alternativa de diálisis, al igual que lo haríamos a un paciente con fracaso de sus riñones nativos, con la previsión de disponer de un acceso óptimo para diálisis. Si el paciente, ya en diálisis, presentara intolerancia al injerto, la embolización del mismo podría mejorar su supervivencia en el futuro.

6.1. Discusión de los resultados.

6.1.1. Características de la serie.

Presentamos el análisis de una serie de pacientes trasplantados que tras fracaso el injerto renal reiniciaron diálisis entre enero del año 2000 y diciembre del año 2013. En la literatura encontramos numerosas publicaciones que estudian la morbimortalidad de este tipo de pacientes y la comparan con pacientes no trasplantados^{55,58,60,61,62,65}, pero muy pocas que relacionen el impacto de la modalidad de diálisis sobre dicha morbimortalidad. En el ámbito nacional, no hay publicado hasta la fecha ningún estudio similar y en el ámbito internacional, tan solo cinco publicaciones plantean dicha problemática^{71,73-76}.

Durante los 13 años de seguimiento del estudio se han recogido datos de 175 pacientes que han iniciado diálisis por fracaso del injerto, 89 pacientes lo han hecho en HD y 86 pacientes en DP. En el presente estudio se ha objetivado un aumento del número de pacientes que inician diálisis a lo largo de los años de seguimiento del estudio (Figura 9), fenómeno que podría estar relacionado no solo con el aumento progresivo del número de trasplantes realizado en nuestro país, sino con el descenso de la mortalidad del paciente trasplantado, debido a la atención integral del mismo en cuanto al manejo de la inmunosupresión, control de factores de riesgo cardiovascular, escrutinio de neoplasias, entre otros.

La media de *edad* de nuestros pacientes en el momento de fracaso del injerto se situó en torno a los 48 años, similar a la media de las edades de estudios publicados recientemente^{56,76}, pero algo más elevada si la comparamos con la edad media de las series de estudios de la pasada década^{50,71,73}. De hecho, si analizamos la edad de nuestros pacientes a lo largo de los 13 años de seguimiento, observamos que la edad de los pacientes que iniciaron diálisis tras fracaso del injerto se incrementó a lo largo del seguimiento (Figura 8). En nuestra opinión, este hecho se explicaría fundamentalmente por el aumento de la edad del receptor, derivado del aumento de la edad de la población que inicia TRS.

Los pacientes que se incluyeron en DP tras el fracaso del injerto fueron significativamente más jóvenes y con menor morbilidad cardiovascular que se los que se incorporaron a HD (Tabla 4), hecho que fue concordante con la mayoría de las series publicadas^{71,75,76}. Esta característica supone un sesgo importante en estudios similares con series pequeñas de pacientes^{71,73,74}, que puede corregirse parcialmente mediante el análisis estadístico ajustado a las variables clínicas y demográficas disponibles. Sin embargo, según algunos autores, existen unas “características funcionales” como la capacidad de autocuidado, la responsabilidad hacia el tratamiento de diálisis y la cumplimentación del tratamiento, que no se recogen en la mayoría de los estudios y que por lo tanto no están disponibles en el momento del análisis comparativo de grupos de diálisis. Estas características funcionales suponen un confusor estadístico importante que podría llevar a que pacientes que tuvieran un mayor grado de compromiso con su enfermedad, mayor

capacidad para el autocuidado y que gozaran de un mejor estado de salud eligieran una técnica de diálisis domiciliaria como es la DP. Por el contrario, pacientes menos disciplinados, menos cumplidores y por lo tanto, con un potencial peor pronóstico lo hicieran hacia HD, empeorando así la supervivencia global de este grupo¹¹⁸.

En estudios con elevado número de pacientes el uso de herramientas estadísticas sofisticadas como el test de propensión ha permitido establecer dos grupos comparables y eliminar parcialmente este sesgo derivado de las distintas características poblacionales en la elección de la técnica⁷⁶. En nuestro trabajo exploramos la posibilidad de realizar un test de propensión para minimizar el sesgo de selección de la técnica de diálisis, pero el test no convergía adecuadamente debido al número limitado de pacientes por lo que finalmente no fue posible su aplicación. En consecuencia, una de las limitaciones fundamentales de nuestro estudio es la presencia de un sesgo de selección que puede justificar, pese al ajuste estadístico, que el grupo de pacientes en DP presente mejor supervivencia que los pacientes incluidos en HD tras el fracaso del injerto.

Otra diferencia destacable es el *FG en el momento de iniciar diálisis*. Los pacientes incluidos en DP presentaron un FG significativamente más bajo al inicio de diálisis que aquellos incluidos en HD (Tabla 5). Al igual que acontecía en el estudio de Perl *et al.*, consideramos que este fenómeno pueda estar relacionado con que el paciente que inicia HD lo haga en contexto de un peor manejo del volumen probablemente derivado de un peor estado clínico. Por el contrario, el paciente que mantiene un buen manejo del volumen y un buen estado general permanece sin necesidad de diálisis hasta FG menores y es capaz de optar a la DP como técnica de diálisis. En este mismo sentido, en el estudio de Brar *et al.* con más de 5.000 pacientes, aquellos que iniciaban diálisis con $FG > 10$ ml/min tenían una mayor mortalidad, más episodios de insuficiencia cardiaca, mayor porcentaje de diabetes, de enfermedad vascular central y periférica, todo ello reflejo de un peor manejo del volumen y por lo tanto necesidad de inicio de diálisis con FG más altos. Otro de los motivos por el que los pacientes en HD podrían iniciar diálisis con FG más altos podría tener relación con la mayor accesibilidad a la HD que presentan la mayoría de los centros y la mayor rapidez para el inicio

de HD mediante una FAVi ya presente o la facilidad para la colocación de un catéter venoso central y su uso inmediato. Sin embargo, aquellos pacientes que desearan iniciar DP deberían ser remitidos a unidades de DP, habría que programarles un implante de catéter peritoneal y posteriormente asegurar un mínimo de maduración del mismo, lo que podría retrasar el inicio de diálisis semanas e incluso meses.

El *seguimiento* medio de nuestra serie fue de 24 meses, siendo significativamente mayor en el grupo de HD que en el grupo de DP (35 vs 18 meses) (Tabla 5.) Los motivos por los que el grupo de DP presentó un seguimiento más corto fue la menor supervivencia en la técnica de diálisis y la mayor necesidad de transferencias a HD. En nuestra serie, un 31,4% de los pacientes en DP fueron transferidos a HD a lo largo de todo el seguimiento y casi el 50% de las causas de transferencias se debieron a fallo de la membrana peritoneal, con incapacidad de obtener una diálisis adecuada (Figura 11). La media del primer D/P de creatinina tras el inicio de diálisis fue de 0,69 y ascendió a 0,70 tras un año en diálisis. En este sentido, hay algunos estudios que encuentran también que los pacientes trasplantados que inician DP presentan al inicio un transporte peritoneal más rápido que los no trasplantados^{119,120} aunque otros estudios no lo han confirmado^{121,122}. Este fenómeno podría contribuir a una pérdida más rápida de la UF peritoneal y a la necesidad de transferencia a HD para mantener una diálisis adecuada.

Otro de los factores que puede haber contribuido a la menor supervivencia en la técnica de DP, es la rápida pérdida de la FRR que presentan los injertos trasplantados respecto a los riñones nativos, sobre todo si se suspende la inmunosupresión^{73,123}. Es conocido que el mantenimiento de la FRR es determinante para conseguir una diálisis adecuada en pacientes en DP y, por lo tanto, la caída más rápida de la FRR en este grupo puede haber condicionado la necesidad de transferencia a HD en caso de que no se alcance la dosis de diálisis adecuada¹¹⁸. Desgraciadamente, al tratarse en buena medida de datos procedentes de un Registro, no contamos con información fundamental que podría haber influido en la velocidad de la pérdida de la FRR del injerto renal, como es la causa del fracaso del injerto o el manejo de la medicación inmunosupresora. El resto de motivos de transferencia a HD en el grupo de DP fueron peritonitis (32%) y problemas

relacionados con el catéter (12%) (Figura 11), datos muy similares a los publicados por Mujais *et al.* en su serie de pacientes trasplantados⁶¹.

En cuanto a las pérdidas de seguimiento, la diferencia fundamental entre ambos grupos de diálisis se establece en las transferencias entre técnicas de diálisis. Veintiséis pacientes del grupo de DP fueron transferidos a HD y tan solo un paciente fue transferido de HD a DP. Un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos se perdieron del seguimiento por trasplante, 18,6% en el grupo de DP y 12,4% en el grupo de HD.

Esta alta presencia de salidas del estudio por trasplante o cambio de modalidad de diálisis, sobre todo en el grupo de la DP, han sido considerados en el análisis estadístico como “eventos competitivos” que impiden o afectan a la probabilidad de que ocurra el evento de interés, en nuestro caso, la muerte o el ingreso hospitalario. En esta situación, el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier puede ser considerado como inapropiado ya que podría sobreestimar la mortalidad acumulada, por lo que hemos realizado además un análisis estadístico que ha tenido en cuenta los eventos competitivos^{128,129}.

6.1.2. Mortalidad:

6.1.2.1. Mortalidad en la serie global de pacientes.

En nuestra serie la supervivencia de los pacientes trasplantados tras el inicio de diálisis fue del 93% el primer año, y del 70% a los 5 años (Figura 12). Estos datos de supervivencia son similares a los reportados en la mayoría de series recientes que estudian la supervivencia de pacientes que inician diálisis tras fracaso del injerto^{58,64,65} y superiores si los comparamos con series de pacientes más antiguas^{54,59}.

La tasa cruda de mortalidad en nuestra serie fue de 0,076 por paciente/año en riesgo durante todo el seguimiento, siendo mayor durante el primer año tras el inicio de diálisis (0,071 por paciente/año en riesgo) y descendiendo progresivamente durante los 3 años siguientes (Figura 13). La mayoría de estudios publicados^{55,58,76} encuentran resultados similares, con tasas de mortalidad mayores durante el primer año tras el inicio de diálisis y que descienden en los años posteriores. En este sentido, conviene señalar los

resultados de un metaanálisis que contiene una revisión sistemática de más de 40 publicaciones con más de 250.000 pacientes que estudió la mortalidad tras el inicio de diálisis por fracaso del injerto. En este metaanálisis, la tasa de mortalidad fue más elevada el primer año tras el inicio de diálisis, 0,12 por paciente/año en riesgo, y descendió los años siguientes a 0,06 paciente/año en riesgo el segundo año y a 0,05 paciente/año en riesgo durante el tercer y cuarto año¹²⁴.

Las principales causas de muerte en nuestra serie fueron la causa cardiovascular, responsable del 44,7% de los fallecimientos y la causa infecciosa, presente en un 15,8%. (Tabla 6b). Estas causas de muerte son las más frecuentes en todas las series publicadas, tanto las más recientes, como la de Brar *et al.* del año 2017, que describe un porcentaje de muertes de causa cardiovasculares del 47% e infecciosas del 17% en su serie de 5.077 pacientes, como en series más antiguas, como la de Gill *et al.* publicada en 2002 con 4.741 pacientes trasplantados entre 1995 y 1998, donde los autores reportan un 36% de fallecimientos por causa cardiovascular y un 17% por causa infecciosa⁵⁸. Estos hallazgos confirman que nuestros resultados son comparables a los descritos en estudios previos y ponen de manifiesto que las causas de mortalidad de estos pacientes no han cambiado de forma relevante en los últimos 15 años señalando cuales siguen siendo los principales retos en el ámbito de la morbimortalidad del paciente trasplantado que inicia diálisis.

6.1.2.2. Mortalidad separada por grupos de diálisis.

En cuanto a los motivos de fallecimiento separados por grupos de diálisis, es destacable que en el grupo de DP, con 10 fallecimientos (11,6%), no hubo ninguno de causa infecciosa (Tabla 6b). En los cinco estudios publicados hasta la fecha sobre morbimortalidad en ambas técnicas de diálisis tras el fracaso del injerto, solo encontramos datos sobre las causas de muerte en uno de ellos. Se trata de un estudio con escaso número de pacientes, 48 en HD y 46 en DP y con 18 muertes en el grupo de HD y tres muertes en el grupo de DP. Aunque ninguna de las tres muertes en el grupo de DP fue de causa infecciosa no es posible extraer conclusiones debido al escaso número de fallecimientos⁷¹.

En nuestra opinión, en nuestra serie, la ausencia de fallecimientos de causa infecciosa en el grupo de DP puede deberse a la menor edad, a la menor comorbilidad, al menor tiempo de seguimiento en el grupo de DP y al acceso para diálisis. Aunque el porcentaje de pacientes que iniciaron HD con un catéter venoso central fue inferior al recogido en otras series¹²⁵, es ampliamente conocido que la presencia del mismo puede jugar un papel fundamental en la aparición de sepsis respecto a los pacientes que inician diálisis mediante una FAVI⁵⁶. Esto no ocurre en DP, donde las tasas de peritonitis debidas a un uso precoz del acceso para DP no superan tan ampliamente a las que acontecen tras la maduración del mismo^{124,125}. Por lo tanto, con la limitación del escaso número de pacientes, nos planteamos si la DP, al evitar el acceso vascular, podría en parte proteger a los enfermos trasplantados de una muerte de origen séptico.

Otra variable que pudo haber influido en la mejor supervivencia del grupo de DP respecto a la HD en nuestra serie fue el menor seguimiento en el grupo de DP (18 frente a 35 meses). Según Perl *et al.* tras el inicio de diálisis cuando fracasa el injerto, la DP sería superior en términos de supervivencia a la HD durante el primer año, se igualaría a la HD a partir de los 12 meses y a partir de los dos años, los pacientes que permanecieran en DP tendrían más mortalidad que los que estuvieran en HD. Según estos datos, la mejor supervivencia del grupo de DP en nuestra serie se podría explicar por la supervivencia media en la técnica de este grupo. Además, según estos hallazgos, se podría especular sobre la conveniencia de no demorar el paso a HD tras un año y medio en la técnica, como ocurre en nuestra serie, para no empeorar la supervivencia del paciente. La reducida casuística no nos permite comprobar si el beneficio de la DP sobre la HD se mantendría más allá del año de diálisis o al igual que sucede en el estudio de Perl *et al.*, se perdería tras el año en diálisis en beneficio de la HD⁷⁶.

6.1.2.3. Factores de riesgo que influyen en la mortalidad.

En nuestro análisis, los factores de riesgo independientes que afectaron a la mortalidad del paciente trasplantado que inicia diálisis fueron la edad, la modalidad de diálisis HD respecto a la DP y el inicio de diálisis mediante un acceso no óptimo (Tabla 10).

La *edad*, como factor de riesgo no modificable que incrementa la mortalidad de estos pacientes, al igual que en nuestro estudio, ha sido descrito en la mayoría de series publicadas^{56,58,61,65}.

La *DP* ha resultado ser un factor protector de muerte independiente respecto a la *HD*. En la literatura, hay publicaciones en ambos sentidos, en algunas la mortalidad es similar en ambas técnicas de diálisis cuando fracasa el injerto^{71,73,74,75} y en otra la *DP* es mejor en términos de supervivencia que la *HD*⁷⁶. Como hemos comentado previamente, la mayor limitación de estas publicaciones, al igual que nuestra serie, es la ausencia de randomización en la elección de la técnica de diálisis. La elección de *DP* por pacientes más jóvenes y con mejor estado de salud otorga a este grupo una mayor supervivencia. En nuestro análisis, con las limitaciones del tamaño de la muestra y de la incapacidad de realizar un análisis de propensión, tras ajustar por variables demográficas, de comorbilidad cardiovascular y de presencia de embolización del injerto, los pacientes que recibieron *DP* presentaron un 36% del riesgo de muerte que los pacientes que recibieron *HD* ($sHR_{[DP/HD]}$ 0,36 (IC 95 %: 0,148 - 0,900, $p = 0,028$).

Nos parece interesante destacar el significado pronóstico del *uso del acceso no óptimo para diálisis* en relación con la mortalidad, ya que éste es un factor de riesgo modificable y depende directamente de la coordinación entre el nefrólogo de trasplante y de diálisis. En este sentido, Brar *et al.* publicaron que el inicio de *HD* tras fracaso del injerto mediante un catéter venoso central conllevó a un aumento de la mortalidad (HR 1,22, IC 95% 1,02-1,465, $p=0,03$) respecto a los que lo hacían mediante *FAVi*⁵⁶. En nuestra serie, tan solo el 22,4% de los pacientes iniciaron *HD* mediante catéter venoso central y un 77,6% lo hicieron mediante *FAVi*, lo que supone un excelente porcentaje. Series de pacientes a nivel nacional publican porcentajes similares a los nuestros⁹³; sin embargo, en series internacionales, en su mayoría americanas, el porcentaje de pacientes que inicia *HD* mediante *FAVi* es muy inferior. En el estudio de M. Chan *et al.* del año 2014, con datos de 16.728 pacientes del *USRDS*, tan solo un 27,7% de los pacientes con fracaso del injerto inició *HD* mediante *FAVi*¹²⁵.

El aumento de mortalidad en los pacientes que inician diálisis con un acceso no óptimo tanto en *DP* como en *HD* puede obedecer a diferentes motivos. En

los pacientes en HD, es conocido que el inicio de diálisis mediante catéter venoso central aumenta el riesgo de sepsis y favorece la infradiálisis. En DP, la utilización de un catéter sin el periodo de maduración adecuado aumenta la incidencia de infecciones del orificio de salida del catéter y consecuentemente de peritonitis, factor que puede condicionar tanto la supervivencia del paciente como de la técnica. Al mismo tiempo, el uso de un catéter de DP sin un tiempo de maduración correcto favorece el riesgo de aparición de fugas de líquido peritoneal e infecciones del orificio de salida del catéter, y consecuentemente de peritonitis todo ello dificultando la posibilidad de alcanzar los objetivos de UF y de Kt/V correctos debido a la necesidad de utilización de volúmenes de infusión bajos⁷⁸. No hemos encontrado ningún estudio que haga referencia al impacto del inicio de DP tras el fracaso del injerto con un catéter de DP no maduro sobre la mortalidad del paciente.

De lo anterior se deduce que cuando se objete un deterioro irreversible de la función del injerto, deben hacerse esfuerzos para remitir al paciente de forma precoz a las unidades de creación de acceso para diálisis, bien sea la realización de una FAVi o el implante de un catéter de DP. Con ello aseguramos al paciente un acceso maduro en el momento en que inicie diálisis. De nuevo, es fundamental la existencia de una comunicación fluida y de una coordinación entre la unidad de trasplante y las diferentes áreas encargadas de la creación del acceso para diálisis¹²⁶.

Un factor que merece una consideración especial, es la actitud a tomar acerca de la presencia de un síndrome de intolerancia al injerto. En nuestro trabajo, la *embolización del injerto* ha resultado ser factor protector de mortalidad (sHR 0,39 (IC 95 %: 0,140 - 1,066, p = 0,066) aunque su resultado no haya alcanzado la significación estadística. La presencia de un injerto no funcional genera en el paciente un estado de inflamación crónica que favorecerá la aparición de anemia, infecciones y desnutrición⁵⁰. Existen publicaciones que demuestran que a los 6 meses de la embolización del injerto el estado de inflamación del paciente disminuye igualándose al de los que nunca han estado trasplantados^{93, 108} y otras en las que la realización de una trasplantectomía aumenta claramente la supervivencia del paciente¹⁰¹. En nuestro estudio, todos los pacientes que precisaron embolización del injerto fueron diagnosticados previamente de un síndrome de intolerancia al

injerto, por lo que pensamos que la realización de la embolización podría haber favorecido la mejoría del estado inflamatorio y contribuir al incremento de su supervivencia. Una limitación a la hora de interpretar este resultado es la falta de un protocolo común en nuestra serie sobre el manejo de inmunosupresión tras fracaso del injerto y sobre el diagnóstico y manejo del síndrome de intolerancia al injerto por lo que los criterios para la embolización del injerto pueden haber diferido entre los distintos centros.

6.1.3. Ingresos hospitalarios.

La tasa global de ingresos hospitalarios en toda nuestra serie ha sido de 0,88 ingresos por paciente/año en riesgo, muy similar a la publicada en otras cohortes similares de pacientes⁶⁴. El principal motivo de ingreso en toda la serie, al igual que otras publicaciones⁸⁵, fue la causa cardiovascular (28%), seguida de la infecciosa (22,2%) (Tabla 11).

Los pacientes en DP presentaron una tasa más baja de ingresos hospitalarios que los pacientes en HD ($sHR_{[DP/HD]}$ 0,52 (IC 95 %: 0,369-0,743, $p = <0,001$) ajustado por la edad, comorbilidad vascular y el uso no óptimo del catéter. Del mismo modo, el tiempo hasta el primer ingreso fue significativamente mayor en el grupo de DP respecto al grupo de HD (31 vs 13 meses, $p=0,002$) (Figura 17). Al igual que sucede con la mortalidad, en nuestro estudio, la falta de aleatorización de los pacientes a la hora de elegir las técnicas de diálisis puede favorecer el sesgo de selección. Cabe especular que los pacientes que están más comprometidos con la enfermedad y cuentan con un mejor estado de salud, eligen técnicas domiciliarias como la DP, lo que se sigue de menores tasas de ingresos hospitalarios.

Los motivos de ingreso fueron diferentes entre ambos tipos de diálisis aunque estas diferencias no resultaron significativas. En el grupo de DP hubo más porcentaje de ingresos por causa cardiovascular que en el grupo de HD, y en éste hubo más porcentaje de ingresos por intolerancia al injerto que en el grupo de DP (Tabla 11). Pensamos que la dificultad del mantenimiento de la FRR del injerto trasplantado, el alto transporte peritoneal que se ha señalado en estos pacientes y la dependencia de la FRR en DP para mantener una

diálisis adecuada pueden haber jugado un papel fundamental en la dificultad del manejo del volumen y justificar así la mayor tasa de ingresos por eventos cardiovasculares, sobre todo insuficiencia cardíaca, respecto a los pacientes en HD, dado que esta técnica permitiría un mejor control del balance hidrosalino comparativamente con la DP. Nos parece interesante destacar que en nuestra serie los pacientes que tienen el primer ingreso hospitalario por causa cardiovascular, tienen mayor riesgo de fallecer por este motivo en el futuro (HR 3,23 IC 95% 1,04-9,98, $p=0,042$), hecho que no sucede con el primer ingreso de causa infecciosa. Pensamos que el estado de salud cardiovascular del paciente trasplantado que inicia diálisis, asociado a una mayor edad contribuirán a explicar nuestros hallazgos. Por el contrario, el mejor manejo de la inmunosupresión, con una tendencia en las últimas décadas a evitar la sobreinmunosupresión ha podido influir en la falta de asociación entre el primer ingreso de causa infecciosa con la mortalidad posterior por dicho motivo.

6.1.4. Síndrome de intolerancia al injerto y embolización.

En nuestra serie, el síndrome de intolerancia al injerto tras el inicio de diálisis apareció en el 25% de los pacientes, frente a otras series que reportan tasas de hasta del 40%^{94,95}. Esta menor incidencia puede ser debida a que, a diferencia de la mayoría de estudios publicados, en nuestra serie el 50% de los pacientes estaban en DP y éstos presentaron una menor probabilidad de desarrollar un síndrome de intolerancia al injerto que los pacientes en HD (HR 0,307, IC 95% 0,142-0,758, $p=0,009$), lo que pudo estar relacionado con el mantenimiento de cierto grado de inmunosupresión aconsejado por algunos autores en un intento de preservar la diuresis residual en estos pacientes^{48,127}. Por el contrario, la mayor rapidez de pérdida de la diuresis residual y la menor dependencia de ella en los pacientes en HD pudiera animar a una más rápida retirada de la inmunosupresión con el consiguiente mayor riesgo de intolerancia al injerto. Desgraciadamente no contamos con datos sobre el manejo de la inmunosupresión en nuestro trabajo para poder confirmar esta hipótesis. Otro factor que pensamos que ha podido afectar a este resultado es que, a falta de protocolos comunes de manejo de

inmunosupresión tras el fracaso del injerto entre las distintas unidades de trasplante, los pacientes que han permanecido en unidades de DP en centros trasplantadores y por tanto con experiencia en inmunosupresión, hayan podido mantener esta durante más tiempo contrariamente a lo acontecido en los pacientes que inician HD tras fracaso del injerto, que han podido quedar distribuidos en unidades de HD hospitalarias y extrahospitalarias con un menor contacto con las Unidades de trasplante.

En nuestra serie, al igual que en la publicación de Delgado *et al*, la mayoría de episodios de intolerancia al injerto (68%) aparecen durante el primer año en diálisis⁹⁵. Woodside *et al*. describen en su serie, que aquellos pacientes que mantienen la inmunosupresión tras el inicio de diálisis, tienen más ingresos por infección en los primeros 6 meses y menor probabilidad de tener una intolerancia al injerto que a los que se les suspende la inmunosupresión⁸⁵. En nuestra serie, la ausencia de intolerancia al injerto no se asoció con un mayor porcentaje de primeros ingresos de causa infecciosa tras el inicio de diálisis (26% vs 22,7% $p=0,471$). (Tabla 18).

El 79% de los pacientes que presentaron un síndrome de intolerancia del injerto precisaron una embolización del mismo. Tan solo cinco pacientes (2,8%) a lo largo del seguimiento fueron sometidos a una trasplantectomía quirúrgica. Esto traduce que, en nuestro ámbito, tras un intento de control de síntomas con un aumento de la inmunosupresión, la embolización del injerto renal es la primera opción terapéutica para el manejo del síndrome de intolerancia al injerto por delante de la trasplantectomía. Hay que destacar que la indicación principal de la trasplantectomía tras el fracaso del injerto son las pérdidas precoces del mismo, y en este trabajo no se incluyeron pacientes con una duración del injerto menor a 3 meses, lo que podría justificar la baja tasa de trasplantectomías observadas. Debido a que en el grupo de HD un mayor número de pacientes desarrollaron un síndrome de intolerancia al injerto, el porcentaje de pacientes que precisó embolización también fue mayor en este grupo. No encontramos ningún factor predictor de precisar embolización del injerto tras el diagnóstico de síndrome de intolerancia al mismo.

6.1.5. El retrasplante.

En nuestra serie, al igual que en otras publicaciones^{66,111,112}, el 50% de los pacientes que iniciaron diálisis tras el fracaso del injerto se incluyeron de nuevo en lista de espera y el 15,4 % recibieron un trasplante posterior. El tiempo medio hasta el re-trasplante fue de 26 ± 24 meses (mediana 22 meses), similar al que reportan Portolés y Marcén en sus publicaciones de pacientes trasplantados que inician diálisis^{64,97}.

En el análisis univariante los factores que se asociaron a la probabilidad de recibir un trasplante fueron: la edad, la comorbilidad vascular y la modalidad de diálisis (DP), pero al igual que se describe en la series de Perl *et al.* la modalidad de diálisis y la comorbilidad vascular pierden su significación estadística en el análisis multivariante⁷⁶, siendo, al igual que en nuestra serie, la menor edad del paciente el único factor que va a predecir la probabilidad de acceder a un nuevo trasplante (HR 0,969, IC 95% 0,941-0,997, $p=0,032$). No contamos en nuestro análisis con datos referentes a factores inmunológicos como la tasa de sensibilización anti HLA que pudieron influir de forma significativa en la posibilidad de retrasplante.

6.2. Limitaciones del estudio:

- Se trata de un estudio retrospectivo, con las dificultades que conlleva la obtención de datos de las historias clínicas.
- El tiempo de seguimiento es diferente entre los dos grupos, siendo menor en el grupo de DP. Aunque minimicemos este sesgo mediante el análisis con riesgos competitivos, el efecto beneficioso de la DP sobre la morbimortalidad del paciente trasplantado observado hasta el año de diálisis podría perderse posteriormente y no podemos analizarlo debido a que muchos pacientes ya no están en la técnica debido a que han recibido un trasplante o han sido transferidos a HD.
- Al tratarse de un estudio observacional, la asignación a los grupos que se comparan (HD o DP) no se ha hecho aleatoriamente y por lo tanto está expuesto a la confusión introducida por el sesgo de selección o de susceptibilidad. Debido al número limitado de pacientes la realización de un análisis de propensión no ha sido posible.

- Para obtener el grupo de pacientes de DP, hemos tenido que recurrir a pacientes de diferentes hospitales. Sin embargo, todos los pacientes del grupo de HD pertenecen a un solo centro hospitalario. Esta diferencia en la procedencia de los paciente de distintos centros, con protocolos de actuación clínicos distintos respecto a aspectos fundamentales, como son el inicio de diálisis, los criterios de ingresos hospitalario, el manejo del síndrome de intolerancia al injerto y el acceso a la DP podría añadir sesgos a nuestro estudio.
- No disponemos de algunos datos referentes a los pacientes que hubieran sido interesantes para el análisis: como el tiempo previo en TRS antes del trasplante, la evolución de la FRR tras el inicio de diálisis y el manejo de la inmunosupresión.

6.3. Fortalezas:

Queremos destacar que el presente trabajo contrariamente a la mayoría de estudios publicados, no compara pacientes trasplantados con pacientes no trasplantados que inician diálisis en una determinada técnica, sino que se centra de manera exclusiva en el estudio del paciente trasplantado que vuelve a diálisis tras fracaso del injerto y compara como influyen las dos modalidades de diálisis, HD y DP, ofreciendo hallazgos que nos parecen relevantes en términos de morbimotalidad.

7. CONCLUSIONES

Partiendo de nuestra hipótesis de trabajo “La DP como opción de diálisis, en términos de morbilidad y mortalidad no es diferente a la HD para los enfermos trasplantados que pierden el injerto y reinician diálisis” los resultados encontrados nos permiten concluir:

En relación al objetivo principal:

- La modalidad de DP se asocia a una menor mortalidad y a una menor tasa de ingresos hospitalarios que la HD.

En relación a los objetivos secundarios:

- Los factores de riesgo independientes que incrementaron la mortalidad tras el inicio de diálisis fueron la edad, la modalidad de HD frente a la DP y el uso de un acceso no óptimo para diálisis.

- El seguimiento medio de nuestra serie fue de 24 meses, siendo significativamente mayor en el grupo de HD que en el grupo de DP. Ello se debió a la menor supervivencia en la técnica de diálisis y la mayor necesidad de transferencias a HD en el grupo de DP.

- Las causas de fallecimiento fueron similares en ambos grupos, aunque es destacable que en el grupo de DP no hubo ninguna de causa infecciosa.

- La incidencia del síndrome de intolerancia del injerto tras el inicio de diálisis fue de un 25%. Los pacientes en DP presentaron una menor probabilidad de desarrollar intolerancia del injerto que los pacientes en HD.

- El 50% de los pacientes que iniciaron diálisis tras el fracaso del injerto se incluyeron de nuevo en lista de espera y el 15,4 % recibieron un nuevo trasplante. La menor edad del paciente fue el único factor que se asoció a una mayor probabilidad de ser trasplantado.

Con las limitaciones de un estudio retrospectivo no randomizado, hemos demostrado por primera vez en el ámbito nacional que la DP, comparada con la HD, se asocia a una mejor supervivencia tras el fracaso del injerto.

Por lo tanto, en ausencia de contraindicación absoluta, pensamos que la DP debe ofrecerse en igualdad de condiciones que la HD a los pacientes trasplantados que pierden el injerto.

Reflexión final:

Vivimos en un país con las mayores tasas de donación de órganos a nivel mundial y con una actividad trasplantadora renal que crece cada año. La misma atención que se le ofrece al paciente candidato a trasplante desde su estancia en lista de espera y durante la etapa funcional del injerto, debe ofrecerse cuando este fracasa y el paciente vuelva a diálisis. Dada la elevada morbilidad y mortalidad de esta última etapa, debemos buscar estrategias que faciliten esta transición; debiendo prestar una atención integral al paciente, evitando la fragmentación del cuidado del mismo e incluyendo la DP como alternativa no solamente válida sino también ventajosa frente a la HD.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alcázar R, Orte L, Otero A. Enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008; 3:3-6.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 84:622-623.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:46-75.
4. Documento de consenso SEN-SEMFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28: 273-282.
5. Torregrosa I, Solís M, Pascual B, et al. Resultados preliminares de la implantación de un protocolo conjunto de manejo de la enfermedad renal crónica entre atención primaria y nefrología. *Nefrología* 2007; 27:162-176.
6. 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; 26:112-114.
7. Gorriz JL, Sancho A, Pallardó LM, et al. Longer pre-dialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. More facts. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1354-1355.
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. Disponible en:
<http://www.ont.es/infesp/Registros/REGISTRO%20RENAL%20ONT-SEN-REER%202015.pdf>
10. Informe de Diálisis y Trasplante del año 2016, 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 2017, Burgos. Disponible en:

http://www.senefro.org/contents/webstructure/InformeREER_2016_BURGOS.pdf

11. Martín-Hernández R. Conocer y controlar los costes del tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Una necesidad inaplazable. *Nefrología* 2011; 31: 256-259.
12. Daga D, Fernandez C, Segura F, et al. Indicaciones y resultados a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos. Calidad de vida en pacientes trasplantados. *Med Intensiva*. 2008; 32: 296-303.
13. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología* 2010; 1: 37-47.
14. Walker R, Marshall M, Morton R, et al. The cost-effectiveness of contemporary home haemodialysis modalities compared with facility haemodialysis: A systematic review of full economic evaluations. *Nephrology* 2014; 19:459-470.
15. Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/Documents/Datos20172018ENE11.pdf>
16. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EI, 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.
17. Collaborative Transplant Study. Disponible en: www.cts.org.
18. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Eng J Med* 2006; 354: 2473-2483.
19. 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.
20. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2749-2757.
21. Poggio E, Wang X, Weinstein DM. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 100-108.

22. Levey A, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 5: 604-612.
23. Masson I, Flamant M, Maillard N, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013; 95:1211-2117.
24. Mombelli CA, Giordani MC, Imperiali NC, et al. Comparison Between CKD-EPI Creatinine and MDRD Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc* 2016; 48:625-630.
25. Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, et al. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK Renal Registry. *Am J Transplant* 2007; 7:1167-1176.
26. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberu J, et al. A Report of the Lisbon Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipient. *Transplantation* 2007; 83:1-22.
27. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
28. Hoogland ER, Snoeijis MG, Winkens B, et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *Am J Transplant* 2011; 11:1427-34.
29. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, et al. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:565-573.
30. Serón D, Moreso F, Arias M, et al. Estimation of renal allograft half life: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3013-3018. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:4153-4154.
31. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9:527-535.
32. Chapman J, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3015-3026.
33. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326-2333.
34. Loupy A, Souberbille-Boissel C, Hill GS, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donorspecific antibodies. *Am J Transplant* 2009; 9:2561-2570.

35. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78:557-565.
36. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12:388-399.
37. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant* 2008; 8:2325-2334.
38. Brenner BD, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 309: 652-659.
39. 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.
40. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, et al. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009; 76: 257-261.
41. Stel VS, Tomson C, Ansell D, et al. Level of renal function in patients starting dialysis: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3315-3325.
42. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis (IDEAL). *N Engl J Med* 2010; 363:609-619.
43. Tattersall JE, Pedrini L, Martin-Malo AM. When to start dialysis, *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supl. 7) :10-11.
44. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2082-2086.
45. Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *CMAJ* 2014; 186:112-117.

46. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2015; 66:884-930.
47. Pérez-Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T. ¿Cuándo iniciar diálisis peritoneal y hemodiálisis? Nefrología (Supl. Ext 2011) ; 2:12-19.
48. Fernandez-Fresnedo G. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología sobre la vuelta a diálisis del paciente trasplantado Nefrologia 2009; 29 (Supl. 1). Disponible en:
<http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=66>
49. Guía de Acceso Vascular en Hemodiálisis de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrologia 2005; 25:7-15.
50. Arias M, Escallada R, Martín de Francisco AL, et al. Return to diálisis after renal transplantation. Which would be the best way? Kidney Int 2002; 61:85-88.
51. Beltrán S, Gavela E, Kanter J, et al. Beginning hemodialysis: do patients with a failed renal transplant start in worse condition? Transplant Proc 2009; 41:2129-2131.
52. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: Multivariate analyses from the United States Renal Data System. Transplantation 1998; 66:1651-1659.
53. Gill JS, Rose C, Pereira BJG, et al. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. Kidney Int 2007; 71:442-447.
54. Kaplan B and Meier-Kriesche H. Death After Graft Loss: An Important Late Study Endpoint in Kidney Transplantation. Am J Transplant 2002; 2:970-974.
55. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, et al. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Am J Kidney Dis 2007; 49:294-300.
56. Brar A, Markell M, Stefanov DG, et al. Mortality after Renal Allograft Failure and Return to Dialysis. Am J Nephrol 2017; 45:180-186.
57. Sasal J, Naimark D, Klassen J, et al. Late renal transplant failure: an adverse prognostic factor at initiation of peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2001; 21:405-410.

58. Gill J, Abichandani R, Kausz A, et al. Mortality after kidney transplant failure: The impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002; 61:85-88.
59. Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Gómez Alamillo C, et al. Survival After Dialysis Initiation: A Comparison of Transplant Patients After Graft Loss Versus Nontransplant Patients. *Transplant Proc* 2008; 40:2889-2890.
60. Perl J, Zhang J, Gillespie B, et al. Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4464-4472.
61. Mujais S, Story K. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in patients with failed allograft: A case-control study. *Kidney Int* 2006; 70:133-137.
62. Badve S, Hawley CM, McDonald S, et al. Effect of previously failed kidney transplantation on peritoneal dialysis outcomes in the Australian and New Zealand patient populations. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:776-783.
63. John Moran. Outcomes of patients commencing peritoneal dialysis after failure of their renal allograft. *Nature* 2006; 2:560-561.
64. Portolés J, Moreno F, López-Sánchez P, et al. Diálisis peritoneal y trasplante. Experiencia del Grupo Centro de diálisis peritoneal (CGDP) en un camino de doble sentido. *Nefrología* 2011; 31:441-448.
65. Mourad G, Minguet J, Pernin V, et al. Similar patient survival following kidney allograft failure compared with non-transplant patients. *Kidney Int* 2014; 86:191-198.
66. Johnston O, Zalunardo N, Rose C, et al. Prevention of Sepsis during the Transition to Dialysis May Improve the Survival of Transplant Failure Patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1331-1337.
67. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, et al. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1038–1045.
68. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, et al. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: The USRDS Wave 2 study. *Kidney Int* 2005; 68:311-318.
69. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, et al. Type of vascular access and mortality in US hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:1443-1451.
70. Andrews PA, Warr KJ, Cameron JS. Impaired outcome of continuous

ambulatory peritoneal dialysis in immunosuppressed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1104-1108.

71. De Jonge H, Bammens B, Lemahieu W, et al. Comparison of peritoneal dialysis and haemodialysis after renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1669-1674.

72. Kam-ao P, Szeto K, Piraino B, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2016; 36:481-508.

73. Davies S. Peritoneal dialysis in the patient with a failing renal allograft. *Perit Dial Int* 2001; 21:280-284.

74. Kang G, Jang M, Hwang E, et al. Comparison of Peritoneal Dialysis and Hemodialysis After Kidney Transplant Failure. *Transplant Proc* 2013; 45: 2946-2948.

75. Perl J, Hasan O, Bargman J, et al. Impact of Dialysis Modality Survival after Kidney Transplant Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:582-590.

76. Perl J, Dong J, Rose C et al. Is dialysis modality a factor in the survival of patients initiating dialysis after kidney transplant failure? *Perit Dial Int* 2013; 33:618-628.

77. Chaudhary K, Sangha H y Khanna R. Peritoneal Dialysis First: Rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:447-456.

78. Arrieta J, Bajo M^a A^a, Caravaca F, et al. Guía de Práctica Clínica en Diálisis Peritoneal del la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2006; 26 (Supl 4):1-184.

79. Ledebro I y Ronco C. The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals. *NDT Plus* 2008; 1:403-408.

80. Schieppati A y Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: Epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int* 2005; 68:7-10.

81. Remón C, Quirós P, Portolés J, et al. Resultados del trabajo cooperativo de los registros españoles de diálisis peritoneal: análisis de 12 años de seguimiento. *Nefrología* 2014; 34:18-33.

82. Registro Catalán de Enfermos Renales. Disponible en: www.idescat.cat

83. Smak-Gregoor S, Peter J, Pieter K, et al. Infections after renal allograft failure in patients with or without low-dose maintenance. *Transplantation*

1997; 63:1528-1530.

84. Smak-Gregoor P, Zietse R, Van Saase JL, et al. Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 2001; 15:397-401.

85. Woodside K, Zachary S, Noon K, et al. Fever, Infection, and Rejection After Kidney Transplant Failure. *Transplantation* 2014; 97:648-653.

86. Sumrani N, Delaney V, Hong JH, et al. The influence of nephrectomy on retransplant outcome in the cyclosporine era. *Transplantation* 1992; 53:52-55.

87. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Sallusto F, et al. Donor-Specific Antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1310-1319.

88. Agustine J, Woodside K, Padiyar A, et al. Independent of Nephrectomy, Weaning Immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure. *Transplantation* 2012; 94:738-743.

89. Bargman JM, Thorpe KE, Risler T, et al. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2158-2162.

90. Shemin D, Boston A, Laliberty P, et al. Residual renal function and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:85-90.

91. Jassal S, Lok C, Walele A, et al. Continued transplant immunosuppression may prolong survival after return to peritoneal dialysis: Results of a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:178-183

92. Pérez-Contreras J. Diálisis peritoneal tras pérdida del injerto renal: en contra de mantener la inmunosupresión. *Nefrología* 2008; 6:87-96.

93. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofre R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2494-2501.

94. Cofan F, Real MI, Vilardell J, et al. Percutaneous renal artery embolization of non-functioning renal allografts with clinical intolerance. *Transpl Int* 2002; 15:149-155.

95. Delgado P, Díaz F, González A, et al. Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidents and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 339-344.

96. Madore F, Hebert MJ, Leblanc M, et al. Determinants of late allograft nephrectomy. *Clin Nephrol* 1995; 44:284-289.
97. Marcen R, Teruel JL. Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplant Reviews* 2008; 22:62-72.
98. Gallo CD, Grinyo JM, Seron D, et al. Routine allograft nephrectomy in late renal failure. *Transplantation* 1990; 44:1204-1206.
99. Toledo-Pereyra LH, Gordon C, Kaufmann R, et al. Role of immediate versus delayed nephrectomy for failed renal transplants. *Am Surg* 1987; 53:534-536.
100. Glicklich D, Greenstein SM, Posner L, et al. Transplant nephrectomy in the cyclosporine era. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:937-939.
101. Ayus JC, Achinger S, Lee S, et al. Transplant Nephrectomy Improves Survival following a Failed Renal Allograft. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:374-380.
102. Rosenthal JT, Peaster ML, Laub D. The challenge of kidney transplant nephrectomy. *J Urol* 1993; 149:1395-1398.
103. Vanrenterghem Y, Khamis S. The management of the failed renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:955-957.
104. Johnston O, Rose C, Landsberg D, et al. Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. *Am J Transplant* 2007; 7: 961-967.
105. Secin FP, Rovegno AR, Brunet MR, et al. Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised. *J Urol* 2003; 168:1242-1246.
106. Lorenzo V, Díaz F, Pérez L, et al. Ablation of irreversibly rejected renal allograft by embolization with absolute ethanol: a new clinical application. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:592-595.
107. Gonzalez-Satué C, Riera L, Franco E, et al. Percutaneous embolization of the failed renal allograft in patients with graft intolerance syndrome. *BJU Int* 2000; 86:610-612.
108. Pérez-Martínez J, Gallego E, Juliá E, et al. Embolización del injerto renal no funcionante: eficacia y control del estado inflamatorio crónico. *Nefrología* 2005; 25:423-427.
109. Carrie Y, Riley J, Holyoak J, et al. Use of preoperative embolization prior

- to Transplant nephrectomy. *Int Braz J Urol* 2016; 42:107-712.
110. Morales A, Gavela E, Kanter J, et al. Treatment of renal transplant failure. *Transplant Proc* 2008, 40:2909-2911.
111. Ojo AO, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effect of repeat transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1651-1659.
112. Marcén R, Pascual J, Tato AM, et al. Renal transplant recipients outcome after losing the first graft. *Transplant Proc* 2003; 35:1679-1681.
113. Magee JC, Barr ML, Basadona GP, et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007; 7:1424-1433.
114. Coupel S, Giral-Clase M, Karam G, et al. Ten year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 2003; 64:674-680.
115. Abouljoud MS, Deierhoi MH, Hudson SL, et al. Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 1995; 60:138-144.
116. Khakhar AK, Shahinian VB, House AA, et al. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transplant Proc* 2003; 35:862-863.
117. Venkataraman V, Nolph KD. Preservation of residual renal function-an important goal. *Perit Dial Int* 2000; 20:392-395.
118. Castledine C, Caskey F. Dialysis modality after renal transplant failure. *Perit Dial Int* 2013; 33:600-603.
119. Bstrup C, Holm-Nielsen A, Pedersen RS. Technique survival and complication rates in a newly started CAPD center (five years of experience). *Perit Dial Int* 1996; 16:90-91.
120. Lambert MC, Vijt D, De Smet R, et al. Patient and technique survival after treatment shifts between CAPD and haemodialysis in a single centre. *Edtna Erca J* 1996; 22:4-7.
121. Kawaguchi Y. Peritoneal dialysis as long-term treatment: comparison of technique survival between Asian and Western populations. *Perit Dial Int* 1999; 19: 327-328.
122. Viglino G, Cancarini G, Catizone L, et al. Ten years of continuous ambulatory peritoneal dialysis: analysis of patient and technique survival.

Perit Dial Int 1993; 13:175-179.

123. Schaubel DE, Fenton SS. Trends in mortality on peritoneal dialysis: Canada, 1981–1997. J Am Soc Nephrol 2000; 11:126-133.

124. Kabani R, Quinn R, Palmer S, et al. Risk of death following kidney allograft failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Nephrol Dial Transplant 2014; 29:1778-1786.

125. Chan M, Oza-Gajera B, Chapla K, et al. Initial vascular access type in patients with a failed renal transplant. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:1225-1231.

124. Arramreddy R, Zheng S, Saxena A, et al. Urgent-Start Peritoneal Dialysis: A Chance for a New Beginning. Am J Kidney Dis 2014; 63:390-395.

125. Alkatheeri AM, Blake PG, Gray D, et al. Success of Urgent-Start Peritoneal Dialysis in a Large Canadian Renal Program. Perit Dial Int 2016; 36:171-176.

126. Oppenheimer F, García-García M, López-Alba T, et al. Coordinación entre Unidad de trasplante renal y Servicio de Nefrología no trasplantador Nefrología 2009; 29 (Supl. 1) :72-77.

127. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A. Tratamiento inmunosupresor en el paciente que inicia diálisis peritoneal tras el cese funcional del trasplante renal. ¿Qué hacer?. Nefrología 2008; (Supl. 6): 83-86.

128. Verduijn M, Grootendorst D, Dekker F, et al. The analysis of competing events like cause-specific mortality—beware of the Kaplan–Meier method. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:56-61.

129. Noordzij M, Leffondré K, Van Stralen K, et al. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? Nephrol Dial Transplant 2013; 28:2670-2677.

