



**UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DA SAUDE**

**FACTORES PRONOSTICOS PRECOCES EN EL
TRANSPLANTE RENAL DE CADAVER BAJO
INMUNOSUPRESION CON CICLOSPORINA**

MEMORIA

**Presentada para optar al grado de Doctor en Medicina
por D. Miguel Pérez Fontán**

UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DA SAUDE

**FACTORES PRONOSTICOS PRECOCES EN EL
TRANSPLANTE RENAL DE CADAVER BAJO
INMUNOSUPRESION CON CICLOSPORINA**

MEMORIA

Presentada para optar al grado de Doctor en Medicina

por D. Miguel Pérez Fontán

Don Fernando Cordido Carballido, Doctor en Medicina y Cirugía, y Profesor Asociado del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de la Coruña

CERTIFICO

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Miguel Pérez Fontán ha realizado bajo la Dirección de la Doctora en Medicina y Cirugía Doña Ana Rodríguez-Carmona de la Torre el trabajo titulado

Factores pronósticos precoces en el Transplante Renal de cadáver bajo inmunosupresión con ciclosporina para optar al grado de Doctor

Revisado el presente trabajo, como Tutor de D. Miguel Pérez Fontán, quedo conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral

La Coruña, 15 de Marzo de 1997



Fdo.: Dr. D. Fernando Cordido Carballido

Doña Ana Rodríguez-Carmona de la Torre, Doctora en Medicina y Cirugía, y Médico Especialista en Nefrología del Complejo Hospitalario Juan Canalejo de la Coruña

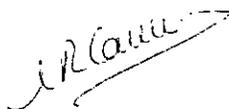
CERTIFICO

Que el licenciado en Medicina y Cirugía Don Miguel Pérez Fontán ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado:

Factores pronósticos precoces en el Transplante Renal de cadáver bajo inmunosupresión con Ciclosporina

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral

La Coruña, 15 de Marzo de 1997



Fdo.: Dra. Dña. Ana Rodríguez-Carmona de la Torre

DEDICATORIA

A mis padres

A Ana

A mis hijos

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Ana Rodríguez-Carmona, sin cuya ayuda, en lo profesional y en lo personal, no hubiera sido posible la realización de esta Tesis

Al doctor Fernando Cordido Carballido, por su inestimable orientación y ayuda

A mis hijos Enrique y Lucía, a quienes robé muchos ratos de compañía para hacer este Trabajo

Al Doctor Francisco Javier Pérez Fontán, que constituyó un constante estímulo para la realización de este Trabajo

Al Doctor José Manuel López Pérez, un eficaz y desinteresado aliado cuando el análisis estadístico estaba a punto de derrotarme

A los Doctores Juan Oliver y Francisco Valdés, por su ayuda y colaboración en la realización de esta Tesis

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
ATGAM	Globulina antitimocítica
Crp	Creatinina plasmática
CsA	Ciclosporina
DE	Desviación estándar
EE	Error estándar
DP	Diálisis Peritoneal
HD	Hemodiálisis
HTA	Hipertensión arterial
IC95%	Intervalo de confianza 95%
IIF	Injerto Inicialmente Funcionante
IINF	Injerto Inicialmente No Funcionante
IINFP	Injerto Inicialmente No Funcionante >3 semanas
INF	Injerto Nunca Funcionante
NS	No significativo
ONT	Organización Nacional de Transplantes
PVC	Presión Venosa Central
RA	Rechazo Agudo
RACR	Rechazo Agudo Corticorresistente
RATI	Rechazo Agudo Túbulo-Intersticial
RAV	Rechazo Agudo Vascular
RC	Rechazo Crónico/Nefropatía Crónica del Transplante
RIA	Radioinmunoanálisis
6-MP	6-Metilprednisolona
TCE	Traumatismo craneo-encefálico

INDICE

1. Introducción	1
1.1 El donante renal	5
1.1.1 Edad	7
1.1.2 Sexo	9
1.1.3 Causa de muerte	9
1.1.4 Inestabilidad hemodinámica	10
1.1.5 Otros factores del donante	11
1.2 La conservación de los riñones	13
1.3. El receptor de un trasplante renal	15
1.3.1 Edad	15
1.3.2 Sexo	16
1.3.3 Raza	16
1.3.4 Enfermedad de base	17
1.3.5 Comorbilidad	18
1.3.6 Modalidad de diálisis	19
1.3.7 Otros factores	20
1.4 El efecto centro	20
1.5 Valoración inmunológica	20
1.5.1 Reactividad genérica	21
1.5.2 Compatibilidad HLA	22
1.5.3 Transfusiones	25
1.5.4 Retransplante	27
1.5.5 Prueba cruzada	28
1.6 Inmunosupresión	28
1.7 Cirugía del trasplante renal	32
1.8 Manejo perioperatorio	33
1.9 El curso precoz postrasplante renal	34
1.9.1 Fracaso renal agudo postrasplante	34
1.9.2 Toxicidad por ciclosporina	38

1.9.3 Rechazo agudo precoz	40
1.10 ¿Es posible predecir precozmente el curso tardío de un trasplante renal?	43
2. Objetivos	51
3. Material y Métodos	55
3.1 Población estudiada	57
3.1.1 Descripción general	57
3.1.2 Protocolos de selección	58
3.1.2.1 Donante	58
3.1.2.2 Receptor	58
3.1.3 Protocolos de trasplante	59
3.1.4 Protocolos de inmunosupresión	62
3.1.5 Otras medicaciones	64
3.2 Variables analizadas	64
3.2.1 Relativas al donante	64
3.2.2 Relativas al receptor	65
3.2.3 Relativas al trasplante	66
3.2.4 Relativas al seguimiento	68
3.3 Métodos de laboratorio	70
3.4 Análisis estadístico	70
4. Resultados	73
4.1 Descripción general	75
4.1.1 Donante	75
4.1.2 Receptor	75
4.1.3 Parámetros generales del trasplante	76
4.1.4 Parámetros evolutivos generales	76
4.1.5 Variaciones a lo largo del estudio	87
4.2 Función inicial del injerto	88
4.2.1 Factores de riesgo	88
4.2.2 Impacto tardío	99
4.2.3 Efecto de la modalidad de diálisis	100

4.2.4 Nunca función	117
4.2.5 Trombosis vascular precoz	117
4.2.6 Rotura renal precoz	118
4.3 Rechazo agudo	125
4.3.1 Factores de riesgo	125
4.3.2 Impacto tardío	126
4.3.3 Interacción con necrosis tubular	137
4.3.4 Rechazo agudo precoz irreversible	138
4.4 Otros factores pronósticos precoces	151
4.4.1 Asistolia del donante	151
4.4.2 Edad del donante	152
4.4.3 Causa de muerte del donante	155
4.4.4 Edad del receptor	156
4.4.5 Enfermedad de base del receptor	156
4.4.6 Modalidad de diálisis	157
4.4.7 Retransplante	157
4.4.8 Grado de sensibilización frente al panel	158
4.4.9 Transfusiones	163
4.4.10 Compatibilidad HLA	163
4.4.11 Isquemia fría	164
4.4.12 Tratamiento con OKT3/ATGAM	164
4.4.13 Hipertensión arterial	167
4.4.14 Función del injerto al alta	173
4.4.15 Proteinuria precoz	173
4.4.16 Tendencia a retención hidrosalina	177
4.4.17 Infección precoz	178
4.4.18 Otros	183
4.5 Predicción precoz de eventos tardíos	183
4.5.1 Supervivencia de los pacientes	183
4.5.2 Supervivencia del injerto	184

4.5.3 Función del injerto	189
4.5.4 Proteinuria	190
4.5.5 Hipertensión arterial	197
4.5.6 Tendencia a retención hidrosalina	197
5. Discusión	205
6. Conclusiones	233
7. Bibliografía	239

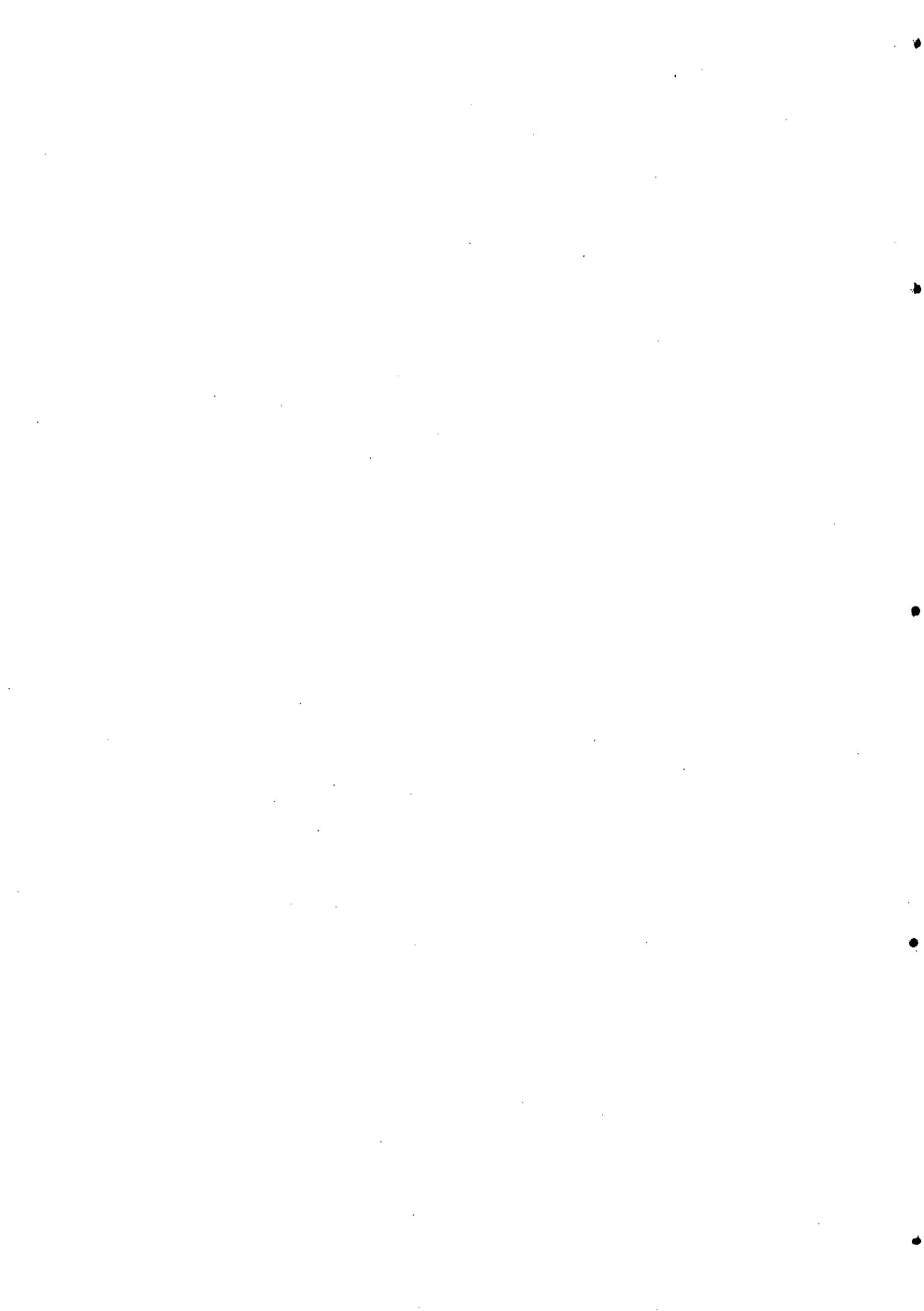
TABLAS

Tabla 1	77
Tabla 2	79
Tabla 3	81
Tabla 4	91
Tabla 5	93
Tabla 6	95
Tabla 7	97
Tabla 8	101
Tabla 9	109
Tabla 10	111
Tabla 11	113
Tabla 12	115
Tabla 13	119
Tabla 14	121
Tabla 15	123
Tabla 16	127
Tabla 17	129
Tabla 18	131
Tabla 19	135
Tabla 20	145
Tabla 21	147
Tabla 22	149
Tabla 23	161
Tabla 24	171
Tabla 25	179
Tabla 26	185
Tabla 27	187
Tabla 28	191
Tabla 29	193
Tabla 30	195
Tabla 31	199
Tabla 32	201
Tabla 33	203

FIGURAS

Figura 1	83
Figura 2	89
Figura 3	103
Figura 4	105
Figura 5	106
Figura 6	133
Figura 7	139
Figura 8	141
Figura 9	143
Figura 10	153
Figura 11	159
Figura 12	165
Figura 13	169
Figura 14	175
Figura 15	181

1. INTRODUCCION



Desde los primeros intentos de transplante renal en humanos a principios de este siglo, hasta su implantación como terapia estable a partir de la década de los 50, este tratamiento tuvo un carácter eminentemente experimental y casi heroico [1]. El camino recorrido desde entonces por este método de tratamiento de la insuficiencia renal ha sido extraordinariamente largo y difícil, hasta llegar a la actual situación, de pleno asentamiento del procedimiento. Fueron múltiples los avances conseguidos en las décadas de los 60, 70 y 80 [2], integrando un procedimiento originalmente excepcional en la rutina de tratamiento de la uremia. Los citados avances han revolucionado las principales facetas del proceso: obtención y conservación de órganos, selección de receptores, técnicas inmunológicas y quirúrgicas, y prevención y tratamiento del rechazo y otras complicaciones. Hitos históricos, como los avances en inmunosupresión (con especial mención de la ciclosporina CsA), la prueba cruzada, o las mejoras técnicas se han ido integrando en la rutina de tratamiento, estimulando inmediatamente el interés por nuevos avances. Todo ello ha conducido a una gran progresión en la extensión y resultados del transplante renal en el mundo desarrollado, que se manifiesta insuficiente ante la presión generada por un aumento no menos espectacular en la demanda de esta terapia [3].

Superadas, hasta límites razonables, algunas de las principales barreras que impedían el éxito del propio método de tratamiento, los objetivos se han venido centrando en los últimos años en la extensión del mismo (obtención de fuentes suficientes y adecuadas de órganos) [4-6], prevención más eficaz de complicaciones (optimización de inmunosupresión, mejoras técnicas) [7-9] y mejora de la supervivencia a largo plazo de injertos y pacientes [10,11].

Múltiples factores pueden condicionar los resultados del trasplante renal [12], siendo gran parte de ellos ya conocidos en las primeras fases del tratamiento. Sin embargo, el conocimiento de estos factores pronósticos precoces no garantiza el éxito del trasplante. La necesidad de un balance entre el control de los factores de riesgo y el mantenimiento de una actividad transplantadora adecuada a las necesidades de la población en lista de espera impone, a menudo, el trasplante en condiciones no totalmente óptimas. Además, la importancia real de algunos factores y sus mecanismos de interacción no son bien conocidos. En este mismo sentido, algunos avances significativos, como la introducción de la CsA, pueden poner en cuestión conceptos aparentemente asentados, como el papel de las transfusiones sanguíneas o de la compatibilidad HLA, o generar problemas nuevos, como la propia toxicidad del tratamiento [13].

En general, cabe afirmar que el éxito de un trasplante renal se fundamenta en un correcto abordaje de sus diferentes pasos: selección y tratamiento del donante, manejo y preservación del órgano para trasplante, valoración inmunológica (que conduzca a la selección del receptor más adecuado), valoración del candidato a recibir un trasplante (que le permita afrontar con éxito la agresión que supone el tratamiento, y obtener beneficio de ella), técnica quirúrgica, manejo perioperatorio, selección y uso apropiados del método de inmunosupresión más adecuado, y seguimiento tardío, con diagnóstico y abordaje precoz y eficiente de los problemas inmunológicos, técnicos, infecciosos, o de otros tipos, que puedan presentarse.

Como ya se ha mencionado, la mayoría de los factores con potencial impacto pronóstico son conocidos en las fases más precoces del trasplante. Esto hace posible un abordaje pronóstico en las primeras semanas de tratamiento [14]. La valoración

pronóstica precoz ha sido objeto de un considerable cuerpo de literatura, y ha incluido sobre todo factores inmunológicos, relativos a las "cualidades" del donante o el receptor, e histológicos [10-12,15-22]. Sin embargo, las lagunas de conocimiento son muy grandes en esta cuestión, y muchos estudios plantean más interrogantes que respuestas. Una revisión del estado actual de conocimiento sobre los diferentes factores pronósticos potenciales, relativos al donante, al receptor y al propio proceso del trasplante, puede ser de ayuda para abordar un tema tan sumamente complejo.

1.1 EL DONANTE RENAL

Es un hecho admitido que la escasez de órganos es actualmente el obstáculo principal para una mayor expansión de los programas de trasplante renal en el Mundo Occidental [4]. Algunos países, particularmente Estados Unidos [23], recurren de manera habitual a los donantes vivos, un procedimiento que ha recibido un nuevo impulso con la utilización de donantes no emparentados. El xenotrasplante ofrece una importante alternativa de futuro, cuya importancia real deberá esperar todavía unos años antes de su confirmación [24,25]. Sin embargo la principal fuente de donación de riñones en el Mundo Occidental, específicamente en España, y de manera prácticamente exclusiva en nuestra Comunidad, es el donante cadáver, en el que nos centraremos.

Nuestro país goza del privilegio de una de las organizaciones de trasplante de órganos más eficientes y prestigiosas del mundo [5,26]. El éxito de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) se fundamenta en una legislación comprensiva [27], y en una correcta asignación, distribución y organización de los recursos disponibles. Pero el aumento espectacular en el número de trasplantes renales se fundamenta, también, en una notable ampliación de los criterios para la selección de potenciales

donantes de órganos, derivada de un mejor conocimiento de las limitaciones de los mismos, y de mejoras técnicas, que han permitido obtener órganos en condiciones en las que no hubiera sido factible hacerlo unos años atrás. De esta manera, se ha podido soslayar la, claramente afortunada, circunstancia de la reducción notable de donantes jóvenes, como consecuencia de accidentes de tráfico, que ha vivido nuestro país en la última década.

La ampliación de los criterios para la obtención de riñones procedentes de donante cadáver debe ser considerada, en general, positiva. Sin embargo, la utilización progresivamente mayor de los llamados donantes subóptimos (ancianos, niños de corta edad, malformaciones renales, asistolia...) [6,12,28-30] ha incidido necesariamente en los resultados del trasplante renal, añadiéndose a factores de riesgo ya conocidos en épocas en las que las condiciones de aceptación eran mucho más restrictivas. Como consecuencia, la valoración pronóstica del trasplante renal se ha hecho más compleja, de manera que el papel real que juegan actualmente muchos factores pronósticos potenciales no se conoce en profundidad.

En lo que respecta al donante, dos aspectos genéricos deben ser tenidos en cuenta, en cuanto a su impacto sobre los resultados del trasplante renal: la cantidad y calidad de la masa renal que va a ser implantada al receptor, y las condiciones que rodean a la obtención de los órganos. Las consecuencias de una inadecuada política en el primer aspecto se observan, en general, a medio-largo plazo, formando parte del espectro de la llamada nefropatía crónica del trasplante [11]: hiperfiltración, con proteinuria, hipertensión arterial (HTA), mala función y baja supervivencia del injerto [10,31-36]. La segunda cuestión tiene unos efectos mucho más inmediatos (necrosis

tubular, no función primaria, morbimortalidad precoz), pero también consecuencias tardías [4,14,28].

1.1.1 EDAD

La importancia pronóstica de la edad del donante ha sido objeto de mucha atención en la literatura médica. Como es natural, son los donantes en extremos de edad los que han sido objeto de análisis más detallado.

Los trasplantes de donante pediátrico (entendido como tal el de edad igual o inferior a 5-10 años, según diferentes estudios) a receptor adulto plantean como principales problemas teóricos la dificultad de la técnica quirúrgica y el desbalance de masa renal funcionante. La principal consecuencia de la dificultad técnica sería una incidencia aumentada de trombosis vascular primaria [33,37-39], mientras que el desbalance de masa renal se traduciría en cuadros de hiperfiltración, con proteinuria, HTA, pobre función renal y baja supervivencia del injerto [34,39]. Algunos grupos han defendido una gran capacidad de estos riñones para desarrollar una rápida hipertrofia compensadora, que podría prevenir la aparición de signos de hiperfiltración [40,41]. El riesgo de trombosis e hiperfiltración se ha intentado soslayar mediante el trasplante en bloque de los dos riñones [42], un procedimiento cuyos resultados son objeto de debate [40]. Otros potenciales problemas achacados al riñón pediátrico incluirían una mayor predisposición a toxicidad por CsA [43] y una pobre tolerancia a la isquemia [37].

Los resultados reales del trasplante de donante pediátrico muestran grandes divergencias en la literatura. En general, los estudios dirigidos específicamente a esta cuestión muestran unos resultados en cuanto a supervivencia y función del injerto iguales, o sólo ligeramente inferiores, a los del trasplante de donante adulto [40-46],

aunque hay algunas excepciones [38,39,47,48]. En cambio, los estudios generales muestran, casi invariablemente, que el origen pediátrico del donante es un determinante pronóstico negativo para el injerto [12,21,29,49,50]. Estas divergencias pueden reflejar una especial importancia de la técnica y la experiencia en este subgrupo (efecto centro), diferentes criterios de selección o, más simplemente, un sesgo positivo de publicación en los estudios específicos.

El donante añoso (más de 50, 55 o 60 años, según estudios) también ha sido objeto de gran atención, especialmente porque su contribución como fuente de órganos para trasplante se ha incrementado espectacularmente en los últimos años [3]. La pérdida de masa renal funcionante asociada al proceso habitual del envejecimiento [51] ha sido el factor que ha limitado tradicionalmente su mayor utilización, por el temor a una baja supervivencia y a la aparición de complicaciones, como transmisión de HTA al receptor o mayor susceptibilidad a las agresiones que frecuentemente sufre el injerto renal (isquemia, toxicidad por CsA, rechazo) [52]. Ciertamente, la edad del donante es el factor que mejor se correlaciona con el porcentaje de glomérulos esclerosados en el injerto en el momento del trasplante [53]. El donante añoso ha sido citado a menudo como un importante factor de riesgo para la supervivencia a largo plazo del injerto [12,18,21,45,49,50,54-58] si bien otros estudios, a menudo con menos seguimiento, no han encontrado unos resultados sensiblemente inferiores [29,43,47,59-65]. El riesgo de pérdida no inmunológica parece especialmente importante en este contexto [20], lo que incluso ha llevado a proponer implantar los dos riñones a un solo receptor, cuando se sospeche que la masa renal transplantada va a ser marcadamente insuficiente [66]. Algunos estudios han sugerido que el riñón de donante anciano podría presentar tasas particularmente elevadas de necrosis tubular [61,63,67-72] y, en menor medida, rechazo agudo (RA) precoz [61,68] y nunca función del injerto [68].

La conveniencia del trasplante en presencia de grandes diferencias de edad entre donante y receptor ha suscitado algunas controversias. Se acepta, en general, que no se deben implantar riñones de donantes añosos a receptores jóvenes, para mejorar las posibilidades de supervivencia a largo plazo del injerto [10,36] pero, en general, la base real de este temor no ha podido ser demostrada con claridad [29,65,73].

1.1.2 SEXO

El sexo del donante no parece un determinante pronóstico esencial. Aunque algunos estudios achacan una inferior supervivencia a los trasplantes de donante mujer, el efecto parece marginal, y detectable sólo en series grandes [12,20,21]. Por otra parte, el desbalance de masa renal ha hecho suponer que el trasplante renal con contraste desfavorable de sexo (donante mujer, receptor varón) podría tener efectos negativos a largo plazo [10,34,36]. De hecho, se ha observado un efecto negativo de este factor sobre la supervivencia del injerto [18], pero no se puede considerar que su importancia real haya sido bien establecida.

1.1.3 CAUSA DE MUERTE

La causa de muerte es un importante marcador de la calidad del donante [4]. Así, los donantes fallecidos por traumatismo craneo-encefálico (TCE) son con frecuencia jóvenes, aunque a menudo han sufrido inestabilidad hemodinámica como consecuencia del traumatismo que provoca la muerte. Por contra, los donantes fallecidos por accidente cerebrovascular (ACV), cada vez más preponderantes, son a menudo añosos, y con frecuencia padecen HTA y/o aterosclerosis significativa, aunque éstas no hayan sido explícitamente diagnosticadas. Un subgrupo de estos pacientes, los fallecidos por ACV hemorrágico, podrían tener un perfil más similar al de los

donantes fallecidos por TCE [57]. Otras causas de muerte del donante se asocian a menudo a un peor perfil de factores de riesgo para el injerto, como en el caso de donantes fallecidos por asfixia, sofocación o accidentes cardiovasculares (pediátricos, inestabilidad hemodinámica, aterosclerosis...) [74].

En general, el ACV trombótico como causa de muerte se ha relacionado con una peor supervivencia del injerto [12,20,21,57,71] y una mayor incidencia de HTA en el receptor [75], pero el efecto de este factor podría ser de intensidad limitada, y supeditado en gran medida al impacto de la edad del donante. Así, la diferencia en la supervivencia a 3 años es apenas del 3-5% respecto a donantes fallecidos por TCE [12,20,21].

1.1.4 INESTABILIDAD HEMODINAMICA

Como consecuencia de la propia causa de muerte, o de complicaciones ulteriores, el donante presenta a menudo inestabilidad hemodinámica en el período que precede a la extracción. Esta inestabilidad es de grado muy variable, desde la simple tendencia a hipotensión arterial, corregible con expansión de volumen, hasta la parada cardíaca en el momento de la extracción. Como es lógico, la magnitud de la agresión sufrida por el injerto es consecuencia directa de la severidad de la inestabilidad. El efecto se manifiesta, generalmente, en forma de necrosis tubular aguda, e incluso de necrosis cortical en los casos más graves [76,77], con potenciales consecuencias que se detallarán más adelante.

La utilización de aminas, especialmente a dosis vasoconstrictoras, para mantener la estabilidad hemodinámica del donante se ha asociado repetidamente con una mayor incidencia de necrosis tubular aguda postransplante [76-80].

Mención aparte merece la obtención de riñones procedentes de donantes en asistolia, un procedimiento que ha conocido en los últimos años una formidable expansión, tanto en nuestro país [81-85], como en otros de nuestro entorno [6]. El impulso para ello ha sido la escasez de donantes, y el medio, el perfeccionamiento de diferentes técnicas (enfriamiento corporal total, perfusión in situ) que han permitido atenuar la agresión isquémica que sufren los riñones durante el período de ausencia de latido cardíaco eficaz que precede a la extracción [82,86,87]. Los donantes en asistolia constituyen en la actualidad la base principal de algunos programas de trasplante renal [74]. A pesar de ello, la incidencia de necrosis tubular aguda [30,78,86,87] y, especialmente, de necrosis tubular aguda severa [81,82,88] parece muy incrementada en estos casos. El efecto pronóstico de esta agresión isquémica inicial, que se suma al del tipo de donantes que generan estos injertos (a menudo ateroscleróticos severos, con un accidente cardiovascular como causa de muerte) [74], es objeto de polémica, en gran parte por la escasez de estudios amplios que incluyan este tipo de donantes en un análisis de contexto más general. El criterio dominante es que, con una adecuada selección y manejo, la supervivencia no es muy inferior a la de los injertos procedentes de donantes con latido cardíaco eficaz [30,79,81,82,86,88-90].

1.1.5 OTROS FACTORES RELACIONADOS CON EL DONANTE

La existencia de un gran contraste de peso entre donante y receptor ha sido objeto de atención en los últimos años, por las mismas razones, y con similares resultados, que el de sexo o edad: desproporción entre masa renal del donante y tamaño del receptor [10,32]. A pesar de una sólida base teórica, el impacto real de este factor está por ser demostrado [91].

En general, la insuficiencia renal es una contraindicación para la donación renal. Sin embargo, dentro del margen de normalidad, la función renal del donante es variable, y ha sido incluida ocasionalmente en los análisis de resultados del trasplante renal. Algunos estudios han descrito una correlación entre la creatinina plasmática (Crp) del donante y la función inicial del injerto [92], que no es observada por otros [93,94]. También la presencia de HTA bien establecida en el donante constituye una contraindicación relativa para la propia donación. Solamente los casos con ausencia aparente de repercusión visceral son potencialmente aceptables. Por ello, la experiencia sobre el efecto de la HTA del donante sobre los resultados del trasplante renal son limitados, aunque se conocen los riesgos potenciales de transmisión de la HTA al receptor [35]. Como ya hemos dicho, el efecto de algunas otras variables (edad, causa de muerte) podría ejercerse, al menos parcialmente, como surrogados de HTA y aterosclerosis del donante.

La expansión de los programas de trasplante de otras vísceras sólidas ha llevado a una frecuencia progresivamente mayor de extracciones multiorgánicas. Dado que los riñones están entre los últimos órganos que se extraen en estos casos, sería esperable una mayor agresión isquémica en este contexto. Por contra, el carácter más restrictivo del trasplante de otros órganos genera una tendencia natural a que los donantes multiorgánicos sean de mayor calidad que los renales puros. Estas influencias opuestas han generado resultados contradictorios, con tasas de función inicial del injerto superiores [95], iguales [12,92,94] o inferiores [79] que los donantes renales, pero sin efecto aparente sobre los resultados a largo plazo.

De entre las potenciales infecciones ocultas que el donante puede transmitir al receptor, la infección por citomegalovirus (CMV) es, sin duda, la más importante. La

seropositividad del donante podría ser un factor con impacto pronóstico negativo sobre la supervivencia de pacientes e injerto [12,21]. El riesgo parece especialmente aumentado en presencia de seronegatividad del receptor y tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios [96,97]. El impacto negativo del CMV podría estar mediado, además de por morbilidad infecciosa directa, por inducción de RA [98] y efecto aterogénico directo [19], no estando clara la existencia de una glomerulopatía específica del injerto por CMV [99].

La utilización sistematizada de medidas de mantenimiento y pretratamiento del donante (expansión de volumen, aminos, diuréticos, bloqueantes del calcio, transfusiones, inmunosupresores...) podría tener un efecto positivo sobre los resultados del trasplante renal, incidiendo sobre todo en tasas más bajas de necrosis tubular aguda y RA postrasplante [56,78,100-102].

1.2 LA CONSERVACION DE LOS RIÑONES

La preservación de los riñones en el período que media entre la extracción del donante y la implantación al receptor constituye un elemento esencial en el éxito del trasplante renal [103]. Aunque el daño isquémico es atenuado por los actuales métodos de conservación, una buena técnica y una duración reducida al mínimo necesario son elementos esenciales para asegurar la viabilidad del órgano transplantado y reducir al máximo la severidad de la necrosis tubular aguda inicial.

El frío sigue constituyendo el elemento esencial para la preservación de los riñones [103]. Otros elementos con potencial efecto protector son la propia composición del fluido de preservación (tipos Collins, Wisconsin...), y la adición de sustancias con potencial capacidad para proteger al órgano del daño por isquemia/reperfusión (manitol,

bloqueantes del calcio, alopurinol). Hay dos grandes tipos de técnicas de preservación: estática, basada en el enfriamiento simple, y de perfusión, basada en el mantenimiento de recirculación del líquido de preservación en frío. En general, el uso de técnicas de perfusión se ha asociado a menor frecuencia y severidad de la necrosis tubular aguda postransplante [79,104-106], aunque otros estudios no han encontrado diferencias [107-109], e incluso hay resultados favorables al enfriamiento simple [22,100]. Algunos autores consideran que las escasas diferencias observadas no parecen justificar el mayor coste de la conservación por perfusión [105]. También las soluciones tipo Collins se han asociado con mayor incidencia de necrosis tubular aguda que las tipo Wisconsin [71,72,109,110].

La duración del período de preservación, el llamado tiempo de isquemia fría, es otro elemento esencial en los resultados a corto plazo del transplante renal. Aunque las modernas técnicas de preservación permiten conservar injertos teóricamente viables más de cinco días [103], la práctica clínica demuestra una consistente correlación inversa entre la duración de la isquemia fría y la incidencia y severidad de la necrosis tubular postransplante renal [12,22,70,72,76,94,100,101,106,111-117]. Sin embargo, de la capacidad de preservación de las técnicas disponibles dan fe otros estudios que no encuentran una relación clara entre isquemia fría y función inicial del injerto [67,96,107,108,118-121]. Por otra parte, la prolongación de la isquemia se ha asociado con una mayor incidencia de nunca función del injerto [68,107] y, como factor independiente, con peor supervivencia del mismo [12,107,111,116,122]. La revisión de la literatura no permite definir un punto de corte claro en el que situar el comienzo, o la exacerbación, de los efectos negativos del tiempo de isquemia fría, por lo que parece razonable simplemente incidir en la conveniencia de su acortamiento tanto como sea posible.

1.3 EL RECEPTOR DE UN TRANSPLANTE RENAL

El panorama del trasplante renal ha sufrido en los últimos años, en lo que se refiere al receptor, aún más cambios que en lo referido al donante [123]. La acumulación de experiencia y la optimización del tratamiento han llevado a una gran ampliación de los criterios de inclusión en listas de espera para trasplante renal. Así, pacientes ancianos, diabéticos, y portadores de enfermedades sistémicas (amiloidosis, colagenosis, vasculitis...) y de comorbilidad severa (broncopatías, enfermedades cardiovasculares...) son, en la actualidad, miembros habituales de las listas de espera de trasplante renal. El efecto pronóstico de estas variaciones se ha sumado al de otras características más tradicionales, para hacer muy compleja la valoración pronóstica del receptor.

1.3.1 EDAD

La inclusión de pacientes en la séptima, octava, e incluso novena, décadas de la vida en listas de espera de trasplante renal es ya bastante habitual [52]. Como es natural, la edad avanzada es un potente predictor de supervivencia del paciente transplantado [124-134], mientras que existe controversia sobre si la supervivencia del injerto se ve [12,20,93,124,132,135-137] o no [58,125,126,128,133,138] negativamente afectada. Esta cuestión ha sido recientemente revisada en detalle [52], siendo el criterio predominante que la tasa de pérdida inmunológica del injerto es normal, o incluso baja, en el receptor anciano, siendo la causa más frecuente de cese funcional del injerto la mortalidad cardiovascular e infecciosa. En base a ello, a una potencial menor inmunocompetencia del anciano (con menor riesgo de rechazo), y a un metabolismo lentificado de los inmunosupresores (especialmente CsA), se ha indicado la conveniencia de utilizar dosis más bajas de inmunosupresión en esta población [52,128]. Por otra parte, se ha sugerido que la CsA ha reducido en gran medida el

riesgo asociado a la edad del receptor [73,139], a pesar de que la edad avanzada se ha relacionado esporádicamente con mayor tendencia a necrosis tubular aguda postranplante [117].

Los receptores pediátricos muestran, en general, una excelente supervivencia de los pacientes, con una problemática del injerto derivada, en gran medida, del hecho de que el donante también es habitualmente pediátrico [18,46,140]. La edad joven del receptor se ha asociado a mayor incidencia de RA precoz [65,141].

1.3.2 SEXO

En general, no hay datos que indiquen un efecto consistente del sexo del receptor sobre los resultados del trasplante. Algunas asociaciones esporádicamente registradas, como mayor incidencia de necrosis tubular en varones [76,77] o en mujeres [117], o peor supervivencia del injerto en mujeres [12] carecen de suficiente consistencia para ser aceptadas sin reservas.

1.3.3 RAZA

Aunque en nuestro medio la población es racialmente muy homogénea, no se puede dejar de mencionar el efecto consistentemente negativo que la raza negra del receptor tiene sobre la supervivencia de pacientes e injerto, mientras que los asiáticos presentan un perfil más similar al de la raza blanca [20,22,29,135,137,148,158-161]. La mayor reactividad inmunológica en los receptores negros contra antígenos de los donantes (predominantemente blancos) y la alta prevalencia de HTA severa en este grupo racial [20,22] suponen un riesgo añadido, pero no se puede ignorar el impacto negativo de las malas condiciones socioeconómicas habituales de este grupo en el Mundo Occidental.

1.3.4 ENFERMEDAD DE BASE

La enfermedad de base del receptor puede condicionar los resultados del trasplante renal por varios mecanismos [7,123]. Algunas enfermedades que conducen a uremia terminal tienen un pronóstico vital específico (diabetes, vasculitis, amiloidosis...) que, lógicamente, incide sobre la supervivencia tras el trasplante. Determinados rasgos de la enfermedad de base pueden resultar en complicaciones concretas tras el trasplante, como la alta prevalencia de HTA en receptores con algunos tipos de nefropatía glomerular o la incidencia de trombosis vascular en pacientes con síndromes de hipercoagulabilidad. La recidiva de la enfermedad de base no constituye globalmente una causa de primera magnitud de cese funcional del injerto [123], pero puede suponer una amenaza seria en subgrupos concretos, especialmente en algunas nefropatías glomerulares y enfermedades metabólicas.

Es inevitable destacar la presencia creciente de receptores diabéticos en los programas de trasplante en Europa, mientras que en Estados Unidos el trasplante renal ha sido una opción abierta a estos pacientes desde hace años. Los problemas que plantean a un programa de trasplante renal la enfermedad micro y macrovascular del diabético son muy importantes. A pesar de una valoración pretrasplante rigurosa [144,146,162], la morbimortalidad postrasplante está muy incrementada [19,55,127, 131,134,135,142,162], y la supervivencia del injerto está comprometida en algunos estudios [12,29,55,142,155, 158,160,161]. Sin embargo, no se puede ignorar que los resultados de la diálisis en estos pacientes son probablemente aún peores [144], por lo que este grupo de alto riesgo deberá ser, probablemente, progresivamente asumido por los programas de trasplante en el futuro.

1.3.5 COMORBILIDAD

La ampliación de los criterios de inclusión en lista de espera ha llevado a un consiguiente incremento en la prevalencia de patologías asociadas en el potencial receptor de un trasplante renal [17,19,125]. La prevalencia de comorbilidad va necesariamente asociada a la de otros factores de riesgo generales, como la edad, el tiempo en diálisis, el tabaquismo y la coexistencia de diabetes [19,129,133,142-145]. Particular importancia revisten los antecedentes cardiovasculares, especialmente los de insuficiencia cardíaca, angina o arritmias cardíacas [143]. En estos grupos de riesgo se hace imprescindible una correcta valoración pretransplante, que permita detectar, y eventualmente corregir, anomalías, sobre todo cardiovasculares, que podrían limitar gravemente la supervivencia postransplante [122,126,128,146-148]. La gammagrafía cardíaca con talio y la coronariografía son elementos de rutina en la evaluación pretransplante de pacientes considerados de alto riesgo, sobre todo diabéticos [128,143,144].

La valoración quirúrgica pretransplante es esencial, especialmente en los varones añosos, pacientes con permanencias prolongadas en diálisis (que tras periodos largos de anuria pueden presentar atrofia y desfuncionalización vesical), retransplantes y, en general, pacientes con riesgo de alteraciones funcionales o estructurales de la vía urinaria o de la vasculatura aortoiliaca. Otros aspectos que pueden merecer atención específica, y eventualmente contraindicar el trasplante, son las neoplasias previas [149], enfermedades del aparato digestivo como la úlcera péptica, la diverticulosis de colon, la colelitiasis y la hepatitis crónica, y los antecedentes psiquiátricos, especialmente aquéllos potencialmente asociados con no seguimiento del tratamiento.

Mención aparte merece la presencia de HTA en el receptor. La HTA es un factor de riesgo cardiovascular bien establecido en la población general [150]. Su prevalencia en la población en diálisis es muy elevada [151]. El efecto pronóstico de este factor queda confundido por el hecho de que la HTA es un problema aún más frecuente tras el trasplante [152], y que muchos pacientes cambian su estatus de hipertenso a normotenso, o viceversa, después del trasplante. A pesar de ello, la presencia de HTA pretrasplante o postrasplante parece asociarse a baja supervivencia de pacientes [19,145] e injerto [100,153-157], sobre todo en presencia de control irregular [91].

1.3.6 MODALIDAD DE DIALISIS

La utilización progresiva de la Diálisis Peritoneal (DP), como alternativa a la Hemodiálisis (HD), como forma de tratamiento de la uremia ha dado lugar a que en los últimos 15 años se haya venido acumulando una gran experiencia en el tratamiento con trasplante renal de este tipo de pacientes. Temores iniciales a una mayor incidencia de RA en DP, debido a una potencial mejor preservación de la inmunidad celular con esta técnica [163], no han tenido confirmación ulterior [164]. En general, la supervivencia de pacientes e injertos se considera actualmente superponible en pacientes en DP y HD [165-171]. Constituye objeto de polémica una eventual mayor tendencia a trombosis vascular primaria del injerto en los pacientes en DP [171,172], un hallazgo no confirmado por otros autores [173]. Asimismo, informaciones preliminares sobre menores tasas de necrosis tubular aguda en DP [174], asociadas a mejor hidratación y acortamiento del tiempo de isquemia fría (al no ser precisa hemodiálisis inmediata pretrasplante) en la citada modalidad de tratamiento, aguardan ulterior confirmación.

1.3.7 OTROS FACTORES

Una permanencia prolongada en diálisis, como probable marcador de aterosclerosis/enfermedad vascular del receptor, se ha asociado a tasas más altas de necrosis tubular postransplante [76,77,114,115,117]. En probable relación con lo anterior, la ausencia de diuresis residual [92] y el grado de hiperparatiroidismo secundario del receptor [175] se han asociado a riesgo incrementado de necrosis tubular postransplante. Por otra parte, también un hematocrito alto en el momento del transplante se ha asociado a riesgo incrementado de necrosis tubular y nunca función del injerto [176]. El efecto de la hiperlipidemia basal sobre la supervivencia tardía todavía no ha sido bien establecido [155,177].

1.4 EL EFECTO CENTRO

Los resultados del transplante renal son muy variables en diferentes estudios. Uno de los determinantes pronósticos más importantes en esta terapia es, precisamente, el llamado efecto centro. Las diferentes prácticas de aceptación de donantes y receptores, las diferencias en el manejo clínico y el diferente nivel de experiencia y capacidad profesional, determinan que el efecto centro haya sido frecuentemente citado como un factor de riesgo primordial para la supervivencia del injerto [12,20,68,135]. Este factor debe necesariamente tenerse en cuenta en cualquier análisis de morbilidad del transplante renal realizado en contexto multicéntrico.

1.5 VALORACION INMUNOLOGICA

El transplante renal implica la implantación de una víscera sólida en un organismo extraño. El rechazo de esta víscera, y su consiguiente destrucción, es la reacción natural a esta invasión [178]. La inducción farmacológica de inmunosupresión

en el receptor resulta esencial para que este fenómeno de rechazo no se produzca de manera casi sistemática. Sin embargo, los resultados de la inmunosupresión son poco satisfactorios, como demuestra el hecho de que el rechazo, agudo o crónico, siga constituyendo la causa principal de fracaso de un trasplante renal [179]. La implantación del injerto al receptor inmunológicamente más adecuado, y una correcta anticipación precoz del riesgo de rechazo que, entre otras cosas, permita individualizar la inmunosupresión, constituyen elementos esenciales para minimizar los efectos negativos del rechazo y de su tratamiento.

1.5.1 REACTIVIDAD GENERICA

La reactividad genérica que un potencial receptor de un trasplante renal puede presentar frente al injerto se puede estimar de diferentes maneras, siendo la más extendida y mejor estandarizada la llamada reactividad frente al panel linfocitario o, más genéricamente, grado de sensibilización, que se estudia habitualmente mediante una prueba de microcitotoxicidad dependiente de complemento [180]. En resumen, el suero del paciente es puesto en contacto con un amplio panel de linfocitos procedentes de múltiples donantes aleatorios, con el fin de detectar contra cuántos de ellos contiene anticuerpos citotóxicos preformados [181]. El porcentaje de casos en los que se produce citotoxicidad da una idea aproximada del riesgo de reactividad del receptor frente a antígenos de la población general, y por tanto, de las posibilidades de encontrar un donante adecuado. En general, se considera sensibilizado a todo paciente que presente algún grado de reactividad, pero se habla de verdadera hipersensibilización cuando esta reactividad supera el 50-90%, según estudios [182]. Adicionalmente, es posible identificar, de manera específica, los alelos HLA contra los que existe reactividad, lo que permite elaborar registros que reducen el riesgo de poner

al receptor en contacto con antígenos contra los que presente reactividad más específica [183].

El potencial efecto pronóstico de la reactividad frente al panel parece evidente. Sin embargo, dos problemas metodológicos impiden comparaciones sistemáticas en la literatura: la definición del porcentaje de reactividad que se define como sensibilización, y el uso del máximo histórico frente al nivel de reactividad actual (en el momento del trasplante) para el análisis. En general, un nivel alto de reactividad, sobre todo actual, se ha asociado a alta incidencia de disfunción inicial [69,70,94,114,115,182,184,185], RA [65,135,141,184] y nunca función [68,186], así como a baja supervivencia del injerto [12,20,50,55,58,72,93,135,137,158,159,182,187-189]. La utilización de procedimientos como la eliminación de anticuerpos citotóxicos mediante inmunoadsorción en pacientes hiperinmunizados [190-192] ha presentado un éxito limitado, por lo que la búsqueda de injertos con la máxima compatibilidad en contextos multicéntricos sigue siendo la solución más práctica y eficaz para estos pacientes.

1.5.2 COMPATIBILIDAD HLA

El grupo sanguíneo es la principal barrera inmunológica para el trasplante renal, y constituye la primera línea de selección de receptores. Sin embargo, contra la creencia inicial en la insuperabilidad de esta barrera, existe una amplia casuística de trasplantes contra grupo con supervivencia prolongada [212]. Especialmente, los riñones procedentes de donantes A₂ pueden ser transplantados a receptores no A, siempre que el título de anticuerpos contra grupo A sea bajo.

Tras la barrera del grupo sanguíneo, el sustrato principal de la aloreactividad a un injerto renal es el llamado complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) [9]. El tipaje

de los principales antígenos o genes en donante y receptor permite buscar en cada caso el mayor grado posible de compatibilidad, y reducir así potencialmente el riesgo de rechazo. Los loci HLA analizados en el transplante renal son de clase I (A y B) y II (DR o DRB1). El número de alelos identificados en cada locus es muy grande, lo que se traduce en un elevado número de fenotipos HLA posibles. Esto hace que, salvo en el caso de listas de espera de gran tamaño, sea difícil encontrar altos grados de compatibilidad HLA entre donante y receptor, siendo lo habitual que el transplante se produzca en presencia de un número variable de incompatibilidades, entre 0 (identidad perfecta) y 6. Aunque existe cierta controversia sobre la conveniencia de seleccionar el receptor en base al número de compatibilidades versus el de incompatibilidades HLA, la lógica favorece la segunda opción, ya que problemas técnicos, o la condición de homocigoto, dificultan a menudo la detección de antígenos en donante y/o receptor [9].

La importancia del grado de similitud en el complejo mayor de histocompatibilidad para el transplante renal queda bien reflejada por el hecho de que ha sido, y sigue siendo, un elemento esencial a la hora de seleccionar a los potenciales receptores de un injerto renal [181]. Sin embargo, al igual que en el caso de las transfusiones, la importancia de la compatibilidad HLA, sobre todo en cuanto a los antígenos de clase II, fue puesta en entredicho tras la introducción de la CsA [213]. Es posible que las mejoras en la inmunosupresión hayan reducido su importancia, pero en la última década se ha mantenido una evidencia clara indicando que una buena compatibilidad HLA sigue siendo un determinante pronóstico a corto y largo plazo primordial en el transplante renal [214], asociándose a mejor función inicial del injerto [114,186], menos RA [20,135,148,215] y mejor supervivencia de injertos [12,15,18,20,22,29,50,55,116,131,148,156,159,216] y pacientes [12,55]. Hay que destacar que el máximo efecto se observa en riñones transplantados con 0 incompatibilidades [217],

pero existe un aparente escalonamiento de supervivencia según el grado de compatibilidad [214]. Por otra parte, el efecto negativo de una mala compatibilidad HLA podría ser potenciado por la ausencia de función inicial del injerto [218], el grado de hiperinmunización [217,219], retransplante [217] e inmunosupresión no basada en anticuerpos antilinfocitarios [220].

Los estudios que restan importancia al sistema HLA en la era de la CsA son escasos y, generalmente, unicéntricos [58,187]. La razón de la discordancia con los estudios más grandes no está clara, pero se han sugerido como causas la dificultad de obtener compatibilidades excelentes en ámbitos unicéntricos y, sobre todo, el efecto centro [217]. En efecto, serían los centros con resultados generales pobres los que más notarían el impacto de la compatibilidad HLA mientras que, en los centros con buenos resultados, el efecto de una buena compatibilidad podría ser inferior al 5%, muy difícil de apreciar estadísticamente.

Por otra parte, se ha intentado repetidamente profundizar en la importancia relativa de los diferentes loci HLA como determinantes pronósticos en el transplante renal. Así, una mala compatibilidad en los antígenos de clase II se ha relacionado con mayor incidencia de RA, con la consiguiente pérdida inmunológica precoz [20,65,141,187,215,221] y con más frecuente ausencia de función inicial del injerto [70,72]. Por contra, una mala compatibilidad en los antígenos de clase I (y especialmente en el locus B) se ha asociado más con peor supervivencia a largo plazo [18,20,55,93,135,156]. Sin embargo, no es difícil encontrar en la literatura evidencias de un efecto de los antígenos de clase II sobre la supervivencia a largo plazo [50,156,214,220], o de los antígenos de clase I sobre la evolución precoz o la incidencia de RA [135,215]. La importancia de incompatibilidades en antígenos

específicos en los diferentes loci también ha sido objeto de atención en la literatura [222].

1.5.3 TRANSFUSIONES

El grado de sensibilización depende, básicamente, de los contactos previos del receptor con antígenos extraños de histocompatibilidad, que suelen depender, habitualmente, de transfusiones, trasplantes y embarazos previos, así como de infecciones virales y enfermedades autoinmunes [181]. Por otra parte, la inducción de tolerancia específica del receptor al injerto es un objetivo altamente deseable en el trasplante renal, y ha sido objeto de considerable atención en los últimos años [193]. La tolerancia específica se puede inducir a posteriori del trasplante, pero los mayores esfuerzos se han venido concentrando en que aquélla exista desde el mismo inicio del proceso. La exposición del receptor a los antígenos mayores del donante es uno de los medios más eficaces de inducir tolerancia [193]. En esta línea, las transfusiones de diferentes productos sanguíneos forman parte, desde hace años, de los protocolos de preparación para el trasplante renal. Las transfusiones donante específicas en el trasplante de vivo constituyen la forma más contrastada de inducción de tolerancia específica del receptor al injerto [194]. Más recientemente, se han intentado mejorar sus resultados mediante la infusión de médula ósea del donante [195], aunque la enfermedad injerto-contra-huésped constituye una barrera al desarrollo de este procedimiento. La inducción de anergia, anticuerpos anti-anti-HLA y quimerismo, modificaciones en subpoblaciones linfocitarias y células veto del donante, y delección clonal han sido implicadas en el efecto tolerogénico específico de ambos procedimientos [196].

La historia de la relación entre las transfusiones sanguíneas de tercera parte y el trasplante renal de cadáver ha sufrido diversas vicisitudes. En los años 60, y principios de los 70, predominó el temor a su efecto sensibilizador, por lo que las transfusiones sanguíneas se restringían al máximo en los pacientes candidatos a un trasplante renal. Posteriormente, los hallazgos de Opelz [197] pusieron de manifiesto un impacto pronóstico positivo de la politransfusión pretrasplante, indicando que el efecto tolerogénico predominaba sobre el sensibilizador en la mayoría de los casos. Estos hallazgos condujeron a una larga era de transfusión deliberada, con el fin de mejorar la supervivencia del injerto. Las circunstancias volvieron a cambiar en los años 80, como consecuencia de dos hechos. Por una parte, la introducción del tratamiento de la anemia con eritropoyetina humana recombinante minimizó la necesidad de transfusión sanguínea por anemia. Los nefrólogos se enfrentaron al dilema de transfundir al paciente en diálisis un producto con riesgos manifiestos, para obtener un efecto beneficioso incierto sobre la supervivencia de un eventual trasplante renal [198]. Además, el efecto beneficioso de las transfusiones ha sido puesto en entredicho tras la introducción de la inmunosupresión basada en CsA [12,187,199]. Algunos estudios menores detectan incluso un discutible efecto negativo de las transfusiones sobre la supervivencia del injerto [119,189].

A pesar lo expresado, la impresión mayoritaria todavía todavía favorece un efecto beneficioso de las transfusiones sobre la incidencia y severidad del RA y la supervivencia del injerto [22,135,158,200-202], aunque el efecto es mucho menos aparente que con inmunosupresión convencional, y no parece incrementarse indefinidamente, siendo máximo a partir de 1 a 3 transfusiones [202].

1.5.4 RETRANSPLANTE

Como ya se ha mencionado, un transplante previo fallido es una de las fuentes principales de sensibilización del potencial receptor de un transplante renal, especialmente si el primer injerto se perdió por causas inmunológicas y en un plazo corto tras el transplante [181]. Independientemente de que se pueda objetivar o no hipersensibilización, la condición de retransplante ha sido tradicionalmente considerada un factor de riesgo para el nuevo injerto, entre otras razones porque hay causas de pérdida no inmunológica de un primer injerto que implican un riesgo incrementado en el retransplante, como el abandono de la inmunosupresión o la recidiva de la enfermedad de base [203,204]. Esta cuestión va adquiriendo importancia progresiva, porque el número de pacientes que reingresan en listas de espera después del fracaso de un primer injerto va en rápido aumento [205]. La introducción de nuevas modalidades de inmunosupresión, especialmente la CsA, suscitó en su momento expectativas de superación de esta barrera para el transplante. Efectivamente, estudios recientes han indicado que inmunosupresión basada en CsA, bajo grado de sensibilización frente al panel, buena compatibilidad HLA, supervivencia del injerto previo superior a tres meses y no nefrectomía del injerto previo son factores de buen pronóstico en el retransplante [206-209]. A pesar de ello, la mayoría de los estudios siguen objetivando que el retransplante un factor de riesgo independiente para la ausencia transitoria [72,92,106,108,117,184,210] o irreversible [68,76,77] de función inicial del injerto, RA precoz [135,211], y también para supervivencia del injerto a corto [148] y largo plazo [12,22,29,50,124,135,159,189,206,211]. Por otra parte, la asociación con RA, y la propia ausencia de función inicial del injerto tiene, igual que en los primeros transplantes, un probable efecto sinérgico negativo [207].

1.5.5 PRUEBA CRUZADA

Tras la barrera del grupo sanguíneo AB0, la llamada prueba cruzada es la prueba inmunológica más importante que precede al trasplante renal [7]. En esencia, la prueba permite detectar en el receptor anticuerpos preformados contra los antígenos mayores del donante. La presencia de estos anticuerpos sienta, en general, algún grado de contraindicación para el trasplante. Sin embargo, el tipo y los antígenos diana de los anticuerpos determinan el significado pronóstico de una prueba cruzada positiva. Así, mientras la detección de anticuerpos contra antígenos de clase I (técnica standard de células T) constituye una contraindicación absoluta para el trasplante, una prueba positiva para anticuerpos contra antígenos de clase II solo contraindica el trasplante si el título es alto [7]. Métodos como la citometría de flujo [223] permiten detectar anticuerpos no fijadores de complemento o a título bajo, que no contraindican el trasplante pero se asocian a riesgo aumentado de RA [148]. Por último, la presencia de autoanticuerpos (normalmente tipo IgM) [224] o la presencia de aloanticuerpos de tipo IgM contra el donante no parecen representar un riesgo incrementado para el injerto [7].

1.6 INMUNOSUPRESION

La inducción, farmacológica o por otros medios, de inmunosupresión en el receptor es, junto con la búsqueda de compatibilidad inmunológica, la única forma disponible en la práctica de prevenir el rechazo del injerto renal. Tras abandonarse progresivamente una serie de métodos históricos de inducción de inmunosupresión (irradiación corporal total, drenaje linfático...) [1], durante muchos años la asociación esteroides-inmunosupresores (sobre todo azatioprina) constituyó la base de la profilaxis del rechazo en el trasplante renal, con ayuda de preparados, más o menos purificados, de gammaglobulinas antilinfocitarias [225,226]. Los resultados de la

llamada inmunosupresión convencional eran aceptables, pero lejos de lo deseable, con supervivencias del injerto a menudo por debajo del 70% al año, y del 50% a los 5 años [179]. La introducción de la CsA a finales de los años 70 supuso un cambio histórico en el trasplante de órganos en general, y renal en particular [2]. La CsA ha marcado los resultados del trasplante renal desde los primeros 80 hasta la actualidad. Constituyen hechos establecidos su eficacia en la prevención del rechazo y en la prolongación de la supervivencia del injerto [199,214,227,228]. No es difícil encontrar centros con supervivencias del injerto superiores al 90% al año, y al 70% a los 5 años, en los trasplantes con inmunosupresión basada en CsA [179]. La aparición de otras alternativas no ha podido desbancar a la CsA como eje de la profilaxis del rechazo en el trasplante renal.

Estos excelentes resultados han compensado eficazmente los puntos oscuros de este excelente inmunosupresor, como su toxicidad, especialmente nefrotoxicidad aguda y crónica [13,229], o su impacto negativo sobre la prevalencia de HTA [152,230-233] o el perfil lipídico [234,235]. Particular énfasis ha recibido el potencial efecto negativo del uso precoz, sobre todo a dosis altas, de la CsA en injertos inicialmente no funcionantes, prolongando la duración de la necrosis tubular [65,96,100,108,119,120,236,237]. Sin embargo, este efecto negativo ha sido negado por un número significativo de estudios [106,111,121,238-241]. El uso de nuevas formulaciones ha mejorado su biodisponibilidad, con efectos positivos sobre su eficacia como inmunosupresor y su toxicidad [242].

La pauta óptima de inmunosupresión basada en CsA no ha sido bien establecida. Más habitualmente, ha sido administrada en monoterapia, en forma de terapia doble (asociada a esteroides), o en forma de triple terapia, asociada a

esteroides y azatioprina [151], estando actualmente en rápida expansión una variante de triple terapia, con micofenolato mofetil en lugar de azatioprina [243-245]. La información sobre los resultados de las diferentes pautas es contradictoria [12,106,124,136,227,246-249], siendo raros los estudios que detectan grandes diferencias, lo que sugiere que un buen manejo de cada pauta es, probablemente, al menos tan importante como la pauta en sí.

Los esteroides han sido un elemento tradicional en los regímenes inmunosupresores del trasplante renal [225]. Su manifiesta toxicidad a medio y largo plazo, y la evidencia indicando que dosis relativamente bajas son tan eficaces como las altas para prevenir el rechazo, han llevado a una reducción progresiva en las dosis utilizadas. La introducción de la CsA ha intensificado los intentos para la reducción o supresión (inicial o tras el trasplante) de su uso en el trasplante renal [250].

Los preparados de gammaglobulina antilinfocitaria han venido siendo utilizados para la profilaxis o el tratamiento del rechazo desde hace años [251,252]. Los preparados policlonales han venido siendo progresiva, aunque no totalmente [253-255], sustituidos por diferentes preparados monoclonales [252], de los que el OKT3 ha alcanzado la mayor expansión [256]. La inducción de inmunosupresión con OKT3 antes de, o simultáneamente con, CsA cumpliría la doble finalidad de garantizar una buena inmunosupresión inicial, que evite el RA precoz, y de retrasar la introducción de la CsA, con un efecto beneficioso potencial sobre la función inicial del injerto. En la práctica, el uso profiláctico de OKT3 ha conducido a un retraso, más que a una menor incidencia, en la aparición de RA [148,257-261], mientras que su potencial nefrotoxicidad ha conducido a resultados discordantes sobre si se asocia a más [260], menos [76,77,184,257] o igual [259,262,263] incidencia de necrosis tubular aguda tras el

transplante. A largo plazo, la inducción con OKT3 parece mejorar la supervivencia del injerto [12,148,220,257,260], pero el efecto dista de ser dramático [214], y se produce a costa de una incidencia alta de infecciones, con potencial efecto negativo sobre la supervivencia de los pacientes [135,260]. La incidencia de trombosis no inmunológica por OKT3 [264] parece haber disminuído notablemente tras la progresiva disminución en las dosis utilizadas [265].

El FK-506 (Tacrolimus) despertó en su momento grandes expectativas como sustituto de la CsA pero, en sintonía con unos mecanismos de acción muy similares, la práctica ha mostrado un perfil de eficacia y toxicidad muy similar al de la CsA [9], a la que no ha conseguido desplazar como opción primaria en el transplante renal.

El micofenolato mofetil es un inmunosupresor de reciente introducción en la práctica clínica, con un interesante mecanismo de acción, basado en la inhibición de la proliferación linfocitaria a través de la inhibición de la síntesis de purinas [266]. Sus efectos a largo plazo todavía están por establecerse, aunque podría sustituir con éxito a la azatioprina y permitir reducciones sustanciales en las dosis de esteroides [244,245], existiendo incluso evidencia preliminar de su utilidad en el tratamiento del RA corticorresistente [243].

El tratamiento de primera línea de las crisis de RA ha sufrido menos variaciones que la inmunosupresión profiláctica, estando desde hace muchos años basado en la administración de pulsos de esteroides, si bien a dosis progresivamente menores [267,268]. Con este tratamiento se revierten entre un 60 y un 80% de las crisis de rechazo. Cuando la respuesta es insuficiente, se hace necesaria la utilización de anticuerpos antilinfocitarios, policlonales [269] o monoclonales, sobre todo OKT3

[97,270,271], que también constituyen la primera línea de tratamiento del rechazo en algunos centros, sobre todo para las formas más severas de RA [272,273]. El tratamiento con OKT3 es probablemente más eficaz, con efectos más predecibles y más facilidad de administración; por contra, las globulinas policlonales no suelen elicitar respuesta inmunitaria en el paciente y, generalmente, pueden ser readministradas con ciertas garantías de seguridad y eficacia [251,268].

1.7 CIRUGIA DEL TRANSPLANTE RENAL

El procedimiento quirúrgico del trasplante renal está actualmente muy estandarizado [274]. La implantación heterotópica en fosa ilíaca, con anastomosis vasculares a vasos ilíacos, y creación de neocistostomía por diferentes técnicas, constituyen una forma general de aproximación técnica al procedimiento. Merecen comentario específico aquellas cuestiones relacionadas con la cirugía que pueden tener efecto, a corto o largo plazo, sobre los resultados del trasplante y, específicamente, las medidas necesarias para minimizar la agresión isquémica al injerto.

El acortamiento al máximo de la duración del procedimiento, siempre supeditado a una técnica meticulosa, es un objetivo general de la cirugía. En el caso del trasplante renal, esta cuestión adquiere gran importancia, por la importante agresión isquémica que sufre el órgano transplantado, que a menudo se ha iniciado muchas horas antes, durante la extracción del órgano (isquemia fría). Reviste particular importancia el acortamiento de los llamados tiempos vasculares, que cubren el período de realización de las anastomosis arterial y venosa, hasta el desclampaje vascular. Durante esta fase, el injerto está sufriendo un rápido calentamiento en isquemia, lo que multiplica los efectos de esta última. No es, pues, sorprendente que la duración prolongada de los tiempos vasculares se haya asociado frecuentemente con mayor incidencia de necrosis

tubular aguda precoz [55,72,76,77,100,114], nunca función del injerto [68,76,77] y mala supervivencia a largo plazo [12,55,93]. Estos datos enfatizan la importancia de un abordaje quirúrgico serio y experimentado.

1.8 MANEJO PERIOPERATORIO

El manejo del receptor en el período perioperatorio es también fundamental para un buen resultado del trasplante renal. Desde hace mucho tiempo se sabe que la estabilidad hemodinámica y una buena hidratación, e incluso expansión de volumen, en esta fase pueden reducir considerablemente la incidencia de fracaso renal agudo postrasplante [119,275-279]. Otras medidas auxiliares han incluido manitol [92,112,184,276-278,280], otros diuréticos [184,281], dopamina a dosis bajas [102], bloqueantes del calcio [282-284] y albúmina [285], entre otros [279].

La realización de una sesión de hemodiálisis inmediatamente antes de remitir al paciente a quirófano es una práctica habitual en las unidades de trasplante. Este procedimiento se realiza con dos fines: situar al paciente en la mejor situación metabólica posible para afrontar la agresión quirúrgica, y retrasar al máximo la realización de diálisis postrasplante en caso de no función inicial del injerto. Sin embargo, esta práctica tiene también potenciales desventajas: prolonga el tiempo de isquemia fría, puede empeorar el estado de hidratación del paciente si la ultrafiltración no se programa correctamente, y puede tener efectos intrínsecamente negativos sobre el injerto. Estos últimos pueden ser especialmente patentes cuando se utilizan membranas de baja biocompatibilidad, que activan el complemento, poniendo en marcha fenómenos inflamatorios, y tienen un demostrado efecto negativo sobre la duración y morbimortalidad del fracaso renal agudo en pacientes no transplantados [286,287]. La trascendencia real de estos riesgos no ha sido analizada hasta el

momento, aunque las mejores tasas de función inicial del injerto observadas en pacientes en DP podrían deberse, al menos parcialmente, a que estos pacientes no se suelen hemodializar antes del trasplante [174].

1.9 EL CURSO PRECOZ POSTRANSPLANTE RENAL

Las semanas que siguen al trasplante renal son críticas para el futuro del injerto. En este período se pierde entre un 5 y un 20% de los injertos, y la morbimortalidad es significativa [14], por lo que un perfecto conocimiento de los riesgos potenciales y un adecuado manejo resultan esenciales en esta fase. La ausencia de función inicial del injerto, la nefrotoxicidad aguda por CsA, el RA precoz, y las complicaciones técnicas e infecciosas marcan este período del tratamiento [8].

1.9.1 FRACASO RENAL AGUDO POSTRANSPLANTE RENAL

La obtención de función del injerto inmediatamente después del trasplante renal es un objetivo muy deseable, puesto que facilita el manejo del paciente, reduce la morbimortalidad precoz, acorta el ingreso inicial, reduce los costes del tratamiento [288,289] y, probablemente, tiene un efecto pronóstico positivo a medio y largo plazo. El porcentaje de injertos con función inmediata tras el trasplante varía mucho entre distintos centros, oscilando en general entre un 40 y un 80% en el trasplante de cadáver [290], y siendo mucho mayor (a menudo por encima del 90%) en el trasplante de donante vivo. Las causas de disfunción inicial del injerto se enmarcan, en gran parte, en el mismo diagnóstico diferencial que el fracaso renal agudo de otras etiologías [290,291]. Sin embargo, existen particularidades sustanciales en el fracaso renal agudo postrasplante renal.

La disfunción de causas técnicas/mecánicas es muy frecuente, a menudo asociada a complicaciones como uropatía obstructiva secundaria a coágulos, linfocele o estenosis ureteral isquémica, fístula urinaria o trombosis vascular [7]. La importancia de un adecuado manejo del injerto y de la destreza quirúrgica para prevenir estas complicaciones es incuestionable. Particular atención merece el problema de la trombosis vascular primaria, arterial y/o venosa, un evento particularmente frecuente en el trasplante de donante pediátrico [33,37-40], y que se ha puesto en relación con el efecto procoagulante de CsA [292,293] y OKT3 [264,265]. Tres estudios recientes [294-296] identificaban como factores adicionales de riesgo para trombosis vascular: extremos de edad del donante, donante mujer, gran discrepancia de tamaño donante-receptor, isquemia fría prolongada, trasplante de riñón derecho, estructura vascular complicada del injerto, diabetes del receptor, cirugía vascular laboriosa, inestabilidad del donante y necrosis tubular aguda postrasplante. En el caso específico de trasplantes pediátricos, peso o edad bajos del donante, poliuria postrasplante y displasia renal del receptor se han asociado también a trombosis vascular primaria [140]. También existe debate sobre si el tratamiento pretrasplante con DP genera un riesgo específico de esta complicación [171-173]. La magnitud del papel jugado por estados de hipercoagulabilidad (déficit de proteínas C y S, síndrome antifosfolípido...) en el receptor no ha sido aún bien establecida [297,298]. Por último, no se puede olvidar el papel que puedan jugar fenómenos inmunológicos en muchos casos de supuesta trombosis vascular primaria.

La insuficiencia renal aguda prerrenal, asociada habitualmente a hipovolemia en el trasplante renal, debe ser eficazmente prevenida y tratada, para evitar su progresión a necrosis tubular establecida. Ésta es la causa más frecuente de disfunción inicial del injerto, pudiéndose aceptar que todos los trasplantes renales de cadáver sufren algún

grado de necrosis tubular aguda postransplante, aunque sólo en parte de ellos se traduce en marcada disfunción del injerto [16]. La necrosis tubular aguda postransplante renal es, básicamente, consecuencia de una agresión isquémica, pero diversos autores han llamado la atención sobre el importante papel aditivo que fenómenos inmunológicos precoces podrían jugar en la patogenia del fracaso renal agudo postransplante renal [184,299,300].

Existen numerosos estudios que analizan el perfil de factores de riesgo para desarrollo de fracaso renal agudo postransplante renal. Entre los factores de riesgo no inmunológicos, han sido especialmente citados: función renal [92], asistolia o inestabilidad [78,80-82,88,301], edad [61,63,69,70,72,302] o ACV como causa de muerte del donante [70]; extracción multiorgánica [89], método y tipo de solución de preservación [71,100,105,106], tiempo de isquemia fría [70,72,76-78,92,94,100,106,107,111,113,115,117,120,303,304], tiempos de anastomosis vascular [72,76,100,119]; edad [117], sexo [76,77,117], tiempo en diálisis [76,77,115,117], diuresis residual [92], grado de hiperparatiroidismo secundario [117], hematocrito al transplante [305,306] y modalidad de diálisis pretransplante del receptor [174]. No menos numerosas son las relaciones establecidas con factores de tipo inmunológico: retransplante [72,92,106,108,117,184, 210,211,307], número de transfusiones en diálisis [70,115], reactividad frente al panel linfocitario [69,70,72,94,115,184-186], mala compatibilidad HLA [70,72,186], o pauta de inmunosupresión [76,77,96,106,136,184,238,246,257,260,263,308].

A pesar de su gran amplitud, o tal vez a causa de ella, la información disponible sobre factores de riesgo para fracaso renal agudo postransplante es difícil de interpretar. Aunque es obvio que la isquemia y el rechazo precoz constituyen el sustrato

de esta complicación en la gran mayoría de los casos, no hay datos fiables sobre la importancia relativa de factores inmunológicos y no inmunológicos. Muchos de ellos son identificados como factores de riesgo en algunos estudios, sin que se demuestre ningún efecto en otros, aparentemente no menos fiables. Incluso algunos factores, como el tipo de inmunosupresión, el sexo y la edad del donante o el método de preservación en frío, tienen valor predictivo positivo o negativo, según diferentes estudios. Algunos grupos no encuentran factores de riesgo consistentes para necrosis tubular [118,121]. La explicación para tantas diferencias no está clara, pero podría deberse a múltiples factores: ámbito (uni o multicéntrico), objetivo genérico o dirigido al análisis de factores concretos, metodología de recogida y análisis de información, tipo de pacientes analizados (uso de donantes subóptimos, frecuencia de isquemias frías prolongadas), efecto centro, etc... Por otra parte, algunas evidencias indican que el fracaso renal agudo postranplante no tiene un significado pronóstico homogéneo. Así, podrían ser las formas más severas de necrosis tubular, definidas por biopsia del injerto [16] o por duración del fracaso renal [240,309], las que podrían conllevar un peor pronóstico, aunque este tipo de relación no es universalmente aceptada [108,236]. El perfil específico de factores de riesgo y las consecuencias de la necrosis tubular severa postranplante no han sido adecuadamente definidos.

Existe información limitada sobre los factores que determinan la ausencia irreversible de función del injerto tras el trasplante renal. Algunos estudios asocian más esta complicación a factores inmunológicos (rechazo precoz irreversible) que isquémicos, destacándose su asociación con retransplante y pauta de inmunosupresión (convencional peor que CsA, peor que secuencial con anticuerpos antilinfocitarios). Así, Halloran et al [77] detectan causa inmunológica para pérdida del injerto en el 88% de sus trasplantes nunca funcionantes. A pesar de ello, eventos isquémicos como la

isquemia fría y los tiempos vasculares prolongados también pueden ser predictores de nunca función [68,76,107].

También existe polémica respecto al efecto pronóstico tardío de la necrosis tubular postransplante [14]. La inclusión de los injertos nunca funcionantes en el grupo de injertos inicialmente no funcionantes conduce, claramente, a un peor pronóstico en este último grupo, pero está mucho menos claro que la no función inicial seguida de recuperación se asocie a secuelas tardías. En general hay más, y más fiables, estudios que muestran una supervivencia inferior [12,20,22,29,55,58,67,69,71,76,92,95,107,108,111,114,116,119,121,122,135,137,159,250,307,310-312] que similar [46,100,101,115,156,307,313-315] en los injertos inicialmente no funcionantes que en los funcionantes. Además, se ha indicado que los injertos inicialmente no funcionantes presentan tasas superiores de RA [68,120,121,135,218,250,300], con un probable efecto pronóstico negativo aditivo [134]. La ausencia de función inicial también se podría asociar a peor función renal a corto [101,236,313] o largo plazo [29,307,308,312], y a HTA tardía del receptor [118]. En general, los estudios sobre secuelas de la no función inicial del injerto se han centrado en análisis de supervivencia e incidencia de RA, mientras que la información sobre otros marcadores de disfunción tardía del injerto (HTA, proteinuria, función del injerto) es mucho más escasa.

1.9.2 TOXICIDAD POR CICLOSPORINA

El balance global del uso de la CsA como inmunosupresor en el transplante renal es manifiestamente positivo. Sin embargo, se trata de una droga con efectos secundarios significativos, siendo especialmente preocupante su toxicidad neurológica, vascular (inducción de microangiopatía trombótica) y hepática [151]. Sin embargo, es su nefrotoxicidad la que más retos suele plantear en la práctica clínica [316], y esto es

especialmente importante en el trasplante renal. La diferenciación entre toxicidad por CsA y necrosis tubular [229] o RA [317] puede ser muy difícil en el postrasplante inmediato, máxime cuando las tres lesiones pueden coexistir.

La nefrotoxicidad de la CsA se puede manifestar de diferentes maneras. La primera es la toxicidad aguda asociada a ausencia de función inicial del injerto; se ha postulado que el uso de CsA en estos casos aumenta la duración y complica el curso de la necrosis tubular [96,100,108,236,237,239,304]. Una segunda forma de toxicidad aguda se manifiesta habitualmente, pero no siempre, en las primeras semanas del trasplante, siendo a menudo difícil el diagnóstico diferencial con el RA, incluso disponiendo de biopsia del injerto [317]. En tercer lugar está la, afortunadamente, menos frecuente toxicidad vascular, que puede asociarse a síndrome urémico-hemolítico [293]. Por último, la toxicidad crónica, marcada por cambios poco específicos de fibrosis y atrofia tubular, un cuadro que algunos autores atribuyen a rechazo crónico (RC) por baja inmunosupresión, más que a la propia CsA [318].

Las formas más severas de toxicidad por CsA se observan, en general, en presencia de niveles sanguíneos elevados de este fármaco [293]. Sin embargo, la correlación entre los niveles de CsA y su efecto inmunosupresor o su toxicidad es relativamente pobre [319]. Al tratarse de una droga lipofílica, los niveles en sangre reflejan de manera limitada el grado de impregnación real. A pesar de ello, la monitorización frecuente de niveles sanguíneos de CsA constituye un elemento de gran ayuda para optimizar el efecto inmunosupresor y reducir la toxicidad, especialmente en las primeras semanas [304]. Existen diversos métodos de determinación de niveles de CsA, algunos de los cuales detectan exclusivamente la droga completa, mientras que otros detectan también sus metabolitos. A pesar de la

probable actividad de algunos de los citados metabolitos, el criterio mayoritario apoya la conveniencia de utilizar métodos que detecten la droga completa [13].

El efecto pronóstico de la nefrotoxicidad por CsA depende de la forma de presentación. La toxicidad vascular severa y la toxicidad crónica conllevan un evidente efecto pronóstico negativo [10,13], mientras que la toxicidad aguda se considera, en general, reversible. Se ha sugerido un potencial efecto negativo tardío de la toxicidad precoz [227], que podría producirse por lesión directa del injerto o actuando como marcadora de mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos crónicos de la droga.

1.9.3 RECHAZO AGUDO PRECOZ

Una correcta selección del receptor de un trasplante renal y una adecuada inducción de inmunosupresión reducen, pero no impiden, la aparición de crisis de rechazo al riñón transplantado. Estas crisis son especialmente frecuentes en las primeras semanas postransplante, afectando a un porcentaje variable de injertos, según las circunstancias (retrasplante, tipo de donante, inmunosupresión...), que se cifra globalmente en torno a un 30% [7]. El RA precoz se presenta en tres variantes fundamentales [9,14]: rechazo hiperagudo (ligado a respuesta humoral por anticuerpos preformados), de aparición casi inmediata, rechazo acelerado (ligado a respuesta humoral y celular por células inmunocompetentes primadas contra antígenos del donante), que se manifiesta en los primeros días postransplante, y RA demorado (ligado también a respuesta celular y/o humoral, aparentemente generada a posteriori de la presentación de los antígenos del donante al receptor), que se manifiesta preferentemente entre la segunda semana y el tercer mes, pero que puede producirse en cualquier momento de la evolución. En las dos primeras formas predomina, desde el punto de vista histológico, la lesión vascular necrotizante, especialmente dramática

en el rechazo hiperagudo, que manifiesta el predominio de la inmunidad humoral en la génesis de la respuesta [16]. En el RA demorado, la lesión vascular puede ser también prominente, pero es más frecuente la afectación túbulointersticial [16], que manifiesta un predominio de la inmunidad celular en la patogenia del cuadro. La histología del RA ha sido recientemente estandarizada por la conferencia de Banff [320] lo que, probablemente, facilitará notablemente una aproximación homogénea al análisis diagnóstico y pronóstico de esta complicación del trasplante renal.

Los avances en la valoración inmunológica de donante y receptor han hecho del rechazo hiperagudo un evento muy infrecuente. Por contra, el rechazo acelerado y el RA demorado constituyen importantes causas de no función primaria y de cese funcional precoz del injerto [8,68,236]. Además, en los casos en los que el tratamiento antirrechazo consigue yugular la crisis, el mismo hecho de haberla padecido parece asociarse con un notable empobrecimiento en la supervivencia del injerto [12,20,58,131,141,160,161,189,261,267,311,321] y de los pacientes (secundario a la sobreinmunosupresión requerida) [97,141], aunque esta asociación no es universalmente aceptada [54,116,156,322]. El efecto pronóstico negativo del RA se basaría en factores inmunológicos (marcador de persistencia ulterior de rechazo de bajo grado) y no inmunológicos (secuelas tardías de destrucción de masa renal funcionante por la agresión inicial) [323]. En todo caso, el RA precoz se ha presentado como un potente predictor de RC/nefropatía crónica del injerto [10,11,34,324,325]. La precocidad en la aparición del rechazo sería un factor pronóstico determinante según algunos autores [324], mientras que otros enfatizan el valor pronóstico negativo de corticorresistencia, tipo histológico vascular o repetición de la crisis [54,273,324,325]. Los injertos que han padecido RA precoz presentan peor función tardía [141], y mayor prevalencia tardía de HTA [75].

El perfil de factores de riesgo para el desarrollo de RA precoz, así como para su eventual irreversibilidad, no ha sido bien establecido. Existe evidencia escasa o contradictoria sobre el papel predictivo del grado de sensibilización del receptor [65,141], dosis de esteroides [100], inmunosupresión doble o triple [247], o basada o no en anticuerpos antilinfocitarios [257-261], número de transfusiones al receptor [187,201,202], retransplante [211], edad del donante [61] o del receptor [39,65,126,129,141] o niveles de CsA precoces [141,304,319,326]. Una mala compatibilidad HLA parece predecir RA, pero no está clara la importancia relativa de los antígenos de clase I o II [65,141,187,215,216,221,259]. Retransplante, mala compatibilidad HLA, inmunosupresión no basada en CsA, grado de sensibilización frente al panel, efecto centro y superposición del rechazo a necrosis tubular aguda han sido propuestos como marcadores de irreversibilidad del RA [135, 327].

Mención aparte merece el impacto pronóstico del desarrollo de RA en un injerto en necrosis tubular aguda. Ya hemos comentado que existe evidencia indicativa de que los injertos en necrosis tubular aguda presentan un mayor riesgo de RA precoz, lo que justifica la práctica habitual de biopsiar iterativamente los injertos inicialmente no funcionantes. La causa de esta tendencia no está clara. La patogenia del fracaso renal agudo postransplante podría ser mixta, con un componente inmunológico [184]. La necrosis tubular isquémica parece conllevar una regulación al alza en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad, que facilitaría una respuesta inmunológica al injerto [218,300,328]. Además, la producción local de factor de necrosis tumoral y fragmentos de complemento induce expresión de selectinas e ICAM-1 en las células endoteliales [329]. Se ha sugerido que la activación plaquetaria y la interacción entre los leucocitos y las células endoteliales pueden jugar un papel importante en la patogenia de la necrosis tubular aguda y el RA precoces tras el transplante renal [330,331]. Por

otra parte, existe una tendencia natural a manejar a los pacientes con necrosis tubular en niveles más bajos de CsA, para prevenir la toxicidad interactiva, lo que facilitaría la aparición de crisis de rechazo. Para evitar esto, algunos grupos recomiendan sustituir total o parcialmente la CsA por anticuerpos antilinfocitarios, en tanto no se recupera la necrosis tubular [96,108,119,237,239]. El efecto pronóstico de la asociación de necrosis tubular aguda con RA podría ser muy negativo, por el efecto aditivo de ambas agresiones, y por las dificultades que plantea el diagnóstico precoz del RA en injertos no funcionantes. Sin embargo, el impacto real del problema no está claro. Algunos grupos [68,134] han detectado un efecto muy negativo de esta asociación, mientras que otros [137,299] no encuentran que se produzca un efecto aditivo de ambas complicaciones. La magnitud del efecto observado depende, al menos en parte, de si se incluyen o no en el análisis los injertos nunca funcionantes.

1.10 ¿ES POSIBLE PREDECIR PRECOZMENTE EL CURSO TARDIO DE UN TRANSPLANTE RENAL?

La predicción precoz del curso tardío de un transplante renal tiene una indudable importancia. Un conocimiento preciso de los factores de riesgo (mortalidad precoz y tardía, supervivencia del injerto, malfunción tardía, HTA y proteinuria) permite un manejo racional de recursos, evitando factores y asociaciones de especial riesgo, y tomando medidas específicas en situaciones que, por su perfil, lo requieran.

La supervivencia de pacientes e injerto es, quizá, el método más clásico de análisis de los resultados del transplante renal. El análisis de supervivencia permite establecer, de entre los potenciales factores de riesgo, aquéllos con un mayor peso específico. En general, hay dos tipos de estudios de supervivencia: los unicéntricos, con series habitualmente pequeñas, y muy dirigidos, generalmente, al análisis de factores

de riesgo concretos [54,57,58,65,100,114,116,122,124,137,142,155,156,160,189,302,332], y los multicéntricos, que incluyen grandes series de pacientes, y suelen analizar la cuestión desde una perspectiva más general [12,15,18,21,22,50,70,93,135,141,148,159,333]. Los primeros suelen ser meticulosos, pero presentan problemas de potencia estadística y, a menudo, el análisis está demasiado centrado en el factor a analizar. Los segundos proporcionan información muy fiable, pero resultan muy costosos y, por su misma naturaleza, a menudo analizan un número limitado de factores, sin profundizar en sus peculiaridades.

Si se lo quiere considerar completo, un análisis de factores predictivos en el trasplante renal debe tener en cuenta las variables intermedias. En efecto, los resultados a largo plazo del tratamiento pueden analizarse sólo a partir de factores primarios (edad del donante, isquemia fría...), pero la experiencia indica que algunos factores intermedios pueden asociarse, de manera más clarificadora, con los resultados tardíos. Así, la necrosis tubular o el RA precoces dependen de factores primarios, pero a su vez muestran asociación con los resultados a corto y largo plazo, de manera mucho más explícita a veces que los citados factores primarios. Otros parámetros de disfunción del injerto, como la propia función renal, la proteinuria o la HTA, pueden comportarse como determinantes pronósticos (si se analizan a corto plazo), o como variables dependientes a medio plazo, marcando un eventual mal pronóstico a más largo plazo.

Los resultados del trasplante renal vienen determinados por multitud de factores y circunstancias, algunos de los cuales (por ejemplo, los antígenos menores de histocompatibilidad) ni siquiera se controlan en la práctica clínica. Por ello, no es sorprendente que los factores que, en uno u otro momento, se han asociado con la

supervivencia del injerto incluyan prácticamente todas las variables analizables en las fases precoces del trasplante. Asumir los resultados de la literatura globalmente no aportaría información útil. Parece más lógico tener en cuenta las series más amplias y, de entre ellas, las mejor analizadas (adecuada recogida de datos, métodos estadísticos multivariantes) [12,18,21,22,50,70,93,135,141,148,159,214], e intentar jerarquizar la importancia de los factores pronósticos, para así obtener una información más concreta y fiable. Aún con estos criterios restrictivos, resulta difícil obtener conclusiones homogéneas. En los últimos años se ha abierto paso una concepción mixta de la patogenia del fracaso crónico del injerto, con una faceta inmunológica (el verdadero RC), cuyo marcador precoz más fiable sería el RA precoz, y otra no inmunológica, relacionada con los efectos de la destrucción pasada o persistente de masa renal funcionante (isquemia-reperfusión, desbalance de masa renal donante-receptor, hiperlipemia, régimen de inmunosupresión, infección por CMV...) [323]. Con esta perspectiva, no es extraño que la lista de determinantes pronósticos detectados en los estudios seleccionados incluya múltiples factores, inmunológicos y no inmunológicos. El amplio estudio de Gjertson et al [12] ejemplifica las dificultades de establecer una jerarquía de factores pronósticos para el injerto renal.

La edad y la comorbilidad del receptor son, probablemente, los principales determinantes de supervivencia de los pacientes transplantados [122,124-134,146-148]. Otros factores, como el tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios o el efecto centro, podrían jugar un papel relevante [135]. La malnutrición podría ser un factor común intermedio a algunos de los predictores precoces de mortalidad en el transplantado, como la edad, la comorbilidad, la diabetes o las infecciones precoces [334].

Como ya hemos dicho, la HTA puede ser considerada como un factor pronóstico o una variable dependiente. También se ha indicado ya que la presencia de HTA pretransplante o postransplante parece asociarse a baja supervivencia de pacientes [117,145] e injerto [100,153-157], sobre todo en presencia de mal control [335]. Los factores más importantes que contribuyen a la génesis de la HTA tardía postransplante son bien conocidos, e incluyen: HTA pretransplante del receptor, transmisión de HTA del donante a través del injerto, tratamiento inmunosupresor (esteroides y, sobre todo, CsA), RC, recidiva de enfermedad de base y estenosis de arteria renal [35,145,152,230,232,233]. Parece lógico suponer que estos factores, y sus agentes causales, serán predictores de HTA postransplante. Sin embargo, son escasos los estudios que analizan, de manera comparada, el perfil de factores de riesgo precoces para el desarrollo de HTA tardía en el transplantado renal. En pacientes bajo tratamiento con CsA, la causa de muerte del donante, la enfermedad de base del receptor (glomerular o vascular), la presencia de HTA pretransplante, haber padecido alguna crisis de RA, una mala función del injerto de cualquier causa, y el mantenimiento de esteroides en el tratamiento se han indicado como factores independientes de riesgo para padecer HTA tardía postransplante renal [75,283].

Todavía más escasa es la información de que disponemos sobre el perfil comparado de factores de riesgo para padecer proteinuria tras el transplante renal. Quizás el contexto en el que más atención se ha prestado a esta cuestión es en el de los trasplantes de donante pediátrico [39,41,42], en los que la monitorización de signos de hiperfiltración es obligada. El complejo RC-nefropatía crónica del transplante es la causa más importante de proteinuria en el postransplante tardío, y también de proteinuria en rango nefrótico [11]. Otras causas mucho menos frecuentes de proteinuria incluyen: recidiva de la enfermedad de base, enfermedad glomerular de

novo y estenosis de arteria renal. Dados los límites cada vez más difuminados del complejo RC-nefropatía crónica [10,11], podría resultar interesante conocer el peso relativo de los factores inmunológicos y no inmunológicos en la génesis de la proteinuria tardía. Esto adquiere mayor importancia si tenemos en cuenta que la proteinuria, además de ser un marcador de disfunción del injerto, podría ejercer un efecto negativo directo sobre la evolución de la función renal, mediado por la toxicidad glomerular y tubular de algunas proteínas. Este efecto ha sido estudiado en pacientes renales no transplantados [157,336], pero no ha sido adecuadamente caracterizado en transplantados renales.

Independientemente de su causa, una mala función sostenida del injerto renal indica habitualmente una insuficiencia de masa renal funcionante, bien primaria (disbalance donante-receptor), bien secundaria a agresiones al injerto, isquémicas, tóxicas y/o inmunológicas [34]. Sin embargo, el injerto sigue una fase adaptativa en los primeros meses postransplante, en los que la hipertrofia compensadora, o la simple recuperación de agresiones precoces (toxicidad por CsA, necrosis tubular...) puede conducir a una normalización ulterior [41,69,79,101,119,312]. Es por ello que una mala función precoz podría no tener necesariamente un efecto pronóstico negativo para el trasplante [58,82,88,101], aunque en algunos estudios la Crp al alta es predictora de supervivencia del injerto [70,100,189].

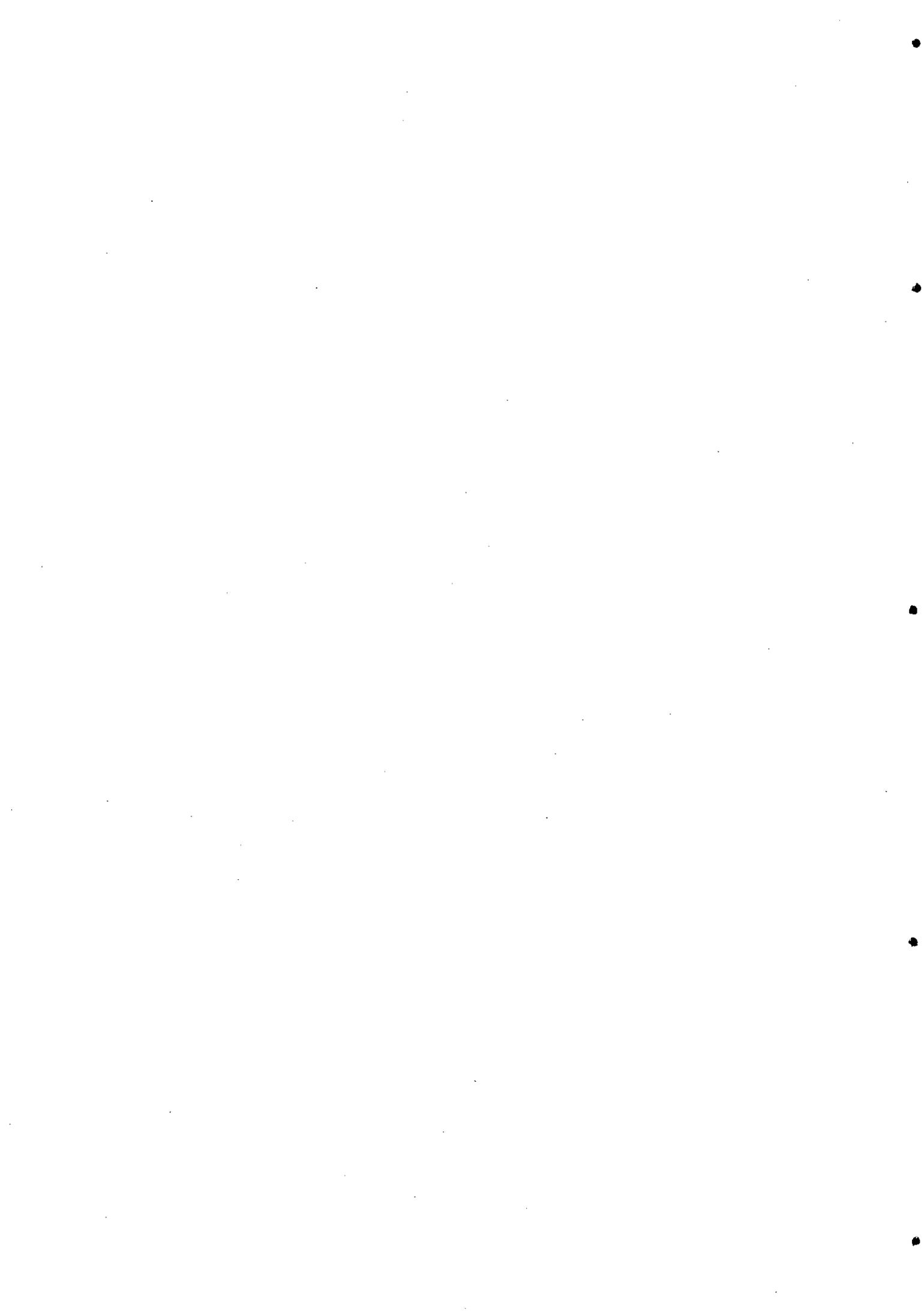
El efecto pronóstico tardío de una mala función del injerto que persiste más allá de los primeros meses parece menos dudoso. Sin embargo, una vez más, el efecto relativo de factores inmunológicos y no inmunológicos precoces sobre la función renal tardía no está bien establecido. Es un hecho aceptado que los trasplantes inmunosuprimidos con CsA presentan niveles más altos de Crp [55], sin que ello

parezca afectar negativamente a la supervivencia del injerto. Por otra parte, los injertos de donantes añosos [45,63], los que, en general, presentan grados significativos de esclerosis glomerular en el momento del trasplante [53], y los que han padecido RA precoz [141] o necrosis tubular aguda [307,308], podrían presentar peor función tardía pero, en general, la información disponible sobre factores de riesgo para mala función tardía del injerto es poco concluyente.

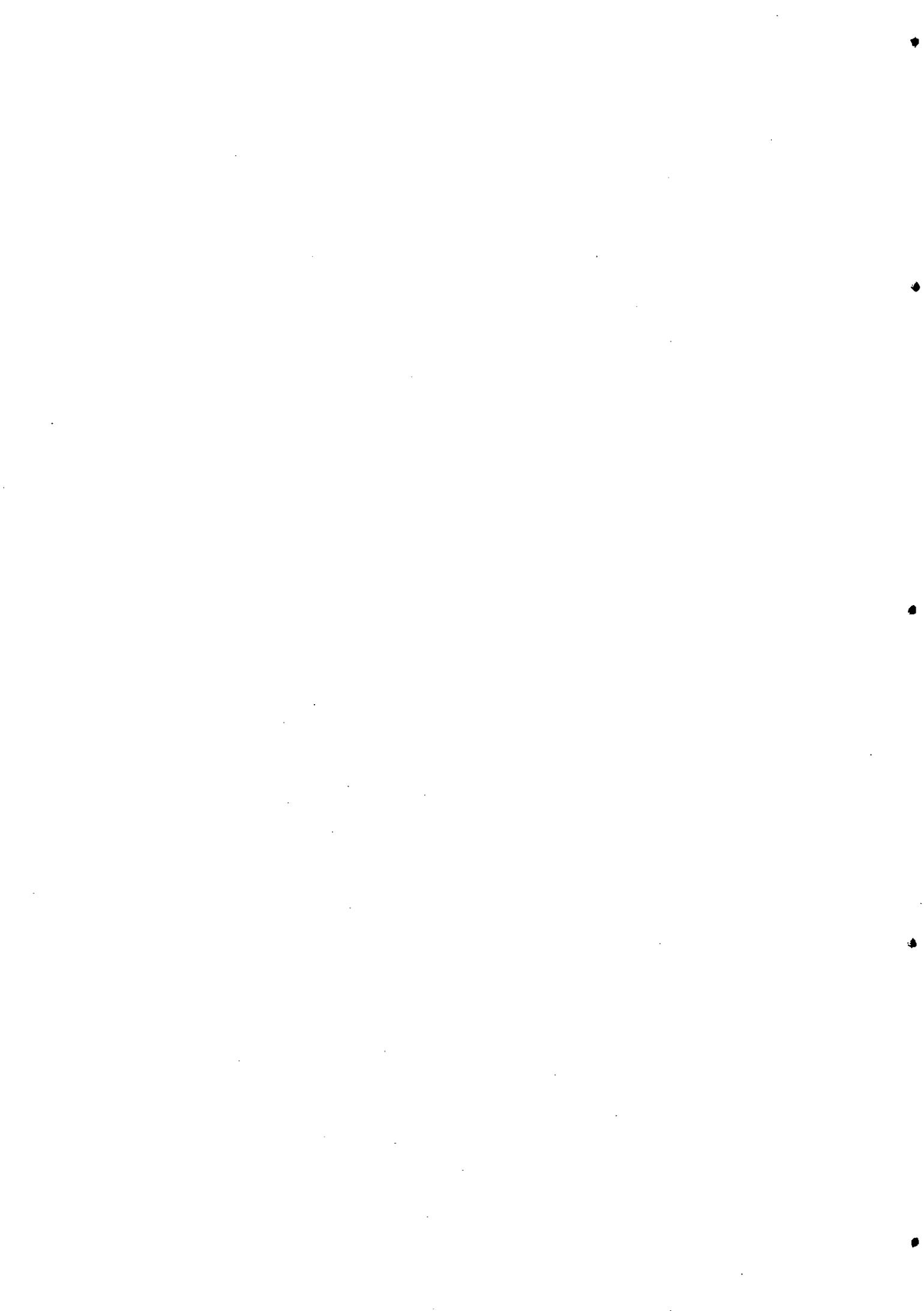
Una de las manifestaciones más importantes de enfermedad renal es la incapacidad para el mantenimiento de la homeostasis de volumen [337], de manera que es muy habitual que el paciente con insuficiencia renal severa precise de restricción salina en la dieta. Esta medida es a menudo insuficiente, lo que obliga al uso de diuréticos de asa, para prevenir la retención hidrosalina y la insuficiencia cardíaca. Tanto la tendencia a congestión de volumen como el propio uso de diuréticos se ha asociado a un empobrecimiento del pronóstico vital [338]. Los diuréticos son parte frecuente del tratamiento del paciente portador de un trasplante renal, incluso en presencia de injertos aparentemente bien funcionantes. Ello se debe a múltiples factores: tratamiento de HTA [145], presencia de comorbilidad cardiovascular, disfunción moderada del injerto, que la simple determinación de Crp detecta pobremente [339], y uso habitual de medicaciones que generan retención hidrosalina: esteroides, vasodilatadores y CsA [340]. La necesidad, precoz o tardía, de diuréticos de asa podría ser, pues, un marcador pronóstico, tanto vital como para el injerto, cuya importancia no ha sido analizada adecuadamente.

El programa de trasplante renal del Hospital Juan Canalejo de la Coruña es uno de los más activos de nuestro país. A lo largo de los últimos años se ha acumulado una gran experiencia en el manejo de trasplantes renales con inmunosupresión

basada en CsA. Entre 1988 y 1996, los criterios clínicos han variado relativamente poco, tanto en la selección y manejo de donantes como de receptores, y lo mismo ha ocurrido con el propio procedimiento del trasplante. Nuestro centro ha acumulado en este período una amplia experiencia en cuanto al manejo del trasplante renal en condiciones subóptimas (donantes pediátricos, añosos y en asistolia, receptores diabéticos y añosos...). Se ha constituido así una cohorte numerosa, homogénea y representativa de las tendencias actuales en el procedimiento del trasplante renal, que resulta ideal para analizar muchas de las cuestiones planteadas en esta Introducción y, específicamente, establecer el perfil de riesgo y la importancia pronóstica del fracaso renal agudo postrasplante en un programa de trasplante moderno. Contestar lo más claramente posible a los interrogantes planteados es la finalidad de la presente Tesis Doctoral.



2. OBJETIVOS



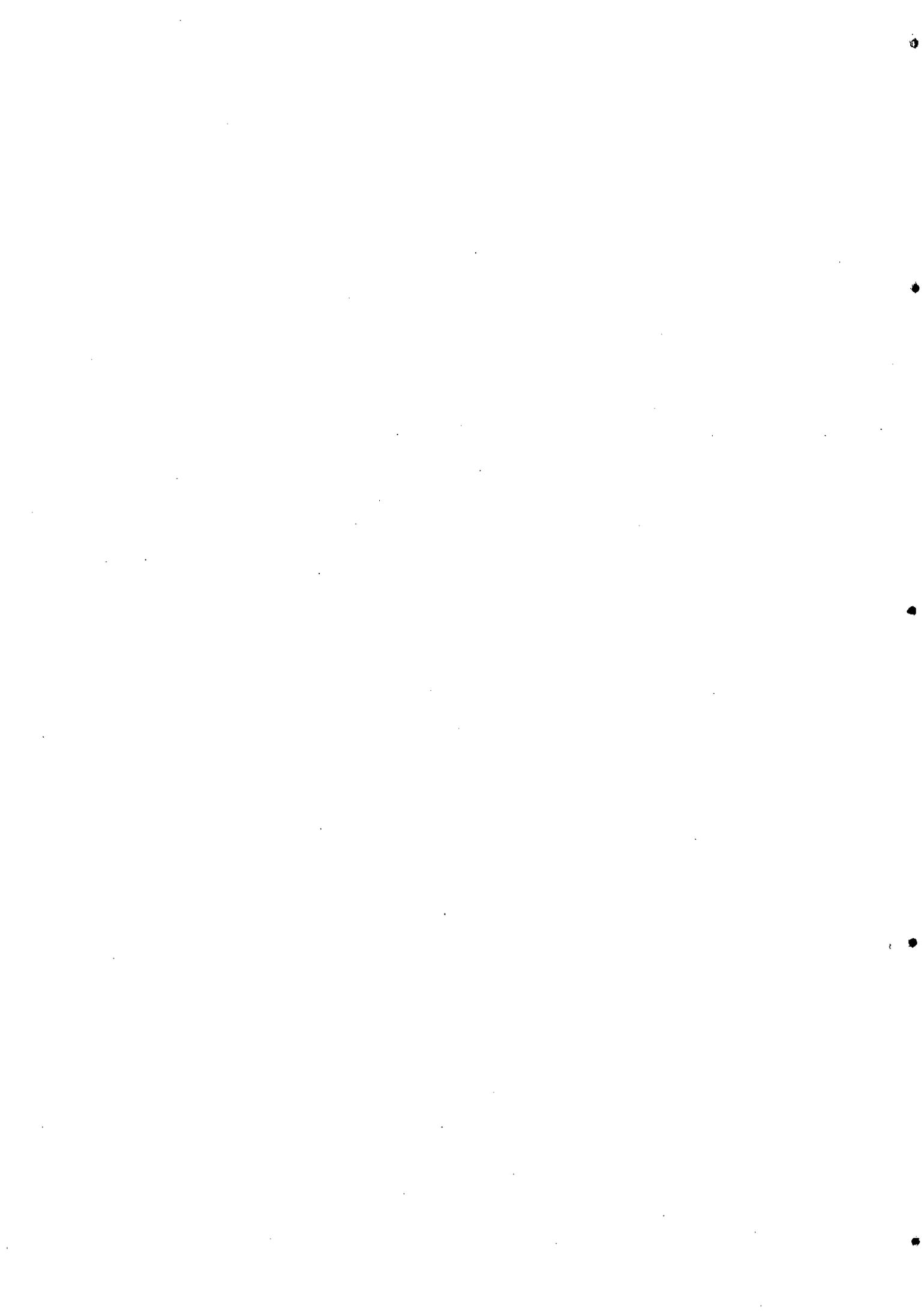
1. Analizar la importancia relativa de diferentes factores potenciales de riesgo para la ausencia de función del injerto renal en el postransplante inmediato
2. Intentar definir los principales factores de riesgo que determinan la severidad del fracaso renal agudo postransplante renal, medida a través de su duración
3. Intentar establecer el perfil de factores de riesgo para la irreversibilidad de la ausencia de función del injerto renal en el postransplante inmediato
4. Investigar el papel que juega la modalidad de diálisis pretransplante en la incidencia de fracaso renal agudo postransplante renal, así como las razones que pudieran subyacer a las eventuales diferencias que se encuentren
5. Intentar determinar los principales factores de riesgo para trombosis vascular primaria y rotura renal espontánea precoces tras el trasplante renal, con un interés específico en establecer su grado de asociación con el fracaso renal agudo postransplante renal
6. Intentar definir el perfil de mayor riesgo para el desarrollo de rechazo agudo precoz tras el trasplante renal, así como los determinantes de su evolución y respuesta al tratamiento
7. Estudiar la relación potencial entre la necrosis tubular aguda postransplante y el rechazo agudo precoz, y el impacto pronóstico de esta asociación

8. Analizar el impacto tardío de otros eventos precoces postransplante, incluyendo características basales de donante y receptor, condiciones del transplante y otras complicaciones precoces, sobre la supervivencia de injertos y pacientes, con el fin de contribuir a establecer, de manera más fiable, el papel pronóstico específico del fracaso renal agudo postransplante renal

9. Evaluar el impacto tardío de los citados eventos precoces, y específicamente del fracaso renal agudo postransplante renal, sobre otros marcadores tardíos de disfunción del injerto renal, especialmente función renal, proteinuria, hipertensión arterial y tendencia a retención hidrosalina

10. Investigar el papel de los citados eventos precoces, y particularmente del fracaso renal agudo postransplante renal, en la génesis de determinados marcadores precoces no primarios de disfunción del injerto, especialmente creatinina plasmática, proteinuria, hipertensión arterial, tendencia a retención hidrosalina e infección en los primeros meses postransplante, y valorar su efecto pronóstico tardío

3. MATERIAL Y METODO



3.1 POBLACION ESTUDIADA

3.1.1 DESCRIPCION GENERAL

Entre Enero de 1994 y Junio de 1996, se realizaron en nuestro centro 292 transplantes renales de donante cadáver. En todos ellos se recogió, de forma prospectiva, información relevante para el análisis de los factores precoces con efecto potencial sobre la evolución precoz y tardía de los injertos. La misma información se recogió, de manera retrospectiva, para los transplantes renales de cadáver realizados en nuestro centro entre el 1 de Enero de 1988 y el 31 de Diciembre de 1993 (n=441), mediante revisión de historiales clínicos completos, incluyendo información de donantes y relativas a la cirugía del transplante. Así pues, el grupo total de estudio quedó compuesto por 733 transplantes renales, con los siguientes factores en común: donante cadáver, inmunosupresión basada en CsA, y seguimiento mínimo potencial de 6 meses postransplante, salvo pérdida precoz del injerto o fallecimiento del paciente. Se excluyeron del estudio los casos con historiales clínicos incompletos (n=10), inmunosupresión no basada en CsA (n=3), o transplantes de donante vivo (n=1). Se consideró como una cohorte conjunta a todos los pacientes analizados prospectiva y retrospectivamente.

El ámbito de procedencia de donantes y receptores incluye, básicamente, nuestra Comunidad Autónoma (con excepción de las áreas sanitarias de Santiago de Compostela y Vigo-POVISA), con una población aproximada de 2.000.000 de personas. Existe una actividad significativa de intercambio de órganos con las citadas áreas, así como con otras de la ONT, destacando la existencia de un sistema específico de

intercambio para receptores hiperimmunizados, con especial relación con el ámbito de Norte-Transplante.

3.1.2 PROTOCOLOS DE SELECCIÓN DE DONANTE Y RECEPTOR

3.1.2.1 DONANTE

No existe un protocolo cerrado de selección de donantes, ya que cada situación es valorada individualmente. En general, se aceptan los criterios vigentes en la ONT. Los criterios más habituales de no aceptación como potencial donante en nuestro Centro son:

- Edad inferior a 6 meses o superior a 75 años
- Antecedente de enfermedad renal o HTA con repercusión visceral
- Fracaso renal agudo, presencia de proteinuria o alteraciones en el sedimento en el momento de la valoración
- Infección crónica transmisible al receptor
- Infección aguda con potencial de transmisión al receptor
- Neoplasia transmisible al receptor
- En el caso de donantes en asistolia, isquemia caliente superior a 30 minutos

3.1.2.2 RECEPTOR

Su selección se ajusta también a criterios aceptados. No existen límites preestablecidos de edad de aceptación. Tampoco hay limitación actual para la inclusión de pacientes diabéticos, aunque tal limitación existió de facto en los primeros años del estudio. Algunos criterios vigentes en nuestro programa son:

- Valoración cardiovascular detallada, incluyendo prueba de esfuerzo con Talio y/o coronariografía en caso de sospecha de enfermedad coronaria, y en todos los pacientes diabéticos de edad superior a 40 años

- Valoración urológica, preceptiva sobre todo en pacientes con historia de malformaciones urinarias, permanencia de más de cinco años en diálisis, retransplantes y pacientes varones mayores de 50 años
- Espera mínima de dos años tras tratamiento potencialmente curativo de neoplasias

3.1.3 PROTOCOLOS DE TRANSPLANTE.

El protocolo de transplante renal incluye, de forma resumida, los siguientes pasos:

1. Valoración de pacientes fallecidos en muerte cerebral, con el fin de establecer su idoneidad como donantes de órganos. La valoración incluye anamnesis a familiares y determinaciones de Crp, proteinuria, sedimento urinario, series roja, blanca y plaquetaria, hemocultivos, urocultivo y serologías de VIH, hepatitis viral y CMV. Confirmación de muerte cerebral por métodos estandarizados [341], siendo el más habitual el clínico (ausencia de reflejos de tronco) y electroencefalográfico (dos exploraciones mostrando ausencia de actividad eléctrica cerebral separadas al menos por seis horas). Consentimiento informado para la extracción y uso de los órganos del donante.

En el caso de donantes en asistolia, extracción inmediata de los órganos para transplante (previo consentimiento familiar), utilizando como técnicas de mantenimiento cardiocompresor o perfusión fría in situ [342]. Cuando la asistolia se produjo inmediatamente antes de, o durante, la extracción, ésta se realizó directamente, sin técnicas específicas de preservación.

2. Mantenimiento del donante. Los objetivos básicos son: prevención de infecciones, mantenimiento de estabilidad hemodinámica y función renal, y detección de enferme-

dades potencialmente transmisibles al receptor (especialmente, tumores e infecciones). El protocolo del centro estudiado no incluye sistemáticamente tratamiento específico del donante destinado a reducir la incidencia de necrosis tubular o RA (ej. bloqueantes del calcio o inmunosupresores), aunque sí otros procedimientos habituales en estos casos (aminas vasoactivas, antibióticos o diuréticos, entre otros, según indicación).

3. Extracción de los órganos para trasplante, bien multiorgánica [343] o renal. La preservación utilizada fue estática en frío, siendo las soluciones predominantemente utilizadas las de tipo Eurocollins (Grifols S.A.®, Barcelona) y Universidad de Wisconsin-Belzer (**Belzer**) (DuPont-Pharma®, Amsterdam), de composición estandarizada [103]. La solución Eurocollins se utilizó casi en exclusiva hasta 1991; siendo sustituida progresivamente desde entonces por la de Belzer, primero en extracciones multiorgánicas, y después también en renales.

4. Realización de tipaje del donante. Selección de receptores con los criterios de mayor urgencia y mejor histocompatibilidad HLA, siendo otros criterios (ej. tiempo en diálisis) secundarios. Realización de prueba cruzada por técnica standard [7] entre suero del receptor y linfocitos del donante, para descartar la presencia en el receptor de anticuerpos preformados contra antígenos del donante, con introducción de técnica de citometría de flujo [223] a partir de 1993.

5. Preparación del receptor. Incluye:

* Preparación habitual para cirugía mayor (anamnesis, exploración, estudio analítico y cardiovascular, dieta absoluta, rasurado, reserva de sangre)

* Profilaxis antibiótica con piperacilina (2 gramos intravenosos precirugía, repetidos cada 12 horas durante 24 horas) , o clindamicina (600 mg cada 6 horas), en caso de alergia a betalactámicos

* Administración de dosis iniciales de inmunosupresión, incluyendo CsA por vía oral, y 6-metilprednisolona (6-MP), azatioprina o anticuerpos antilinfocitarios por vía endovenosa

* Realización de diálisis pretransplante. En el caso de pacientes en HD, se realiza una sesión de diálisis pretransplante en el caso de que la última HD programada se haya realizado más de 24 horas antes del ingreso o en caso de indicación específica para ello (especialmente hiperpotasemia o sobrecarga de volumen). En el caso de pacientes en DP, se realizan optativamente cambios seriados antes de la cirugía, realizándose HD sólo en presencia de indicación específica (básicamente hiperpotasemia) asociada a premura de tiempo. La duración más habitual de la sesión de hemodiálisis es de 2 a 3 horas, manteniéndose como objetivo que el paciente permanezca ligeramente hipervolémico al final del procedimiento, salvo en el caso de pacientes destinados a inmunosupresión secuencial con OKT3, en los que el ajuste a peso seco es más estricto

6. Cirugía del transplante, siguiendo un procedimiento convencional. Durante el período de estudio se utilizó como técnica básica la implantación en fosa iliaca (heterotópica), con anastomosis vasculares a vasculatura iliaca (externa o común), y anastomosis vesical según técnica de Leadbetter-Politano. Específicamente, se administró manitol (1 gramo por Kg de peso) endovenoso tras el desclampaje vascular. En caso de inmunosupresión secuencial con OKT3, éste se administra también al desclampaje vascular, por vía endovenosa directa.

7. Postransplante inmediato con monitorización postoperatoria habitual, incluyendo vigilancia frecuente (horaria en las primeras 24-48 horas) de tensión arterial, pulso, temperatura, presión venosa central (PVC), diuresis y drenajes. Son objetivos básicos mantener la estabilidad hemodinámica y la volemia, con una PVC deseable entre 5 y 10 cm de H₂O. En caso de oliguria precoz con PVC normal, se administra furosemida, en dosis única de 100-250 mg, en ocasiones repetida al cabo de 4-8 horas.
8. Movilización y reintroducción precoces (1º a 3º día, según evolución) de dieta y medicación orales, con especial hincapié en paso a CsA oral en el plazo más corto posible.
9. Seguimiento precoz hasta desarrollo de función del injerto, con monitorización diaria de niveles de CsA y función renal en la 1ª semana. Realización de biopsia del injerto en la 2ª semana (y después cada 7-10 días) en caso de no función inicial. Controles periódicos por imagen mediante renograma isotópico y ecografía-Doppler.
10. Seguimiento tardío tras el alta, con periodicidad decreciente, incluyendo incidencias clínicas y monitorización, entre otros factores, de tensión arterial, infecciones, función del injerto y niveles de CsA.

3.1.4 PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESION

- **Profiláctica.** Durante el período de estudio se siguieron tres protocolos de inmunosupresión profiláctica:

* **Doble terapia:** CsA (Sandimmún®, Sandoz Pharma, Basilea) a dosis inicial de 12 mg/Kg/día en 2-3 dosis, con posterior ajuste según niveles, y prednisona, a dosis inicial de 20 mg/día en dos dosis, con posterior reducción (a partir del 1º mes) hasta una dosis de mantenimiento de 10 mg/día en adultos. Este protocolo fue operativo desde el inicio del estudio hasta el final de 1990

* **Triple terapia:** CsA a dosis inicial de 8 mg/Kg/día, Azatioprina (Imurel®, Wellcome, Londres) (2mg/Kg/día, con posterior ajuste según recuento leucocitario), y prednisona a la misma dosis que en el caso anterior. Este protocolo estuvo vigente desde 1991 hasta el final del estudio

* **Cuádruple terapia secuencial:** OKT3 (Orthoclone®, Ortho Biotech, Raritan, EE.UU.), a una dosis de 5 mg/día endovenosos durante 10 días, con introducción de CsA a partir del 10º día, siendo las pautas de prednisona y azatioprina similares a las del protocolo anterior. Este protocolo estuvo vigente desde 1990 hasta el final del estudio, para los casos de receptores de donante pediátrico (de menos de 3 años de edad), y de retransplante en pacientes con un grado de sensibilización frente al panel superior al 10%.

- **Tratamiento de crisis de RA:**

* En caso de RA intersticial (**RATI**) o en ausencia de confirmación histológica, 6-MP (Urbasón®, Hoechst, Barcelona) 500 mg endovenosos diarios durante 3-4 días en pacientes adultos, administrando un segundo ciclo en caso de ausencia de respuesta.

* En caso de RA vascular (**RAV**), siendo el injerto viable, o de ausencia de respuesta tras dos ciclos de 6-MP, se asume corticorresistencia, administrándose OKT3 (Orthoclone®) 5 mg endovenosos diarios durante 7-14 días, según evolución. En caso de intolerancia o presencia de anticuerpos

preformados contra OKT3, globulina antitimocítica (ATGAM®, Upjohn, Kalamazoo, EE.UU.), a una dosis de 15 mg/Kg de peso y día durante 7-14 días.

3.1.5 OTRAS MEDICACIONES

El protocolo de tratamiento incluye, además de las ya citadas, las siguientes medicaciones:

- a) Ranitidina (Zantac®, Glaxo, Londres), a una dosis de 150 mg/día en una sola dosis, con carácter indefinido
- b) Trimetoprim/Sulfametoxazol (Septrin Forte®, Wellcome, Londres), 160/800 mg/día en una sola dosis en adultos, durante 6 meses, como profilaxis de infección por *Pneumocystis carinii* (1994-96)
- c) Itraconazol (Canadiol®, Esteve, Barcelona), 200 mg/día en una sola dosis, durante 2 meses, como profilaxis de aspergilosis (1995-96)
- d) Gammaglobulina hiperimmune antiCMV (Cytotect Biotest®, Pharma, Dreieich, Alemania), a una dosis de 1 ml/Kg de peso cada dos semanas, como profilaxis en receptores seronegativos de riñones procedentes de donantes seropositivos

3.2 VARIABLES ANALIZADAS (entre paréntesis, nº de datos disponibles)

3.2.1 Relativas al donante

1. Edad (n=717), en años cumplidos
2. Sexo (n=726). Masculino/Femenino
3. Grupo sanguíneo (n=679)
4. Asistolia (n=722), definida por ausencia de latido cardíaco eficaz en el momento de la extracción de los riñones. Se abordó conjuntamente, y también teniendo en cuenta

las circunstancias específicas de cada caso (método de mantenimiento del donante o extracción directa, y duración de isquemia caliente)

5. **Extracción multiorgánica** (n=718), según extracción simultánea de otras vísceras sólidas para trasplante
6. **Causa de muerte** (n=717), clasificada en TCE, ACV y otras [básicamente, asfixia en varias modalidades (ahogamiento, sofocación, estatus asmático) o asistolia tras accidente cardiovascular]
7. **Inestabilidad hemodinámica** (n=719). Definida por la necesidad de aminas a dosis vasoconstrictoras para mantener tensión arterial en la fase previa a la extracción
8. **Creatinina plasmática (Crp)** (n=411). En mg/dl. Esta variable fue incluida sólo en análisis univariante, dado que no se disponía de ella en gran parte de los casos
9. **Estatus serológico para CMV** (n=330), definido por título de IgG CMV

3.2.2 Relativas al receptor

1. **Edad** (n=733), en años cumplidos
2. **Sexo** (n=733). Masculino/Femenino
3. **Grupo sanguíneo** (n=699)
4. **Enfermedad de base** (n=733), clasificada en: glomerular, intersticial (incluyendo pielonefritis crónica), poliquistosis renal, vascular, diabetes, y otras (incluyendo no filiada)
5. **Hipertensión arterial (HTA)** (n=733). Esta variable resultó difícil de categorizar, dado que muchos pacientes habían sido hipertensos durante períodos variables de tiempo pretrasplante. Se optó por aceptar el diagnóstico cuando el paciente precisaba hipotensores en el momento del trasplante

6. **Aterosclerosis** (n=729), según diagnóstico clínico. Se aceptó tal diagnóstico cuando el paciente presentaba al menos uno de los siguientes criterios: antecedente clínico diagnóstico (ejemplo, claudicación intermitente), calcificaciones vasculares extensas, ateromatosis severa objetivada durante cirugía de trasplante, o asociación de diabetes y edad >40 años
7. **Colesterol basal** (n=721). En mg/dl. Primera determinación tras el trasplante
8. **Albumina sérica basal** (n=610). En g/dl. Primera determinación tras el trasplante
9. **Tiempo en diálisis** (n=729). En meses cumplidos
10. **Modalidad de diálisis** (n=733). HD o DP. Tres pacientes que se transplantaron sin haber llegado a iniciar efectivamente diálisis, fueron clasificados según "intención de tratar"
11. **Número de trasplante** (n=733). Se agruparon todos los retransplantes, fueran segundos o terceros trasplantes. Cada trasplante se hizo equivaler a un paciente, independientemente del hecho de que algunos pacientes recibieron más de un injerto durante el período de seguimiento
12. **Hipersensibilización** (n=729), medida por reactividad actual frente al panel linfocitario. Los pacientes fueron categorizados como hipersensibilizados (50% ó más) o no hipersensibilizados (<50%), según su última reactividad pretrasplante
13. **Transfusiones** (n=623). Número de unidades de sangre recibidas en diálisis
14. **Hematocrito** (n=727) en el momento del trasplante
15. **Diuresis residual** (n=706). La última cuantificada antes del trasplante
16. **Estatus serológico para CMV** (n=659). Positivo o negativo según IgG CMV en el momento del trasplante

3.2.3 Relativas al trasplante

1. **Fluido de preservación** (n=690) de los riñones para trasplante. Como ya se ha dicho, durante el período de estudio se utilizaron las soluciones tipo Euro-Collins y Belzer
2. **Tiempo de isquemia fría** (n=724), en horas
3. Realización de HD (n=644) al receptor antes de remitir a quirófano
4. **Alteraciones en la vasculatura** (n=728): ateromatosis severa, malformaciones o estructuras vasculares que requirieron cirugía de banco o anastomosis complicadas
5. **Tiempos de anastomosis vascular** (n=730). Se registró si los citados tiempos se prolongaron respecto a lo normal, en base a registros clínicos de quirófano
6. **Incompatibilidades HLA** (n=729), A, B y DR, analizadas conjuntamente y por separado.
7. **Pauta de inmunosupresión** (n=733). Doble/Triple/Secuencial con OKT3
8. **Transfusión precoz** (n=714). Entre el ingreso del paciente y las primeras 48 horas de evolución tras cirugía del trasplante
9. **Evolución de peso corporal** (n=604). Variación desde el pretrasplante hasta el primer peso obtenido postrasplante. Esta variable fue incluida tan solo en el análisis descriptivo. Dado que éste indicaba claramente que la evolución del peso era una consecuencia, y no una causa, del nivel de función inicial del injerto, no se consideró su análisis como factor predictivo
10. **Primera PVC** (n=520) registrada tras cirugía. En cm de H₂O
11. **Primera tensión arterial sistólica** (n=605) registrada tras cirugía. En mm de Hg
12. **Cruce (contraste) de sexo entre donante y receptor** (n=726). No/Varón a mujer/Mujer a varón. Se utilizó como marcador de desbalance de masa renal transplantada entre donante y receptor

13. **Cruce (contraste) de edad entre donante y receptor (n=714).** Definido por una diferencia superior a 15 años entre la edad de donante y receptor
14. **Estatus comparado respecto a infección previa por CMV de donante y receptor.**
Se prestó especial atención a la situación clínica de máximo riesgo (donante positivo, receptor negativo)

3.2.4 Relativas al seguimiento

1. **Evolución precoz (n=733).** Función inicial (IIF)/No función inicial (IINF)/Nunca función (INF). Definidas por la realización de al menos una sesión de diálisis durante la primera semana postransplante, o bien por persistencia durante la primera semana de filtrado glomerular inferior a 10 ml/minuto, sin tendencia espontánea a mejoría, de acuerdo a definición standard [119,299]. Se aceptó el diagnóstico de nunca función (INF) cuando el paciente nunca estuvo libre de diálisis durante el seguimiento postransplante. El término fracaso renal agudo postransplante se hace equivaler a ausencia de función inicial del injerto, incluyendo tanto a IINF como a INF
2. **Duración del fracaso renal agudo postransplante (n=733).** En días transcurridos entre el transplante y la última sesión de diálisis postransplante, o el inicio de mejoría de función del injerto, valorada a través de Crp y filtrado glomerular
3. **Duración del ingreso (n=733) inicial.** En días
4. **Crp al alta (n=603).** En mg/dl
5. **Niveles de CsA (n=669) por encima y por debajo de rango terapéutico durante el primer mes (en porcentaje respecto al total de determinaciones en el citado primer mes).** Plazo (en días) hasta la obtención del primer nivel en rango terapéutico postransplante
6. **Rechazo agudo (RA) (n=733).** Definido por biopsia del injerto, o por criterio clínico, siempre con reevaluación a posteriori, para excluir casos en los que finalmente no se

confirmó el diagnóstico inicial. En caso de diagnóstico por biopsia, se utilizaron criterios clásicos hasta 1993 [16], y se siguieron los criterios estandarizados de Banff [320] a partir de entonces. Se consideró RA precoz todo aquél diagnosticado en el primer mes postransplante, salvo especificación en otro sentido. Se consideraron RA corticorresistentes (RACR) todos los RAV, por definición, así como aquellos casos sin respuesta a dos ciclos completos de 6-MP

7. **Plazo de RA postransplante.** Número de días transcurridos hasta el momento del diagnóstico de la complicación
8. **Dosis acumulada de 6-MP endovenosa.** Número de gramos de 6-MP en pulsos administrados a cada paciente durante el seguimiento postransplante
9. Tratamiento con **OKT3**, diferenciando administración por protocolo secuencial o por RACR
10. **Complicación grave precoz**, valorada genérica y específicamente. En la primera semana postransplante, aceptando sólo aquéllas que pudieran suponer un compromiso hemodinámico o vital significativo (ej. hemorragia severa, infección grave)
11. **Otras complicaciones**, especialmente técnicas e infecciosas, durante los primeros tres meses de evolución
12. Evolución de **Crp**. A 1 mes, 3 meses (n=575), 6 meses (n=523), 12 meses (n=463), y luego anualmente hasta un plazo máximo de 84 meses (n=21). Se definió como buena función del injerto una Crp menor o igual a 2 mg/dl, y como función pobre una Crp mayor de 2 mg/dl
13. Evolución de **proteinuria**, cuantificada. Al mes (n=586), 3 meses (n=579), 6 meses (n=525), 12 meses (n=466), y anualmente hasta 84 meses (n=22). En conjunto, se definió como proteinuria positiva aquélla igual o mayor de 0,5 gramos/día, y como nefrótica, aquélla igual o mayor de 3 gramos/día

14. Evolución de HTA, definida según necesidad de hipotensores. Al mes (n=600), 3 meses (n=554), 6 meses (n=514), 12 meses (n=473), y anualmente hasta 84 meses (n=23)
15. Evolución de tendencia a **retención hidrosalina**, medida a través de la necesidad de diuréticos de asa para mantener normovolemia. Al mes (n=619), 3 meses (n=582), 6 meses (n=533), 12 meses (n=474), y anualmente hasta 84 meses (n=23)
16. **Seguimiento postransplante** (n=733). En meses cumplidos.
17. **Estatus final** (n=733). Se registró como Injerto funcionante/Exitus/Pérdida de injerto, en los dos últimos casos especificando causa.

3.3 METODOS DE LABORATORIO

- **Crp.** Se utilizó el método del ácido pícrico.
- **Proteinuria.** Se utilizó el método colorimétrico del azul brillante de Coomasie
- **CsA.** A lo largo del período de estudio se usaron, sucesivamente, RIA policlonal, RIA monoclonal y TDX como métodos de determinación de CsA. Dada la dificultad de comparación entre los niveles obtenidos con los tres métodos, se optó por usar los valores normales de cada uno como su propia referencia, y etiquetarlos como bajos/normales/altos, sin más precisión.
- **Colesterol.** Se utilizó un método enzimático (Chod-Pap, Boehringer-Mannheim, Barcelona)
- **Albúmina.** Se utilizaron los métodos de verde de bromocresol y nefelometría

3.4 ANALISIS ESTADISTICO

Las variables categóricas se presentan en valores absolutos y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentan como media, desviación estándar (DE) y amplitud.

Dado el alto número de casos analizados, se asume el supuesto de normalidad en la distribución de las variables; en caso de variables con asimetría significativa (prueba de Kolmogorov), se presentan los valores de mediana y moda.

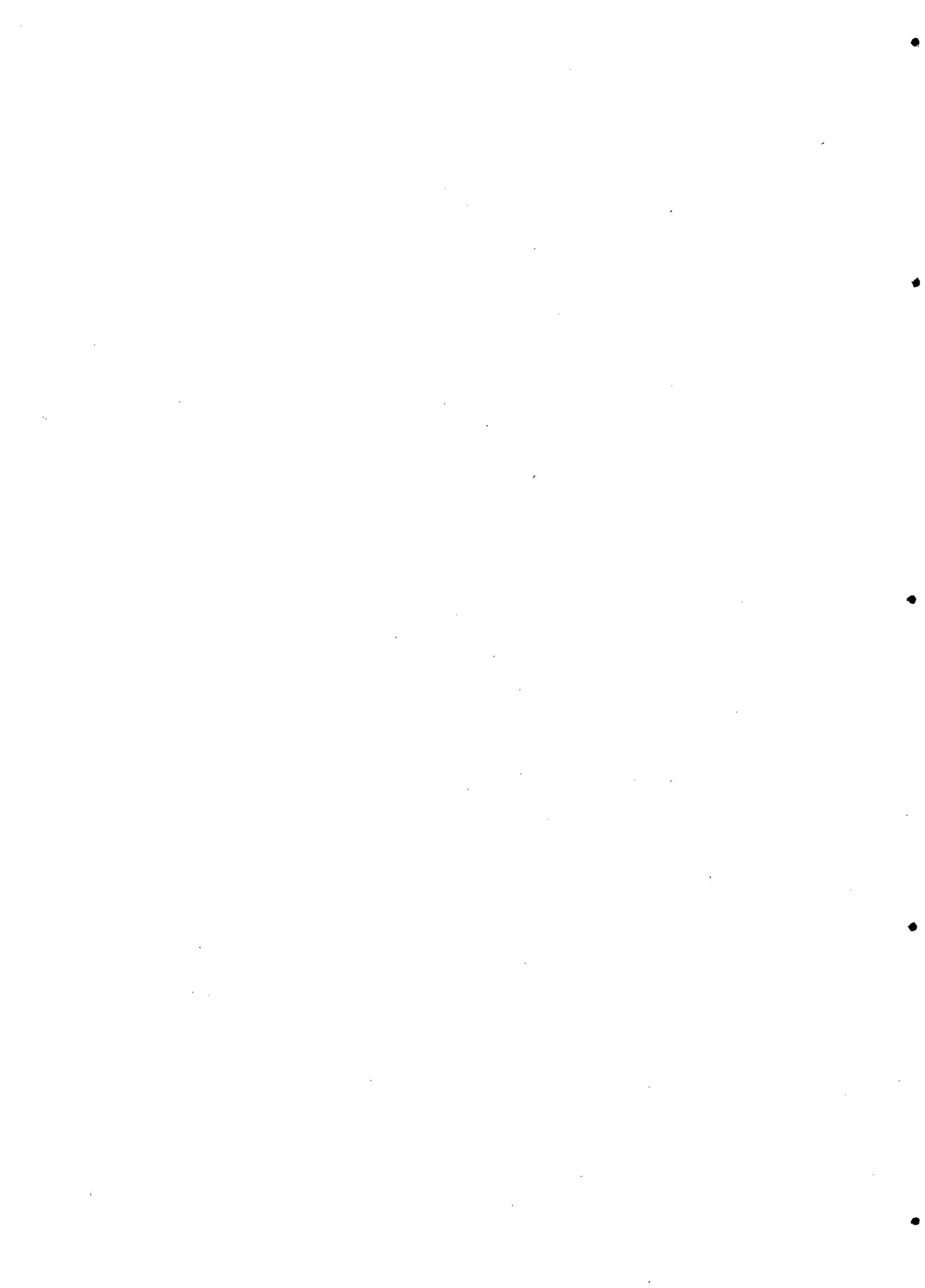
Se utilizaron los siguientes métodos de análisis estadístico:

- Para **análisis univariante**, la comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba ji-cuadrado (χ^2), la prueba exacta de Fisher y, en caso de variables ordenadas, la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenzsel. En caso de datos pareados, se utilizó la prueba de McNemar. La concordancia de variables en un mismo sujeto se analizó mediante la prueba Kappa. Para la comparación entre variables numéricas se utilizó la prueba de la t de Student para datos no pareados, con prueba de Levene para analizar homogeneidad de variancias. En el caso de comparación de variables numéricas entre más de dos grupos, se utilizó la prueba de análisis de la variancia (ANOVA), con estudio de significación de contrastes mediante la prueba de Scheffé. Para la comparación de dos variables numéricas se utilizó un procedimiento de regresión lineal simple (coeficientes de Pearson y Spearman).
- Para el análisis de **supervivencia** se utilizaron los métodos de supervivencia actuarial y de Kaplan Meier, según el número de casos disponibles para análisis. La comparación entre curvas de supervivencia se realizó con las pruebas de Wilcoxon-Gehan (actuarial) y Mantel-Haenzsel (log rank) (Kaplan Meier). Para más fácil interpretación, todas las gráficas se presentarán en formato actuarial.
- Para **análisis multivariante**, en caso de que la variable dependiente fuera binaria, se utilizó el procedimiento de regresión logística progresiva (forward) y, en el caso de

que fuera numérica o presentara varias categorías, regresión múltiple por pasos (stepwise). El análisis del efecto sobre la supervivencia de diferentes factores se realizó mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox. Las variables numéricas fueron analizadas como tales o categorizadas en diferentes grupos, con el fin de obtener la información más clara posible. Los riesgos se presentan en forma de razón de probabilidades (razón de odds)

Se consideró que una diferencia era estadísticamente significativa cuando la probabilidad de error alfa era inferior al 5% ($p < 0,05$). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.), versión 6.1.3 para Windows.

4. RESULTADOS



4.1 DESCRIPCION GENERAL

4.1.1 DONANTE

Todos los injertos analizados en el presente estudio procedían de donante cadáver. Salvo algunas excepciones, los riñones procedían de áreas sanitarias de nuestra Comunidad Autónoma cuyos pacientes se encuentran incluidos en nuestra lista de espera de Transplante Renal. Las características más relevantes de los donantes utilizados se recogen en la Tabla 1. El donante tipo era un varón joven (mediana 36 años, moda 17 años), fallecido por TCE. En 58 casos (7,9%) el donante tenía menos de 10 años de edad, y en 65 casos (8,9%), más de 60 años.

En 94 casos (13%) la extracción de los riñones para transplante se realizó con el donante en asistolia. La duración media de la asistolia fue de 11,4 minutos (DE 8,1, amplitud 2 a 30). En 49 casos (52,1%) se utilizó alguna técnica específica de preservación (perfusión in situ o enfriamiento corporal total); en los restantes casos se realizó extracción inmediata, al producirse la asistolia inmediatamente antes o durante la extracción.

4.1.2 RECEPTOR

Las características generales de la población transplantada durante el período de estudio se recogen en la Tabla 2. Dentro de la habitual heterogeneidad de las listas de espera de Transplante Renal a nivel general, cabe destacar en nuestro programa una baja prevalencia de diabéticos (4,9%), un porcentaje relativamente alto de pacientes tratados previamente con DP (14,5%), y un porcentaje relativamente bajo de pacientes hiperimmunizados (6,4%). El paciente tipo era un varón en edad media (mediana de edad 45 años, moda 47 años), portador de una nefropatía glomerular

primaria tratada con HD entre 1 y 3 años (mediana 23 meses, moda 12 meses). En 36 casos (4,9%) el receptor tenía menos de 20 años, y en 74 casos (10,2%), más de 60 años. Ochenta pacientes (11%) se transplantaron con menos de 6 meses de permanencia en diálisis, mientras que 154 (21,1%) habían permanecido en diálisis más de 5 años en el momento del trasplante.

4.1.3 PARAMETROS GENERALES DEL TRASPLANTE

Las variables más relevantes relacionadas con el trasplante renal se recogen en la Tabla 3. En la Figura 1 se recogen, por años, los trasplantes realizados en nuestro centro. Los tiempos de isquemia fría fueron los habituales en un programa que implanta mayoritariamente riñones generados en su propio ámbito: en 527 casos (72,8%) no superaron las 24 horas. Dada la relevancia concedida al locus DR en la selección de compatibilidad HLA, no es de extrañar que el número más bajo de incompatibilidades se encontrara en este locus: 274 pacientes (37,5%) se transplantaron con cero incompatibilidades DR. La primera PVC recogida tras la cirugía de trasplante fue baja (<4 cm de H₂O) en 206 casos (39,6%), y alta (>10 cm H₂O) en 52 casos (10%). La hipotensión arterial precoz fue relativamente infrecuente: sólo en 15 pacientes (3,4%) la primera tensión arterial sistólica tras finalizar cirugía fue igual o inferior a 100 mm de Hg. La mediana de plazo hasta la obtención de niveles de CsA en rango terapéutico fue de 4 días, y la moda, de 3 días; en 107 casos (15,7%) los niveles de CsA se mantuvieron por debajo de rango terapéutico en la primera semana.

4.1.4 PARAMETROS EVOLUTIVOS GENERALES

La población estudiada incluyó 348 IIF (47,7%), 274 IINF (37,5%), y 107 INF (14,7%). La duración media del fracaso renal en los IINF fue de 17,5 días (DE 12,3, amplitud 2 a 68). En 49 casos (6,7%) la dependencia de diálisis duró menos de una

Tabla 1
Características del donante

Edad (años)	36,0 (DE 18,5)(Amplitud 0,5 a 71)
Sexo (varones/mujeres)(%)	525/208 (70,4/27,9%)
Grupo sanguíneo (O/A/B/AB)(%)	337/294/29/19 (49,6/43,3/4,3/2,8%)
Causa de muerte (TCE/ACV/Otras)(%)	424/240/53 (58,1/32,9/7,3%)
Asistolia (%)	94 (13%)
Extracción multiorgánica (%)	369 (50,5%)
Inestabilidad hemodinámica (%)	163 (22,3%)
Creatinina plasmática (mg/dl)	1,03 (DE 0,42)(Amplitud 0,2 a 2,8)
Seropositividad citomegalovirus (IgG)	212 (64,2%)

TCE: Traumatismo craneal; ACV: Accidente cerebrovascular
n: Número de casos; DE: Desviación estándar

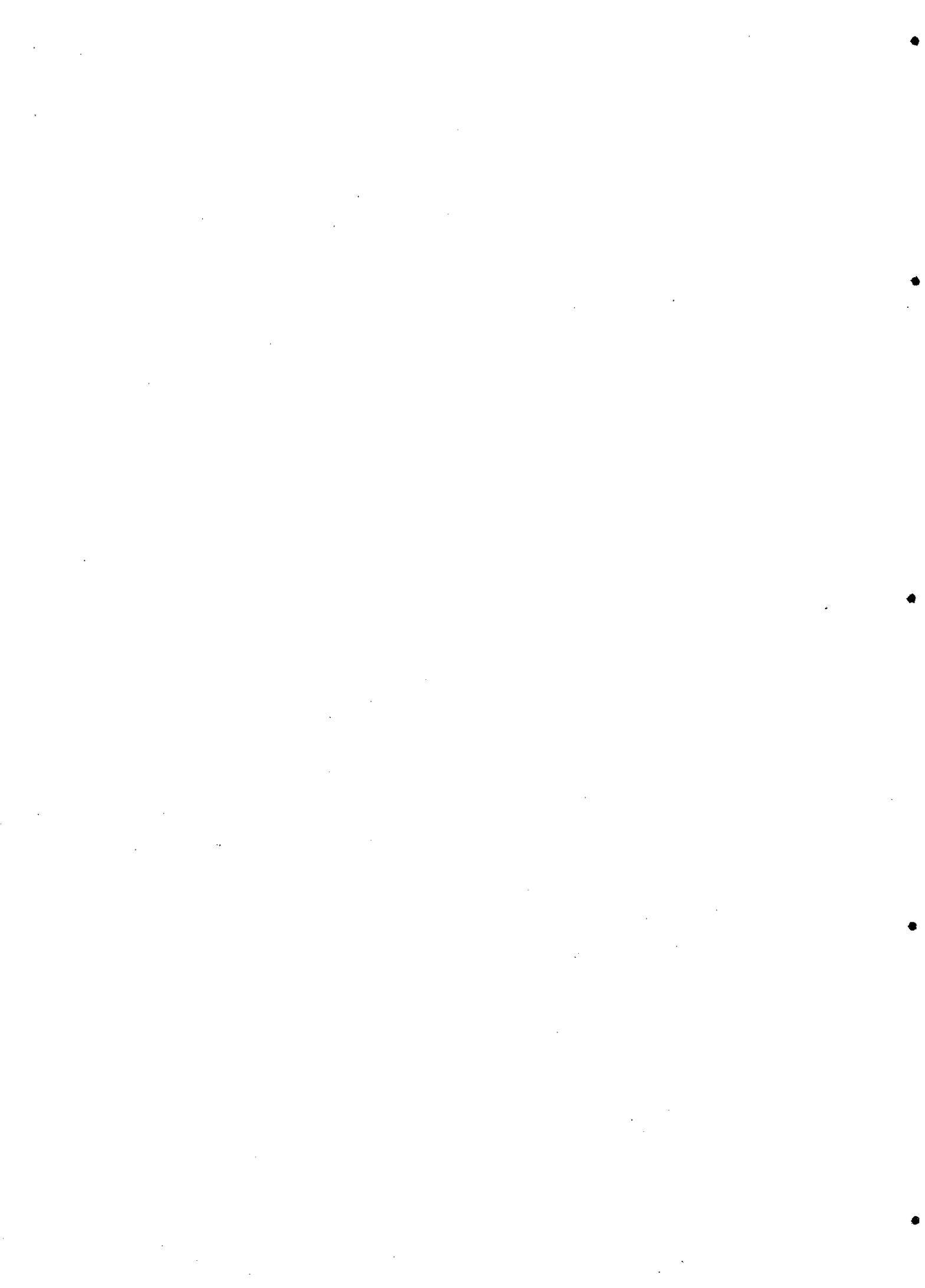


Tabla 2
Características del receptor

Edad (años)	43,6 (DE 13,6)(Amplitud 6 a 73)
Sexo (varones/mujeres)(%)	444/289 (60,5/39,5%)
Grupo sanguíneo (O/A/B/AB)(%)	322/311/39/27 (46,1/44,5/5,6/3,9%)
Enfermedad de base (glomerular/ intersticial/poliquistosis/vascular/diabetes/ Otras o no filiada)(%)	205/151/101/80/36/156 (28,1/20,7/13,8/11,0/4,9/21,4%)
Tiempo en diálisis (meses)	39,3 (DE 41,0)(Amplitud 0,5 a 240)
Tipo de diálisis (HD/DP)(%)	627/106 (85,5/14,5%)
Hipertensión arterial (%)	442 (60,5%)
Colesterol basal (mg/dl)	150,4 (DE 41,6)(Amplitud 47 a 329)
Albúmina basal (g/dl)	3,43 (DE 0,49)(Amplitud 2,10 a 5,30)
Aterosclerosis significativa (%)	113 (15,5%)
Transfusiones (unidades)	6,3 (DE 8,4)(Amplitud 0 a 70)
Hematocrito al trasplante (%)	29,8 (DE 6,1)(Amplitud 15 a 54)
Hipersensibilizados (%)	47 (6,4%)
Trasplante previo (No/Si)(%)	615/114 (84,2/15,6%)
Diuresis residual (ml/día)	450 (DE 548)(Amplitud 0 a 3000)
Seropositividad CMV (IgG)(%)	558 (84,7%)

HD: Hemodiálisis; DP: Diálisis Peritoneal;
DE: Desviación estándar; CMV: Citomegalovirus

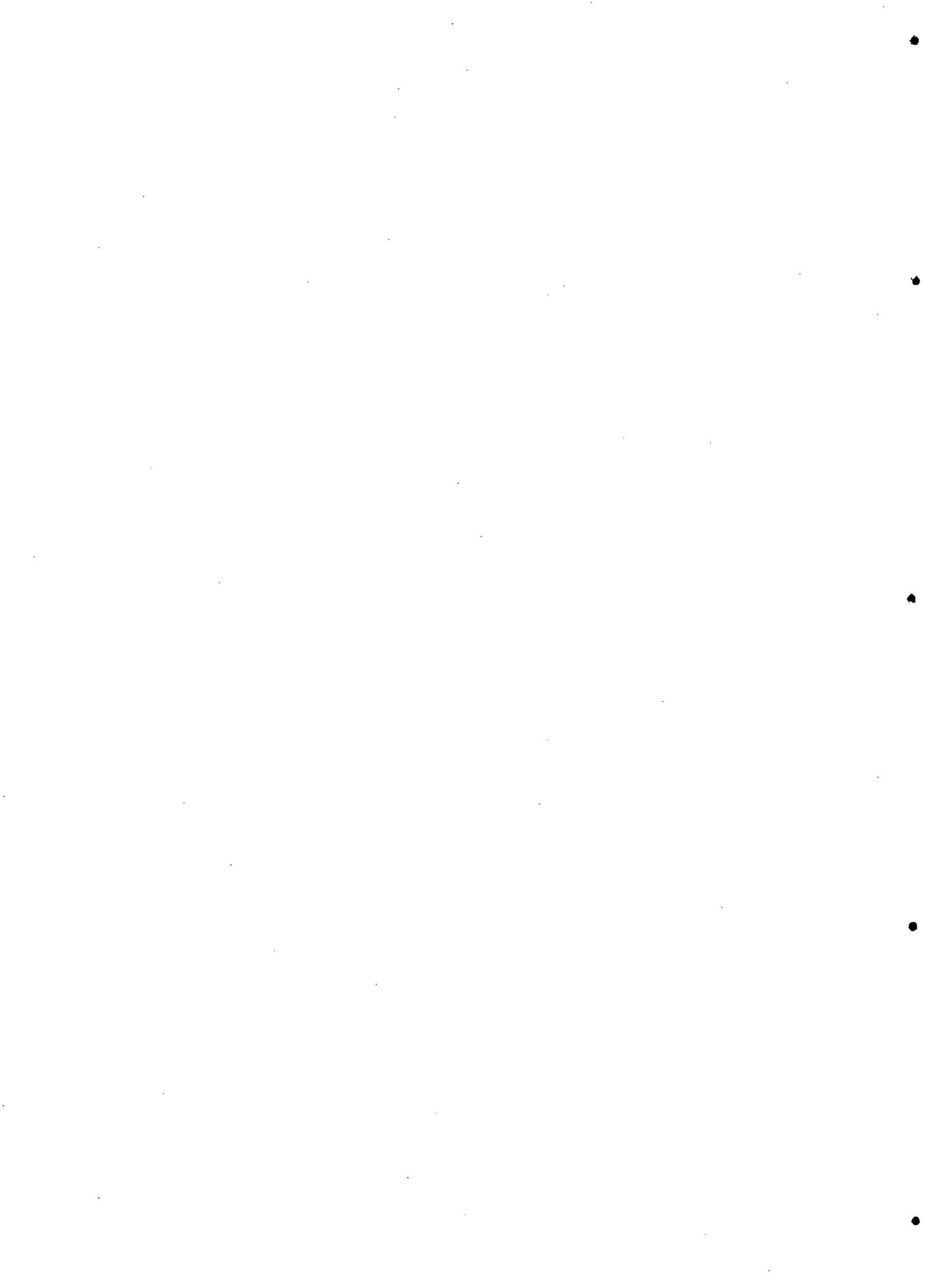


Tabla 3
Condiciones generales del trasplante

Tiempo de isquemia fría (horas)	21,4 (DE 5,9)(Amplitud 4 a 41)
Tiempos vasculares prolongados (%)	90 (12,3%)
Alteraciones en la vasculatura (%)	82 (11,2%)
Incompatibilidades HLA A (nº)	1,24 (DE 0,63)(Amplitud 0 a 2)
Incompatibilidades HLA B (nº)	1,15 (DE 0,57)(Amplitud 0 a 2)
Incompatibilidades HLA DR (nº)	0,67 (DE 0,56)(Amplitud 0 a 2)
Inmunosupresión (Doble/Triple/Sec.)(%)	127/544/59 (17,4/74,5/8,0%)
Fluido preservación(Collins/Belzer)(%)	367/343 (50,2/46,9%)
Hemodiálisis pretrasplante (%)	438 (60%)
Mismatch Donante/Receptor (No/Varón a mujer/Mujer a varón)(%)	410/192/117 (56,2/26,3/16,0%)
Mismatch edad (>15 años)(No/Si)(%)	325/354 (47,9/52,1%)
Primera presión venosa central (cm H2O)	5,73 (DE 3,92)(Amplitud -2 a 19)
Primera tensión arterial sistólica (mm Hg)	155,3 (DE 79,3)(Amplitud 80 a 210)
Transfusión precoz (%)	350 (47,9%)
Niveles de CsA altos en 1º mes (%)	39,0 (DE 23,8)(Amplitud 0 a 100%)
Niveles de CsA bajos en 1º mes (%)	23,9 (DE 21,3)(Amplitud 0-100%)
Plazo a 1º nivel en rango terapéutico de ciclosporina (días)	4,6 (DE 3,0)(Amplitud 1-18)
Riesgo de infección citomegalovirus (Bajo/Alto/Incierto)(%)*	578/39/43 (87,6/5,9/6,5%)

nº: Número; DE: Desviación estándar; Sec: Secuencial con OKT3

* Bajo: Receptor seropositivo, o receptor seronegativo de donante seronegativo; Alto: Receptor seronegativo de donante seropositivo; Incierto: Receptor seronegativo, donante desconocido

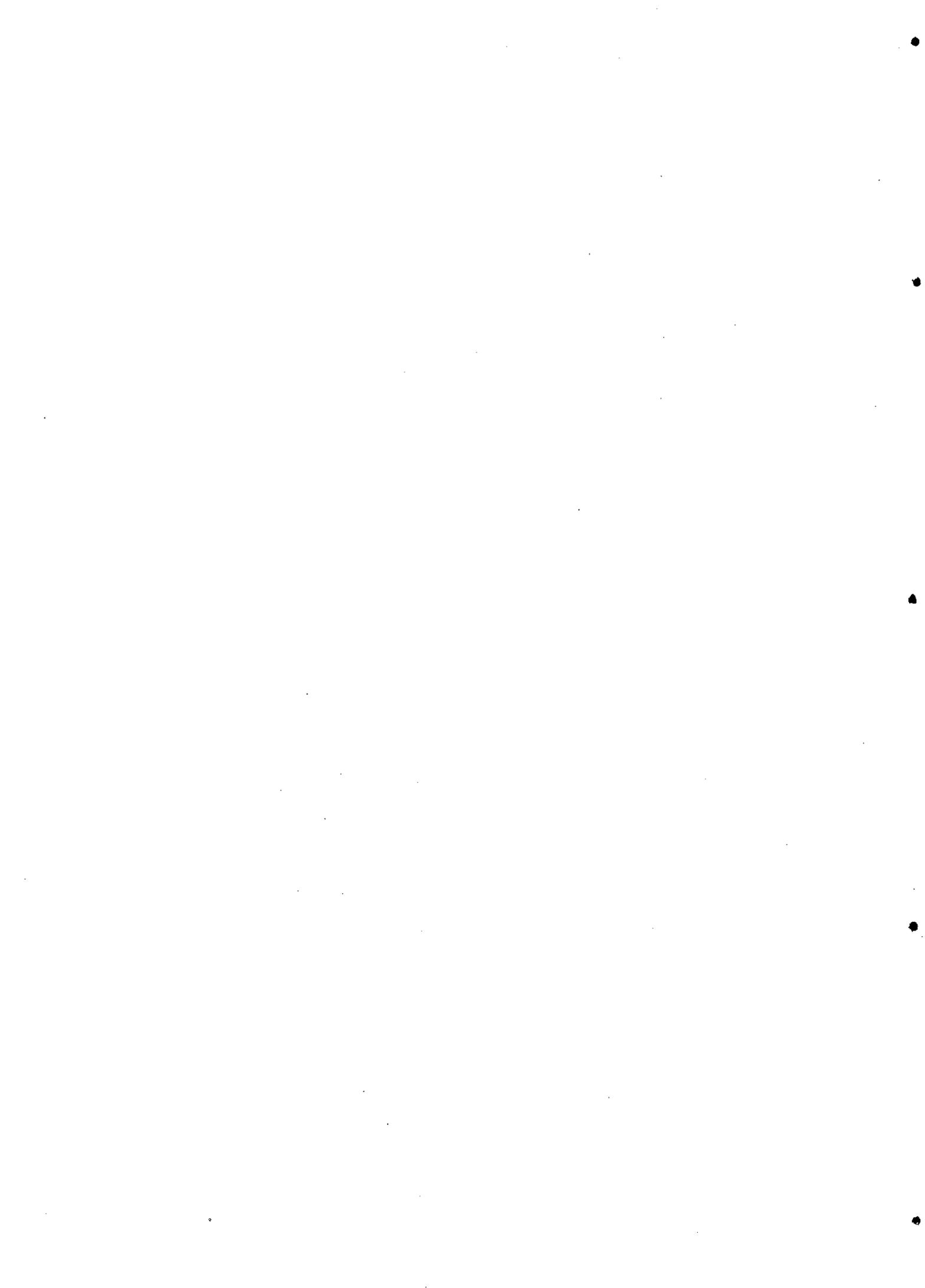
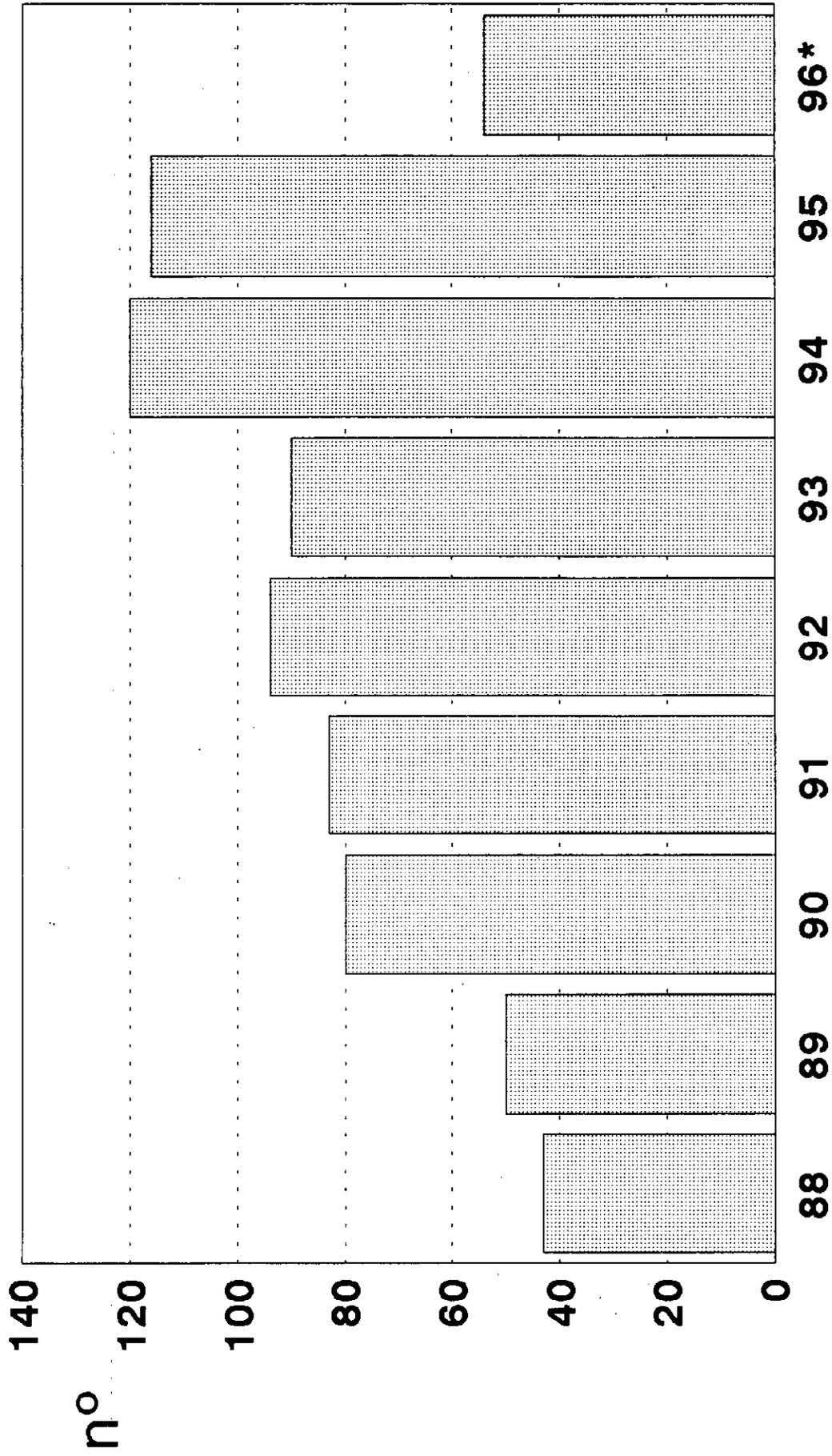
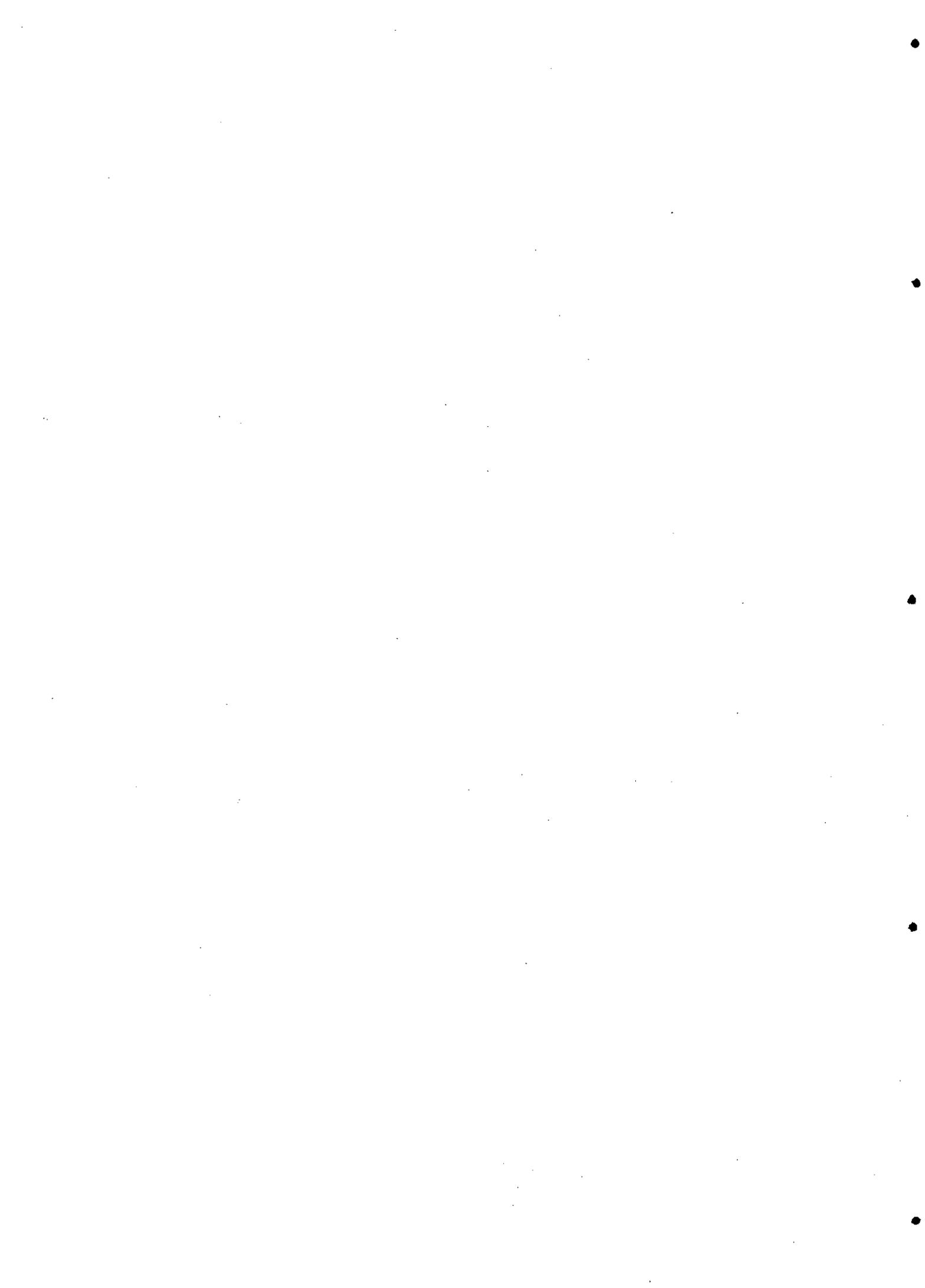


Figura 1. Transplantes por año



* Seis meses

Año



semana, y en 69 (9,5%), más de 3 semanas. Los pacientes procedentes de HD con IINF o INF fueron dializados según la misma técnica que antes del trasplante; la mayoría de los pacientes en DP con IINF o INF recibieron al menos una sesión de HD postrasplante. Sólo se dispuso de información sobre el tipo de membrana de HD en el período de seguimiento prospectivo. Ciento quince pacientes fueron hemodializados postrasplante en esta fase y, de ellos, 99 (86%) fueron dializados con membrana celulósica, y 16 (14%) con membrana de AN69. Dado el bajo número de pacientes dializados con membrana de alta biocompatibilidad, no se realizó ulterior análisis del papel de este factor.

Doscientos cincuenta y seis pacientes (35,4%) presentaron al menos una crisis de RA después del trasplante renal. En 173 casos (23,7%), la primera crisis de RA se diagnosticó en las dos primeras semanas de evolución; en 52 casos (7,1%) se produjo en la 3ª y 4ª semana, y en 15 casos (2,2%), en el 2º y 3º mes; sólo en 16 casos (2,4%) la primera crisis de RA se produjo después del 3º mes. Catorce pacientes (2,3%) presentaron dos (en siete casos ambas en los 3 primeros meses), y un paciente tres, crisis de RA, aunque estos datos podrían suponer una subestimación ya que, a menudo, fue difícil diferenciar la persistencia de una crisis de un nuevo episodio diferenciado. El diagnóstico de RA (primera crisis) fue básicamente clínico en 78 casos (30,5%), y se basó en biopsia en 178 casos (69,5%), siendo el patrón histológico predominantemente RATI en 124 casos, y RAV en 54 casos. La dosis acumulada de 6-MP intravenosa fue de 0,93 gramos por paciente (DE 0,15, amplitud 0 a 9). Cincuenta y cinco pacientes (7,5%) recibieron tratamiento con OKT3 o ATGAM por RACR.

Ciento sesenta pacientes (22,1%) presentaron alguna complicación grave durante la primera semana, especialmente infecciones graves, complicaciones técnicas

o hemorragias. Algunas complicaciones relevantes diagnosticadas en los tres primeros meses postransplante fueron: infección (n=369 pacientes, 50,3%, predominando infección urinaria), fistula urinaria (n=40, 5,5%), rotura renal (n=25, 3,4%), trombosis vascular no inmunológica (n=41, 5,6%), uropatía obstructiva (n=20, 2,7%), y estenosis de arteria renal (n=11, 1,5%)

Cincuenta y seis pacientes (9,3%) presentaron pérdida de peso en el postransplante inmediato; en 134 casos (22,2%) se produjo una ganancia inferior al 5% del peso pretransplante, en 248 (41,1%) casos entre el 5 y el 10%, y en 166 casos (27,5%), la ganancia (equivalente a retención hidrosalina) fue superior al 10%.

La duración media del ingreso inicial fue de 28,5 días (DE 22,2, mediana 21, amplitud 1 a 180). La Crp en el momento del alta (excluidos INF) era de 2,3 mg/dl (DE 0,85, amplitud 0,6 a 6,2).

El seguimiento postransplante fue de 32,7 meses (DE 28,0, amplitud 0 a 104). Sesenta injertos (8,2%) se perdieron en las dos primeras semanas, y 106 (14,5%), en el total del primer mes. Ciento cincuenta y tres injertos (20,5%) fueron seguidos durante más de 5 años. Al final del periodo de seguimiento, 485 injertos (66,1%) eran funcionantes. Las causas de cese funcional en los restantes casos eran: RA (n=57, 7,8%), RC/nefropatía crónica del injerto (n=52, 7,1%), muerte del paciente (n=67, 9,1%), y otras (n=67, 9,1%), incluyendo trombosis vascular no inmunológica (n=41), no función primaria (n=10), técnicas/infección quirúrgica (n=7), recidiva de enfermedad de base (n=2) y otras (causas complejas o inciertas)(n=7).

Las causas de fallecimiento de los pacientes fueron: cardiovascular (n=22, 2,9%), infección (n=32, 4,3%, de las que 21, 2,8%, fueron oportunistas), otras (n=11, 1,5%, fundamentalmente hemorrágicas), y desconocida (n=2).

La supervivencia global de pacientes e injerto se recoge en la Figura 2. Los valores evolutivos de Crp, proteinuria, HTA y necesidad de diuréticos de asa se recogen en la Tabla 4.

4.1.5 VARIACIONES A LO LARGO DEL ESTUDIO

Con el fin de analizar el perfil evolutivo entre 1988 y 1996, se dividió el periodo de estudio en cuatro fases: 1988-90, 1991-92, 1993-94, y 1995-96. Las variaciones más importantes apreciadas fueron:

- Aumento progresivo en la edad media de los donantes, desde 33,3 años (DE 16,5) en 1988-90, hasta 41,3 (DE 18,4) en 1995-96 ($p < 0,001$).
- Incremento progresivo en la proporción de donantes mujeres (20,0%, 29,2%, 27,8% y 36,5%, respectivamente, $p = 0,01$).
- Incremento de la proporción de donantes multiorgánicos desde 1991 (23,3%, 58,4%, 57,7% y 62,9%, respectivamente, $p < 0,001$).
- Aumento progresivo en la edad media de los receptores, desde 39,8 años (DE 13,5) en 1988-90 hasta 46,6 (DE 13,6) en 1995-96 ($p < 0,001$).
- Aumento de la presencia de receptores diabéticos a partir de 1993 (0, 2,2%, 8,9% y 7,8%, respectivamente) ($p = 0,002$).
- Aumento en la proporción de receptores procedentes de DP desde 1993 (11,5%, 9,6%, 16,0% y 21,0%, respectivamente, $p = 0,013$).

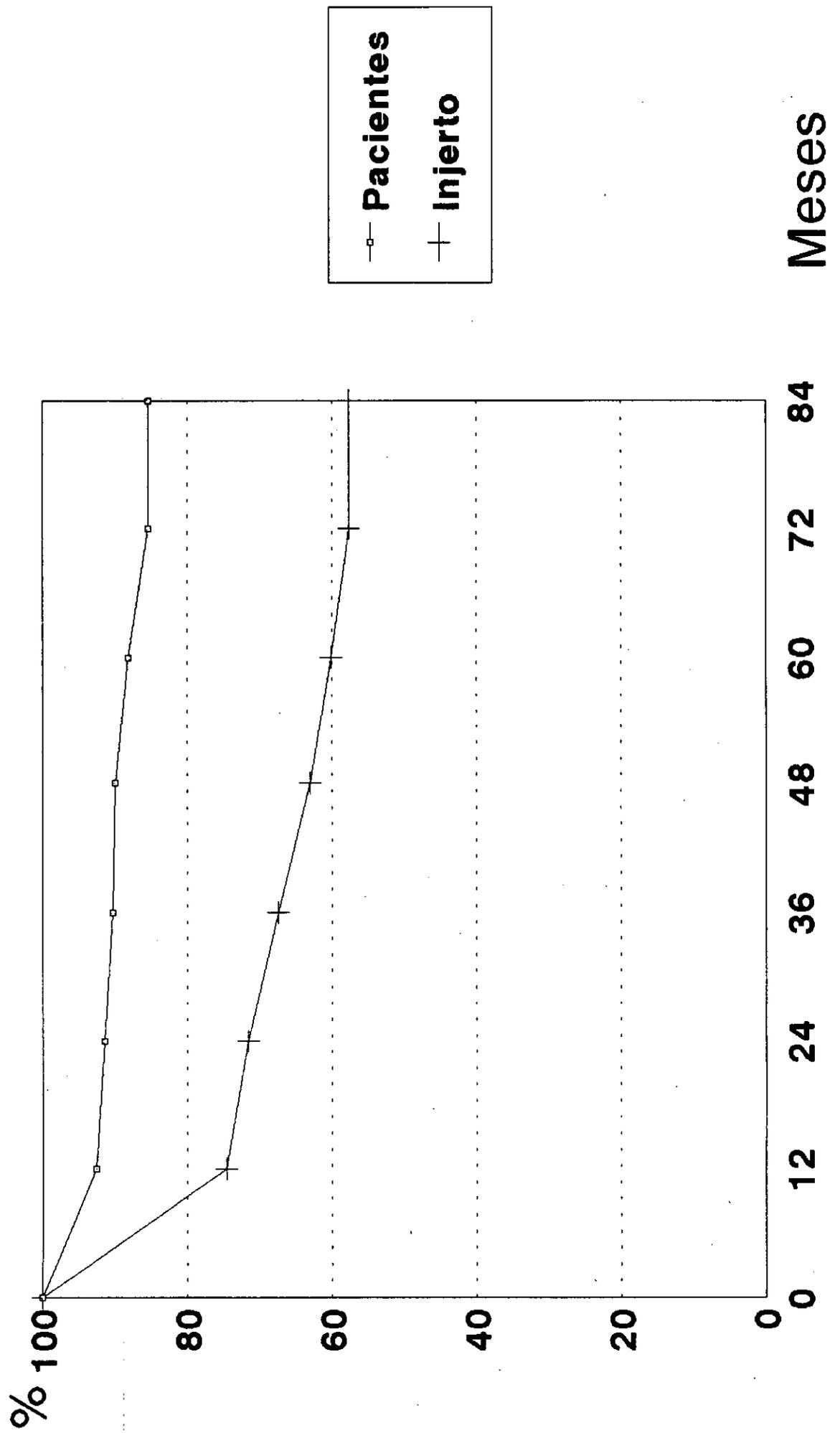
- Descenso progresivo en el tiempo medio de permanencia en diálisis de los receptores, desde 46,9 meses (DE 37,1) en 1988-90 hasta 30,0 (DE 41,2) en 1995-96 ($p < 0,001$).
- Aumento progresivo en la diuresis residual media de los receptores, desde 269 ml/día (DE 39) en 1988-90, hasta 612 ml/día en 1995-96 (DE 64) ($p < 0,001$).
- Incremento progresivo en los tiempos medios de isquemia fría, desde 18,7 horas (DE 5,9) en 1988-90, hasta 22,4 (DE 4,9) en 1995-96 ($p < 0,001$).
- Aumento progresivo en la prevalencia de IINF (31,6%, 34,8%, 42,3% y 41,3%, respectivamente), y aumento de la prevalencia de INF en la última fase del periodo de estudio (13,8%, 12,4%, 12,7% y 21,6%, respectivamente) ($p = 0,008$).
- Descenso notable en la proporción de niveles en rango tóxico de CsA en el 1º mes desde el inicio de la pauta de inmunosupresión triple (50,3% con doble a 37,1-39,0% con triple, según periodos, $p < 0,001$)
- Como es lógico, patrones de inmunosupresión basales diferentes, ya que la inmunosupresión doble se utilizó hasta 1991, y la triple desde 1991.

4.2 FUNCION INICIAL DEL INJERTO

4.2.1 FACTORES DE RIESGO PARA AUSENCIA DE FUNCION INICIAL

En la Tabla 5 se recogen los resultados del análisis univariante de factores de riesgo para IINF o INF, relacionados con las características del donante o del receptor. En la Tabla 6 se recoge la misma información para factores relacionados con el proceso del transplante renal. Con el fin de establecer qué factores tenían un efecto independiente sobre la tasa de función inicial del injerto, se realizó un análisis de regresión logística, considerando en este caso como grupo único los IINF y los INF. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 7. En un tercer paso se analizó,

Figura 2. Supervivencia global del programa



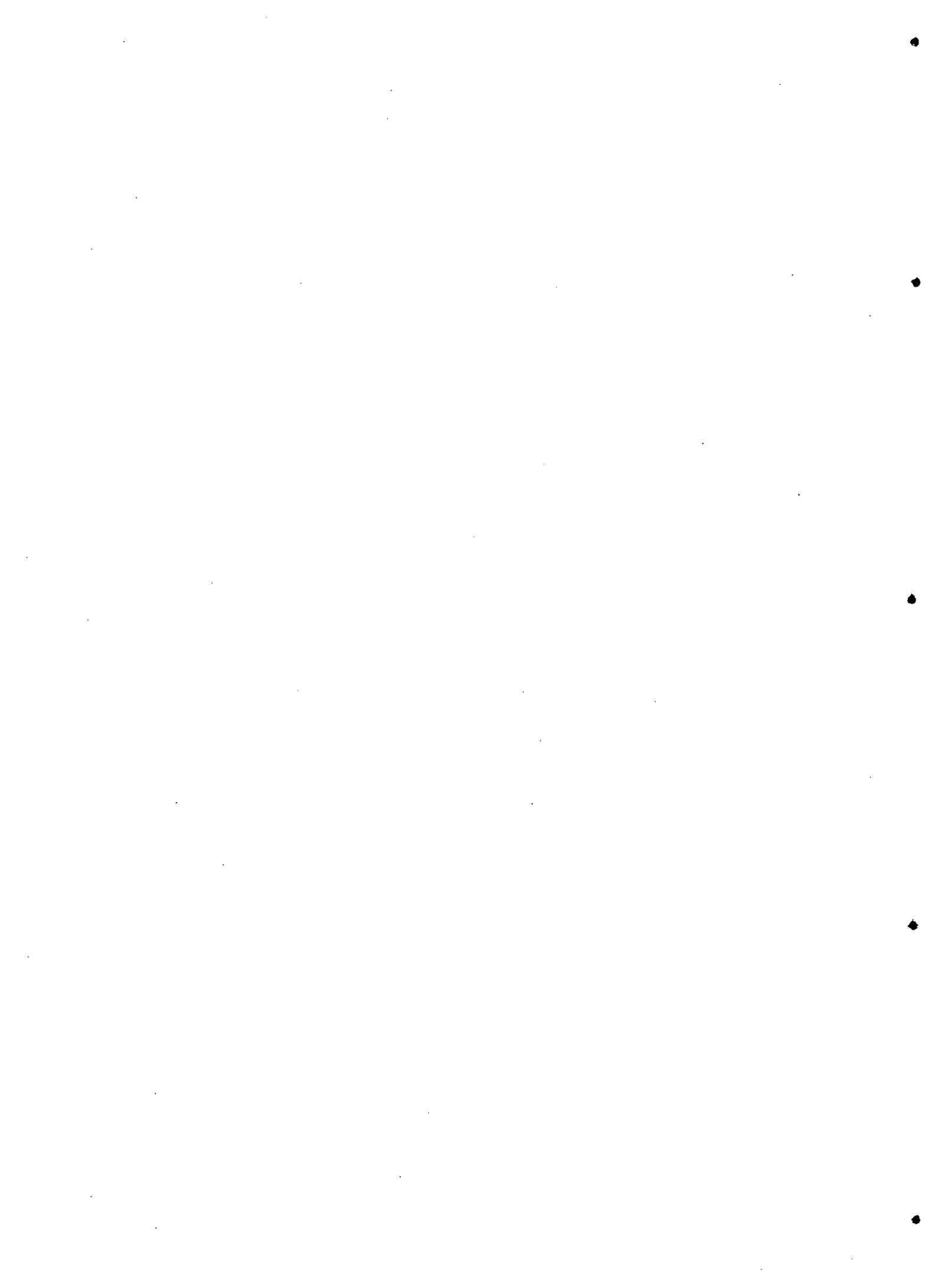


Tabla 4
Evolución de marcadores de función del injerto

	3 M (n=575)	6 M (n=523)	12 M (n=463)	24 M (n=350)	36 M (n=252)	48 M (n=196)	60 M (n=104)	72 M (n=51)
Creatinina plasmática (mg/dl)(DE)	1,98 (0,90)	1,91 (0,81)	1,93 (0,90)	1,99 (1,05)	2,02 (1,04)	1,94 (0,92)	1,89 (0,89)	2,00 (0,91)
Proteinuria (g/día)(DE)	0,53 (1,12)	0,46 (1,04)	0,54 (1,42)	0,72 (1,79)	0,81 (2,07)	0,45 (1,23)	0,39 (0,72)	0,41 (0,72)
Proteinuria >0,4 g/d (%)	39,5	32,9	24,2	26,3	26,1	22,2	18,1	
Hipertensión arterial (%)	70,4	77,6	76,2	73,1	72,1	72,5	73,1	68,6
Diuréticos asa (%)	29,9	31,2	26,9	24,0	20,9	20,3	23,8	21,6

M: Meses; DE: Desviación estándar

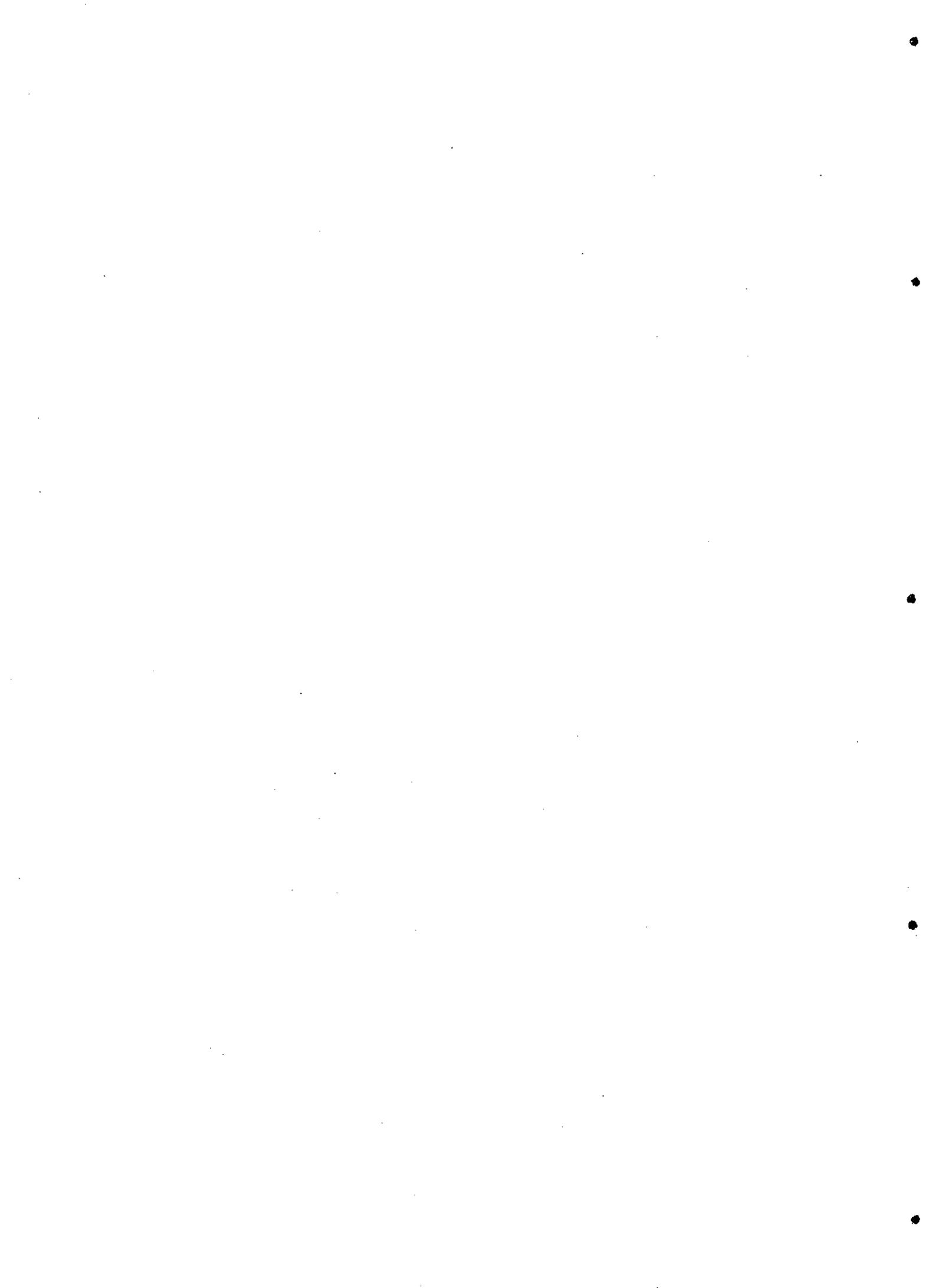


Tabla 5
Factores de riesgo para fracaso renal agudo precoz.
Análisis univariante I

	IIF	IINF	INF	p
Número (%)	349 (47,7%)	276 (37,6%)	107 (14,7%)	
Edad donante (años)	31,4	39,0	43,1	0,001
Sexo donante (% varones)	73,7	69,4	70,8	NS
Causa muerte donante (% TCE)	66,8	54,7	46,2	0,001
Asistolia (%)	7	19	17	0,001
Extracción multiorgánica (%)	55,7	47,8	46,2	0,08
Inestabilidad donante (%)	21,6	25,1	20,6	NS
Creatinina pl. Donante (mg/dl)	0,97	1,10	1,00	0,01
Edad receptor (años)	43,2	43,9	44,2	NS
Sexo receptor(% varones)	58,6	64,2	57,4	NS
Diabetes receptor (%)	3,7	6,6	4,6	NS
Tiempo diálisis receptor (meses)	33,6	45,6	42,3	0,001
Tipo diálisis (% hemodiálisis)	80,7	90,5	88,0	0,002
Hipertensión receptor (%)	58,9	67,5	48,1	0,001
Aterosclerosis receptor (%)	14,1	17,9	13,9	NS
Colesterol basal (mg/dl)	154,7	149,6	137,6	0,01
Albumina basal (g/dl)	3,47	3,42	3,27	0,02
Transfusiones (unidades)	5,7	7,3	6,2	0,09
Hematocrito al trasplante (%)	29,7	29,9	30,0	NS
Hipersensibilizados (%)	4,6	7,3	10,2	0,09
Retransplante (%)	12,6	16,8	22,2	0,01
Diuresis residual (ml/día)	544	325	451	0,001

IIF: Injerto inicialmente funcional/ IINF: Injerto inicialmente no funcional/ INF: Injerto nunca funcional/ TCE: traumatismo craneoencefálico; NS: No significativo. Comparación entre variables categóricas mediante prueba χ^2 , y entre variables numéricas mediante ANOVA (En **negrita**, grupos con diferencia significativa por prueba de Scheffé)

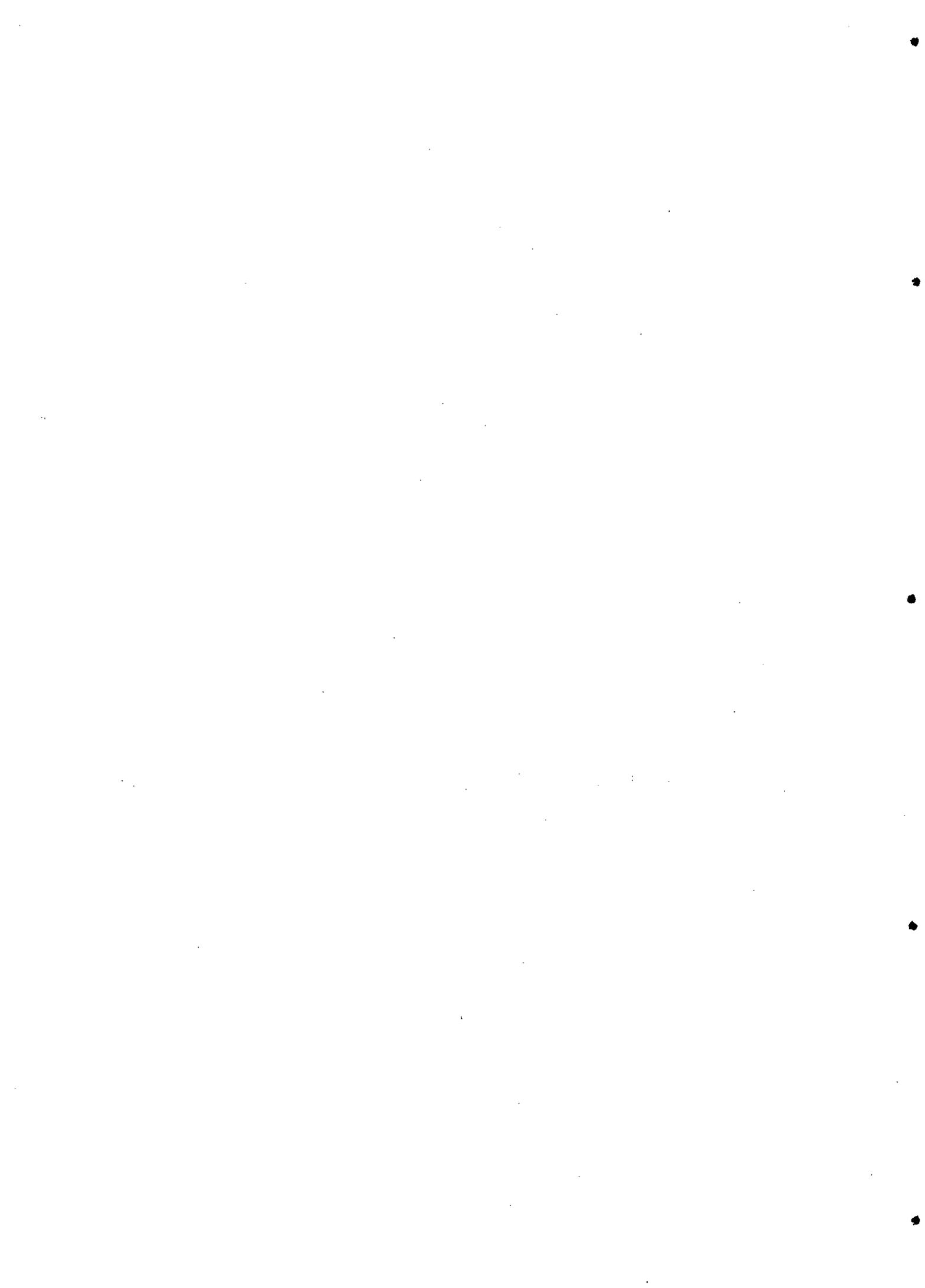


Tabla 6
Factores de riesgo para fracaso renal agudo precoz.
Análisis univariante II

	IIF	IINF	INF	p
Tiempo de isquemia fría (horas)	20,0	22,8	22,4	0,001
Tiempos vasculares largos (%)	7,5	16,4	17,6	0,001
Alteraciones en la vasculatura (%)	8,3	14,2	13,0	0,06
Incompatibilidades HLA A (nº)	1,26	1,22	1,25	NS
Incompatibilidades HLA B (nº)	1,08	1,22	1,22	0,007
Incompatibilidades HLA DR (nº)	0,71	0,60	0,69	0,05
Inmunosupresión (Doble/Triple/Secuencial)(%)	17/76/7	19/71/10	15/79/6,5	NS
Fluido preservación (% Belzer)	46,3	50,4	49,5	NS
Hemodiálisis pretransplante (%)	59,2	71,6	68,1	0,007
Mismatch donante/receptor (% mujer a varón)	14,9	18,0	16,0	NS
1ª Presión venosa central(cmH ₂ O)	5,52	5,97	5,82	NS
Primera TA sistólica (mm Hg)	161,1	151,1	146,1	NS
Transfusión precoz (%)	45,8	50,0	56,9	NS
Niveles altos de ciclosporina (%)	42,0	37,8	25,8	0,001
Plazo a 1º nivel en rango de ciclosporina (días)	4,7	4,6	4,4	NS
Complicación grave precoz (%)	11,9	20,5	59,3	0,0001
Rechazo agudo 1º mes (%)	27,9	33,7	37,0	NS

IIF: Injerto inicialmente funcional/ IINF: Injerto inicialmente no funcional/ INF: Injerto nunca funcional/ PVC: Presión venosa central; TA: Tensión arterial; NS: No significativo; nº: Número

Comparación entre variables categóricas mediante prueba χ^2 , y entre variables numéricas mediante ANOVA (En **negrita**, grupos con diferencia significativa por prueba de Scheffé)

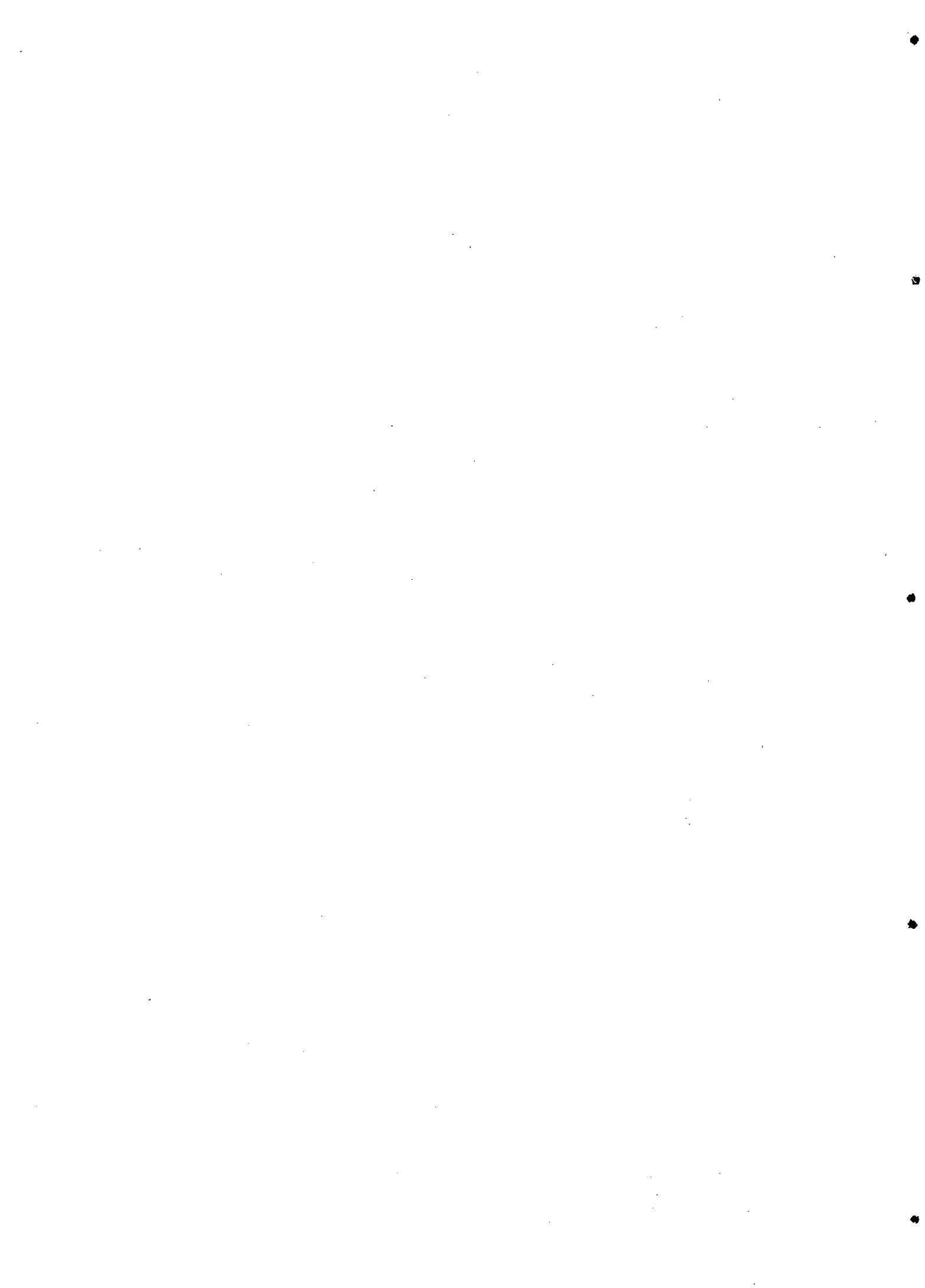


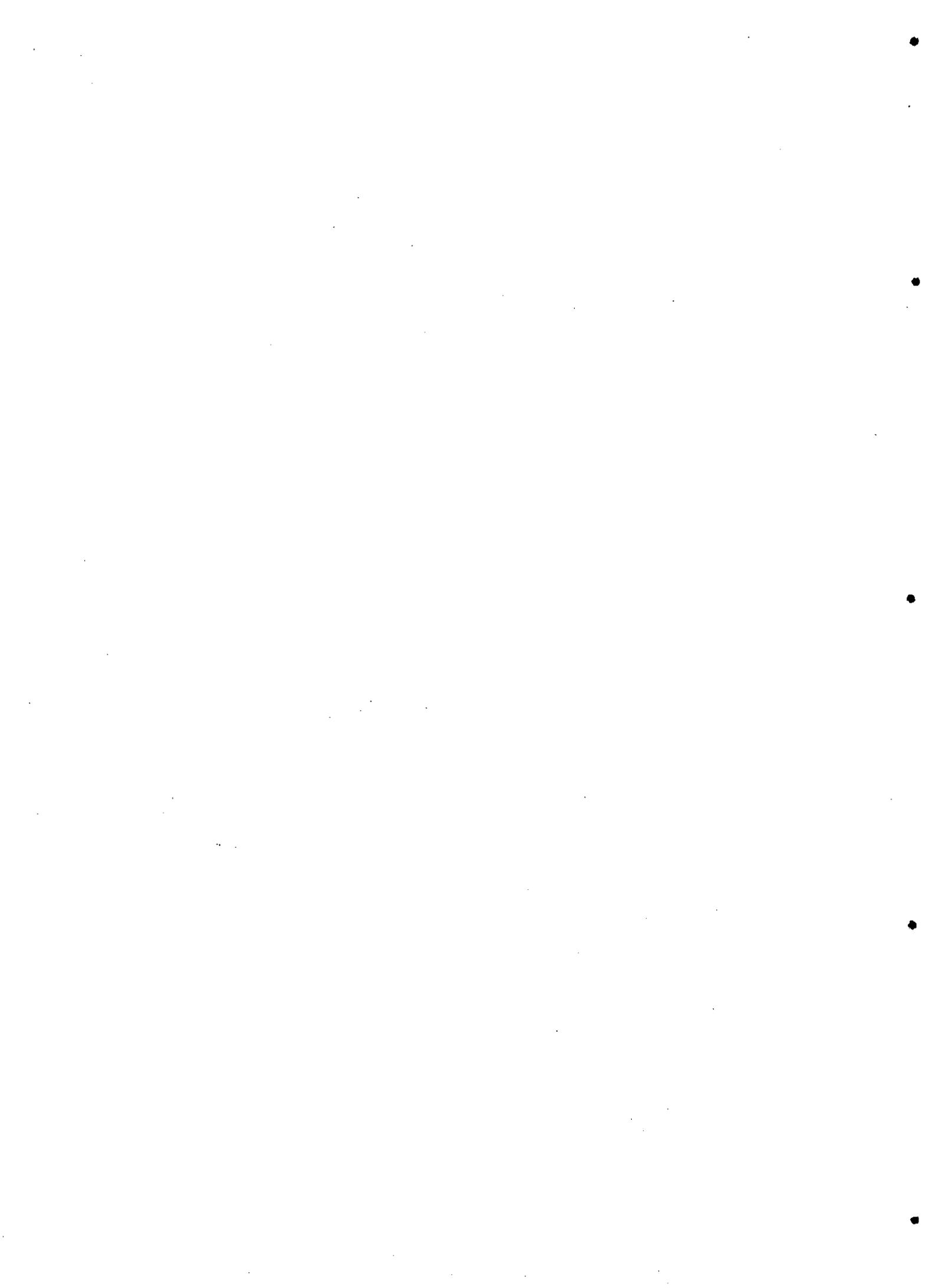
Tabla 7
Predicción de función inicial del injerto renal.
Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC 95% de razón de Odds	p
Asistolia (Sí)	1,535	0,322	4,64	2,47 a 8,71	0,001
Diuresis residual (>1000)					0,001
* 0 a 200 ml/día	1,302	0,259	3,68	2,20 a 6,12	
* 200 a 1000 ml/día	0,411	0,280	1,51	0,87 a 2,61	
HD pretransplante (Sí)	0,533	0,208	1,70	1,13 a 2,57	0,01
Hipersensibilizado (Sí)	1,149	0,466	3,15	1,27 a 7,85	0,013
Edad del donante (>60)					0,001
* 0-5 años	-1,405	0,519	0,25	0,09 a 0,68	
* 6 a 20 años	-1,597	0,424	0,20	0,09 a 0,46	
* 21 a 50 años	-0,747	0,376	0,47	0,23 a 0,98	
* 50 a 60 años	0,048	0,427	1,05	0,45 a 2,43	
Incompatibilidades HLA B	0,621	0,179	1,86	1,31 a 2,64	0,005
Tiempo isquemia fría (<20)					0,001
* 20 a 24 horas	0,483	0,231	1,62	1,03 a 2,54	
* 25 a 30 horas	0,753	0,280	2,12	1,23 a 3,68	
* >30 horas	1,773	0,500	5,89	2,21 a 15,69	
Constante	-1,771	0,508			

Las razones de Odds se refieren a probabilidad de NO FUNCION INICIAL del injerto

EE: Error estándar; IC 95%: Intervalo de confianza 95%.

Entre paréntesis después de las variables, situación de mayor riesgo, contra la que se realiza la comparación, salvo en el caso de variables con varias categorías, en las que se indica el valor contra el que se realiza la comparación. Significación global: $p < 0,001$.



desde una perspectiva multivariante (regresión múltiple), el perfil de riesgo para duración prolongada del fracaso renal agudo postransplante renal, incluyendo en esta fase de análisis tan sólo los IINF. Los resultados se presentan en la Tabla 8.

4.2.2 IMPACTO TARDIO DE LA AUSENCIA DE FUNCION INICIAL

La duración del ingreso fue superior en los IINF (36,3 días, DE 22,8) que en los IIF (19,2 días, DE 14,2)($p<0,001$). La incidencia de RA en el primer mes fue similar en los IINF (40,4%) y en los IIF (42,2%), al igual que la dosis acumulada de 6-MP (0,99 y 0,89 g/paciente, respectivamente) y el porcentaje de pacientes tratados con OKT3/ATGAM por RACR (5,2 y 8,3%, respectivamente)(NS). La Crp al alta fue de 2,75 mg/dl (DE 1,13) en los IINF, y de 2,21 (DE 1,48) en los IIF ($p<0,001$). La incidencia de infecciones en los primeros tres meses postransplante fue superior en los IINF que en los IIF (61,2 vs 41,7%, $p<0,001$); un 6,5% de los receptores de IINF desarrolló infección activa por CMV en ese período, frente a un 2,6% en el caso de los IIF ($p=0,02$). La incidencia de fístula urinaria (8% frente a 3,4%, $p<0,05$) y de rotura renal (4% frente a 0,3%, $p<0,01$) fue superior en los IINF. No se observaron diferencias significativas en la incidencia durante los tres primeros meses postransplante de estenosis de arteria renal, trombosis vascular primaria o uropatía obstructiva.

Cuando el análisis se restringía a los IINF con ausencia prolongada de función inicial (>21 días, IINFP)($n=69$), la duración del ingreso inicial se elevaba hasta los 55,5 días (DE 21,7, amplitud 29 a 138)($p<0,001$). La incidencia de RA en el 1º mes no estaba significativamente elevada (47,8%, NS), pero la dosis media de 6-MP era muy superior a la de los IIF: 1,69 gramos/paciente (DE 1,49)($p<0,001$), y un porcentaje muy superior de pacientes (17,4%) recibieron OKT3/ATGAM por RACR ($p<0,01$). También la Crp al alta era significativamente más elevada: 3,3 mg/dl (DE 1,1, amplitud 0,6 a

5,9)($p < 0,001$). La incidencia de infección en los tres primeros meses fue particularmente alta: 73,9% de los pacientes ($p < 0,001$). Cinco pacientes (7,2%) desarrollaron infección activa por CMV en este período. También se diagnosticaron en este grupo: seis roturas renales (8,7%), seis fístulas urinarias (8,7%), dos uropatías obstructivas (2,9%), y una estenosis de arteria del injerto (1,4%).

El efecto global de la ausencia de función inicial del injerto renal sobre la supervivencia tardía de pacientes e injertos se recoge en la Figura 3. El efecto diferenciado según la duración de la no función inicial se recoge en las Figuras 4 (pacientes) y 5 (injerto).

Las causas de cese funcional del injerto fueron similares en los IIF e IINF: RA (3,4 y 1,4%, respectivamente), RC (7,8 y 8,7%), muerte (7,8 y 8,3%), y otras (2,9 y 1,8%)(NS). No se observaron tampoco diferencias apreciables en el perfil de causas de muerte entre los portadores de IIF e IINF.

El efecto de la ausencia de función inicial del injerto sobre los parámetros de disfunción tardía se presenta en las Tablas 9 (función del injerto, estimada a través de la Crp), 10 (proteinuria), 11 (HTA), y 12 (tendencia a retención hidrosalina, estimada por necesidad de diuréticos de asa).

4.2.3 EFECTO DE LA MODALIDAD DE DIALISIS

Uno de los hallazgos más llamativos del análisis univariante era que la prevalencia de función inicial del injerto era significativamente superior en los pacientes tratados previamente tratados con DP (64,4%) que en HD (45,2%) ($p = 0,006$). Sin embargo, el análisis multivariante (Tablas 7 y 8) no mostraba que la modalidad de

Tabla 8
Factores de riesgo para duración prolongada del fracaso renal agudo postransplante renal. Análisis de regresión múltiple

	B	IC 95% B	p
Asistolia donante (Si)	1,221	0,816 a 1,627	0,001
Diuresis residual (<200 ml/día)	-0,546	-0,709 a -0,383	0,001
Causa muerte donante (Acc. Cerebrovascular)	0,348	0,129 a 0,567	0,002
Rechazo agudo precoz (Si)	0,433	0,145 a 0,722	0,003
Complicación grave precoz (Si)	0,610	0,190 a 0,237	0,002
Constante	1,142	0,684 a 1,599	0,001

IC 95%: Intervalo de confianza 95%

Excluidos del análisis injertos inicialmente funcionantes (IINF) y nunca funcionantes (INF). Entre paréntesis después de cada variable, la situación con mayor riesgo para prolongación de fracaso renal agudo postransplante. Variable dependiente en semanas. $R = 0,52$; $R^2 = 0,27$; $p < 0,0001$

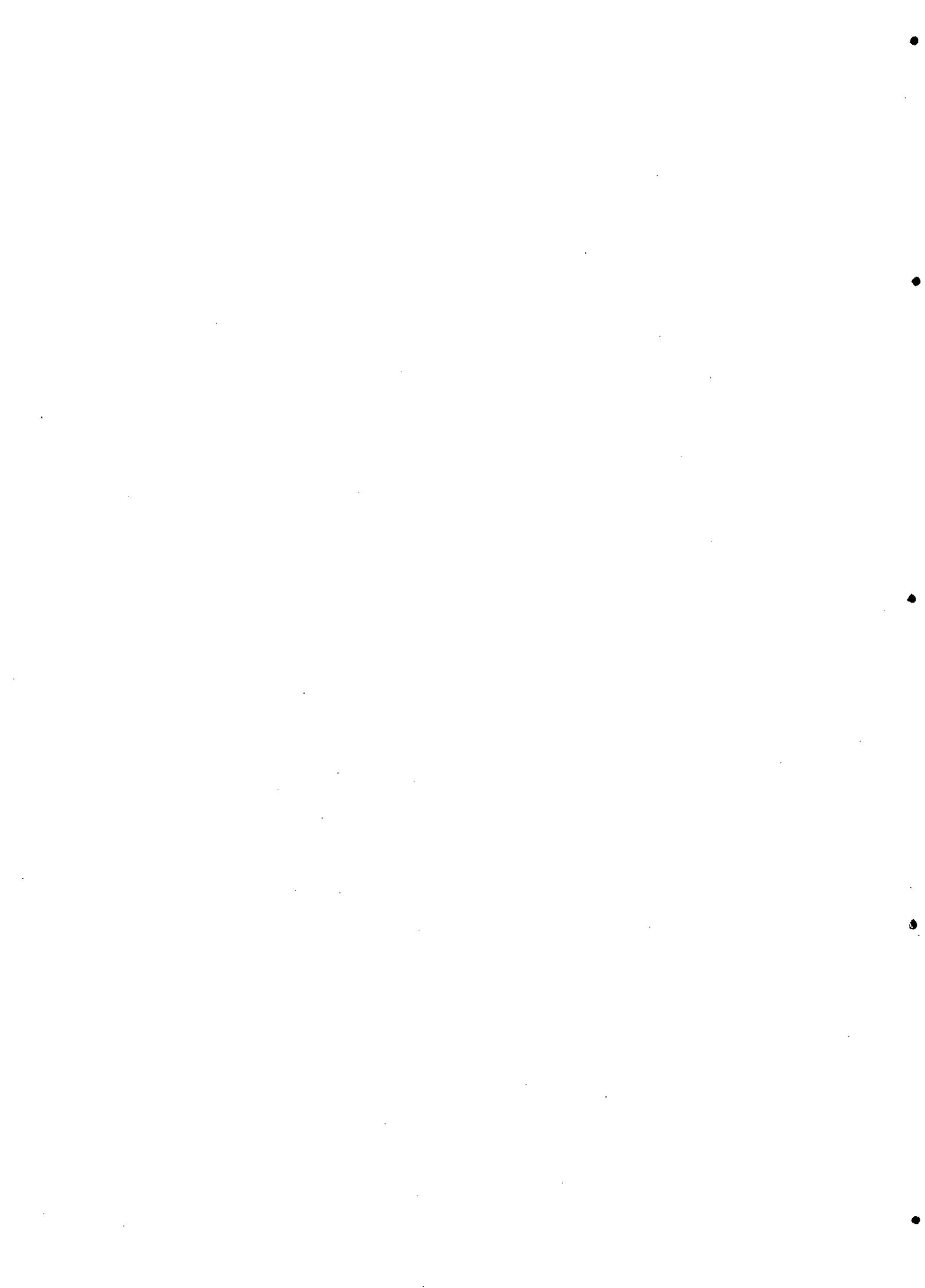
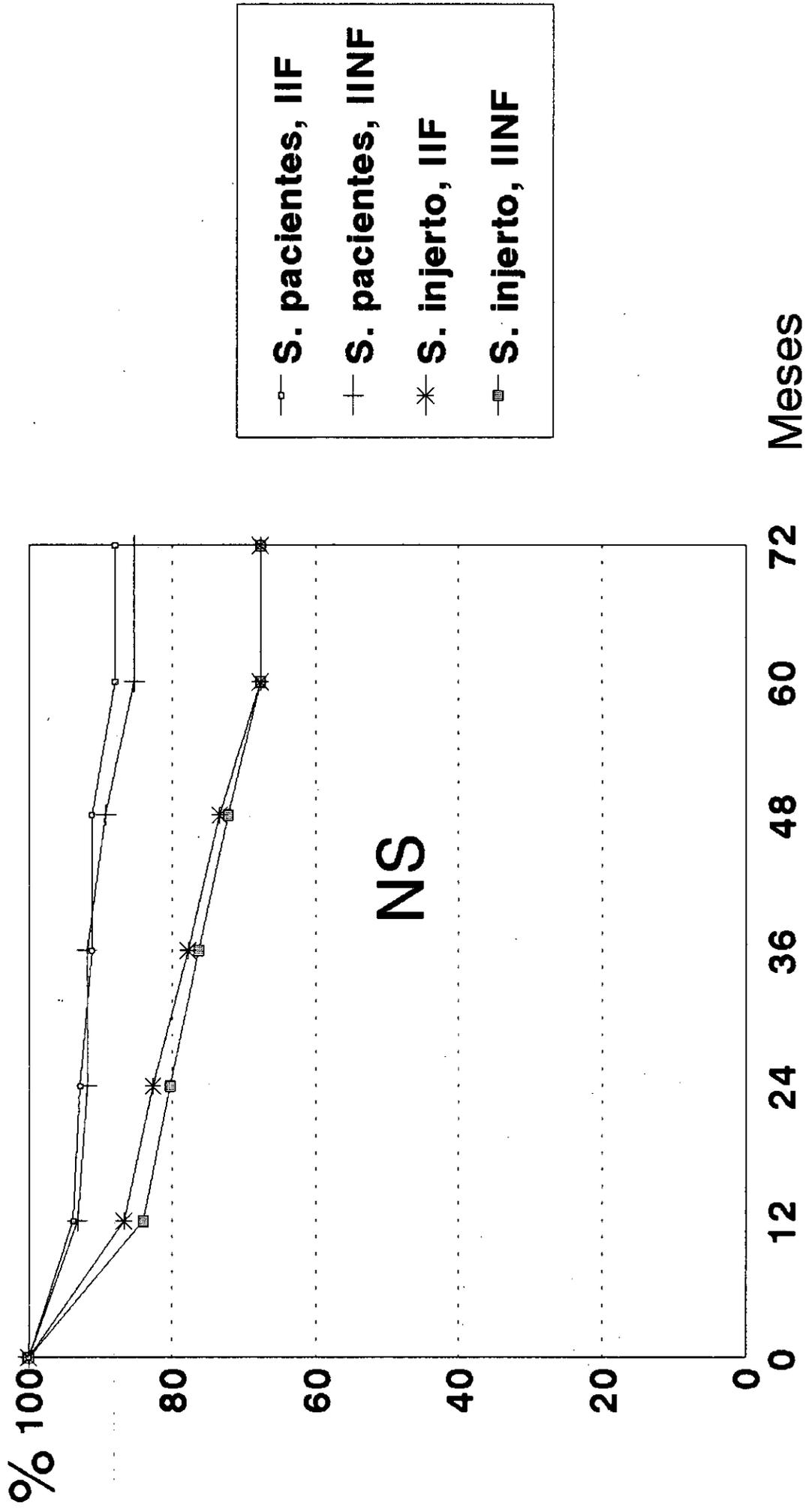


Figura 3. Supervivencia según función inicial del injerto



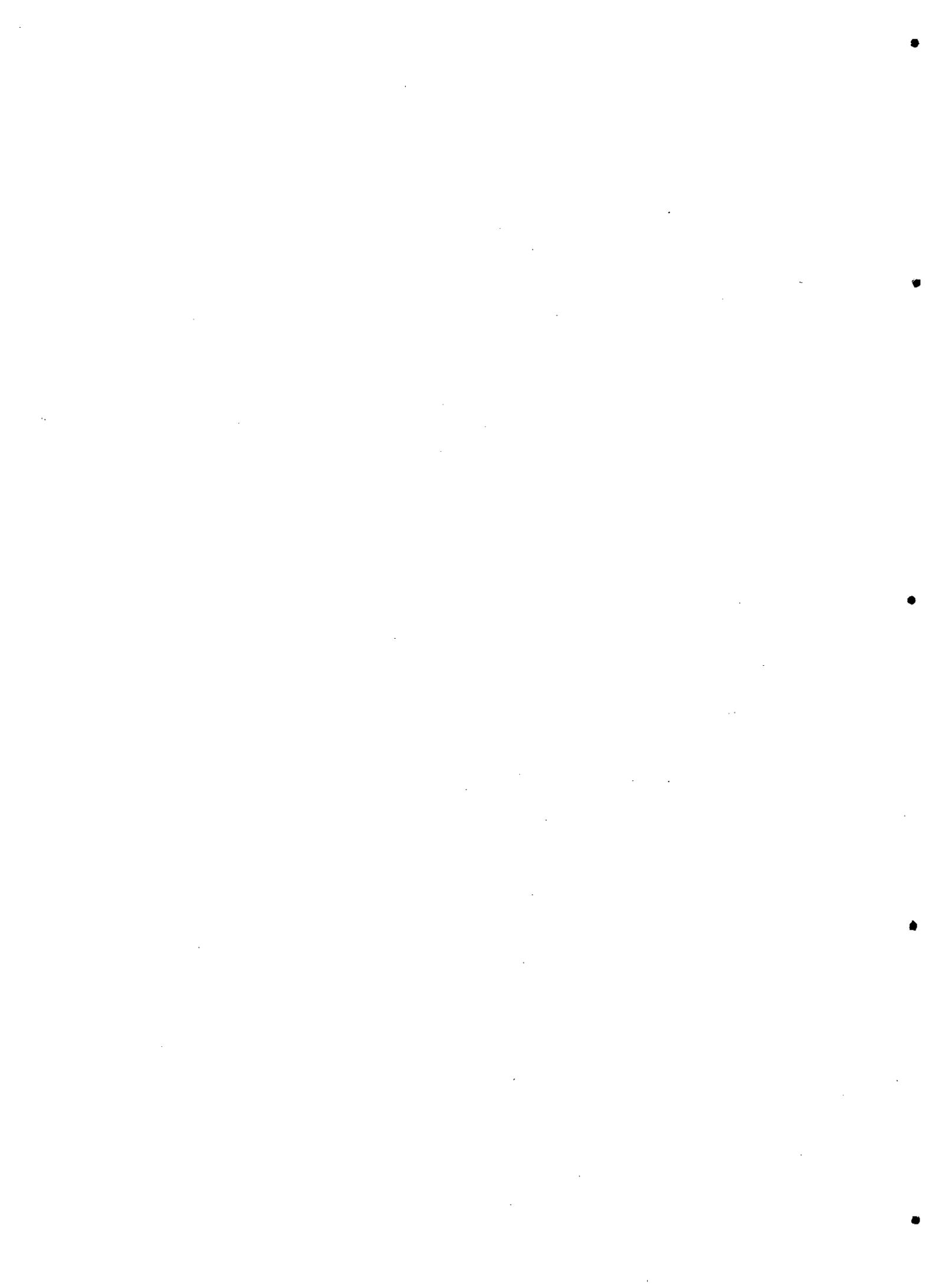
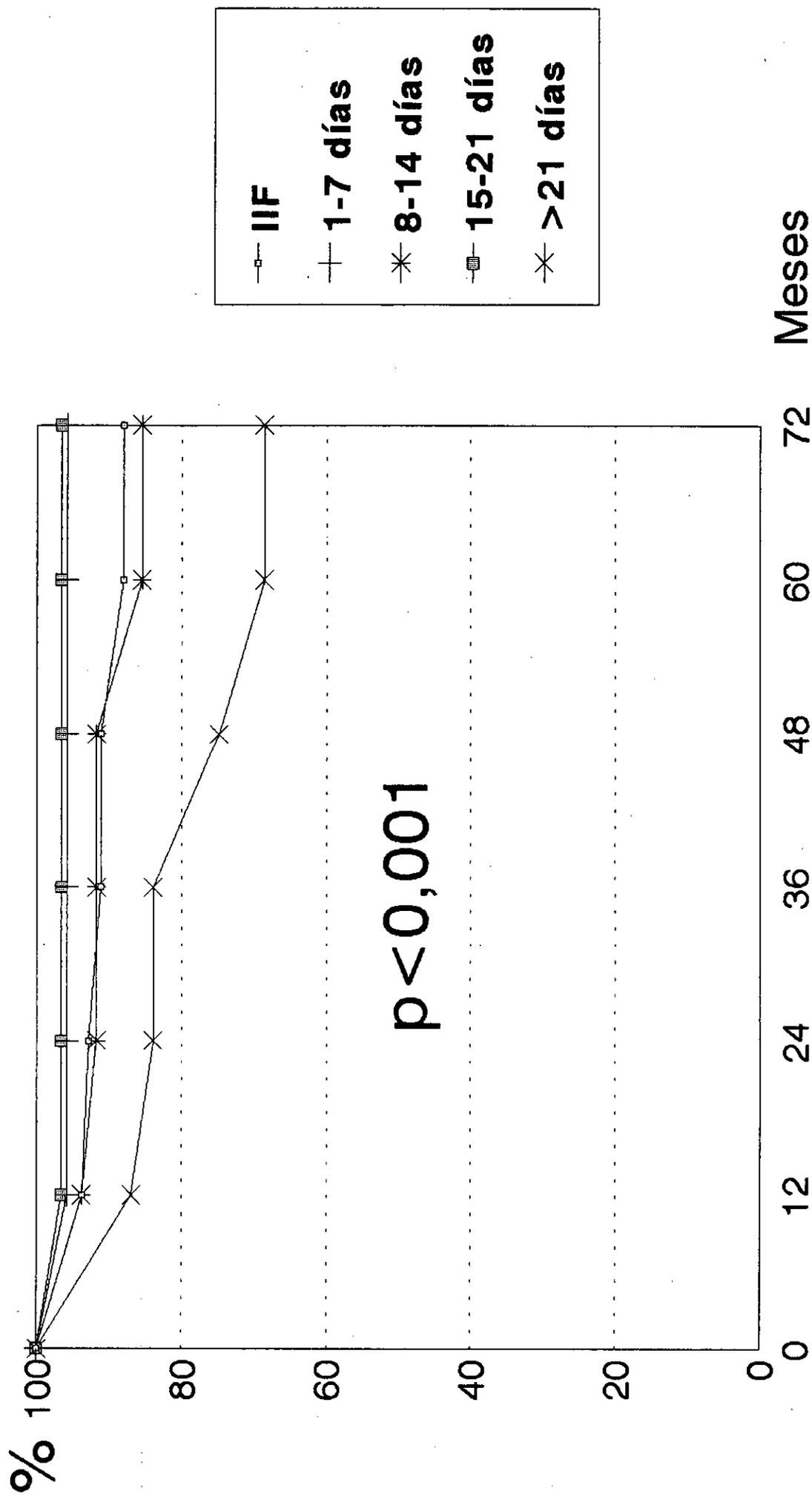


Figura 4. Supervivencia pacientes según duración de no función inicial



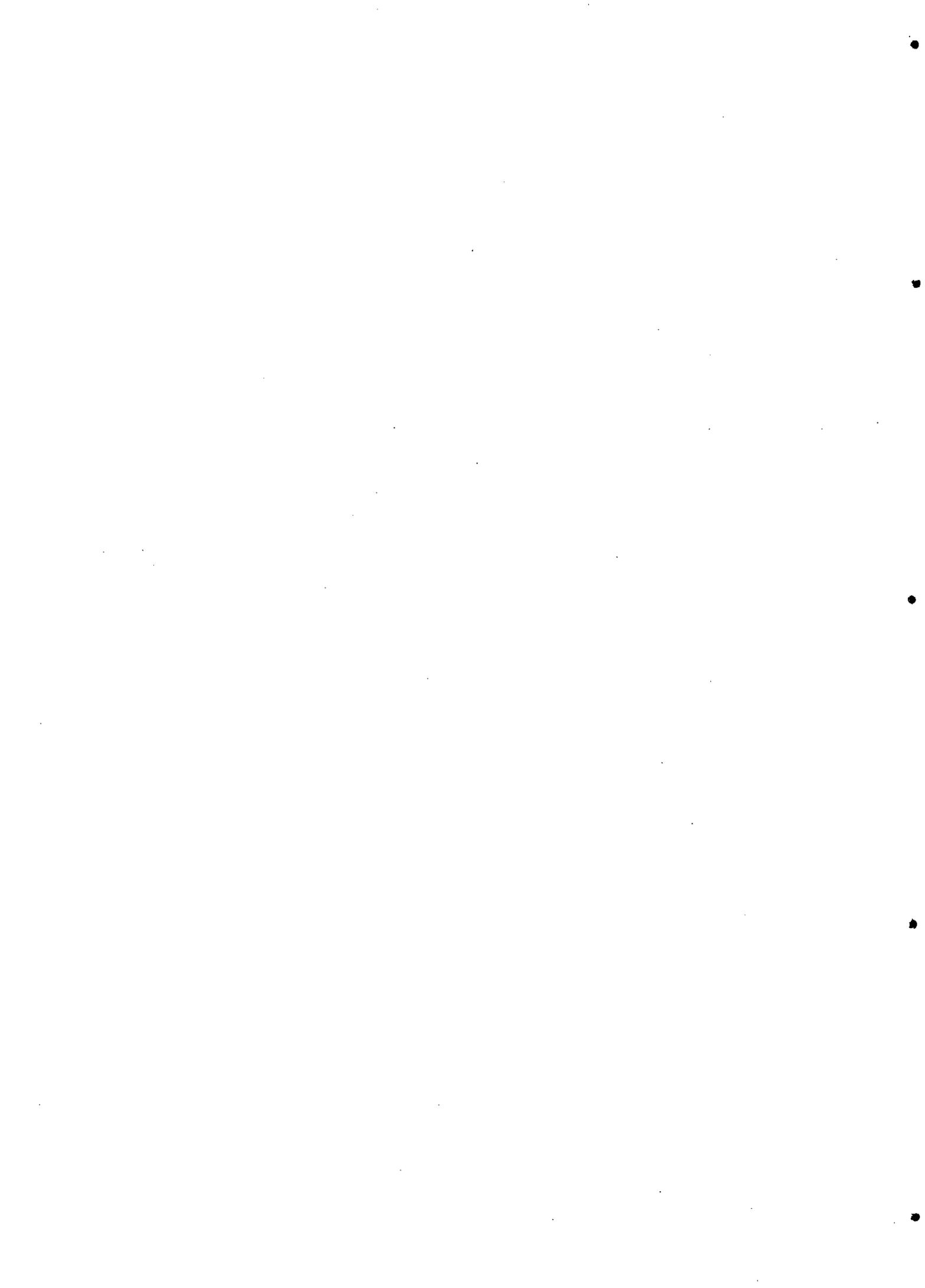
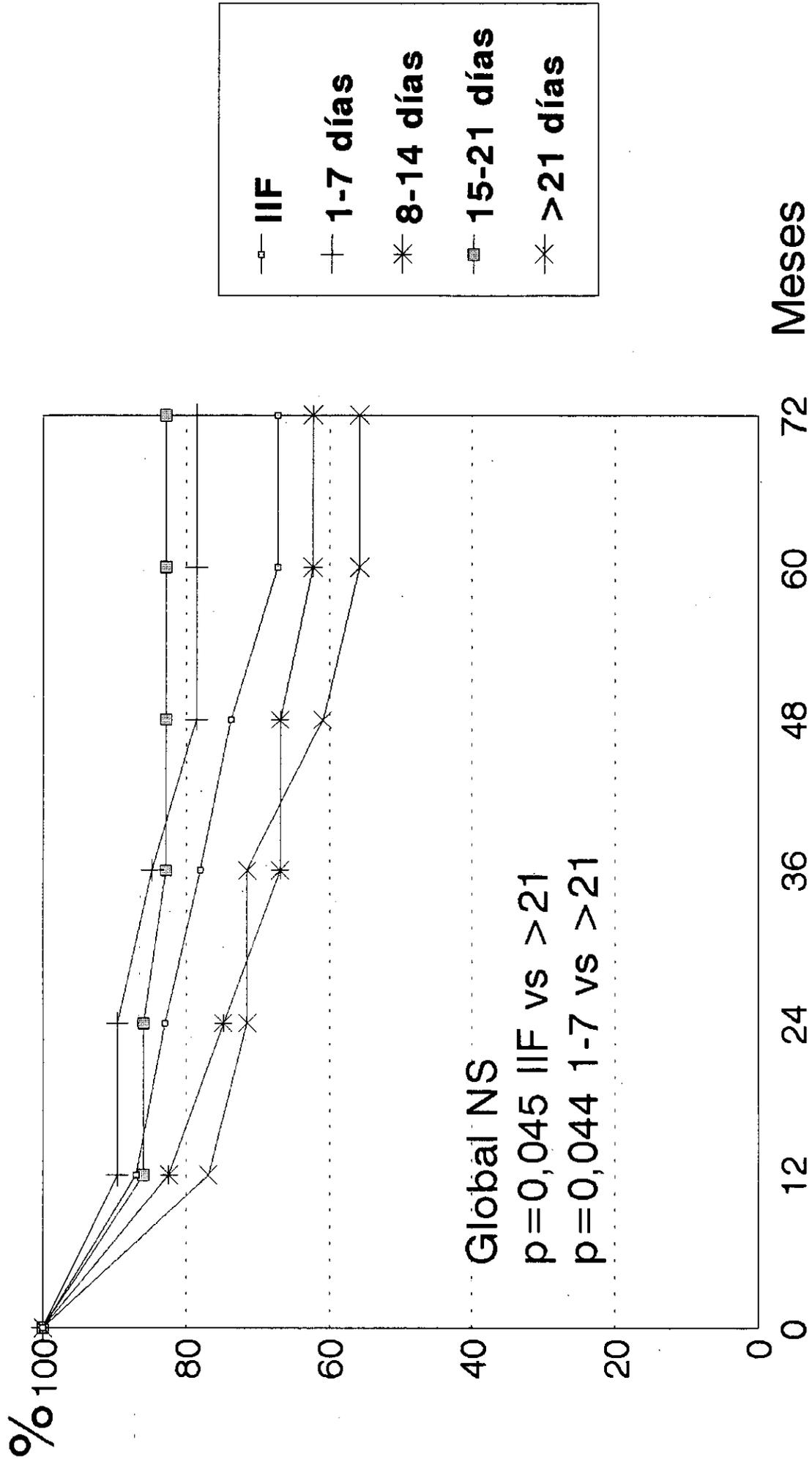


Figura 5. Supervivencia injerto según duración de no función inicial



Excluidos injertos nunca funcionantes

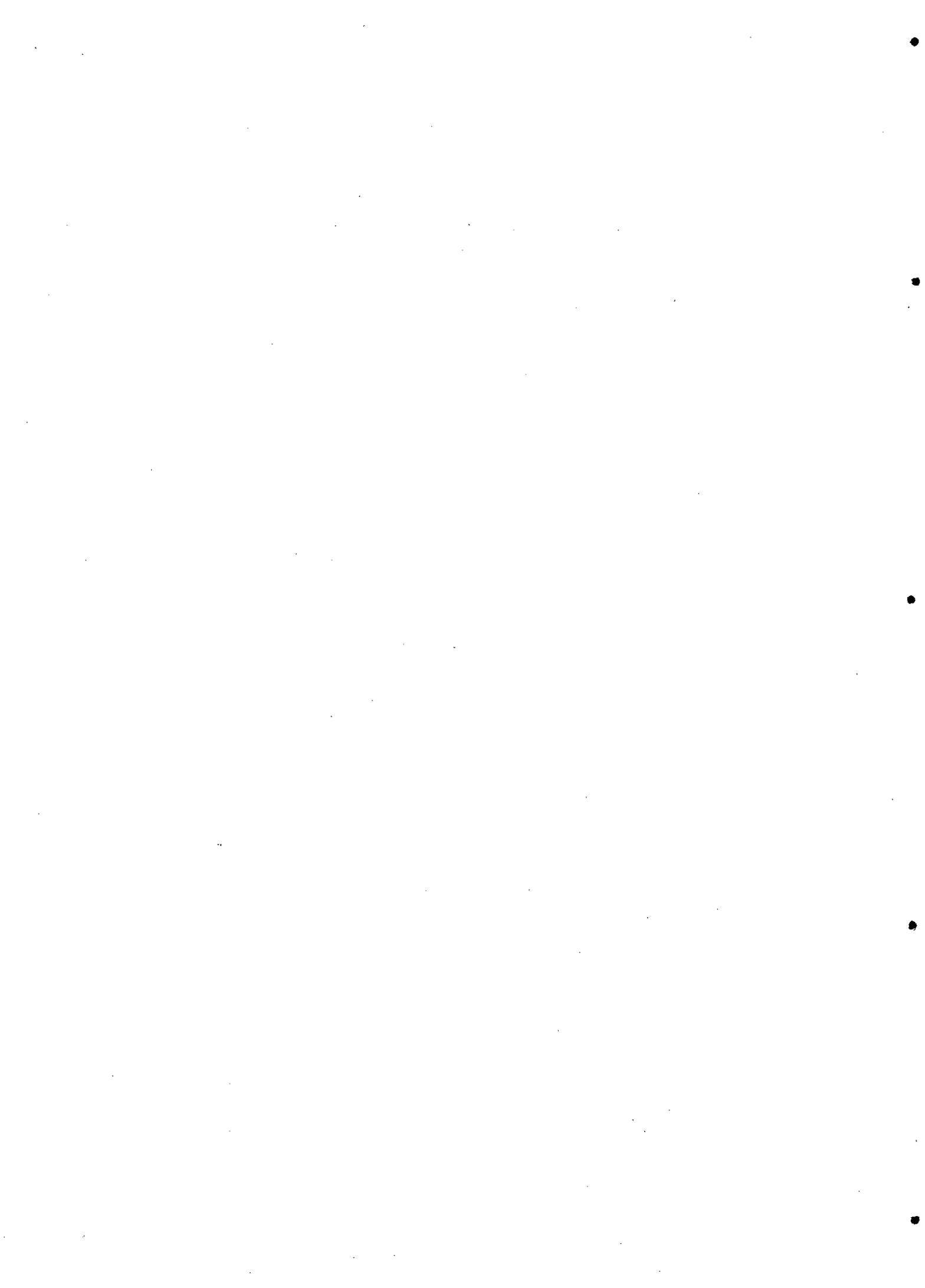


Tabla 9
Creatinina plasmática evolutiva según función inicial

	IIF	IINF	p IIF vs IINF	IINF 1-7 d.	IINF 8-14 d.	IINF 15-21 d.	IINF >21 d.	P
Crp al alta	2,2 (1,5) n=342	2,7 (1,1) n=272	0,001	2,3 (0,8)	2,7 (1,4)	2,9 (1,4)	3,3 (1,1)	0,001
Crp +3 meses	1,8 (0,8) n=317	2,2 (1,0) n=258	0,001	1,9 (0,8)	2,0 (0,8)	2,1 (0,8)	2,8 (1,3)	0,001
Crp +6 meses	1,7 (0,6) n=298	2,2 (0,9) n=225	0,001	2,0 (1,1)	2,0 (0,6)	2,0 (0,7)	2,7 (1,1)	0,001
Crp +12 meses	1,8 (0,8) n=274	2,1 (1,0) n=189	0,001	2,0 (1,0)	2,0 (0,7)	1,8 (0,5)	2,7 (1,5)	0,001
Crp +24 meses	1,9 (1,1) n=212	2,1 (1,0) n=138	0,08	2,0 (0,8)	2,2 (1,3)	1,9 (0,6)	2,4 (1,2)	NS
Crp +36 meses	2,0 (1,1) n=160	2,1 (0,9) n=92	NS	2,3 (1,1)	2,2 (1,2)	1,7 (0,4)	2,1 (0,7)	NS
Crp +48 meses	1,9 (1,0) n=111	2,0 (0,7) n=74	NS	2,1 (0,7)	2,0 (0,9)	1,8 (0,4)	2,1 (0,8)	NS
Crp +60 meses	1,9 (1,1) n=64	1,9 (0,5) n=40	NS	2,4 (0,6)	1,8 (0,4)	1,8 (0,5)	1,9 (0,5)	NS
Crp +72 meses	2,0 (1,0) n=34	2,1 (0,6) n=17	NS	-	-	-	-	
Crp +84 meses	2,5 (1,4) n=10	2,0 (0,5) n=5	NS	-	-	-	-	

IIF: Injerto inicialmente funcionante. IINF: Injerto inicialmente no funcionante. d.: Duración de dependencia de diálisis (en días). Crp: Creatinina plasmática. Todos los valores en mg/dl. Entre paréntesis Desviación Estándar. Los valores en negrita muestran diferencias significativas en estudio de contrastes de ANOVA (Prueba de Scheffe)

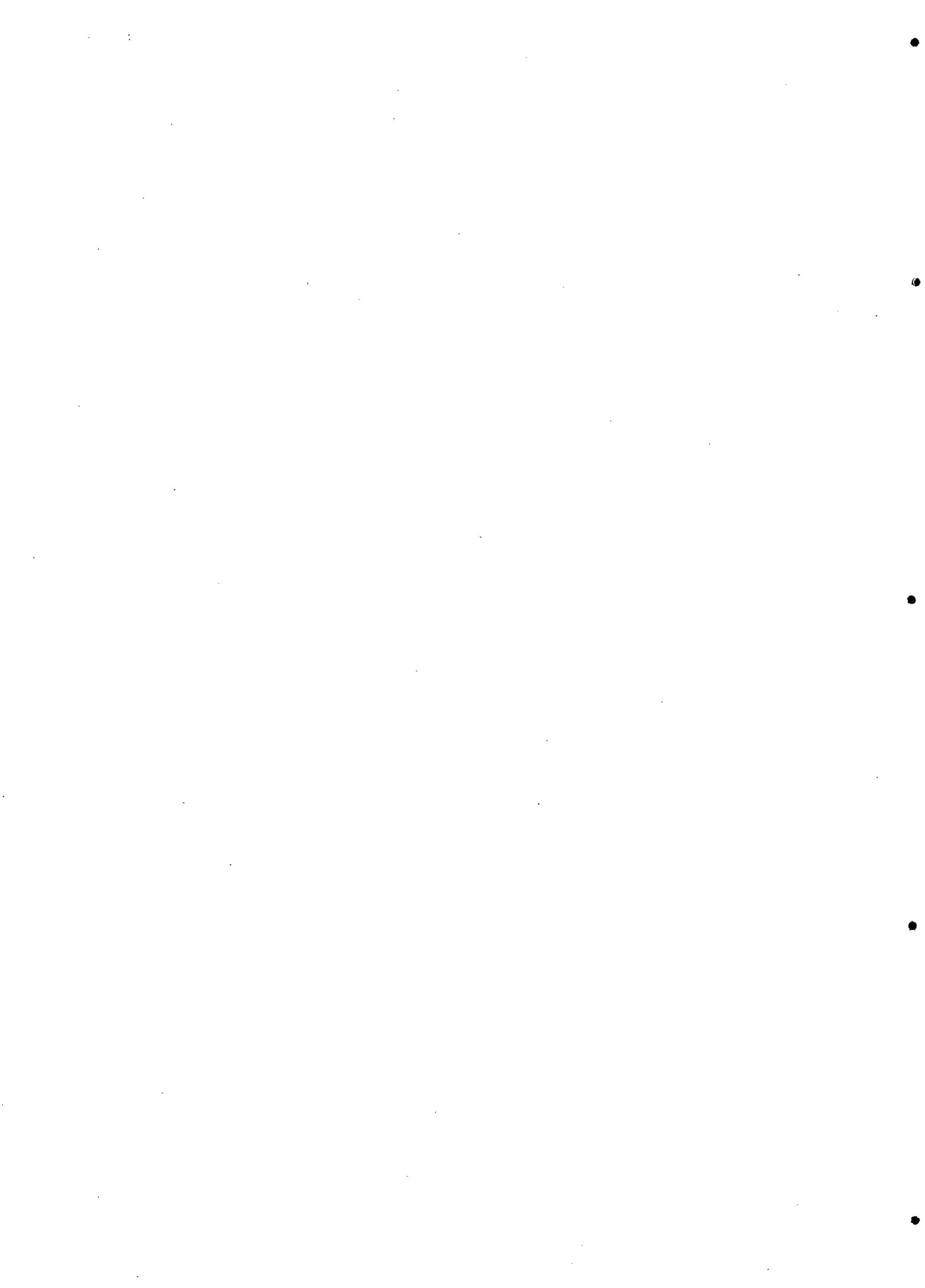


Tabla 10
Proteinuria evolutiva según función inicial

	IIF	IINF	p IIF vs IINF	IINF 1-7 d	IINF 8-14 d	IINF 15-21 d	IINF >21 d	p
+ 3 meses	31,5 (317)	49,4 (255)	0,001	40,4	49,4	38,1	67,7	0,001
+ 6 meses	25,4 (295)	42,9 (219)	0,001	37,8	35,4	36,4	64,2	0,001
+ 12 meses	20,5 (273)	29,6 (186)	0,026	19,5	25,9	23,8	50,0	0,001
+ 24 meses	23,2 (211)	30,9 (139)	0,075	33,3	26,8	20,6	48,1	0,054
+ 36 meses	21,0 (157)	34,8 (92)	0,017	39,1	43,5	12,5	42,9	0,013
+ 48 meses	16,5 (109)	31,0 (71)	0,022	41,7	33,3	19,0	31,6	NS
+ 60 meses	12,7 (63)	26,2 (42)	0,078	50,0	28,6	-	37,5	0,014
+ 72 meses	21,4 (28)	62,5 (16)	0,006	66,7	25,0	100,0	75,0	0,022

IIF: Injerto inicialmente funcionante. IINF: Injerto inicialmente no funcionante.
d: Duración de dependencia de diálisis (en días). Las cifras expresan porcentajes de pacientes con proteinuria igual o superior a 0,5 gramos/día. Entre paréntesis, número de pacientes en riesgo. Comparación estadística mediante prueba χ^2 .

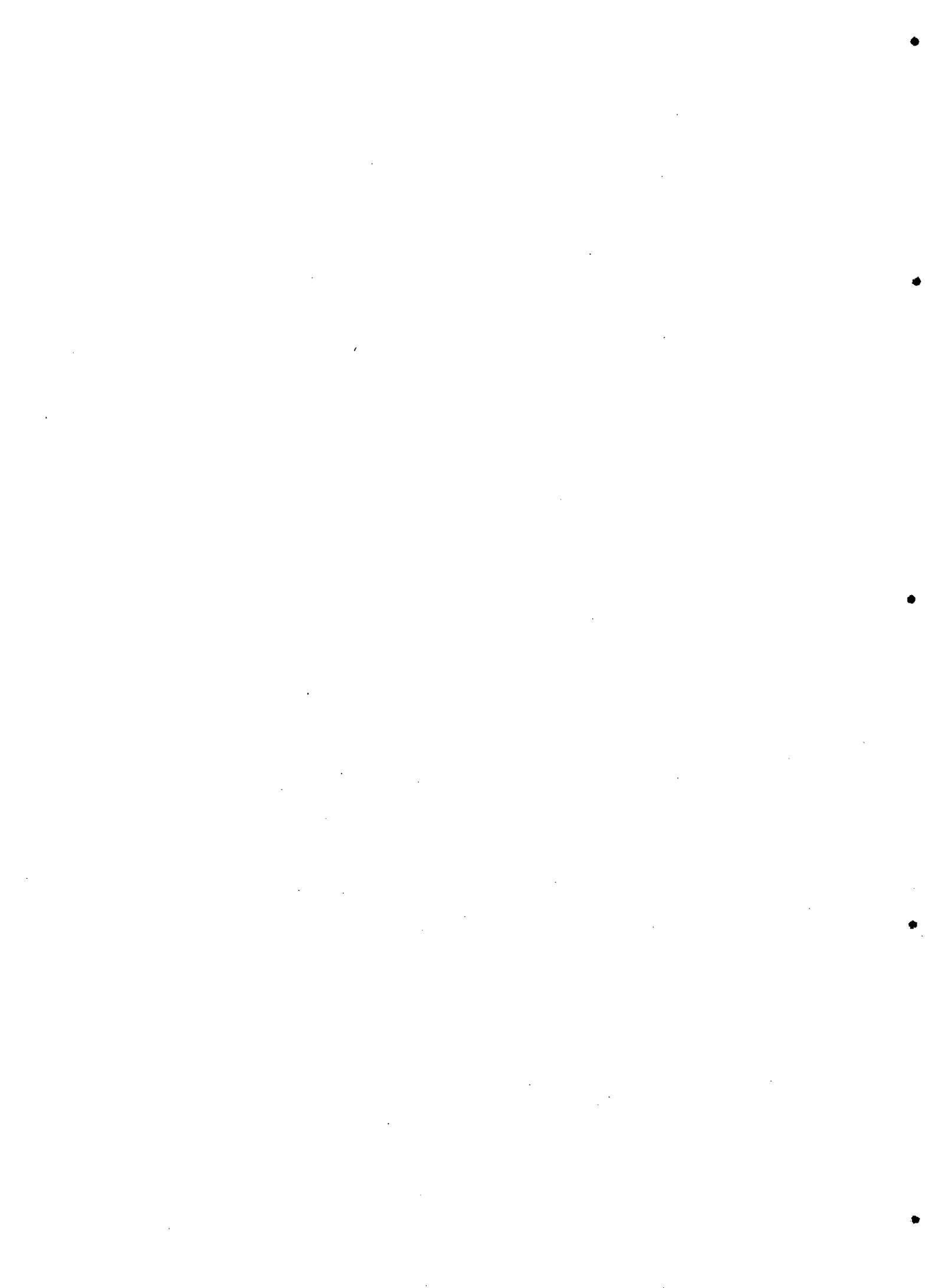


Tabla 11
Prevalencia evolutiva de hipertensión arterial según función inicial

	IIF	IINF	p IIF vs IINF	IINF 1-7 d	IINF 8-14 d	IINF 15-21 d	IINF >21 d	p
+ 3 meses	66,7 (309)	75,1 (245)	0,03	80,4	78,9	76,7	64,5	0,06
+ 6 meses	72,9 (295)	84,0 (219)	0,0027	87,0	87,7	78,2	82,7	0,032
+ 12 meses	70,4 (274)	84,7 (189)	0,0004	80,5	81,7	88,1	88,9	0,009
+ 24 meses	67,7 (223)	81,4 (145)	0,0039	73,0	76,7	85,3	93,3	0,016
+ 36 meses	67,1 (164)	80,9 (94)	0,017	81,8	72,0	79,2	90,9	NS
+ 48 meses	66,1 (112)	81,8 (77)	0,017	80,0	73,7	81,8	90,0	NS
+ 60 meses	62,5 (64)	90,0 (40)	0,002	75,0	92,3	91,7	100,0	0,029
+ 72 meses	52,9 (34)	100,0 (17)	0,006	100,0	100,0	100,0	100,0	0,02

IIF: Injerto inicialmente funcional. IINF: Injerto inicialmente no funcional.

d: Duración de dependencia de diálisis (en días). NS: No significativo. Las cifras expresan porcentajes de pacientes que precisan tratamiento antihipertensivo. Entre paréntesis, pacientes en riesgo. Comparación estadística mediante prueba χ^2 .

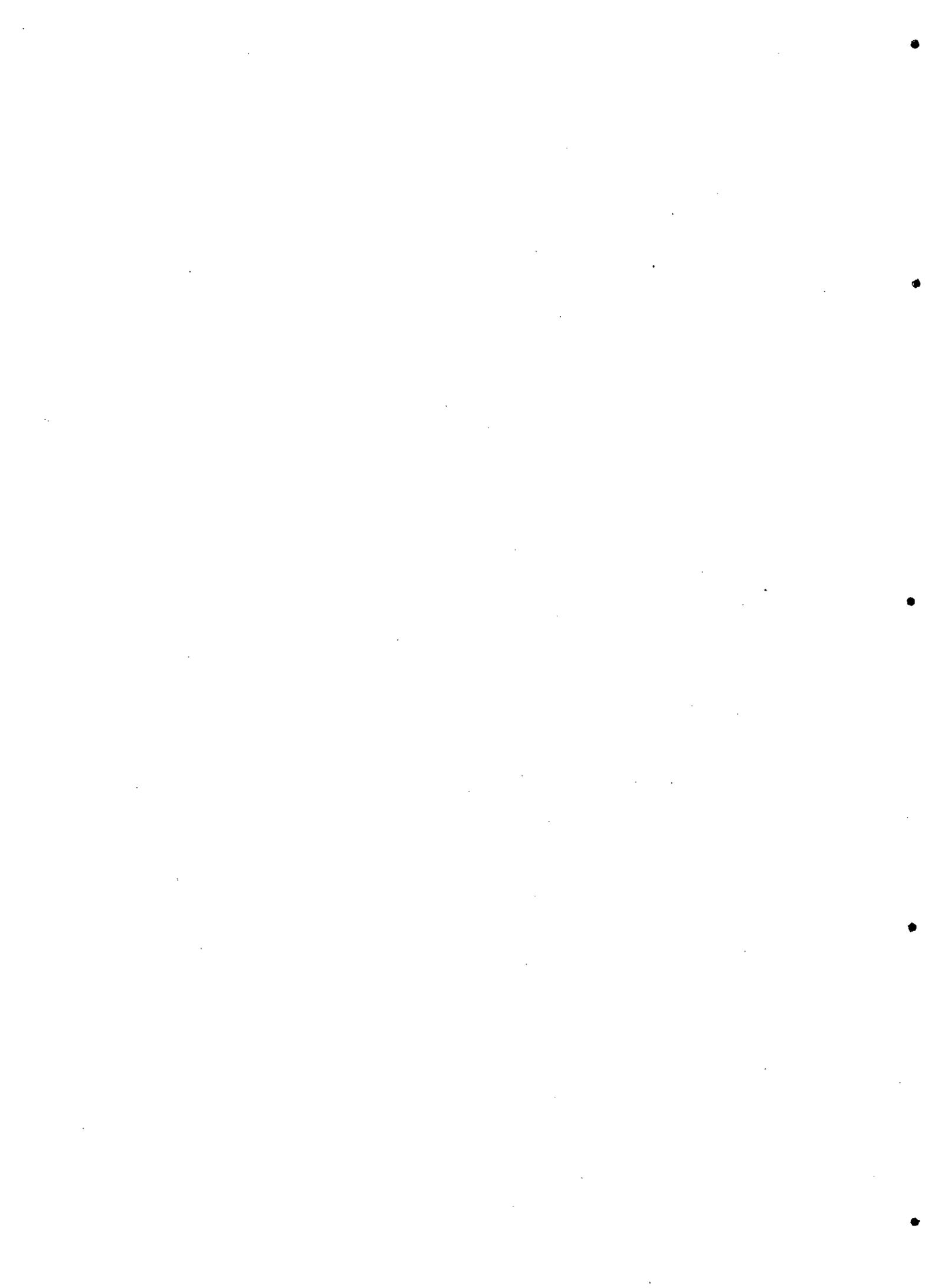
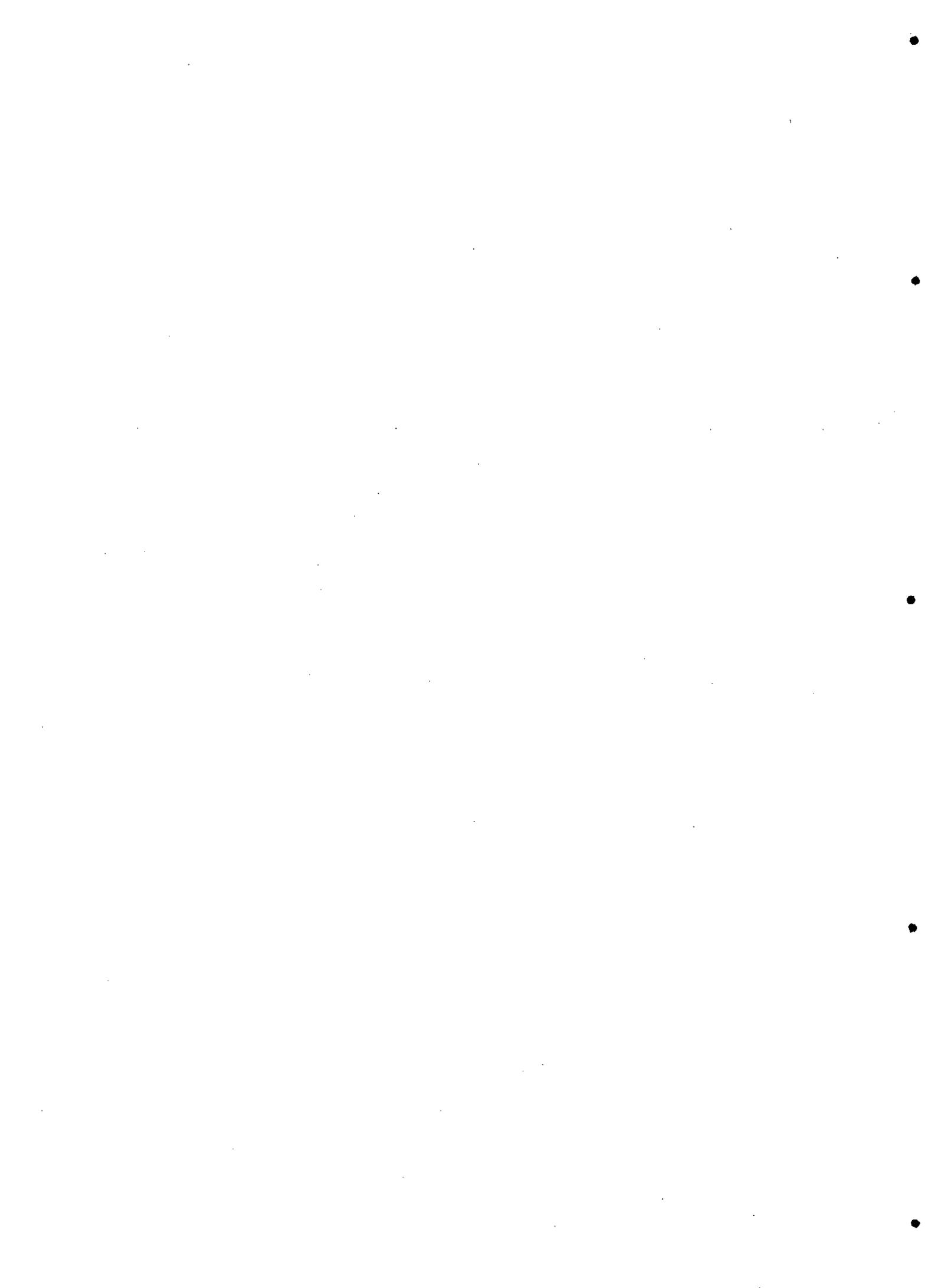


Tabla 12
Tendencia evolutiva a retención hidrosalina según función inicial

VARIABLE	IIF	IINF	p IIF vs IINF	IINF 1-7 d	IINF 8-14 d	IINF 15-21 d	IINF >21 d	p
+ 3 meses	24,1 (316)	36,9 (255)	0,0009	31,9	32,1	38,1	45,5	0,003
+ 6 meses	23,2 (298)	41,8 (225)	0,0001	30,4	31,3	48,2	58,2	0,0001
+ 12 meses	21,9 (274)	34,2 (190)	0,003	26,8	30,0	30,2	51,1	0,001
+ 24 meses	20,5 (219)	29,3 (140)	0,050	22,2	22,0	31,4	48,1	0,022
+ 36 meses	16,1 (161)	29,0 (93)	0,014	33,3	16,0	29,2	36,4	0,08
+ 48 meses	17,1 (111)	25,4 (71)	NS	46,2	5,6	19,0	33,3	0,039
+ 60 meses	22,1 (68)	27,0 (37)	NS	37,5	8,3	30,0	42,9	NS
+ 72 meses	15,2 (33)	33,3 (18)	NS	50,0	20,0	33,3	25,0	NS

IIF: Injerto inicialmente funcionante. IINF: Injerto inicialmente no funcionante.
d: Duración de dependencia de diálisis (en días). NS: No significativo. Las cifras expresan porcentajes de pacientes bajo tratamiento con diuréticos de asa. Entre paréntesis, pacientes en riesgo. Comparación estadística mediante prueba χ^2 .



diálisis pretransplante fuera un factor de riesgo independiente para fracaso renal agudo postransplante. En la Tabla 13 se presentan todos los factores de riesgo potenciales para no función inicial del injerto en los pacientes tratados con DP y HD. Dos de estos factores (diuresis residual y realización de hemodiálisis pretransplante) eran factores de riesgo independientes para no función inicial, por lo que cabe suponer que el efecto aparente de la modalidad de diálisis se ejercía a través de ellos.

4.2.4 NUNCA FUNCION

En 107 casos (14,7%) el receptor nunca permaneció libre de diálisis tras el transplante. Se trataba de 62 varones (57,4%) y 45 mujeres (42,6%), con una edad media de 44,2 años (DE 13,7, rango 18 a 69). Las causas de nunca función incluyeron: RA irreversible (n=43, 39,9%), trombosis vascular no inmunológica (n=34, 31,8%), exitus con injerto viable (n=13, 12,1%), no función primaria (n=10, 9,3%), técnicas/infección quirúrgica (n=4, 3,7%) y otras (n=3, 2,8%).

Cuando se comparó a los INF con el resto de los injertos sobre una base univariante, las diferencias observadas fueron escasas, sobre todo respecto al grupo de IINF; tan solo destacaba una alta proporción de retransplantes (22,2%, $p=0,04$). La incidencia de RA en las dos primeras semanas fue sólo ligeramente más elevada que en el resto de la población transplantada (27,8%, NS). Con el fin de intentar establecer un perfil de factores de riesgo para comportamiento postransplante como INF, se realizó un análisis de regresión logística, cuyos resultados se presentan en la Tabla 14.

4.2.5 TROMBOSIS VASCULAR PRECOZ

Se produjeron 37 episodios de trombosis vascular primaria precoz (primer mes) (13 arteriales, 23 venosas, 1 arterial y venosa), que en todos los casos condujeron a

nefrectomía del injerto. En dos casos se detectó la presencia de síndrome de hipercoagulabilidad no diagnosticado previamente. El análisis univariante de factores de riesgo mostró que los pacientes con trombosis habían recibido menos transfusiones pretransplante [3,0 unidades (DE 4,0) versus 6,5 (DE 8,5), $p < 0,001$], alcanzaron antes niveles terapéuticos de CsA [3,3 días (DE 1,5) versus 4,6 (DE 3,0), $p = 0,006$], se transplantaron tras una isquemia fría más prolongada [23,4 horas (DE 6,3) versus 21,3 (DE 5,9), $p = 0,04$], recibieron más a menudo riñones de donantes en extremos de edad (< 6 o > 60) ($p < 0,001$), presentaron tasas más bajas de función inicial del injerto (8,3% versus 49,4%, $p < 0,001$), se transplantaron más menudo con un cruce desfavorable de sexo (mujer a varón) (15,4% versus 33,3%, $p = 0,02$) y fueron diagnosticados con menos frecuencia de RA precoz (9,3% versus 33,2%, $p = 0,006$). A continuación, se realizó un análisis de regresión logística, con el fin de establecer predictores independientes de la complicación estudiada, cuyos resultados se presentan en la Tabla 15.

4.2.6 ROTURA RENAL PRECOZ

Se produjeron 25 episodios de rotura renal en el postransplante inmediato, excluidas formas tardíamente asociadas a injertos inviábiles, por RA irreversible o trombosis vascular. De ellos, 15 (60%) condujeron a nefrectomía inmediata, y 10 (40%) pudieron ser manejados con cirugía conservadora. El sustrato patológico de la rotura fue de necrosis tubular ($n = 14$), necrosis tubular asociada a RA ($n = 4$), simultánea a trombosis vascular no inmunológica ($n = 3$), RA ($n = 3$), o incierta ($n = 1$). Se documentó clara asociación temporal con biopsia del injerto en 3 casos. El análisis univariante mostró que los pacientes con rotura renal presentaban Crp más alta del donante [1,2 mg/dl (DE 0,5) versus 1,0 (DE 0,4), $p = 0,05$], menor diuresis residual [224 ml/día (DE 26) versus 458 (DE 55), $p < 0,001$], casi constante ausencia de función inicial del injerto

Tabla 13
Características de los pacientes en Diálisis Peritoneal y Hemodiálisis que reciben un Transplante Renal

	D. PERITONEAL n=106	HEMODIALISIS n=627	p
Función inicial del injerto (%)	64,4	45,2	0,001
Retransplantes (%)	8,7	17,1	0,03
Diabetes receptor (%)	12,5	3,3	0,005
Hemodiálisis pretransplante (%)	14,9	74,6	0,001
Edad receptor (años)	41,1	44,0	0,045
Tiempo en diálisis (meses)	23,9	42,7	0,001
Transfusiones (unidades)	3,8	6,9	0,001
Diuresis residual (ml/día)	726,2	397,1	0,001

Sólo se recogen las variables con diferencias significativas entre ambos grupos. Comparación entre variables numéricas mediante prueba de la t de Student, y de variables categóricas mediante prueba χ^2

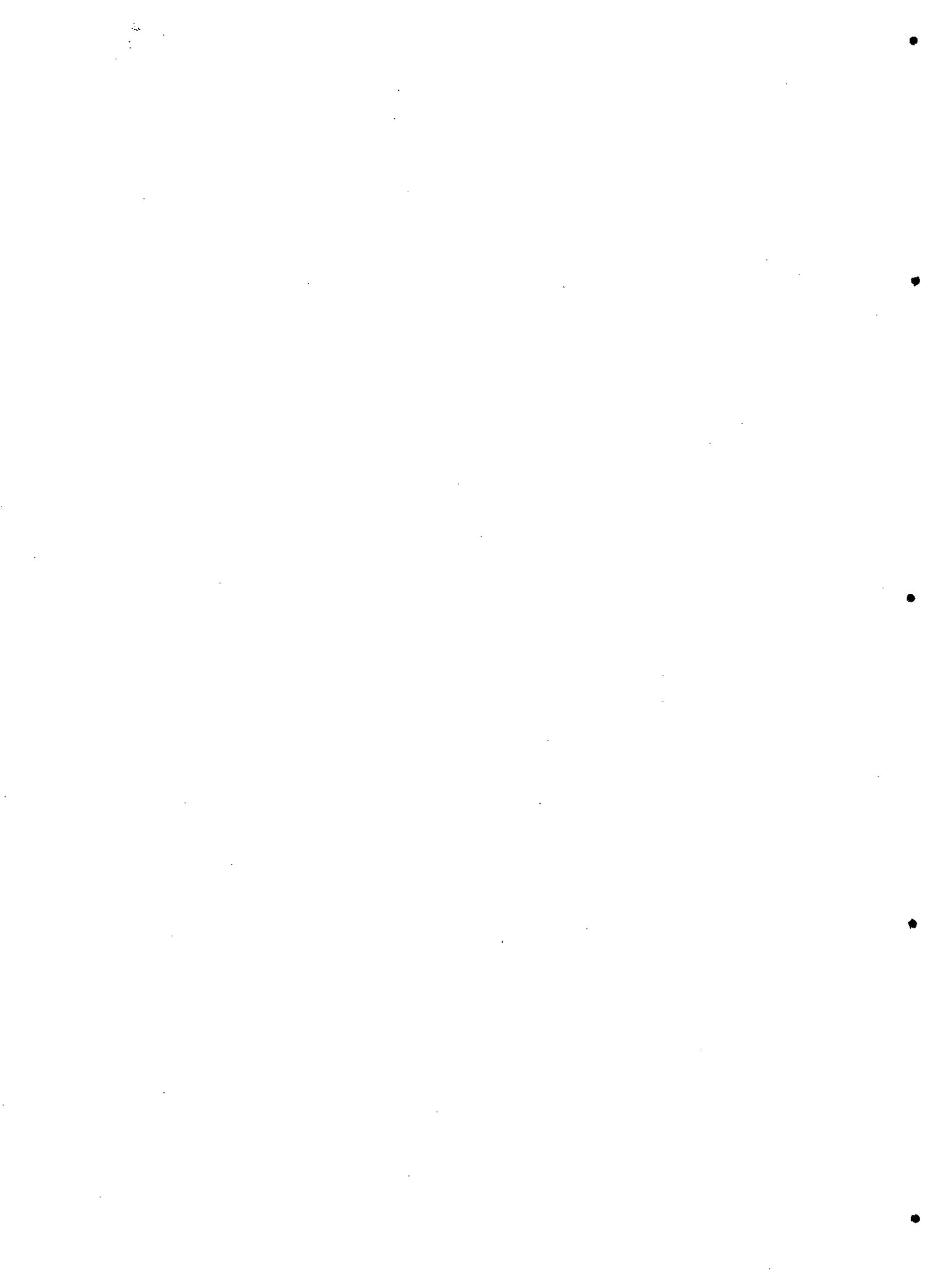


Tabla 14
Factores de riesgo para nunca función del injerto.
Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC 95% de razón de Odds	p
Edad del donante(>60)					0,001
* 0 a 5	-0,456	0,486	0,63	0,24 a 1,64	
* 6 a 20	-1,395	0,416	0,25	0,11 a 0,56	
* 21 a 50	-1,005	0,332	0,37	0,19 a 0,70	
* 51 a 60	-0,175	0,354	0,84	0,42 a 1,68	
Hipersensibilizado (Si)	0,740	0,373	2,10	1,01 a 4,36	0,04
Constante	-1,062	0,288			

EE: Error estándar; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Entre paréntesis después de las variables, situación de mayor riesgo. Significación global $p=0,002$

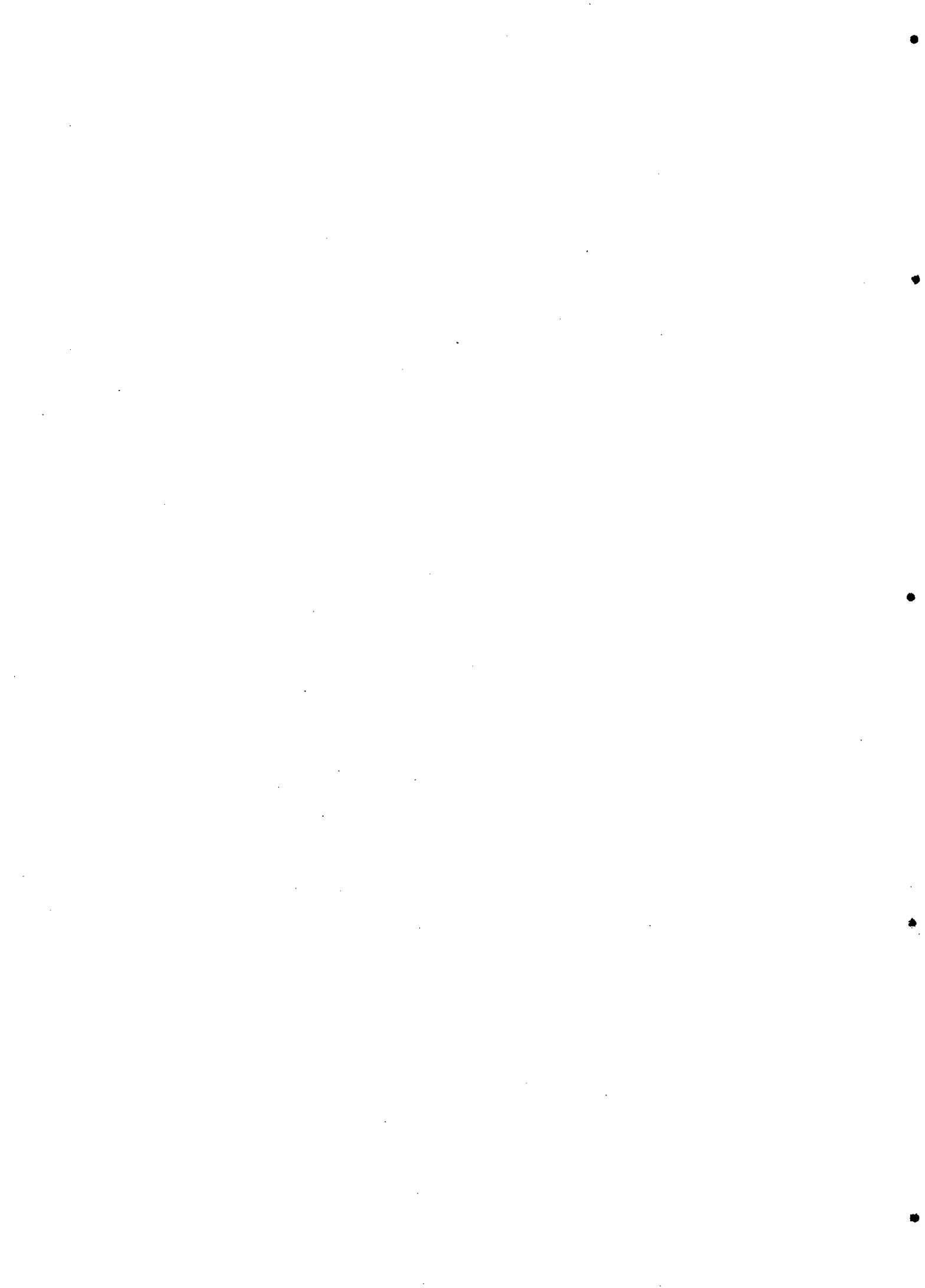
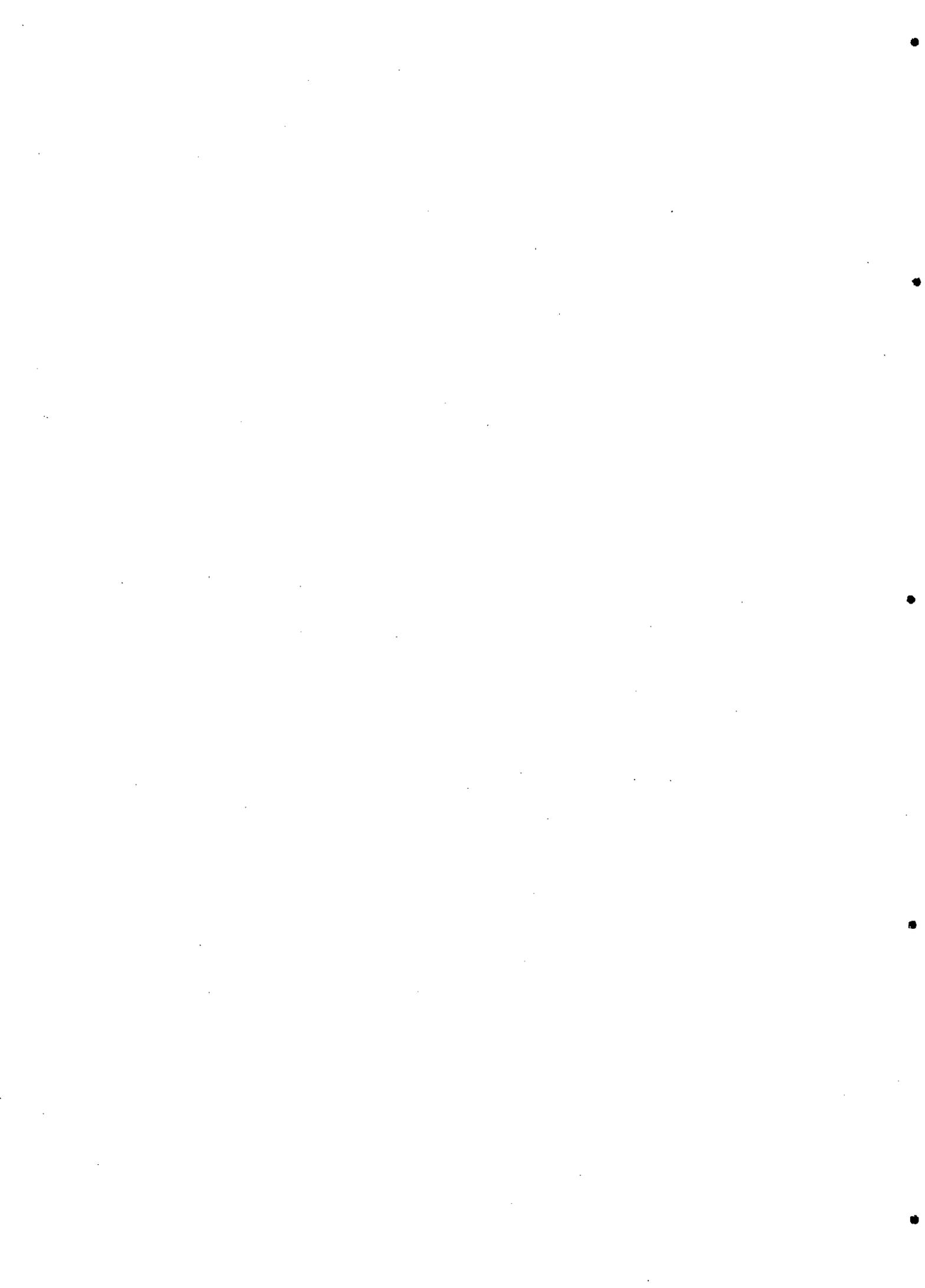


Tabla 15
Factores de riesgo para trombosis vascular precoz.
Análisis de regresión logística

VARIABLE	B	EE	Razón de Odds	IC 95% de razón de Odds	p
Edad donante(21-50)					0,002
* 0 a 5	2,527	0,710	12,51	3,12 a 50,40	
* 6 a 20	1,034	0,616	2,81	0,84 a 9,43	
* 51 a 60	-0,389	0,842	0,68	0,13 a 3,53	
* >60	1,304	0,627	3,68	1,08 a 12,60	
Mismatch sexo (mujer/varón)					0,017
* No	-1,406	0,508	0,25	0,09 a 0,66	
* Varón/mujer	-1,333	0,615	0,26	0,08 a 0,88	
Hipersensibilizado (Sí)	1,865	0,660	6,46	1,78 a 23,45	0,008
Plazo a 1º nivel en rango de CsA (>6 días)	1,162	0,452	3,20	1,32 a 7,75	0,009
Fracaso renal agudo postransplante (Sí)	0,947	0,295	2,58	1,44 a 4,60	0,002
Transfusiones (>5 unid.)					0,01
* 0	1,694	0,789	5,44	1,15 a 25,63	
* 1-5	1,885	0,732	6,59	1,57 a 27,66	
Constante	-5,288	0,927			

EE: Error estándar; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Entre paréntesis, situación de mayor riesgo, salvo en el caso de variables con varias categorías, en las que se recoge la de referencia



(96% versus 51,1%, $p < 0,001$) e inmunosupresión no basada en OKT3 (100% versus 8,2%, $p = 0,02$).

Un análisis de regresión logística mostró como factores de riesgo independientes para rotura renal en el postransplante inmediato: ausencia de función inicial del injerto (razón de Odds 22,66, IC 95% 3,04 a 168,93, $p < 0,001$) e inmunosupresión no basada en OKT3 (razón de Odds para triple terapia 871,93, IC 95% inferior 16,04, $p = 0,02$). Constante -12,74 (EE 20,43)(Significación global $p < 0,001$).

4.3 RECHAZO AGUDO

4.3.1 FACTORES DE RIESGO

La descripción general se expuso en el apartado 4.1.4. El análisis de factores de riesgo para desarrollo de RA precoz se realizó estudiando este evento a 2 semanas, 1 mes y 3 meses, sin encontrar apenas diferencias, por lo que se presentan los factores de riesgo para RA en el primer mes de evolución.

En las Tablas 16 y 17 se exponen los resultados del análisis univariante de factores de riesgo basales para RA precoz. A continuación, se realizó un análisis de regresión logística para objetivar los factores de riesgo independientes para el evento analizado, cuyos resultados se presentan en la Tabla 18. Dada la previsible mayor gravedad de su pronóstico, se analizó específicamente el perfil de riesgo para RAV. Solamente se identificó la ausencia de función inicial del injerto como factor de riesgo independiente para esta forma histológica de RA (razón de Odds 3,69, IC95% 1,79 a 7,59, $p < 0,001$). Por otra parte, el modelo de regresión logística no alcanzó fiabilidad suficiente para detectar ningún factor de riesgo independiente, de los analizados, para corticorresistencia del RA en el primer mes postransplante.

4.3.2 IMPACTO TARDÍO

La duración del ingreso inicial estuvo claramente aumentada en los pacientes que padecieron su primera crisis de RA en el primer mes (38,3 días, DE 24,4) frente a los que no sufrieron esta complicación (24,0 días, DE 19,4)($p=0,005$). También la Crp al alta era más alta en el primero (3,2 mg/dl, DE 2,3) que en el segundo grupo (2,3, DE 1,2)($p<0,001$). La incidencia de infección en los tres primeros meses estuvo claramente aumentada en los pacientes afectados por RA precoz (60,9 versus 45,5%, $p<0,001$), observándose una tendencia a mayor incidencia de infección por CMV en el mismo período (7% versus 3,8%, $p=0,06$). No se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de rotura renal, trombosis vascular no inmunológica, fístula urinaria, uropatía obstructiva o estenosis de arteria renal.

La supervivencia de pacientes e injerto según el desarrollo de, al menos, una crisis de RA en el primer mes se recoge en la Figura 6. En la Tabla 19 se recoge el perfil evolutivo de Crp, proteinuria e HTA según el desarrollo de RA en el primer mes. La prevalencia evolutiva de necesidad de diuréticos de asa (29,8% a un año si RA, 25,6% si no RA), no fue diferente entre ambos grupos durante el seguimiento.

El RAV conllevó un pronóstico particularmente ominoso para el injerto (supervivencia 20,4% a 1 año, $p<0,001$ respecto a RATI o no RA en el 1º mes). Por ello, se analizó el perfil evolutivo del RA en el primer mes excluyendo este subgrupo, para establecer el efecto pronóstico específico del RATI o RA diagnosticado y tratado sin histología. Al excluir los RAV, la supervivencia del injerto (78,8% a 1 año y 71,6% a 3 años en ausencia de RA, 79,5% a 1 año y 72,9% a 3 años en presencia de RA, NS) no se vio afectada por el desarrollo de RA en el 1º mes. El perfil evolutivo de la Crp sólo mostró diferencia a los 3 meses [1,9 mg/dl (DE 1,0) en ausencia de RA, 2,2 mg/dl (DE

Tabla 16
Factores de riesgo para rechazo agudo en el primer mes.
Análisis univariante I

	RECHAZO AGUDO	NO RECHAZO AGUDO	p
Edad donante (años)	38,6	34,8	0,011
Sexo (% varones)	71,1	71,9	NS
Causa muerte (% TCE)	58,4	59,5	NS
Asistolia (%)	13,2	12,7	NS
Extracción multiorgánica (%)	55,9	49,2	0,09
Inestabilidad donante (%)	24,1	22,1	NS
Creatinina Donante (mg/dl)	1,04	1,01	NS
Edad receptor (años)	42,6	44,1	NS
Sexo receptor (% varones)	60,9	60,4	NS
Diabetes receptor (%)	5,7	4,6	NS
Tiempo en diálisis (meses)	35,3	41,4	0,042
Tipo diálisis (% hemodiálisis)	86,1	85,3	NS
Colesterol basal (mg/dl)	149,5	150,8	NS
Albúmina basal (g/dl)	3,41	3,44	NS
Hipertensión receptor (%)	58,7	61,4	NS
Transfusiones (unidades)	6,0	6,5	NS
Hematocrito trasplante (%)	29,7	29,9	NS
Hipersensibilizados (%)	6,5	6,4	NS
Retransplante (%)	13,0	16,9	NS
Diuresis Residual (ml/día)	227	482	0,071

NS: No significativo. Comparación entre variables categóricas mediante prueba χ^2 , y entre variables numéricas mediante ANOVA (En **negrita**, grupos con diferencia significativa por prueba de Scheffé)

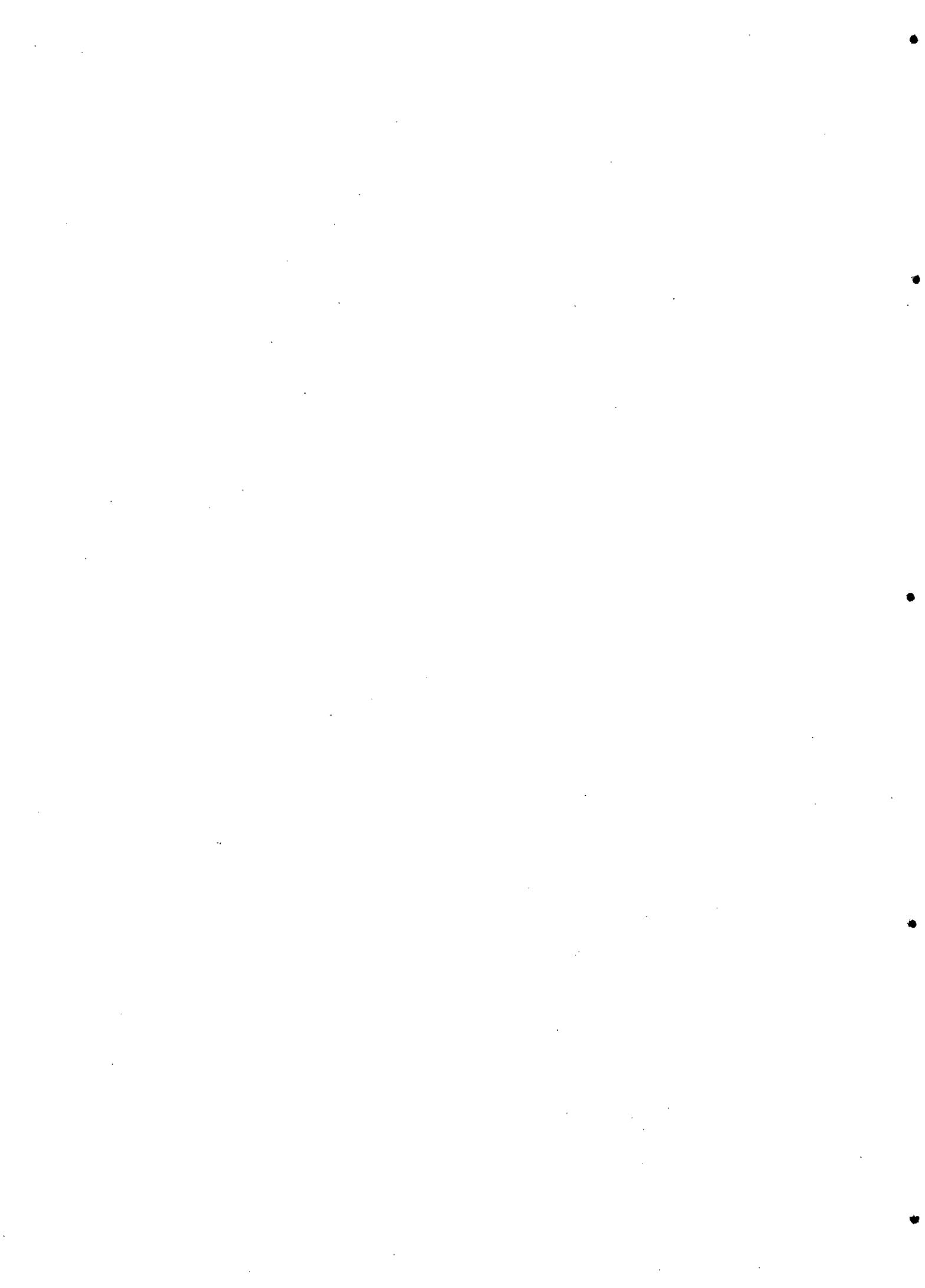


Tabla 17
Factores de riesgo para rechazo agudo en el primer mes.
Análisis univariante II

	RECHAZO AGUDO	NO RECHAZO AGUDO	p
Tiempo isquemia fría (horas)	21,4	21,5	NS
Tiempos vascul. largos(%)	15,2	10,9	NS
Anomalías vasculares (%)	11,3	11,2	NS
Incompatibilidades HLA A	1,24	1,25	NS
Incompatibilidades HLA B	1,17	1,14	NS
Incompatibilidades HLA DR	0,71	0,65	NS
Inmunosupresión (doble/triple/secuencial)(%)	12,6/85,7/1,7	19,7/69,5/10,8	0,001
Fl. preserv. (% Eurocollins)	45,7	54,3	0,040
Hemodiálisis pretranspl. (%)	69,5	63,1	NS
Mismatch donante/receptor (% mujer a varón)	17,2	16,0	NS
Primera PVC (cm H ₂ O)	5,70	5,75	NS
1ª tensión sistólica (mm Hg)	163,1	151,7	NS
Transfusión precoz (%)	46,2	50,2	NS
Plazo a 1º nivel en rango de CsA (días)	5,0	4,4	0,02
1º nivel de CsA en rango después del 5º día (%)	29,7	35,0	NS
Niv. bajos CsA 1º mes (%)	26,0	23,0	0,075
Niveles altos CsA 1º mes (%)	35,4	40,9	0,004
Función inicial injerto (% inicialmente funcionantes)	42,2	50,0	NS
Compl. grave precoz (%)	24,8	21,3	NS

Vascul.: Vasculares; Fl Preserv.: Fluido preservación; PVC: Presión venosa central.
 Compl.: Complicación; NS: No significativo. Comparación entre variables categóricas mediante prueba χ^2 , y entre variables numéricas mediante ANOVA (En **negrita**, grupos con diferencia significativa por prueba de Scheffé)

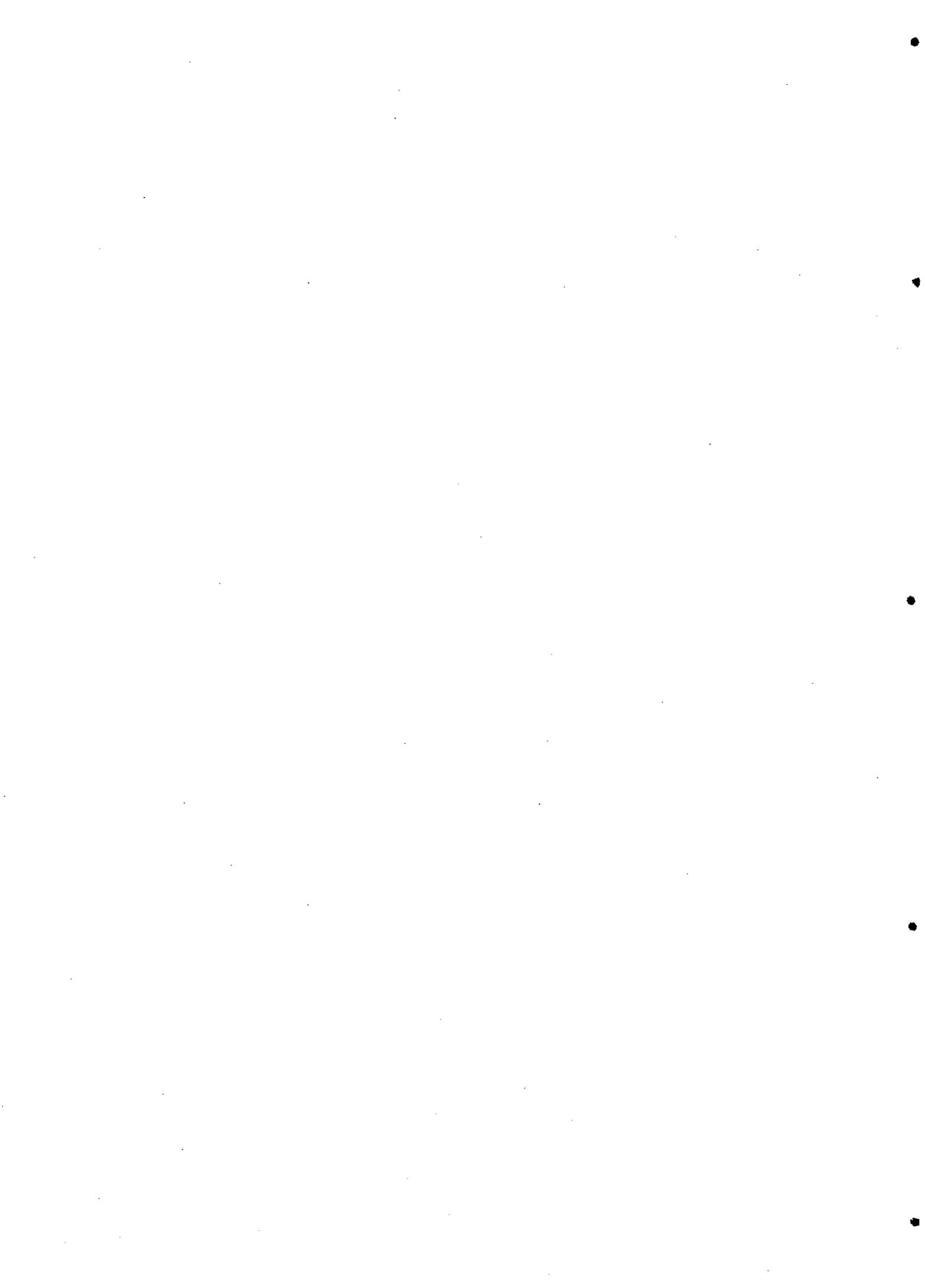


Tabla 18
Factores de riesgo para rechazo agudo en el primer mes.
Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Inmunosupres. (Secuencial)					0,001
* Doble	1,531	0,645	4,62	1,30 a 16,37	
* Triple	2,216	0,611	9,17	2,77 a 30,35	
Función inicial injerto (IINF)	0,688	0,184	1,99	1,39 a 2,85	0,001
Incompatibil. HLA DR (2)	0,488	0,174	1,63	1,16 a 2,29	0,005
Constante	-3,331	0,629			

EE: Error estándar; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. IINF: Injerto inicialmente no funcionando. Entre paréntesis, situación de mayor riesgo de padecer RA, salvo en el caso de la variable con varias categorías, en la que se recoge la categoría de referencia. Significación global $p < 0,001$.

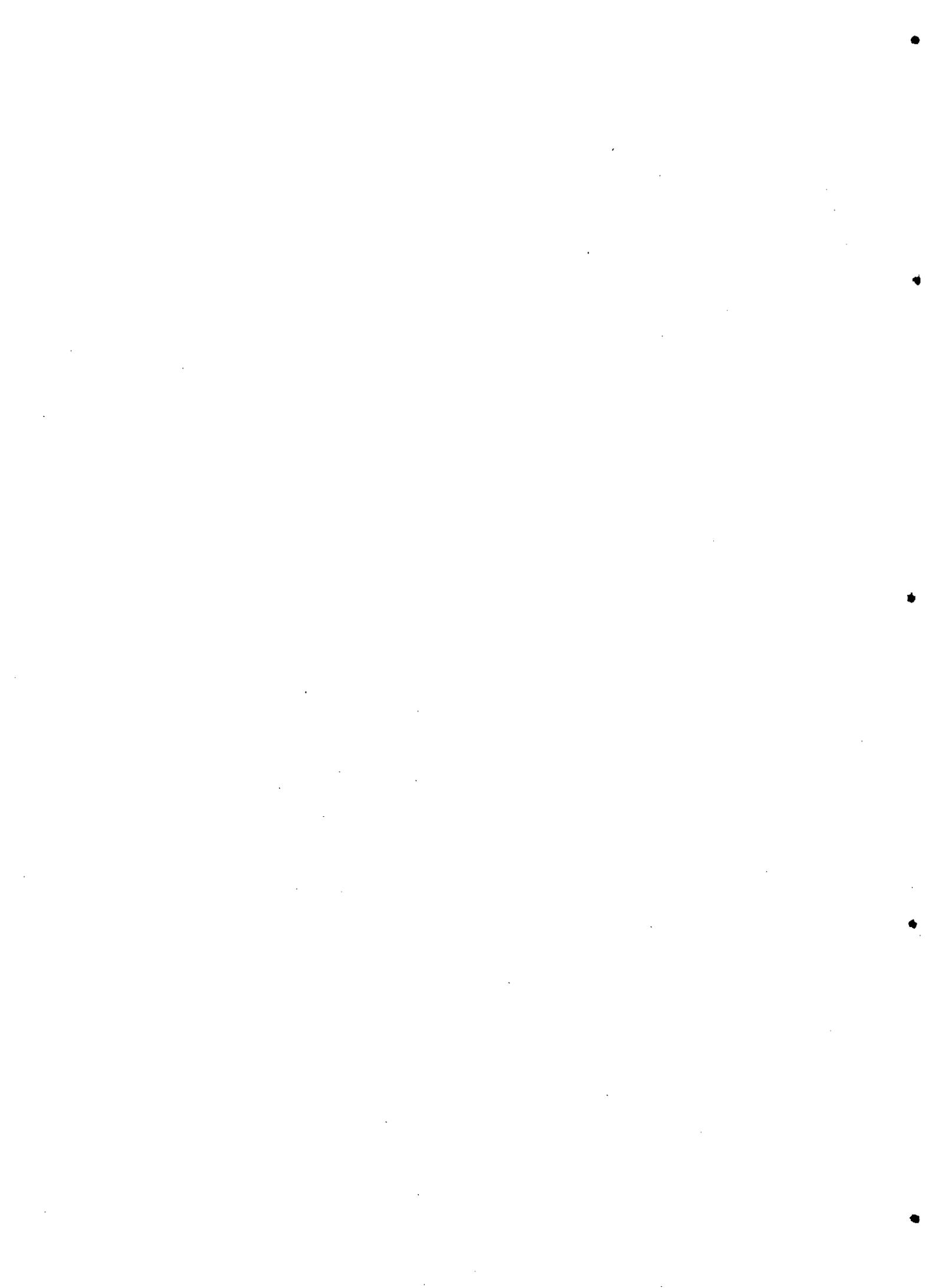
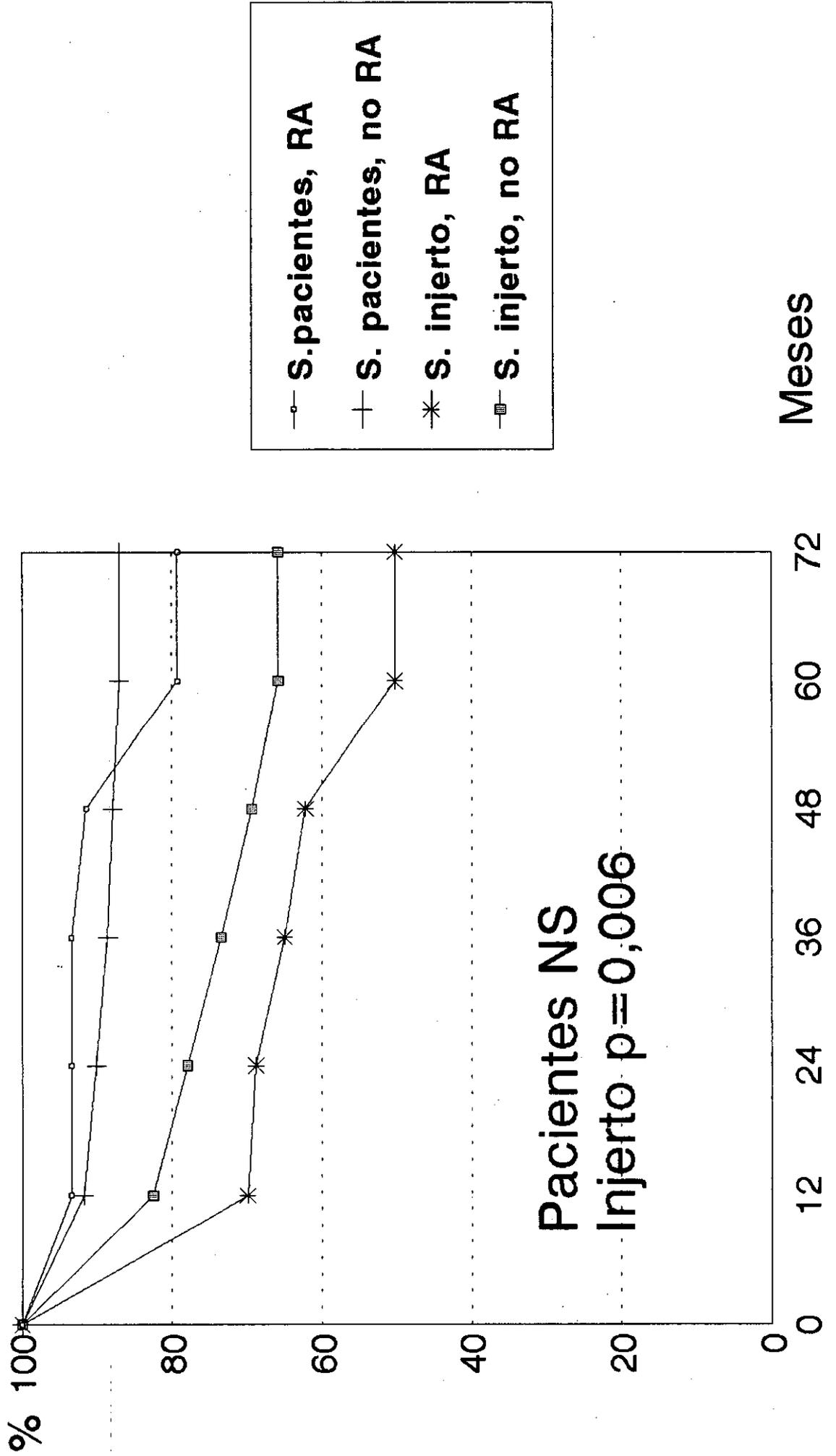


Figura 6. Supervivencia según Rechazo Agudo en el primer mes



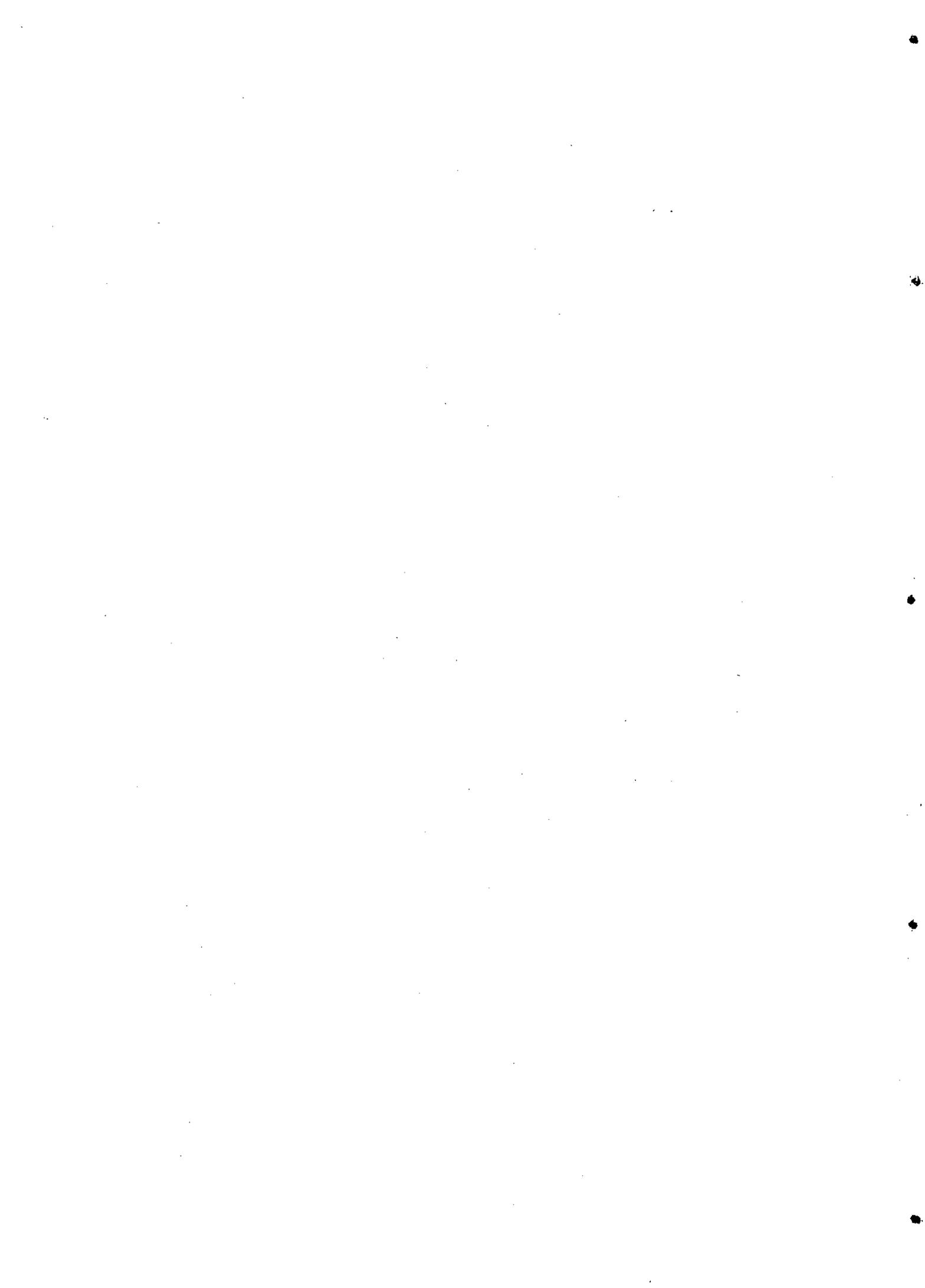
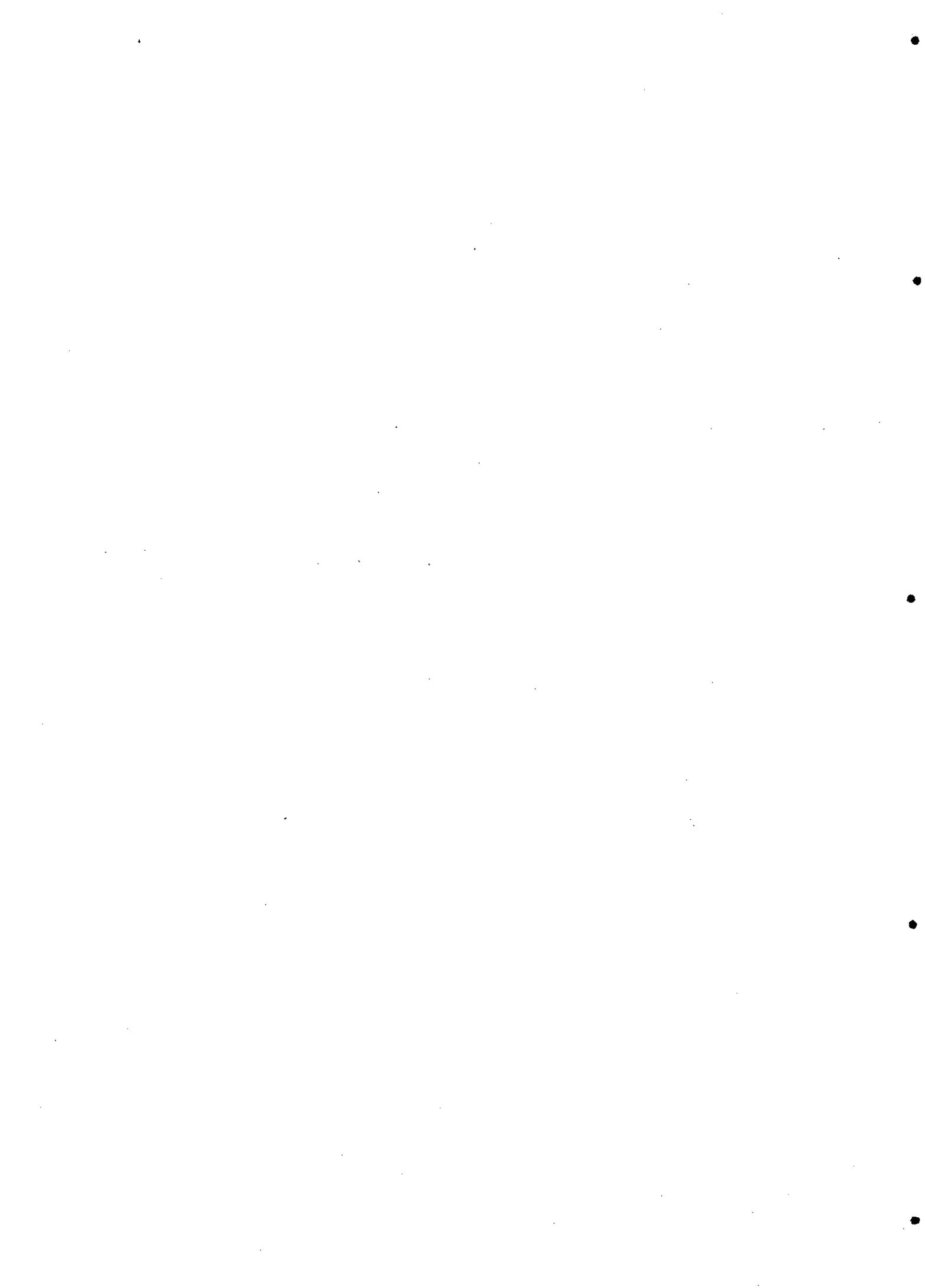


Tabla 19
Evolución según Rechazo Agudo en el primer mes

	Crp (mgdl)		p	Proteinuria (% >0,4g/d)		p	HTA (%)		p
	Sí	No		Sí	No		Sí	No	
RA 1º mes									
+ 3 meses	2,32	1,85	0,001	54,6	33,5	0,001	69,2	70,9	NS
+ 6 meses	2,09	1,84	0,001	45,1	28,2	0,001	80,3	76,6	NS
+ 12 meses	2,10	1,87	0,016	40,0	26,7	0,006	77,7	75,7	NS
+ 24 meses	2,23	1,91	0,034	32,3	29,6	NS	72,0	73,5	NS
+ 36 meses	2,15	1,97	NS	33,3	29,0	NS	64,3	75,0	NS
+ 48 meses	1,95	1,94	NS	25,5	26,4	NS	67,3	74,5	NS
+ 60 meses	1,92	1,88	NS	26,1	17,1	NS	69,6	74,1	NS
+ 72 meses	2,04	2,00	NS	50,0	34,2	NS	66,7	69,0	NS

RA: Rechazo agudo; Crp: Creatinina plasmática; HTA: Hipertensión arterial. NS: No significativo. Comparación entre valores de Crp mediante prueba de la t de Student, y entre valores de proteinuria y HTA, mediante prueba χ^2



0,9) en presencia de RA, $p < 0,001$] y 6 meses [1,9 mg/dl (DE 0,8) en ausencia de RA, 2,0 mg/dl (DE 0,7) en presencia de RA, $p = 0,046$], sin diferencias ulteriores. La prevalencia de proteinuria fue mayor en caso de RA hasta los 12 meses (31,9% versus 20,8%, $p = 0,013$), sin diferencias posteriores. No se observaron diferencias en la prevalencia evolutiva de HTA o necesidad de diuréticos de asa.

Independientemente del tipo histológico, también el RACR resultó en un pobre pronóstico para el injerto (47,1% a 1 año, 36,4% a 3 años, $p < 0,001$ respecto a RA corticosensible o no RA). Por ello, un análisis similar al del párrafo anterior se efectuó excluyendo este subgrupo, con el fin de averiguar si el RA corticosensible en el primer mes empobrece el pronóstico del injerto. **Al excluir los RACR**, la supervivencia del injerto fue similar en los casos con RA corticosensible en el primer mes (73,2% a 1 año, 68,1% a 3 años) o sin RA (78,2% a 1 año, 71,3% a 3 años)(NS). El perfil evolutivo de la Crp sólo mostró diferencias significativas hasta el 3º mes [1,8 mg/dl (DE 0,7) en ausencia de RA, frente a 2,1 mg/dl (DE 0,8) en presencia de RA, $p = 0,001$]. La prevalencia de proteinuria fue superior en caso de RA corticosensible precoz sólo hasta el 6º mes (28,1% vs 39,4%, $p = 0,017$), sin que se observaran diferencias significativas en la prevalencia evolutiva de HTA o necesidad de diuréticos de asa.

4.3.3 INTERACCIÓN ENTRE NECROSIS TUBULAR AGUDA Y RECHAZO AGUDO

El efecto de la interacción entre RA precoz y función inicial del injerto sobre la supervivencia de pacientes e injerto se recoge en las Figuras 7 y 8, respectivamente. Se observó un claro efecto negativo del RA precoz sobre la supervivencia del injerto, que afectaba especialmente a los IIF. Sin embargo, esta última circunstancia se podría deber a un sesgo del análisis, ya que la asociación IINF-RA precoz podría haber

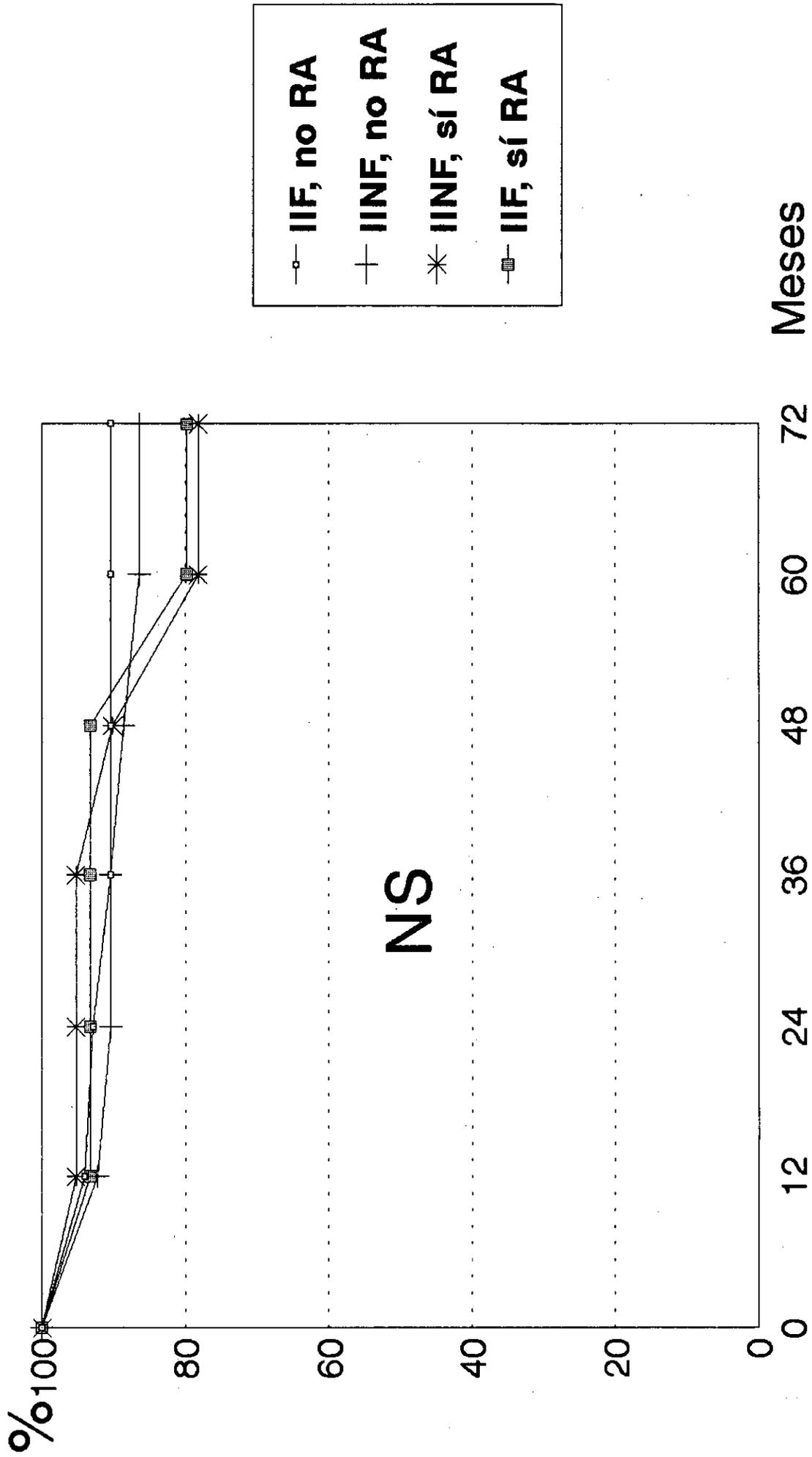
conducido en muchos casos a nunca función del injerto, y los INF fueron excluidos del análisis. Para reducir el sesgo, se excluyeron del análisis también los IIF perdidos en el primer mes (Figura 9), obteniéndose un panorama probablemente más real, con la mayor diferencia observada entre IIF sin RA e IINF con RA asociado.

El efecto de la asociación entre necrosis tubular aguda y RA precoz sobre la función tardía del injerto (Crp), proteinuria y HTA se recoge en las Tablas 20, 21 y 22, respectivamente. En cuanto a la tendencia a retención hidrosalina (necesidad de diuréticos de asa), a los 12 meses, precisaban este tratamiento el 21,1% de los pacientes en caso de IIF sin RA, 33,3% en caso de IINF sin RA, 36,1% en caso de IINF con RA, y 24,3% en caso de IIF con RA ($p=0,03$). A los 36 meses los porcentajes eran, respectivamente, 18,3%, 27,5%, 33,3% y 10,9% ($p=0,05$).

4.3.4 RECHAZO AGUDO PRECOZ IRREVERSIBLE

Doscientos veintiocho pacientes (31%) presentaron su primera crisis de RA en el primer mes postransplante. De ellos, 46 (20,2%) perdieron el injerto como consecuencia de RA irreversible. Con el fin de intentar establecer qué factores podrían predecir irreversibilidad del RA precoz, se realizó primero un análisis univariante, comparando los casos con RA reversible e irreversible. Los pacientes con RA precoz irreversible presentaban con mayor frecuencia ausencia de función inicial del injerto (73,9% versus 53,8%, $p<0,001$), y habían recibido injertos procedentes de donantes de más edad que sus controles (43,2 años, DE 17,5, versus 37,4, DE 17,3, $p=0,04$); como es lógico, también habían recibido con más frecuencia OKT3/ATGAM, un marcador de corticorresistencia (34,8% vs 20,7%, $p=0,04$). Por contra, no había diferencia en cuanto al porcentaje de retransplantes o hipersensibilizados, número de transfusiones pretransplante o compatibilidad HLA. Un análisis de regresión logística mostró que la

Figura 7. Supervivencia pacientes según Rechazo Agudo-Necrosis tubular aguda



Excluidos injertos nunca funcionantes

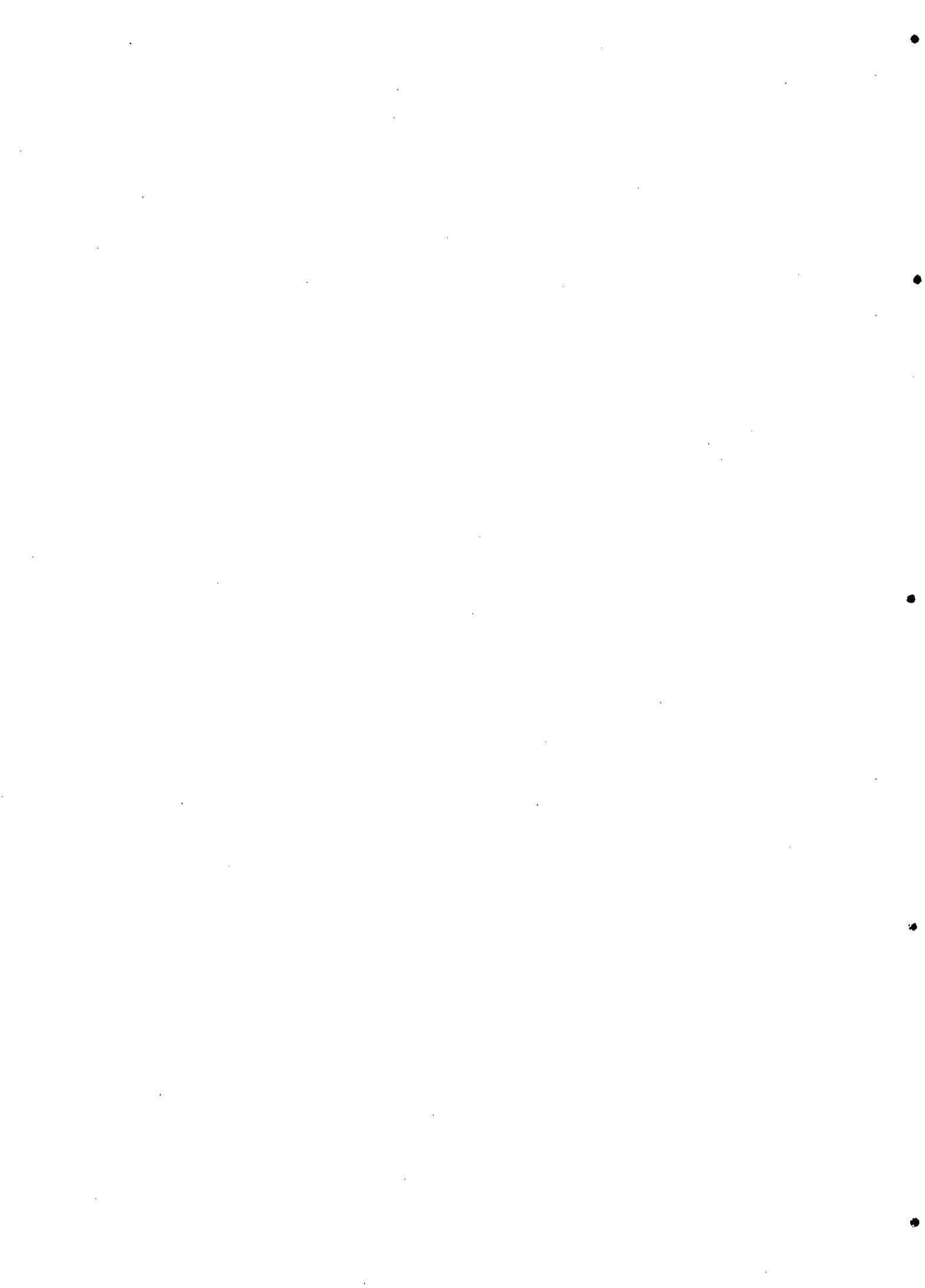
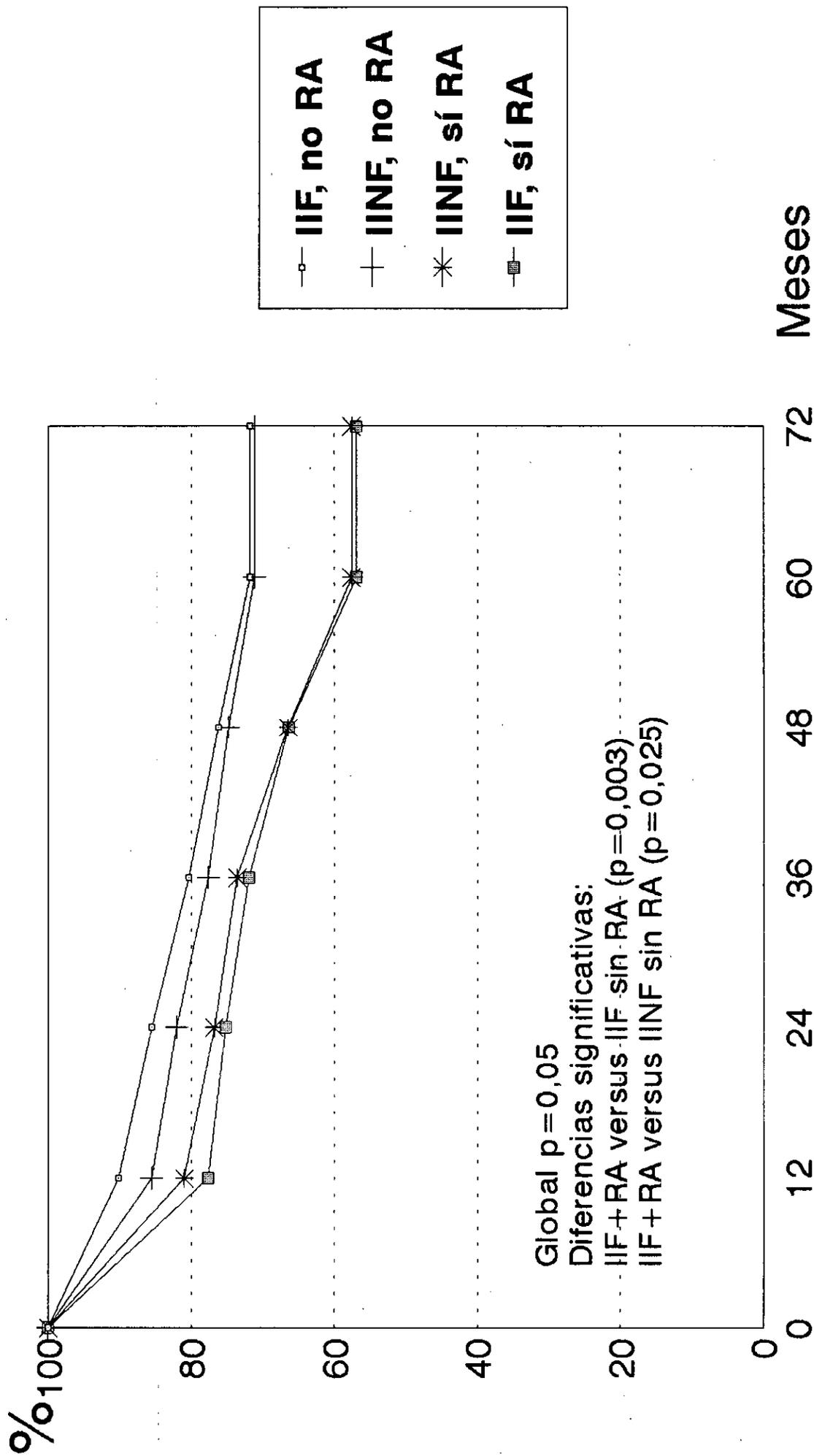


Figura 8. Supervivencia injerto según Rechazo Agudo-Necrosis tubular aguda



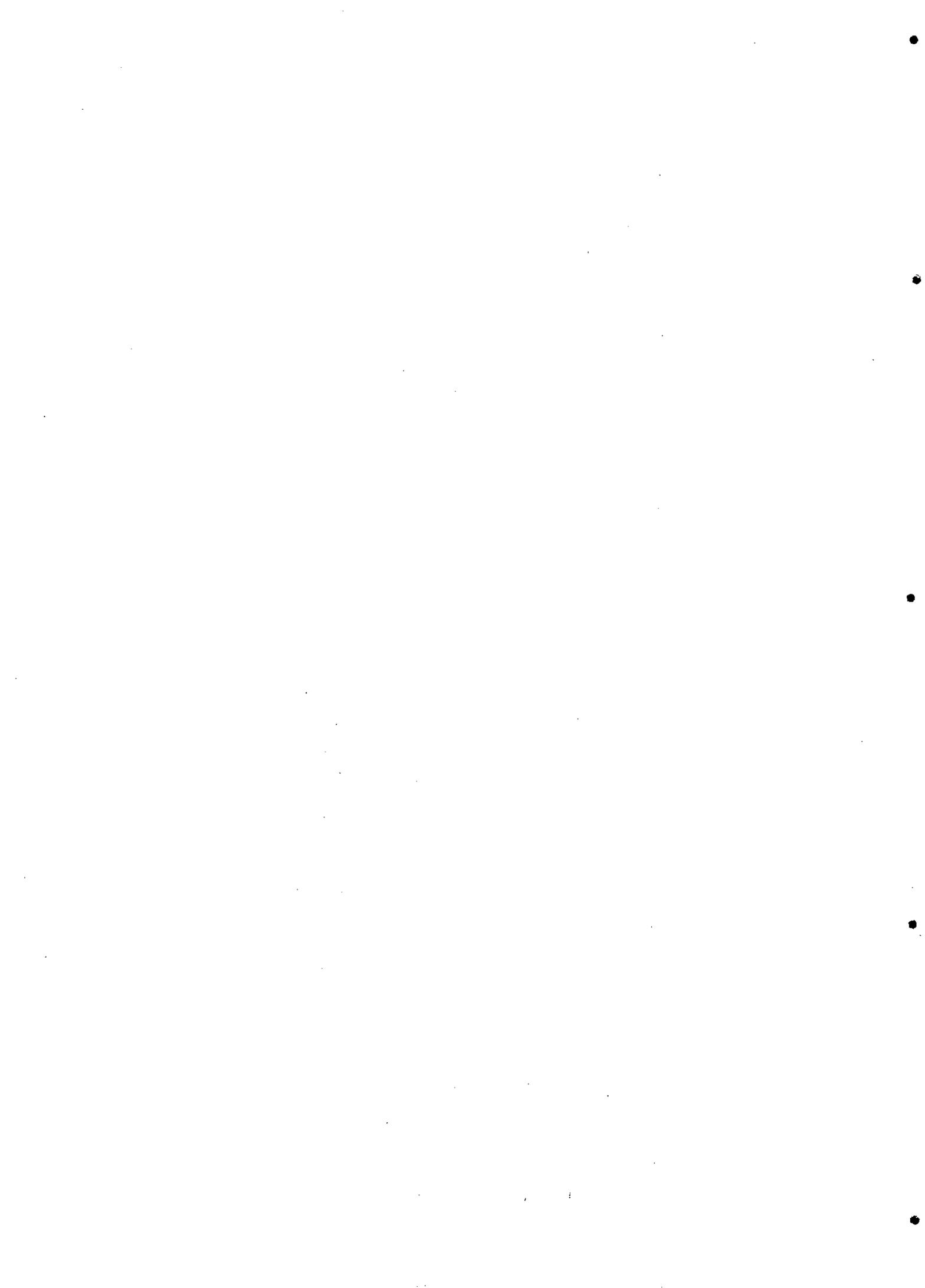
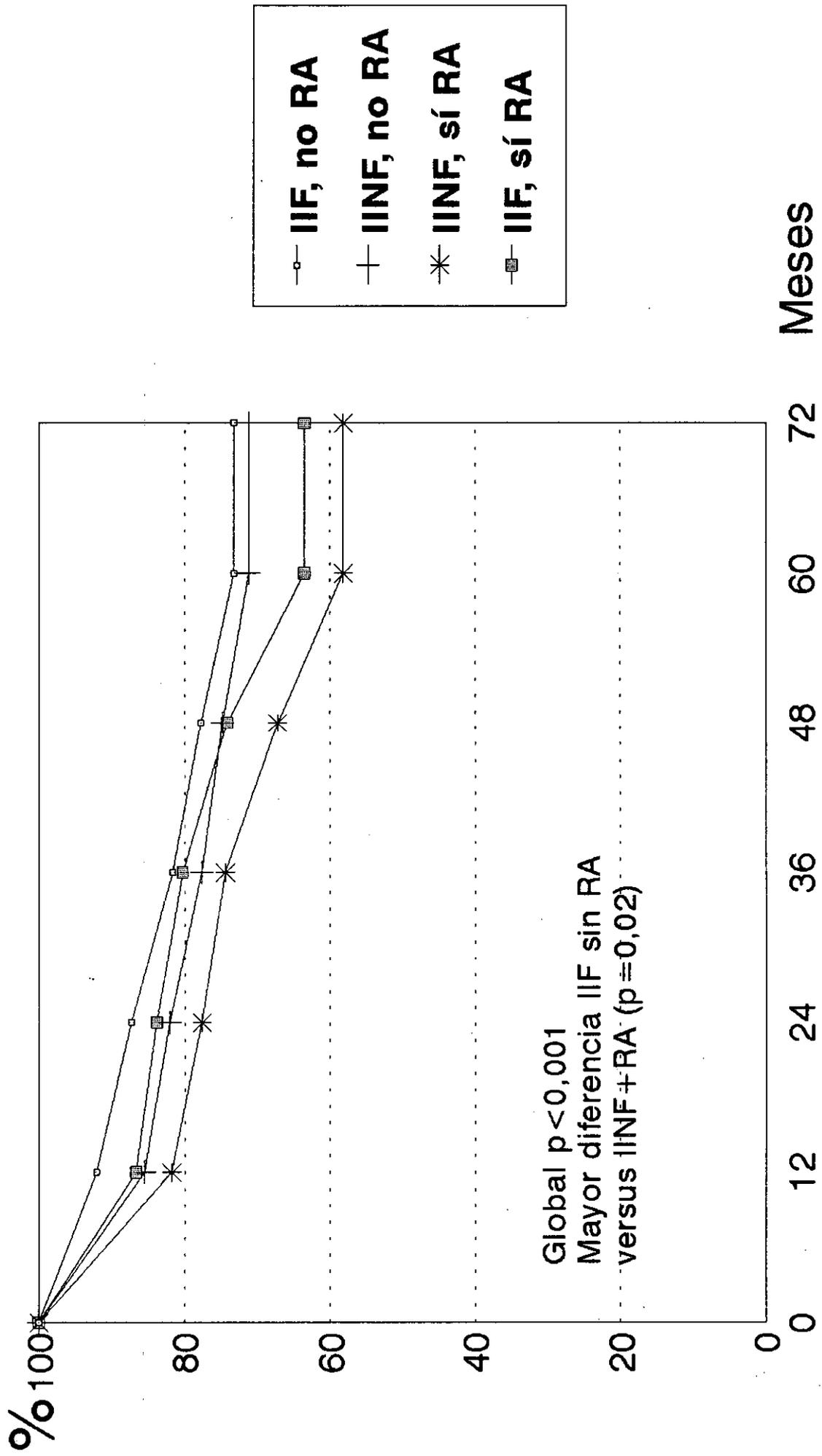


Figura 9. Supervivencia injerto según Rechazo Agudo-Necrosis tubular aguda



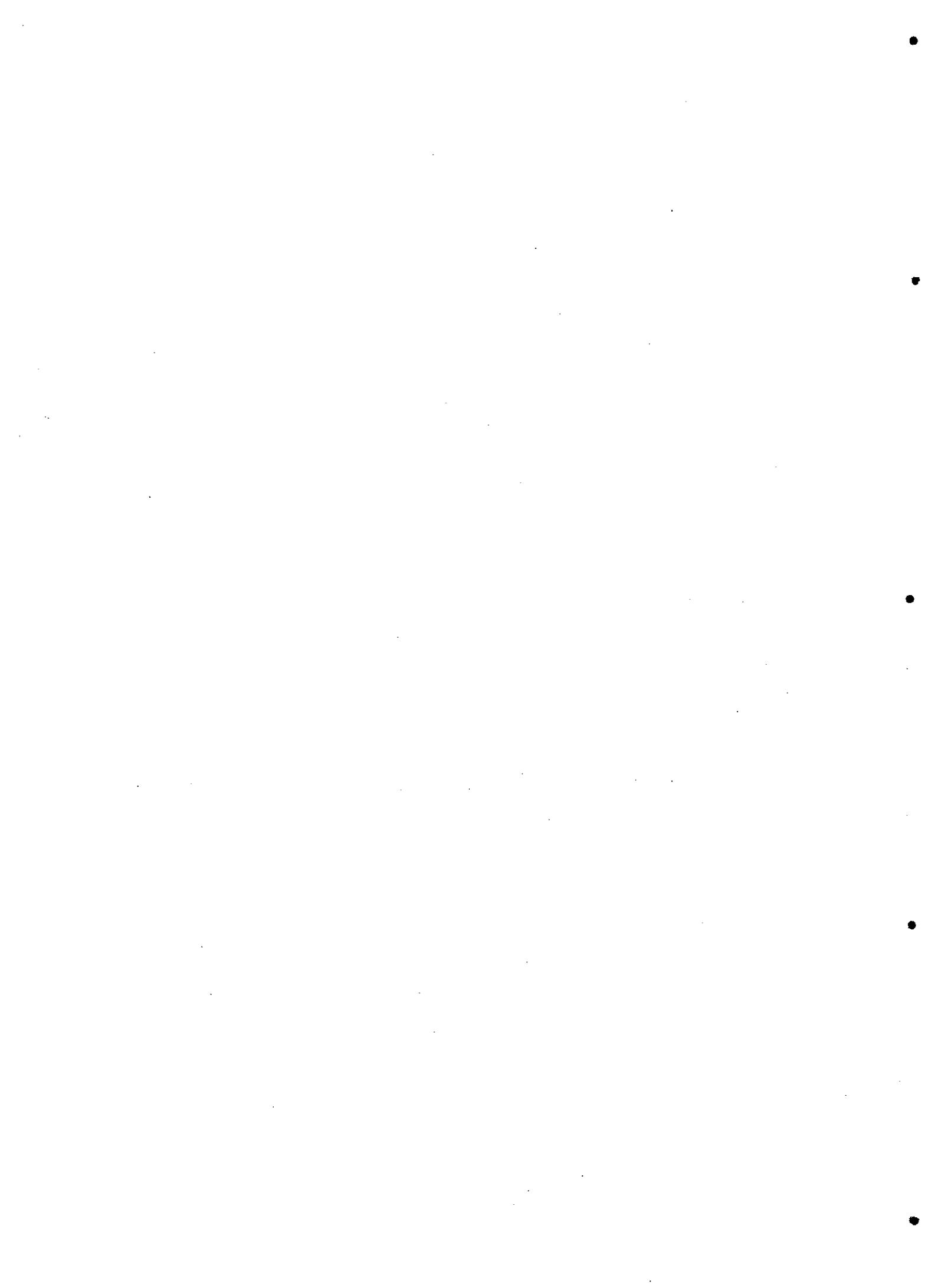


Tabla 20
Evolución de Creatinina plasmática según grado de asociación Rechazo
Agudo-Necrosis Tubular

	IIF. No RA 0	IINF. No RA 1	IINF. RA 2	IIF. RA 3	p
3 meses	1,66 (0,53) n=238 (1-2-3)	2,11 (0,94) n=173 (0-1-3)	2,50 (0,11) n=85 (0-3)	2,11 (0,11) n=79 (0-2)	0,001
6 meses	1,65 (0,58) n=224 (1-2)	2,11 (0,93) n=154 (0)	2,35 (0,98) n=71 (0-3)	1,84 (0,63) n=74 (2)	0,001
12 meses	1,74 (0,69) n=204 (1-2)	2,10 (1,06) n=129 (0)	2,28 (0,95) n=60 (0)	1,94 (0,92) n=70	0,001
24 meses	1,85 (0,98) n=156 (2)	2,01 (0,78) n=98	2,39 (1,41) n=40 (0)	2,11 (1,25) n=56	0,025
36 meses	1,93 (1,01) n=114	2,05 (0,95) n=70	2,25 (0,89) n=22	2,10 (1,27) n=46	NS
48 meses	1,94 (1,11) n=78	1,93 (0,63) n=55	2,13 (0,94) n=19	1,85 (0,84) n=33	NS
60 meses	1,85 (1,17) n=48	1,92 (0,51) n=33	2,05 (0,71) n=7	1,86 (0,64) n=16	NS

Valores de Creatinina en mg/dl. Las cifras entre paréntesis superiores representan DE.
 Las cifras entre paréntesis inferiores representan los grupos respecto a los que hay
 diferencia significativa en análisis de contrastes de ANOVA (Scheffé). IIF: Injerto
 inicialmente funcionante; IINF= Injerto inicialmente no funcionante. RA: Rechazo agudo.

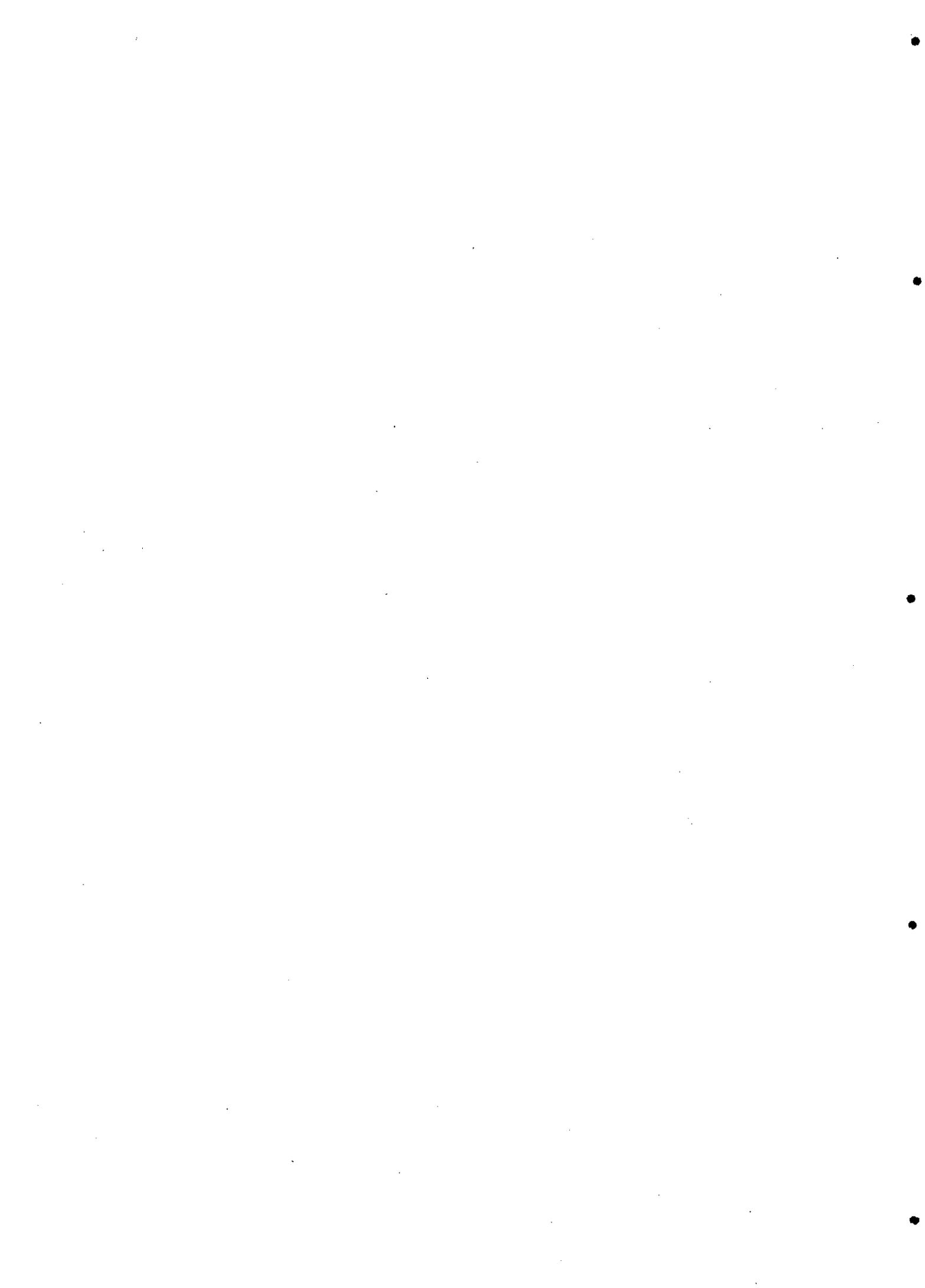


Tabla 21
Prevalencia evolutiva de proteinuria según grado de asociación
Rechazo Agudo-Necrosis Tubular

	IIF. No RA	IINF. No RA	IINF. RA	IIF. RA	p
3 meses	26,9% (238)	42,7% (171)	63,1% (84)	45,6% (79)	0,001
6 meses	21,6% (222)	38% (150)	53,6% (69)	37% (73)	0,001
12 meses	18,7% (203)	25,4% (126)	38,3% (60)	25,7% (70)	0,02
24 meses	21,5% (158)	31,3% (99)	30% (40)	28,3% (53)	NS
36 meses	19,5% (113)	34,3% (70)	36,4% (22)	25% (44)	NS
48 meses	15,6% (77)	30,8% (52)	31,6% (19)	18,8% (32)	NS
60 meses	12,5% (48)	23,5% (34)	37,5% (8)	13,3% (15)	NS

Las cifras indican proporción de pacientes con proteinuria igual o superior a 0,5 gramos/día. Entre paréntesis, número de pacientes en riesgo. Comparación mediante prueba χ^2 . IIF: Injerto inicialmente funcionante; IINF= Injerto inicialmente no funcionante. RA:Rechazo agudo.

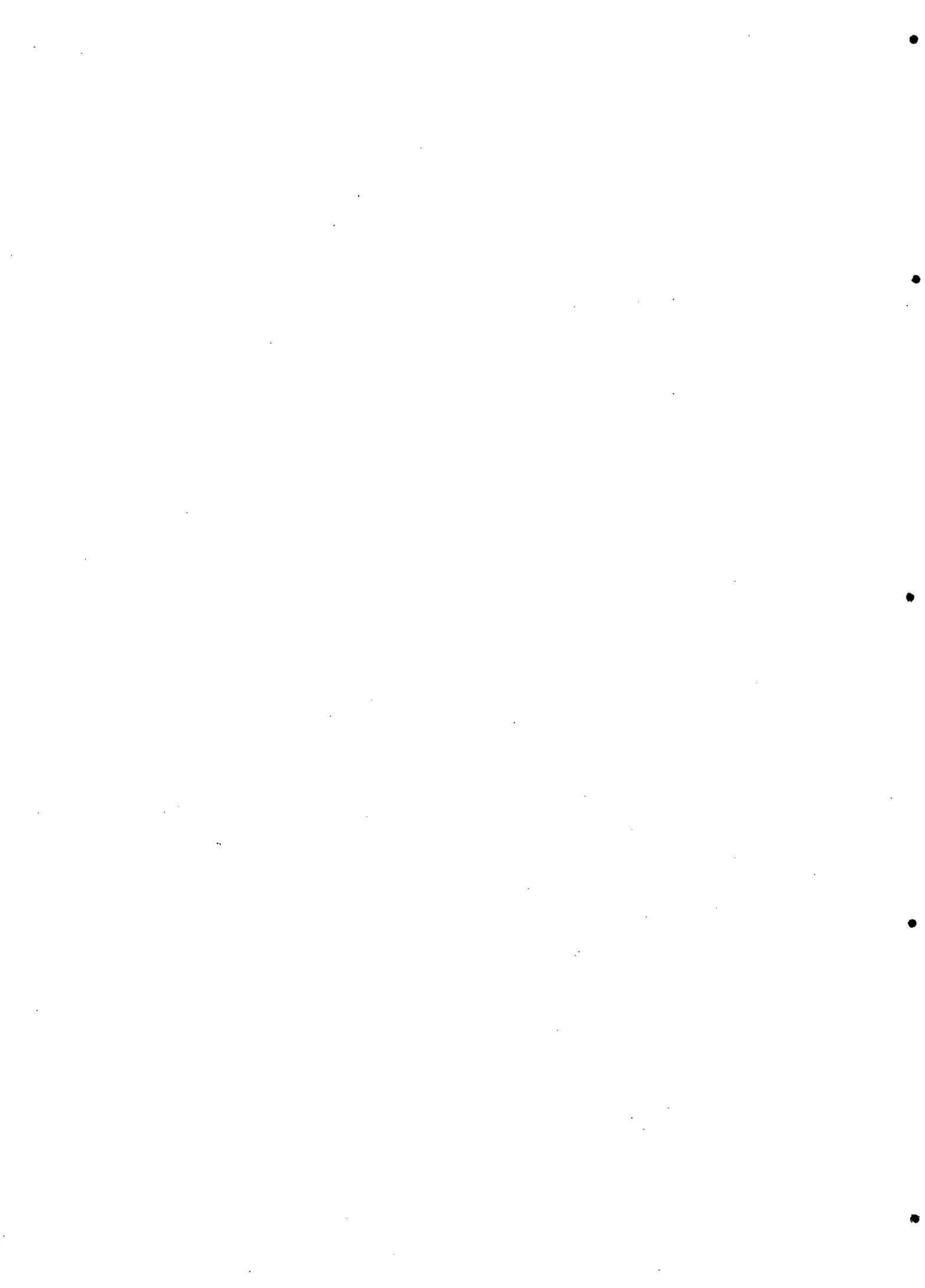
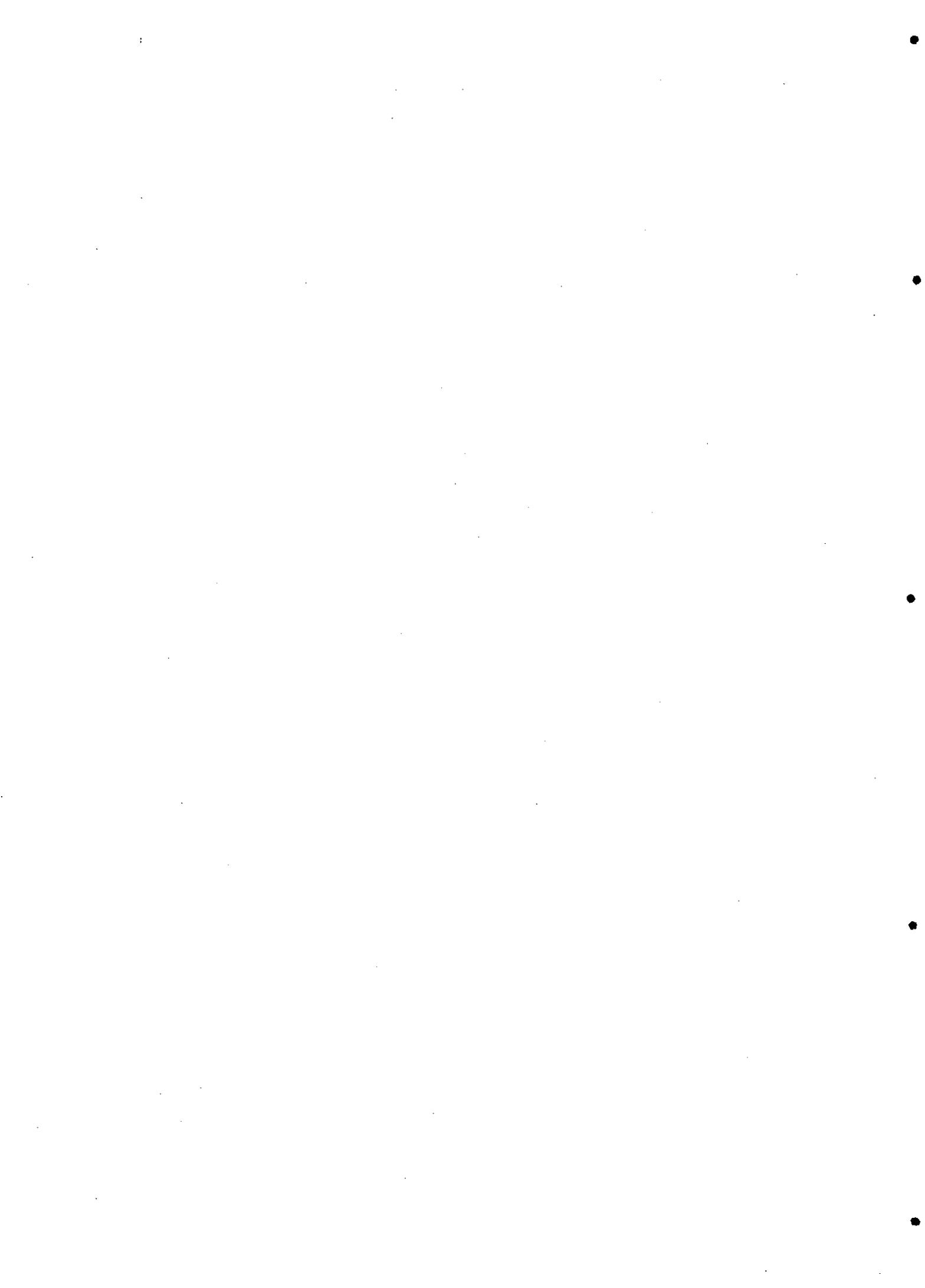


Tabla 22
Prevalencia evolutiva de hipertensión arterial según grado de asociación
Rechazo Agudo-Necrosis Tubular

	IIF. No RA	IINF. No RA	IINF. RA	IIF. RA	p
3 meses	67,1% (231)	76,2% (164)	72,8% (81)	65,4% (78)	NS
6 meses	72,5% (222)	82,7% (150)	87% (69)	74% (73)	0,03
12 meses	71,1% (204)	82,9% (129)	88,3% (60)	68,6% (70)	0,004
24 meses	68,9% (164)	80,8% (104)	82,9% (41)	64,4% (59)	0,03
36 meses	70,9% (117)	81,7% (71)	78,3% (23)	57,4% (47)	0,03
48 meses	68,4% (79)	82,8% (58)	78,9% (19)	60,6% (33)	0,09
60 meses	62,5% (48)	90,9% (33)	85,7% (7)	62,5% (16)	0,02

Las cifras indican proporción de pacientes hipertensos. Entre paréntesis, número de pacientes en riesgo. Comparación mediante prueba χ^2 . IIF: Injerto inicialmente funcional; IINF= Injerto inicialmente no funcional. RA: Rechazo agudo.



coexistencia con ausencia de función inicial del injerto era el único factor que predecía independientemente irreversibilidad del RA precoz (razón de Odds 2,71, IC 95% 1,28 a 5,72, $p=0,006$).

4.4 OTROS FACTORES PRONOSTICOS PRECOCES

4.4.1 ASISTOLIA DEL DONANTE

La duración del ingreso inicial fue de 38,5 días (DE 25,0) en los trasplantes procedentes de donantes en asistolia, frente a 27,3 (DE 21,3) en los restantes ($p=0,001$). La prevalencia de no función inicial del injerto fue superior cuando la extracción se realizó mediante técnicas de mantenimiento (85,7%, con 20,5% de INF) que cuando se realizó de manera directa (66,7%, con 8,3% de INF)($p=0,04$). La duración de la asistolia fue similar en los IIF (11,4 minutos, DE 8,7) que en los IINF (11,8, DE 8,4) o INF (10,0, DE 6,4)(NS). Ni la técnica de extracción ni la duración de la asistolia se reflejaron en la prevalencia acumulada de RA en el primer mes.

La Crp al alta en los trasplantes procedentes de donante en asistolia fue de 2,8 mg/dl (DE 1,3), versus 2,4 (DE 1,3) en los restantes ($p=0,06$). La incidencia acumulada de infección en los tres primeros meses fue del 61,7%, versus 48,9% en los restantes ($p=0,02$). Nueve receptores de riñones obtenidos en asistolia (9,6%) desarrollaron infección activa por CMV, frente al 4% de los restantes ($p=0,02$). La dosis acumulada de 6-MP, la fracción de pacientes tratados con OKT3/ATGAM y la incidencia de complicaciones técnicas precoces no fue diferente en relación con este factor.

El análisis de supervivencia actuarial no mostró diferencia significativa en la supervivencia de injertos o pacientes según asistolia o no del donante. Tampoco se

observaron diferencias en el perfil evolutivo de Crp, proteinuria, HTA o necesidad de diuréticos de asa en relación con este factor.

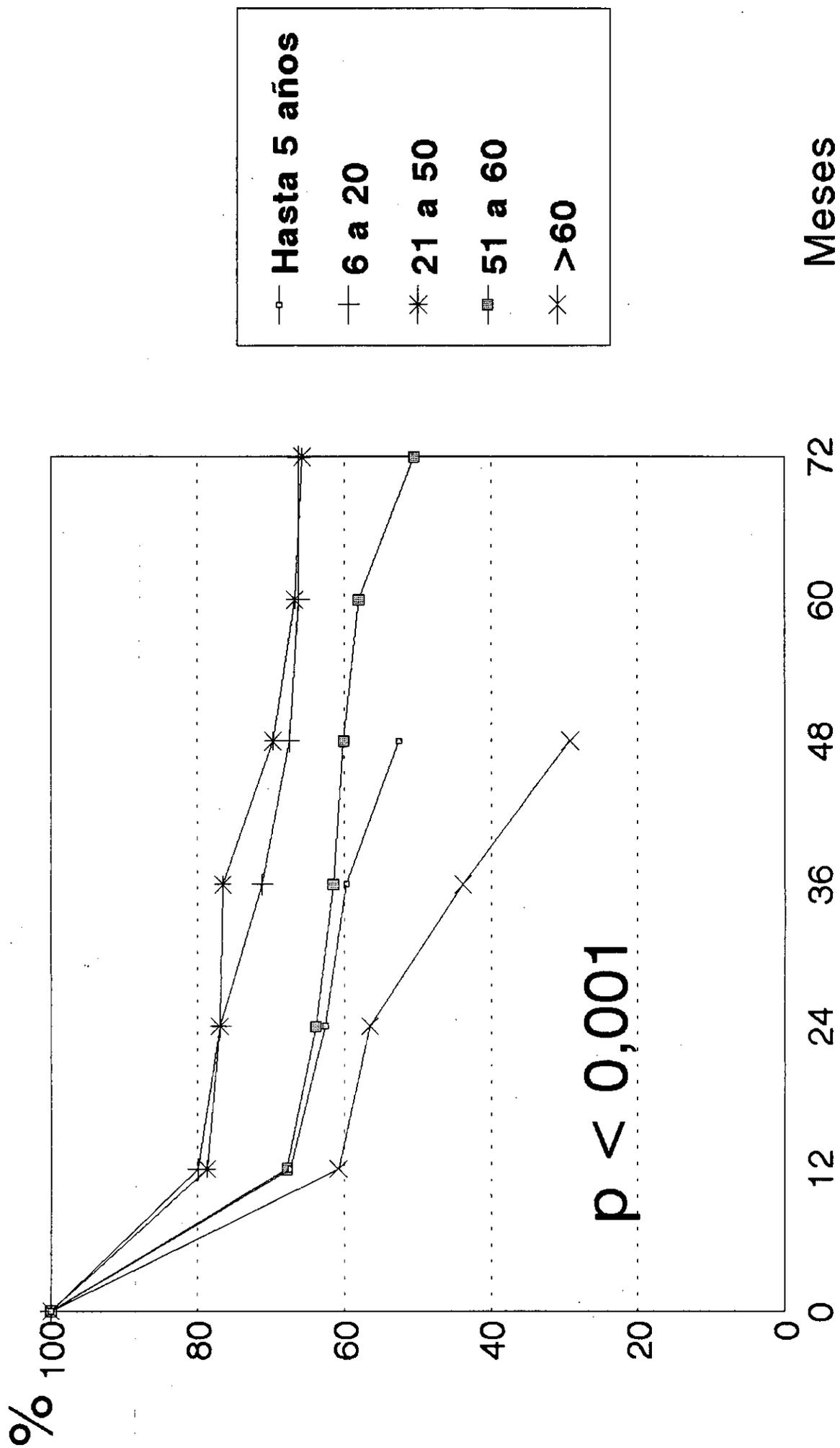
4.4.2 EDAD DEL DONANTE

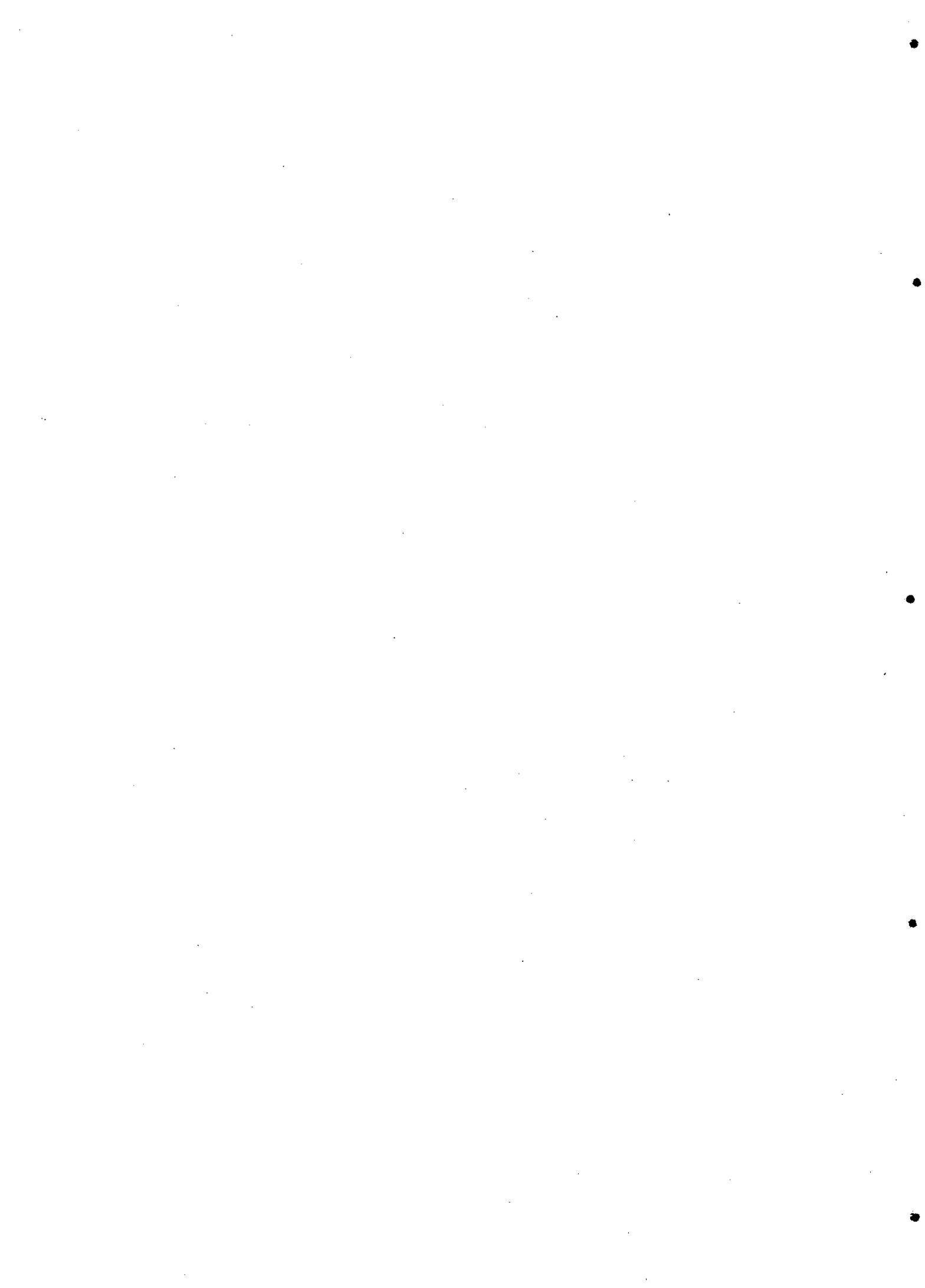
En la Figura 10 se recoge la supervivencia del injerto en los diferentes tramos de edad del donante. Los extremos de edad del donante condujeron a peor supervivencia, lo que era especialmente manifiesto en el caso de donantes mayores de 60 años ($p < 0,001$). También los injertos procedentes de donantes hasta 5 años presentaron peor supervivencia que los procedentes de donantes de 6 a 20 ($p = 0,04$), o de 21 a 50 años ($p = 0,026$). La edad del donante no afectó a la supervivencia de los pacientes.

No se observaron diferencias, relacionadas con la edad del donante, en cuanto a: duración del ingreso inicial, Crp al alta, incidencia acumulada de infección (general o por CMV) en los tres primeros meses, complicaciones técnicas o dosis acumulada de 6-MP intravenosa. Por razones de protocolo de inmunosupresión, los donantes del grupo de hasta 5 años recibieron con más frecuencia tratamiento con OKT3/ATGAM (26,7%, frente a 5,7% y 9,8% para donantes de 6 a 60 y más de 60 años, respectivamente, $p < 0,001$). La incidencia acumulada de trombosis vascular primaria fue muy superior en los injertos procedentes de donantes pediátricos (16,7%, frente a 3,1% y 8,5%, $p < 0,001$).

Para analizar el impacto de una edad del donante hasta 5 años sobre marcadores tardíos, sólo se disponía de un número suficiente de casos para análisis hasta los 48 meses. Cuando se comparó a estos donantes con los mayores de 5 años, la Crp era más alta en los trasplantes de donante pediátrico a los 3 meses (2,3 versus 2,0 mg/dl, $p = 0,026$), sin diferencias significativas posteriores. En cambio, la prevalencia

Figura 10. Supervivencia del injerto según edad del donante





de proteinuria fue significativamente superior en los donantes pediátricos durante todo el seguimiento (62,5 versus 38,0% a 3 meses $p=0,006$; 67,7 versus 30,5% a 6 meses $p<0,001$; 50% versus 22,8% a 1 año $p=0,001$; 47,8 versus 24,1% a 2 años $p=0,01$; 50% versus 23% a 3 años $p=0,014$, y 50% versus 21,5% a 4 años $p=0,03$). La prevalencia evolutiva de HTA no mostró diferencias significativas. Asimismo, aunque los trasplantes de donante pediátrico precisaron diuréticos de asa con más frecuencia en los meses iniciales (48,4 versus 30,8% a 6 meses $p=0,04$; 46,4 versus 26,3% a 1 año $p=0,02$), las diferencias no fueron significativas a partir del 2º año.

En lo que se refiere al impacto de una edad del donante superior a 60 años sobre marcadores tardíos, sólo se disponía de un número suficiente de casos para análisis hasta tres años postransplante, sin que se observaran en ningún caso diferencias significativas en las prevalencias evolutivas de HTA, proteinuria o necesidad de diuréticos de asa, respecto a los trasplantes de donantes menores de 60 años. La Crp resultó, sin embargo, superior en el caso de donantes ancianos durante todo el seguimiento: 2,4 (n=27) versus 1,9 mg/dl (n=436) a los 12 meses ($p=0,003$), y 3,4 (n=15) versus 2,0 mg/dl (n=240) a los 36 meses ($p=0,005$).

4.4.3 CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE

La supervivencia del injerto (análisis actuarial) resultó significativamente mejor en los trasplantes de donante fallecido por TCE ($p=0,024$). Los trasplantes de donante fallecido por ACV presentaron una duración del ingreso inicial más prolongada (31,3 versus 26,8 días, $p=0,03$) y una Crp al alta más elevada (2,7 versus 2,3 mg/dl, $p=0,003$) que los de donante fallecido por TCE. Los receptores de injertos procedentes de donantes fallecidos por otras causas recibieron tratamiento con OKT3/ATGAM con mayor frecuencia (32,1%, versus 12,7% TCE y 16,5% ACV, $p=0,002$), por la sobrerre-

presentación de donantes pediátricos. Por lo demás, no se observó relación entre causa de muerte del donante y dosis acumulada de 6-MP o incidencias de: infección precoz (general o por CMV) o complicaciones técnicas.

Respecto al impacto de la causa de muerte del donante sobre marcadores tardíos, la Crp fue más alta en los receptores de injertos de donante fallecido por ACV hasta 2 años postransplante (2,3 frente a 1,9 mg/dl TCE, $p=0,007$), la prevalencia de proteinuria fue más alta en este grupo hasta 12 meses postransplante (33,1% versus 20,4% TCE, $P=0,016$), y la prevalencia de necesidad de diuréticos de asa fue más alta hasta los 3 años (33,9% versus 16,4% TCE, $p=0,006$), sin diferencias significativas ulteriores. No se observó efecto de este factor sobre la prevalencia evolutiva de HTA.

4.4.4 EDAD DEL RECEPTOR

La supervivencia de los pacientes mostró clara correlación con la edad del receptor al transplante ($p=0,01$), con un efecto negativo más patente a partir de los 60 años. En cambio, la supervivencia del injerto no mostró dependencia de este factor. En lo que se refiere a marcadores tardíos de disfunción del injerto, la edad del receptor no generó diferencias apreciables en cuanto a Crp y proteinuria. La prevalencia evolutiva de HTA fue claramente más baja en los pacientes menores de 20 y mayores de 60 años durante todo el seguimiento. La prevalencia de necesidad de diuréticos de asa fue inferior en los pacientes menores de 40 años, aunque la diferencia sólo era significativa hasta el 2º año (3,8% <20, 24,0% 21-40, 30,2% 41-60 y 36,8% >60 años, $p=0,01$).

4.4.5 ENFERMEDAD DE BASE DEL RECEPTOR

La supervivencia de pacientes e injerto no mostró diferencias significativas según la enfermedad de base del receptor. La duración del ingreso y la Crp al alta

fueron similares en pacientes con diferentes enfermedades de base. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a inmunosupresión acumulada (6-MP y OKT3/ATGAM) o complicaciones infecciosas o técnicas precoces. Asimismo, la función tardía (Crp) del injerto y la prevalencia tardía de proteinuria y necesidad de diuréticos de asa fue similar en todos los grupos. La prevalencia de HTA fue significativamente inferior a los 3 y 6 meses en los pacientes con nefropatías intersticiales (66,4% y 70,4%) y poliquistosis renal (55,6% y 66,8%) que en los pacientes con nefropatías glomerulares crónicas (77,7% y 83,4%), nefropatías vasculares (73,4% y 87,3%) y diabéticos (79,2% y 86,4%)($p=0,02$ en ambos plazos); sin embargo, las diferencias no fueron significativas posteriormente.

4.4.6 MODALIDAD DE DIALISIS

La supervivencia de pacientes e injerto según modalidad de diálisis pretransplante se presenta en la Figura 11. La duración del ingreso y la Crp al alta fueron similares en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a inmunosupresión acumulada o complicaciones infecciosas o técnicas precoces. Asimismo, la función tardía (Crp) del injerto y las prevalencias tardías de proteinuria, HTA y necesidad de diuréticos de asa fueron similares en ambos grupos (Tabla 23).

4.4.7 RETRANSPLANTE

El análisis de supervivencia actuarial no mostró diferencias significativas para pacientes o injertos entre los retransplantes y los primeros transplantes. Entre los retransplantes, la supervivencia del injerto fue algo inferior si el primer injerto se había perdido por RA ($n=31$, 69,5% a 1, 64,6% a 3 años) que si había sido por RC ($n=58$,

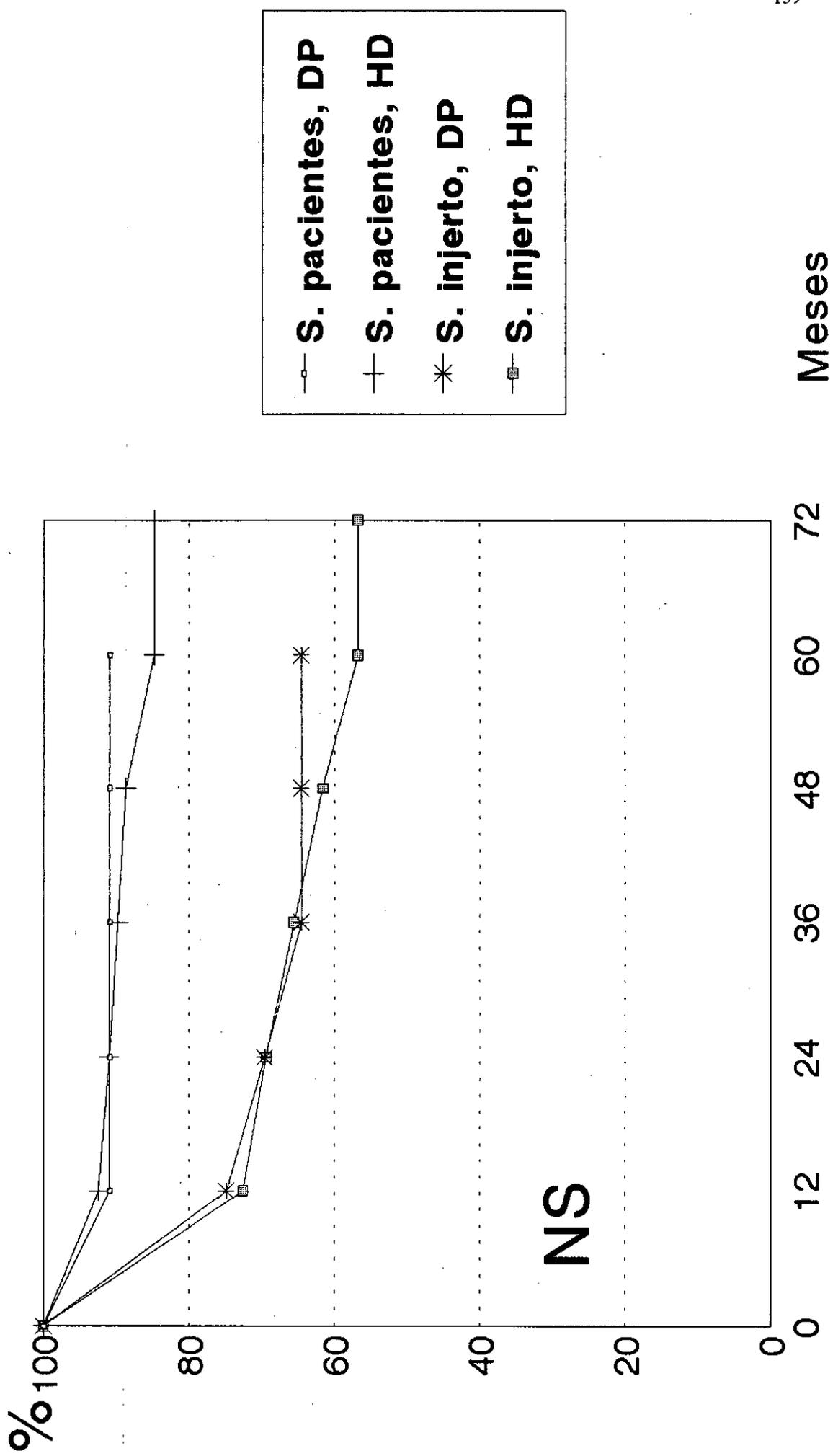
78,4% a 1, 69,4% a 3 años) o causa no inmunológica (n=21, 76,2% a 1, 76,2% a 3 años), pero la diferencia no resultó significativa.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la duración del ingreso inicial o Crp al alta entre retransplantes y primeros transplantes. Por razones relacionadas con el protocolo de inmunosupresión, el porcentaje de retransplantes que recibieron OKT3/ATGAM (38,3%) fue superior al de los primeros transplantes (11,0%)($p<0,001$), siendo la dosis acumulada de 6-MP similar. Las incidencias acumuladas de infección precoz (general y por CMV) y de complicaciones técnicas no fueron significativamente diferentes entre retransplantes y primeros injertos. Tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la evolución de la función del injerto (Crp), o las prevalencias evolutivas de proteinuria, HTA o necesidad de diuréticos de asa.

4.4.8 GRADO DE SENSIBILIZACION FRENTE AL PANEL

La supervivencia de pacientes e injertos no fue diferente en pacientes hipersensibilizados y no hipersensibilizados. La Crp al alta, duración del ingreso inicial y dosis acumulada de 6-MP fue también similar en ambos grupos. Por razones de protocolo de tratamiento, el porcentaje de pacientes hipersensibilizados tratados con OKT3/ATGAM fue muy superior al de no hipersensibilizados (44,7% frente a 13,2%, $p<0,001$). En probable relación con ello, la incidencia acumulada de infección precoz (63,8% vs 49,5%, $p=0,06$) y de infección por CMV (10,6% vs 4,4%, $p=0,05$) fue ligeramente superior en el grupo de hipersensibilizados. También la incidencia acumulada de trombosis vascular primaria fue ligeramente superior en los hipersensibilizados (10,6% vs 4,4%, $p=0,05$), siendo similar la incidencia de otras complicaciones técnicas.

Figura 11. Supervivencia según modalidad de diálisis



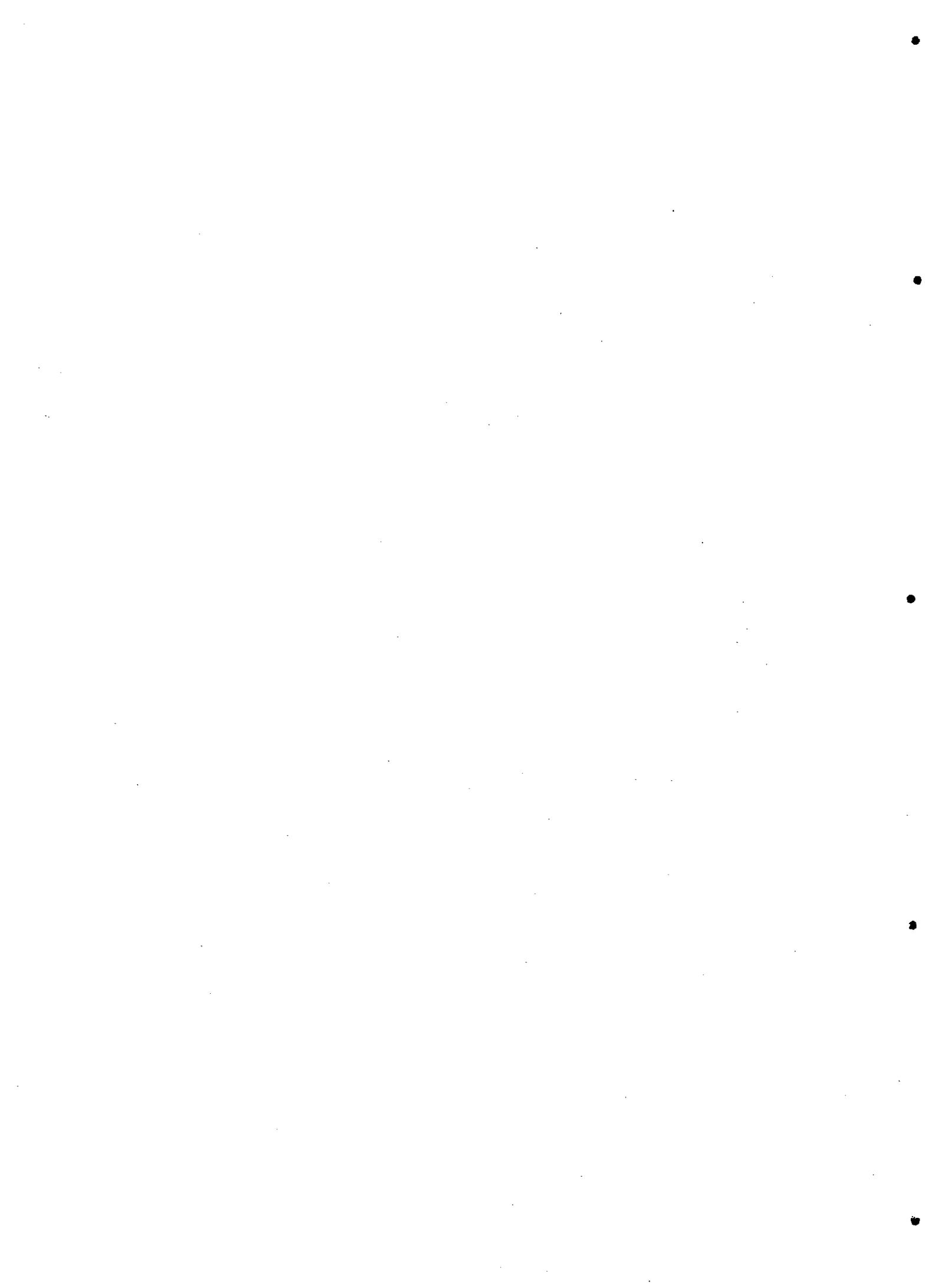
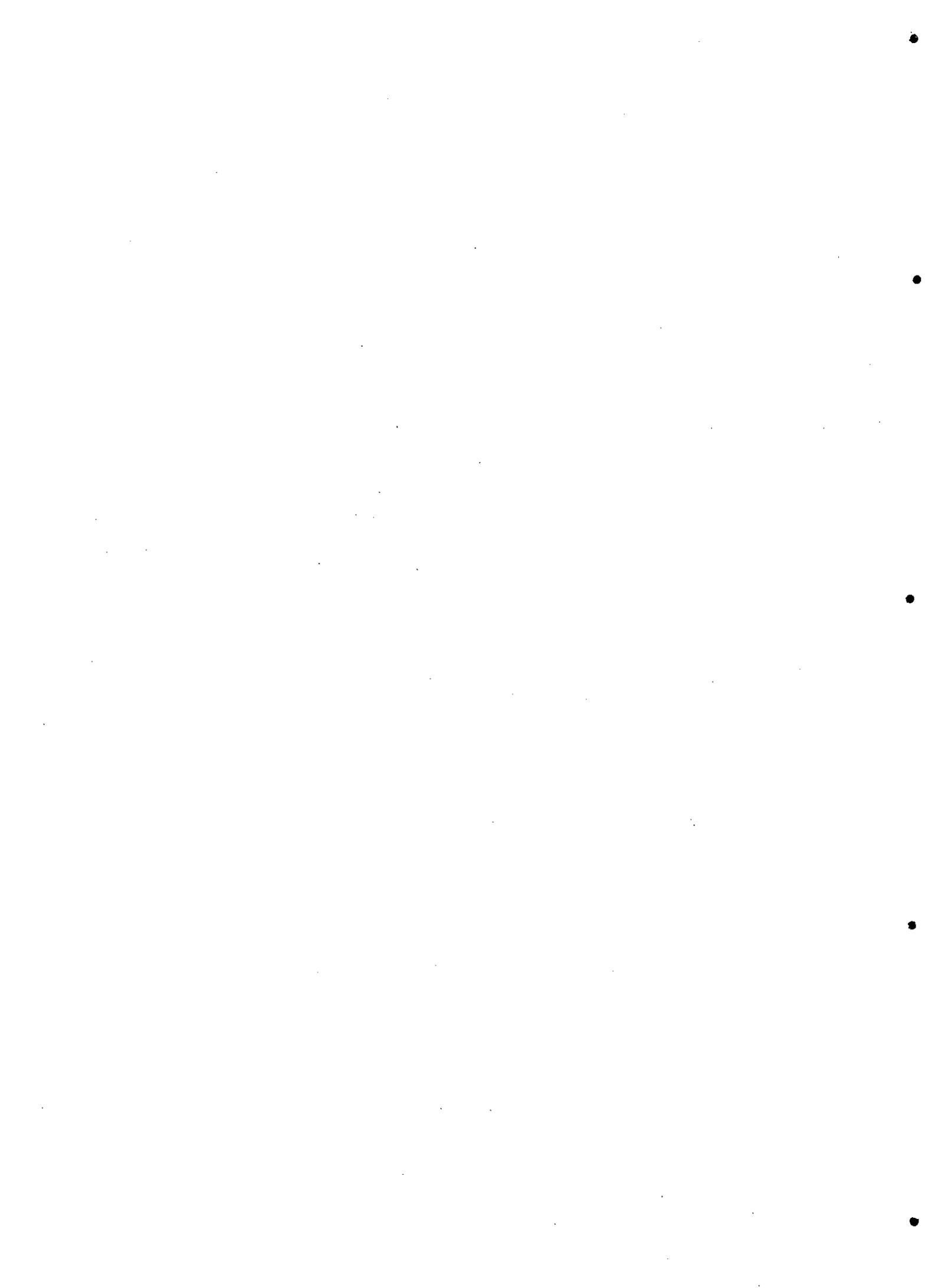


Tabla 23
Evolución del injerto según modalidad de diálisis

	Crp (mgdl)		p	Proteinuria (% >0,4g/d)		p	HTA (%)		p
	DP	HD		DP	HD		DP	HD	
+ 3 meses	1,99	1,98	NS	39,2	39,6	NS	68,5	70,7	NS
+ 6 meses	1,92	1,90	NS	34,8	32,6	NS	81,2	77,1	NS
+ 12 meses	1,89	1,94	NS	24,6	24,1	NS	82,3	75,3	NS
+ 24 meses	2,07	1,99	NS	26,7	26,2	NS	76,1	72,7	NS
+ 36 meses	1,91	2,03	NS	21,4	26,7	NS	73,3	71,9	NS
+ 48 meses	2,01	1,93	NS	17,6	22,7	NS	70,6	72,7	NS
+ 60 meses	1,81	1,90	NS	19,0	19,1	NS	63,6	74,2	NS

DP: Diálisis Peritoneal. HD: Hemodiálisis. Crp: Creatinina plasmática. HTA: Hipertensión arterial. NS: No significativo. Comparación entre valores de Crp mediante prueba de la t de Student, y entre valores de proteinuria y HTA, mediante prueba χ^2



El perfil evolutivo de función del injerto (Crp), y las prevalencias evolutivas de proteinuria, HTA y necesidad de diuréticos de asa fueron superponibles en hipersensibilizados y no hipersensibilizados.

4.4.9 TRANSFUSIONES

La supervivencia de pacientes e injertos no mostró correlación significativa con el número de transfusiones pretransplante. La prevalencia evolutiva de HTA fue superior en el grupo de pacientes no transfundidos hasta 2 años postransplante (83,7% versus 66,7% si más de 5 transfusiones, $p=0,045$), sin diferencias ulteriores. También la Crp fue más alta en el citado grupo hasta 6 meses postransplante (2,1 versus 1,8 mg/dl politransfundidos, $p=0,008$). No se observaron diferencias en cuanto a la prevalencia evolutiva de proteinuria o necesidad de diuréticos de asa.

4.4.10 COMPATIBILIDAD HLA

Cuando se consideró globalmente el número de incompatibilidades en el sistema HLA, no se encontró diferencia en cuanto a supervivencia de los pacientes. La supervivencia del injerto era mejor cuanto menor era el número de incompatibilidades, oscilando entre el 79,1% para 1 incompatibilidad y el 42,8% para 6 incompatibilidades, a 12 meses ($p=0,016$). Con el fin de profundizar en la cuestión, se analizó la supervivencia según los distintos loci HLA. Mientras que el número de incompatibilidades HLA-A no tuvo efecto significativo sobre la supervivencia, una peor compatibilidad HLA-B tuvo efecto negativo sobre la supervivencia de los pacientes ($p=0,026$), pero no del injerto. Más claro aún fue el efecto del grado de compatibilidad HLA-DR sobre la supervivencia del injerto (Figura 12).

El grado de compatibilidad HLA (conjunto o por loci) no tuvo efecto significativo sobre la duración del ingreso, Crp al alta o inmunosupresión acumulada, así como tampoco sobre la incidencia de infecciones o complicaciones técnicas. Tampoco se observó efecto significativo del grado de compatibilidad sobre la función tardía (Crp) o prevalencias evolutivas de proteinuria, HTA o necesidad de diuréticos de asa.

4.4.11 ISQUEMIA FRIA

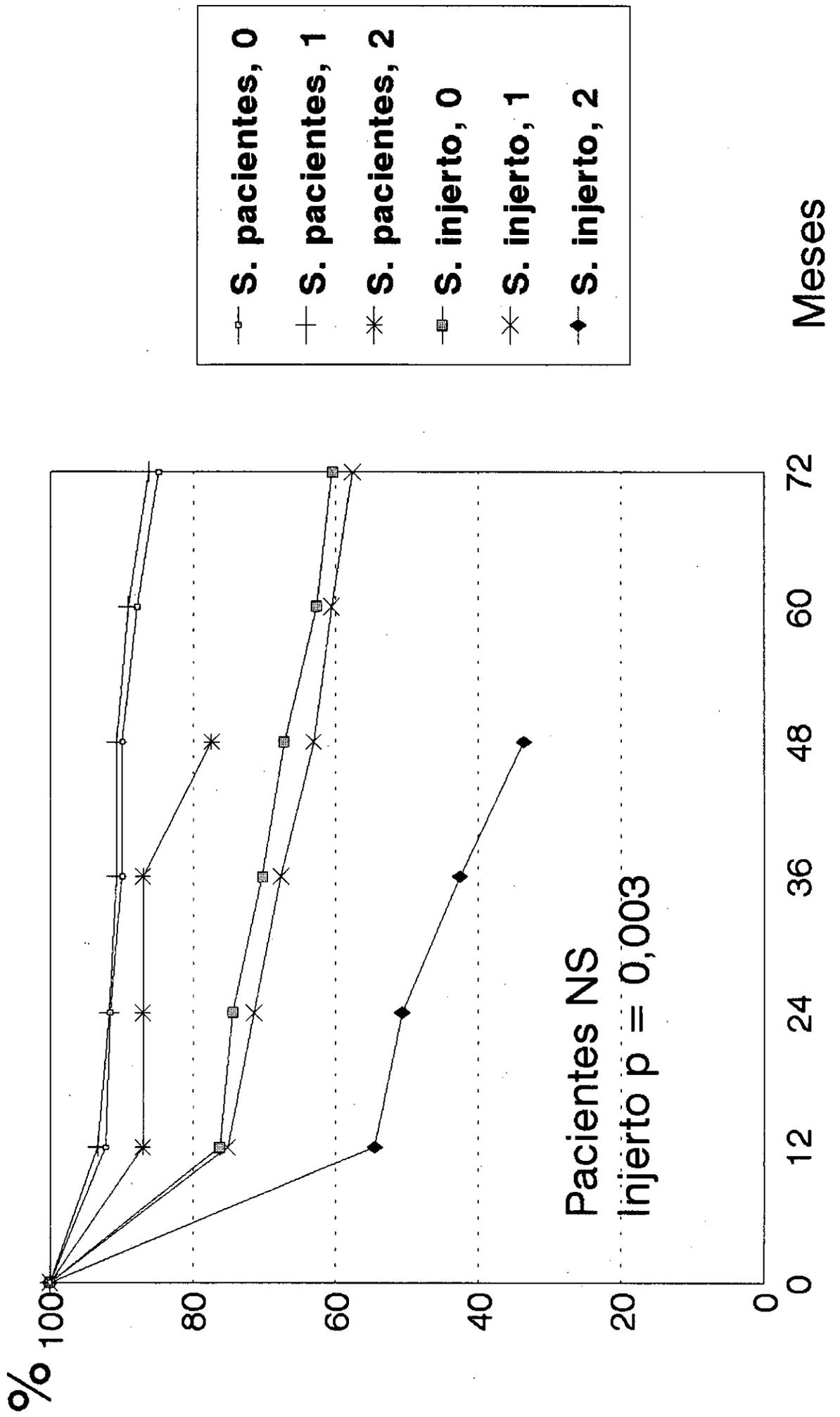
La supervivencia de pacientes e injertos no mostró diferencias significativas en relación con la duración de la isquemia fría. La duración del ingreso inicial y Crp al alta no mostraron diferencias significativas según el tiempo de isquemia fría. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a inmunosupresión acumulada o incidencia acumulada de infección precoz o complicaciones técnicas.

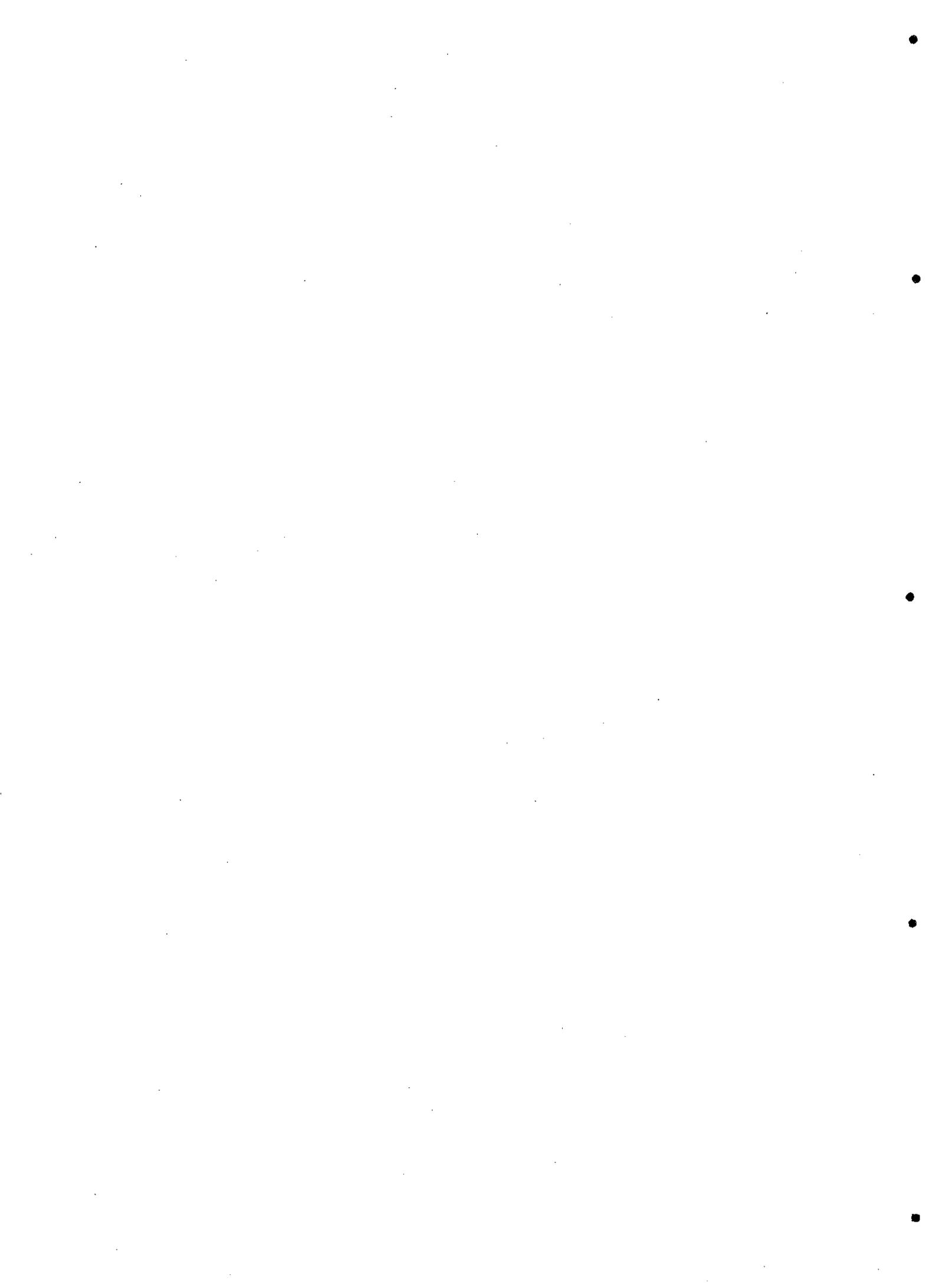
Los pacientes con isquemia fría prolongada mostraron tendencia a peor función tardía del injerto, pero de forma significativa sólo hasta los 6 meses (Crp 2,3 si >30 horas versus 1,8 mg/dl si <20 horas, $p=0,002$). La prevalencia evolutiva de HTA fue también superior en el citado grupo (87,0% a 12 meses y 88,9% a 24 meses si >30 horas, versus 67,7% y 64,7%, respectivamente, si <20 horas, $p<0,03$). Las prevalencias evolutivas de proteinuria y necesidad de diuréticos de asa no mostraron diferencias significativas según el tiempo de isquemia fría.

4.4.12 TRATAMIENTO CON OKT3/ATGAM

El grupo de pacientes tratados con OKT3/ATGAM presentaba un fuerte sesgo, dado que incluía tres grupos con potencial pronóstico específico: injertos de donante

Figura 12. Supervivencia según incompatibilidades HLA-DR





pediátrico (n=16), retransplantes en pacientes hipersensibilizados (n=41), y tratamiento de RA corticorresistente (n=55).

El efecto del tratamiento con OKT3/ATGAM sobre la supervivencia de pacientes e injerto se presenta en la Figura 13. La duración del ingreso inicial fue de 42,1 días en los pacientes que recibieron OKT3/ATGAM, frente a 26,0 en los que no lo recibieron ($p<0,001$). También la Crp al alta era superior en el primer grupo (2,8 frente a 2,3 mg/dl, $p=0,027$), así como la dosis acumulada de 6-MP (1,61 frente a 0,81 gr/paciente, $p<0,001$). La incidencia acumulada de infección en los tres primeros meses postransplante fue del 68,7% en los pacientes que recibieron OKT3/ATGAM, frente al 47,1% del resto ($p=0,001$), siendo también superior la incidencia acumulada de infección por CMV (10,7% vs 3,7%, $p=0,006$). Específicamente, no se produjo ningún caso de rotura renal espontánea en los pacientes tratados con inmunosupresión secuencial con OKT3/ATGAM ($p=0,09$).

La función tardía del injerto (Crp) fue peor en los pacientes tratados con OKT3/ATGAM hasta los 24 meses postransplante (2,3 versus 1,9 mg/dl, $p=0,03$), siendo la prevalencia evolutiva de proteinuria también superior hasta el citado plazo (46,7% versus 24,4%, $p=0,008$). No hubo diferencias en las prevalencias tardías de HTA o necesidad de diuréticos de asa.

4.4.13 HIPERTENSION ARTERIAL PRETRANSPLANTE Y POSTTRANSPLANTE PRECOZ

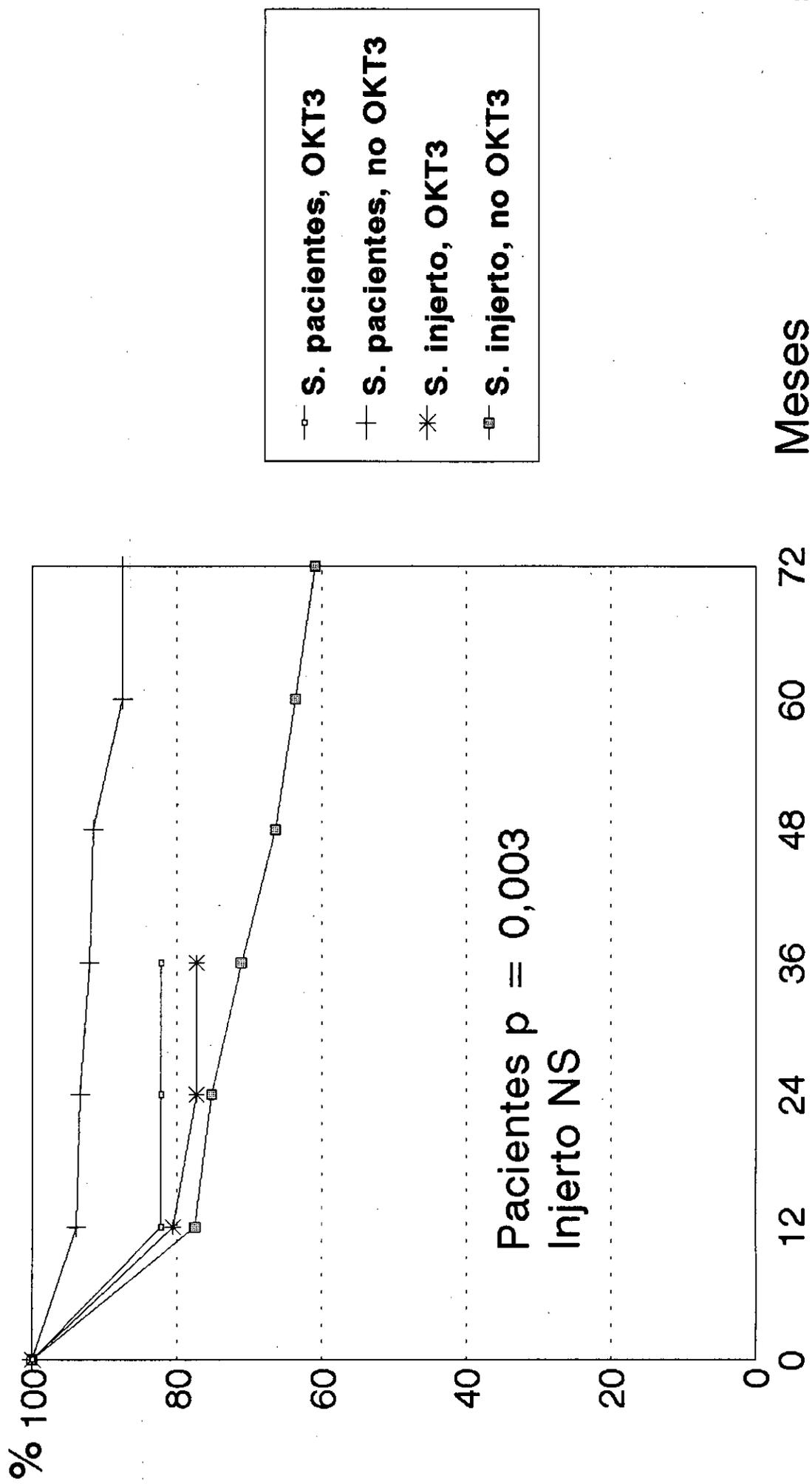
Se analizó en primer lugar el perfil de factores de riesgo para presencia de HTA postransplante precoz (primer mes). El análisis univariante mostró los siguientes factores de riesgo: donante mujer ($p=0,04$), inestabilidad hemodinámica del donante

($p=0,03$), edad avanzada del receptor ($p=0,02$), enfermedad del receptor (intersticial y poliquistosis riesgo disminuído, $p=0,001$), permanencia más corta en diálisis ($p=0,02$), HTA pretransplante ($p<0,001$), tiempos vasculares alargados ($p=0,05$), y ausencia de función inicial del injerto ($p=0,05$). Para establecer los predictores independientes de HTA postransplante precoz se efectuó un análisis de regresión logística, cuyos resultados se muestran en la Tabla 24.

El análisis de supervivencia actuarial mostró que tanto la HTA pretransplante como la postransplante precoz se asociaron a mejor supervivencia de injerto ($p=0,003$ y $p=0,05$, respectivamente). La HTA postransplante precoz también se asoció a mejor supervivencia de los pacientes ($p=0,016$).

Los pacientes con HTA pretransplante presentaron una Crp al alta similar a los no hipertensos. Tampoco la presencia de HTA pretransplante o postransplante precoz se correlacionó con la duración del ingreso, inmunosupresión acumulada o incidencia de complicaciones precoces, infecciosas o técnicas. La concordancia entre HTA pretransplante y postransplante precoz fue pobre (Kappa 0,24, McNemar $p=0,08$). Sólo a partir del 3º mes se observó una buena concordancia con HTA tardía (Kappa 0,60 entre 3 y 12 meses, 0,52 entre 3 y 36 meses). Los pacientes hipertensos pretransplante presentaron una alta prevalencia evolutiva de proteinuria (a los 2 años, 29,8% hipertensos frente a 19,7% no hipertensos, $p=0,04$; a los 3 años, 30,7% versus 18,8%, $p=0,03$). Por lo demás, la presencia de HTA pretransplante o postransplante precoz no mostró correlación significativa con función tardía del injerto (Crp) o prevalencia evolutiva de necesidad de diuréticos de asa.

Figura 13. Supervivencia según tratamiento con OKT3/ATGAM



Para injerto, excluidos rechazos agudos corticorresistentes

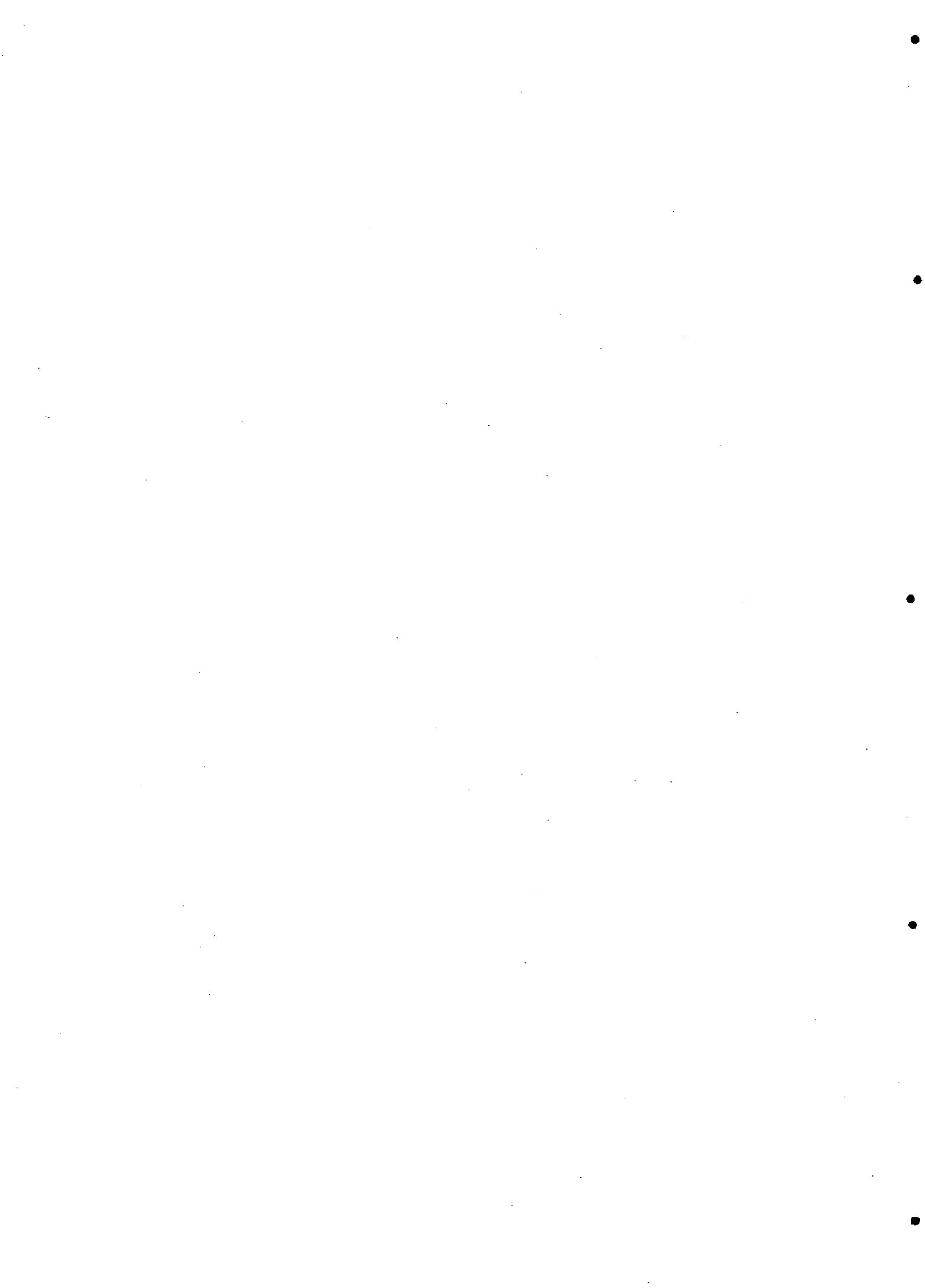
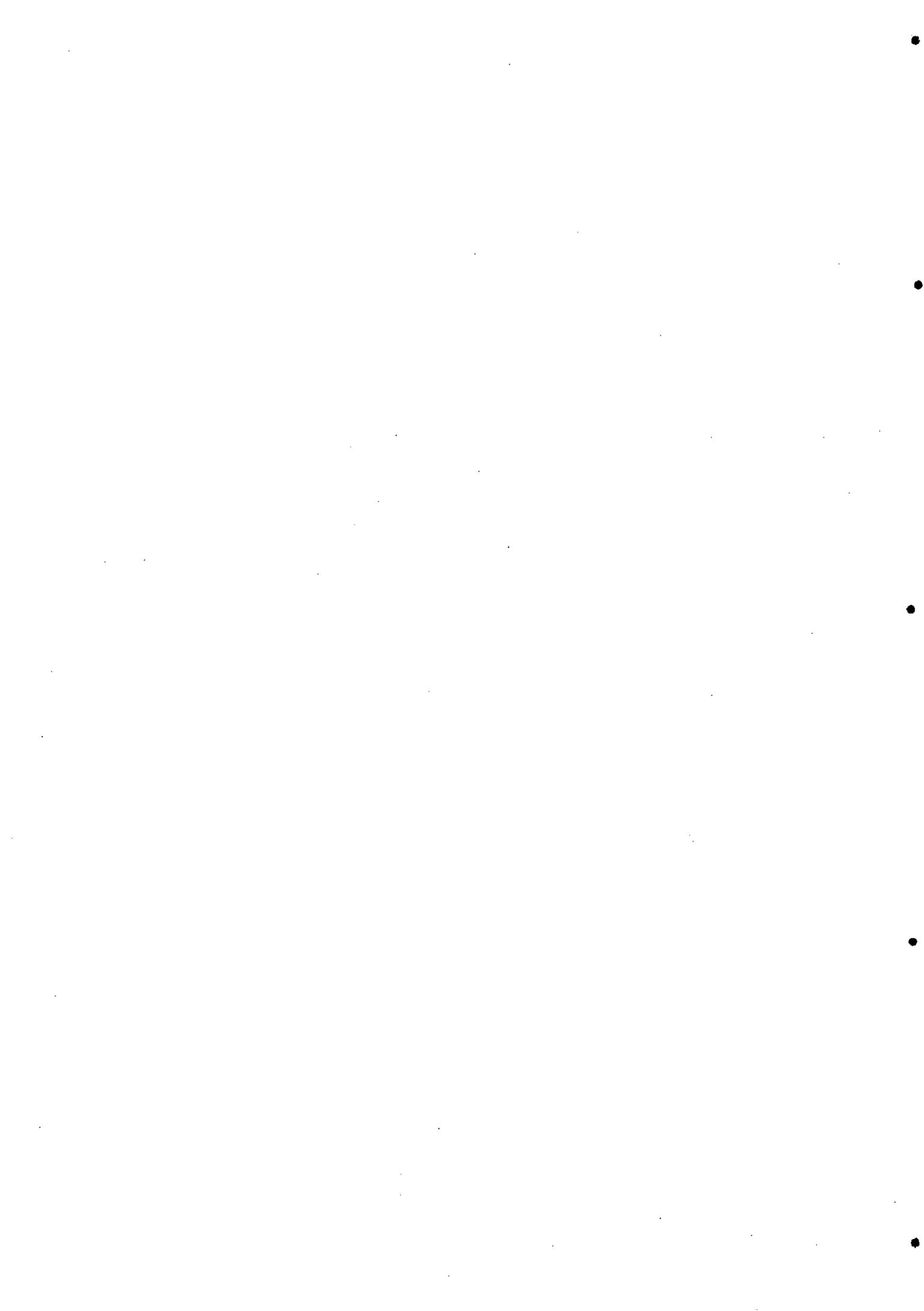


Tabla 24
Factores de riesgo para hipertensión arterial a un mes del trasplante.
Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
HTA pretrasplante (Sí)	1,012	0,188	2,75	1,90 a 3,98	0,001
Enf. Receptor (glomerular)					0,001
* Intersticial	-0,526	0,259	0,59	0,36 a 0,98	
* Poliquistosis	-1,224	0,311	0,29	0,16 a 0,54	
* Vascular	-0,165	0,306	0,85	0,46 a 1,55	
* Diabetes	0,435	0,472	1,55	0,61 a 3,90	
* Otras	-0,167	0,258	0,85	0,51 a 1,40	
Sexo donante (Mujer)	0,560	0,204	1,75	1,17 a 2,61	0,005
Edad receptor (>60)					0,04
1-20	1,356	0,504	3,88	1,44 a 10,43	
21-40	0,631	0,320	1,88	1,00 a 3,52	
41-60	0,481	0,303	1,62	0,89 a 2,93	
Constante	-0,660	0,349			

EE: Error estándar; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Entre paréntesis, situación de mayor riesgo para HTA a un mes, salvo variables con varias categorías, en las que se muestra entre paréntesis aquella contra la que se categoriza. Significación global $p < 0,001$.



4.4.14 FUNCION DEL INJERTO AL ALTA

La supervivencia de injertos y pacientes no mostró diferencias significativas según el nivel de Crp al alta. El 97,6% de los casos con Crp >3,5 mg/dl al alta fueron IINF ($p<0,001$). Además, la incidencia de RA en el 1º mes fue del 41,5% en este grupo, frente al 20,6% si Crp <2 mg/dl, o 32,3% si entre 2 y 3,5 mg/dl ($p=0,002$). La duración del ingreso inicial fue 48,1 días en pacientes con Crp >3,5 mg/dl al alta, frente a 20,6 si Crp < 2 mg/dl, o 26,0 si Crp entre 2 y 3,5 ($p<0,001$). Los pacientes con mala función al alta (Crp>3,5 mg/dl) recibieron OKT3/ATGAM con mayor frecuencia (38,6%) que los que presentaron Crp <2 (11,5%) o entre 2 y 3,5 mg/dl (12,2%)($p<0,001$). También la dosis acumulada de 6-MP fue muy superior (1,51 gr/paciente, frente a 0,67 y 0,99, respectivamente, $p<0,01$). En probable relación con ello, hubo claras diferencias en la incidencia acumulada de infección, general (68,3%, 49,5% y 47,4%, respectivamente, $p=0,04$), y por CMV (12,2%, 2,8% y 3,8%, respectivamente, $p=0,017$), en los tres primeros meses postransplante.

La Crp al alta mostró una buena correlación con la función evolutiva del injerto (coeficiente de Spearman 0,59 con 6 meses, 0,50 con 12 meses y 0,37 con 36 meses, $p<0,001$). La prevalencia de proteinuria fue superior en los pacientes con Crp>3,5 mg/dl al alta, siendo la diferencia significativa hasta los 12 meses (52,0%, versus 16,0% si Crp al alta <2 mg/dl, $p=0,001$). La prevalencia evolutiva de HTA y necesidad de diuréticos de asa fue superior en los injertos con mala función renal al alta (Crp>3,5 mg/dl) durante todo el seguimiento.

4.4.15 PROTEINURIA PRECOZ

El plazo de definición de proteinuria precoz planteó un problema metodológico, ya que la concordancia (Kappa) entre la presencia de proteinuria a 1 y 3 meses era

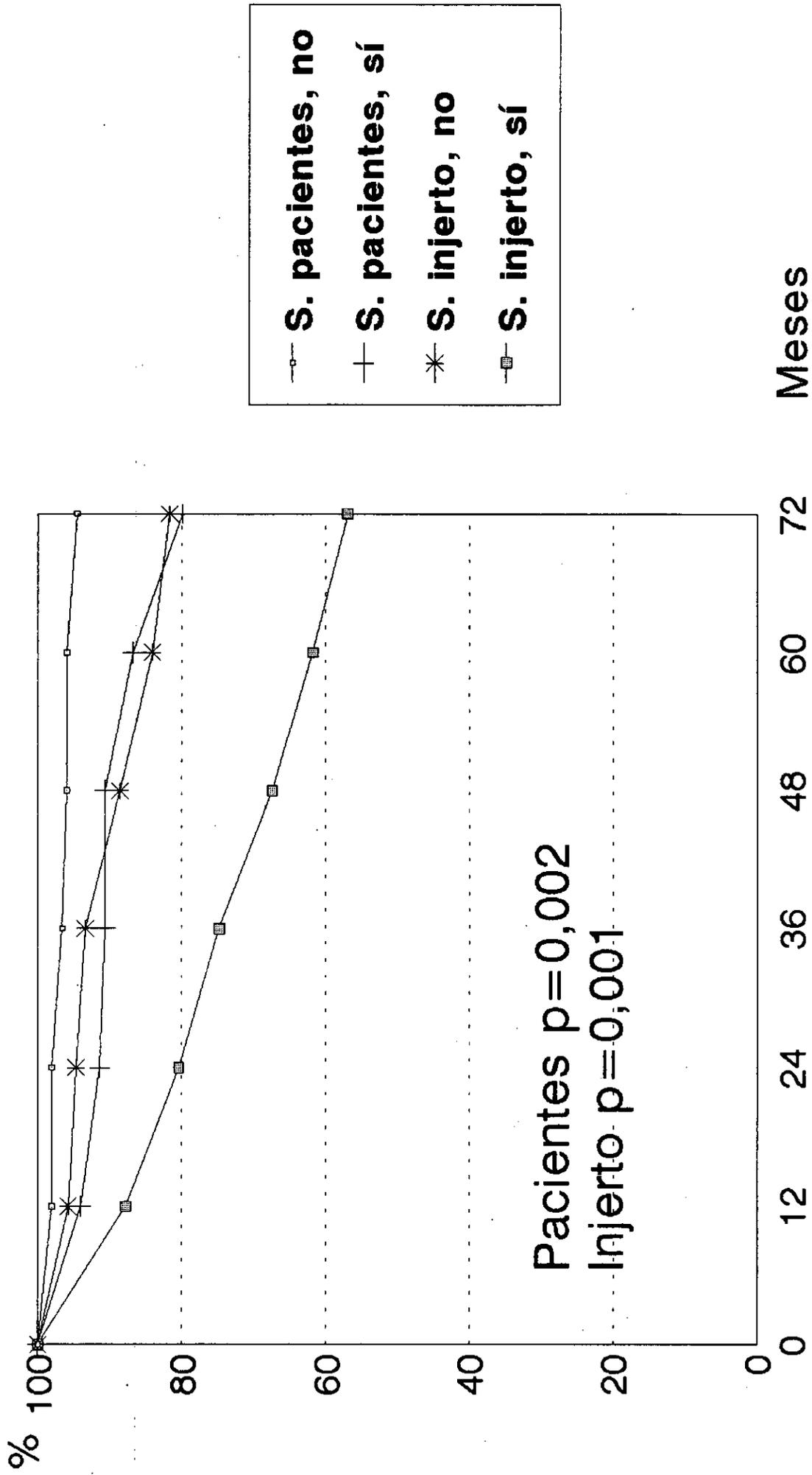
tan sólo de 0,35 (McNemar NS). Finalmente, se decidió adoptar la proteinuria a 3 meses, dado que a un mes del transplante había una fracción significativa de injertos en oliguria (IINFP).

Se efectuó en primer lugar un análisis de factores de riesgo para proteinuria precoz. El análisis univariante mostró, como factores de riesgo: extremos de edad del donante ($p=0,001$), tiempos vasculares prolongados ($p=0,03$), duración prolongada del fracaso renal ($p<0,001$), y RA precoz ($p<0,001$). Un análisis de regresión logística mostró como factores predictivos independientes de proteinuria al tercer mes: duración prolongada del fracaso renal (razón de Odds 1,04 por día de dependencia de diálisis, IC95% 1,02 a 1,05, $p<0,001$) y desarrollo de RA en el primer mes (razón de Odds 2,15, IC95% 1,46 a 3,16, $p<0,001$)(Constante -0,925, significación global $p<0,001$). Un análisis de regresión múltiple, utilizando la proteinuria cuantificada como variable dependiente, no aportó información adicional al de regresión logística.

En la Figura 14 se presenta la supervivencia de pacientes e injerto según presencia de proteinuria precoz. La presencia de proteinuria a los 3 meses del transplante resultó ser un potente predictor negativo de supervivencia, tanto para pacientes como para injerto.

La presencia de proteinuria precoz mostró correlación significativa con la función del injerto (Crp) durante todo el seguimiento (Crp 2,2 mg/dl a 12 meses y 2,4 a 36 meses si proteinuria, 1,8 y 1,8 mg/dl, respectivamente, si no proteinuria, $p=0,001$). La prevalencia evolutiva de necesidad de diuréticos de asa fue también superior en los injertos con proteinuria precoz (34,1% a 12 meses, 30,1% a 36 meses si proteinuria, 22,9% y 15,6%, respectivamente, si no proteinuria, $p=0,005$). La proteinuria a 3 meses

Figura 14. Supervivencia según proteinuria a los tres meses



Proteinuria positiva si >0,4 gramos/día



también mostró buena correlación con la tardía (coeficiente de Spearman 0,48 con 12 meses, 0,29 con 36 meses, $p=0,001$). No se observó correlación entre proteinuria precoz y prevalencia evolutiva de HTA.

La prevalencia de síndrome nefrótico (>3 gramos/día) fue baja durante todo el seguimiento: 2,1% ($n=12$) al mes, 3,3% ($n=19$) a los 3 meses, 5% ($n=23$) a los 12 meses, 8,4% ($n=21$) a los 36 meses, y 3,8% ($n=4$) a los 60 meses. El análisis univariante mostró un perfil de factores de riesgo muy similar al ya presentado para la proteinuria. Dado el bajo número de casos, no se realizó análisis multivariante ni evolutivo.

4.4.16 TENDENCIA A RETENCION HIDROSALINA

Por las mismas razones que en el caso de la proteinuria (concordancia entre 1 y 3 meses 0,36, McNemar NS), el efecto predictivo de la tendencia a retención hidrosalina se analizó partiendo del tercer mes postransplante. El análisis univariante de factores de riesgo para necesidad precoz de diuréticos de asa mostró como probables factores de riesgo: donante pediátrico ($p=0,006$) y mujer ($p=0,07$), edad del receptor superior a 40 años ($p=0,002$), baja diuresis residual del receptor ($p=0,07$), permanencia en diálisis superior a 5 años ($p=0,005$), HD como modalidad de diálisis pretransplante ($p=0,06$), hematocrito mayor de 35% al transplante ($p=0,002$), e IINFP ($p=0,003$). A continuación, se efectuó un análisis de regresión logística para detectar predictores independientes de esta complicación, cuyos resultados se muestran en la Tabla 25.

En la Figura 15 se presenta la supervivencia de pacientes e injertos según necesidad de diuréticos de asa a los tres meses del transplante. La prevalencia de necesidad de diuréticos de asa a tres meses mostró una aceptable concordancia con el

mismo parámetro a los seis meses (0,62), pero fue perdiendo poder predictivo progresivamente (0,45 a 1 año, 0,31 a 3 años y 0,28 a 5 años), siendo la correlación no significativa (prueba de McNemar) a partir del 2º año. Por otra parte, la prevalencia evolutiva de HTA fue mayor en los pacientes que precisaron diuréticos de asa precozmente a los 6 (86,7% versus 74,2%, $p=0,001$), 12 (85,9% versus 73,9%, $p=0,004$) y 24 meses (80,9% versus 71,2%, $p=0,047$), sin diferencias significativas ulteriores. También la Crp fue superior en este grupo a los 6 (2,2 vs 1,8 mg/dl, $p<0,001$) y 12 meses (2,2 vs 1,8 mg/dl, $p=0,001$), sin diferencias significativas posteriores. La necesidad precoz de diuréticos de asa no tuvo efecto predictivo significativo sobre la prevalencia evolutiva de proteinuria.

4.4.17 INFECCION PRECOZ

El análisis univariante de factores de riesgo para padecer al menos un episodio infeccioso en los tres primeros meses postransplante, mostró un riesgo incrementado en caso de asistolia del donante ($p=0,02$), baja diuresis residual del receptor ($p=0,007$), receptor mujer ($p<0,001$), tiempos vasculares prolongados ($p=0,002$), ausencia de función inicial del injerto ($p<0,001$), tratamiento con OKT3/ATGAM ($p<0,001$), RA precoz ($p<0,001$), y dosis altas de 6-MP ($p=0,02$). Un análisis de regresión logística mostró como factores de riesgo independientes para padecer esta complicación: receptor mujer (razón de Odds 2,13, IC 95% 1,55 a 2,94), ausencia de función inicial del injerto (razón de Odds 2,30, IC 95% 1,63 a 3,22), RA precoz (razón de Odds 1,71, IC 95% 1,22 a 2,41) y tratamiento con OKT3/ATGAM (razón de Odds 1,66, IC 95% 1,26 a 2,20)(Constante -0,912, $p<0,001$).

Como era de esperar, los fallecimientos secundarios a la propia infección hicieron que la supervivencia de pacientes ($p=0,003$) e injertos ($p<0,001$) fuera inferior

Tabla 25
Factores de riesgo para tendencia a retención hidrosalina a tres meses del
transplante. Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Edad del receptor (>)	0,019	0,008	1,02	1,00 a 1,04	0,005
Edad del donante (21-50)					0,001
0-5 años	1,087	0,388	2,96	1,39 a 6,34	
6-20 años	-0,066	0,264	0,94	0,56 a 1,57	
51-60 años	0,453	0,269	1,57	0,93 a 2,66	
>60 años	0,492	0,353	1,64	0,82 a 3,27	
Tiempo en diálisis (>)	0,008	0,002	1,01	1,00 a 1,03	0,01
Constante	-3,158	0,578			

EE: Error estándar. IC 95% Intervalo de confianza 95%. Entre paréntesis, situación de mayor riesgo, salvo en el caso de la variable con varias categorías, en las que se muestra categoría de referencia. Significación global $p < 0,001$.

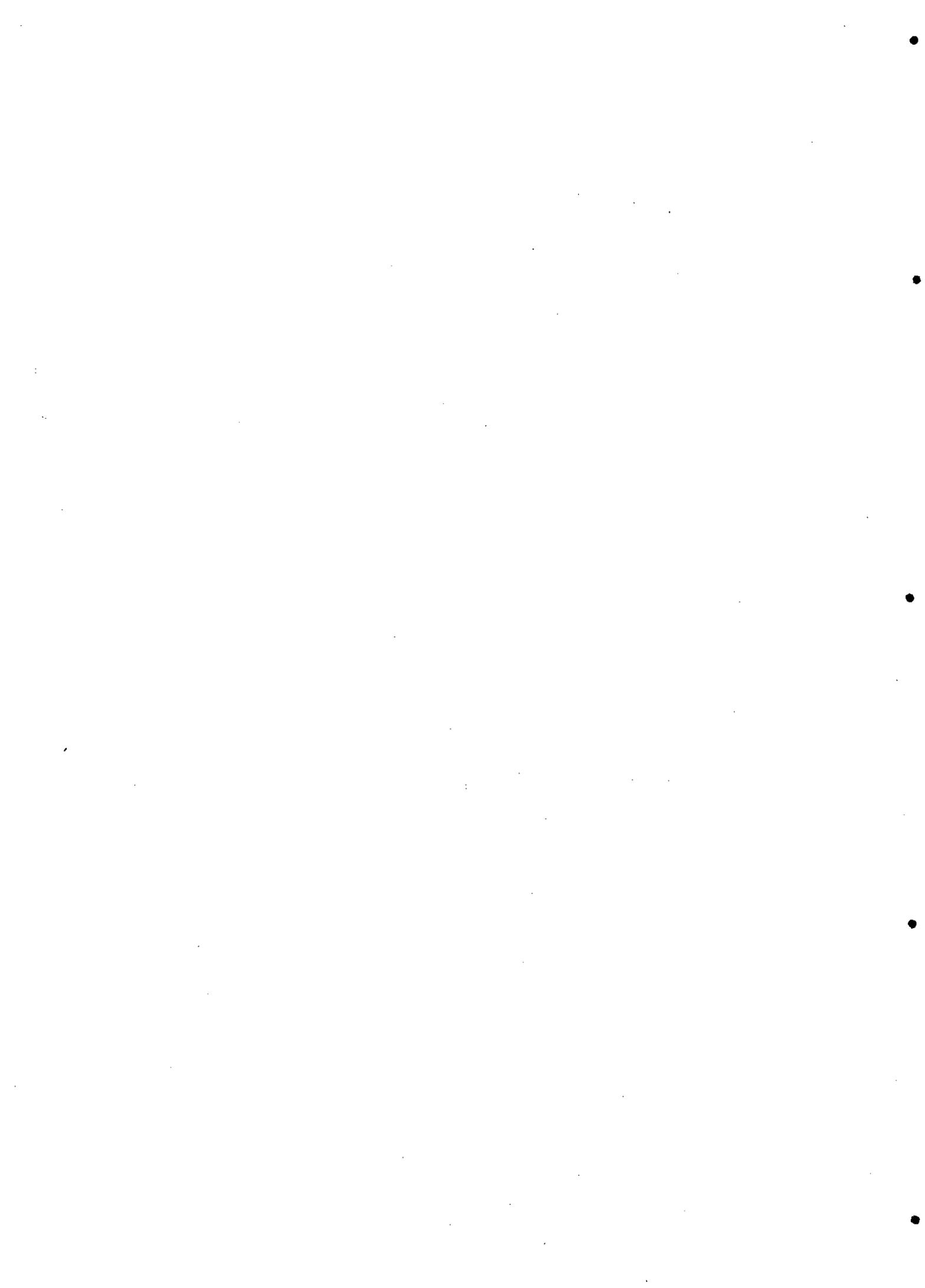
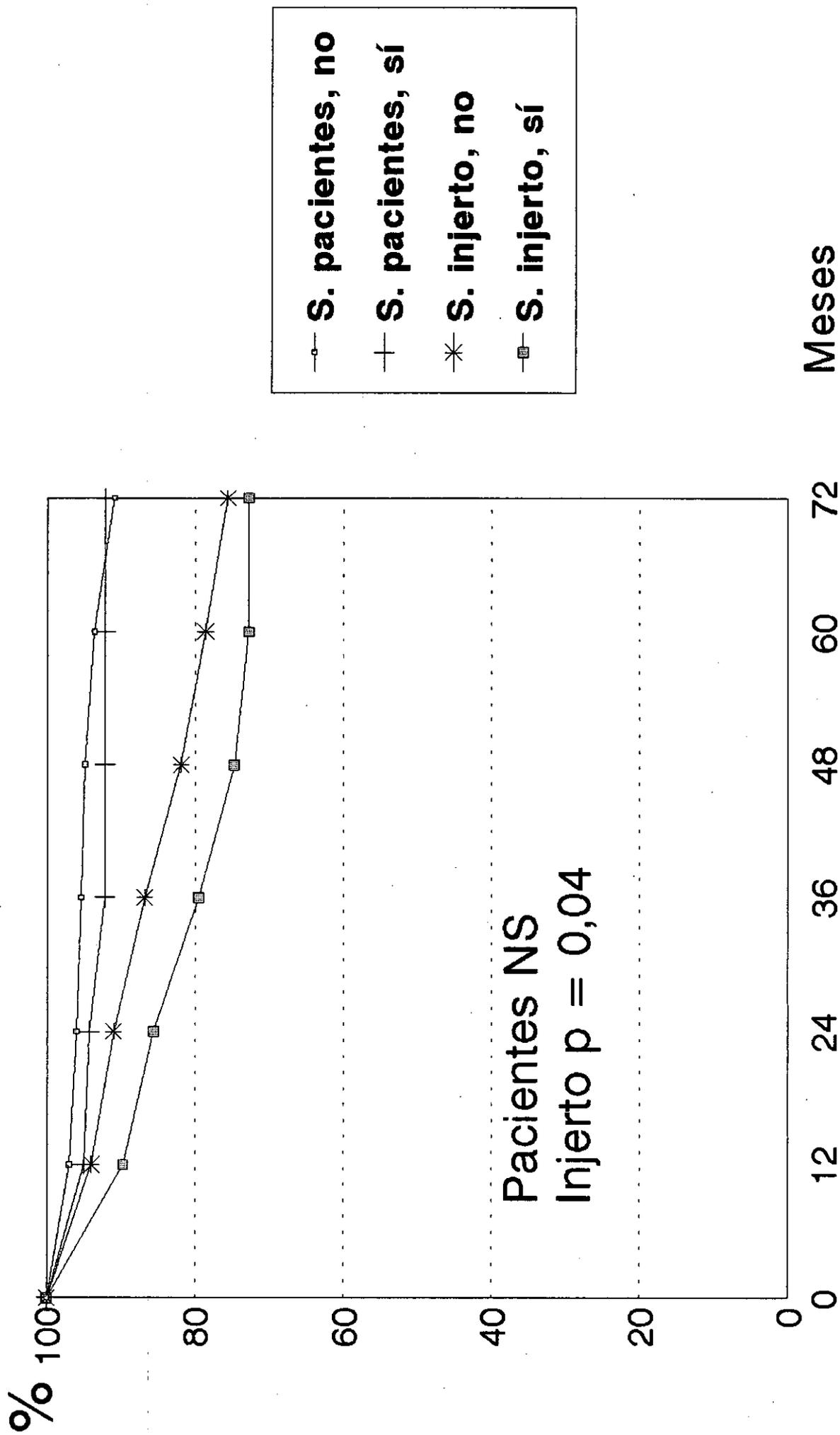
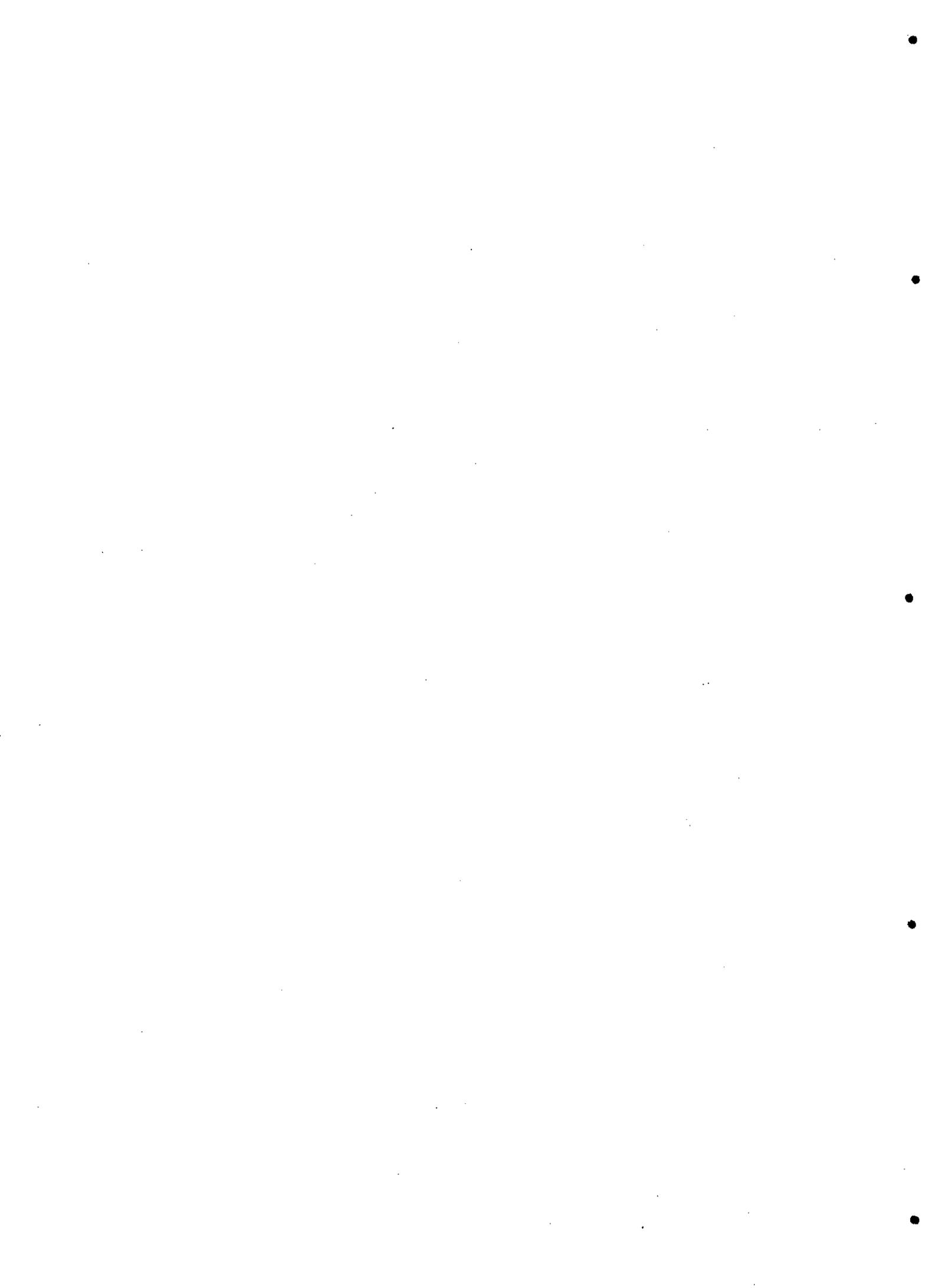


Figura 15. Supervivencia según necesidad de diuréticos a los 3 meses





en los casos asociados con infección precoz. Para valorar el posible valor como marcador pronóstico tardío de esta complicación, se excluyeron los casos con menos de 3 meses de seguimiento, con el fin de evitar el sesgo inicial. En este caso, la supervivencia de los pacientes no mostraba diferencias significativas (96,8% a 1 año y 94,4% a 3 años si infección, 97,2% a 1 año y 95,7% a 3 años si no infección), siendo la supervivencia del injerto inferior en los casos afectados por infección precoz (90,8% a 1 año y 80,6% a 3 años, versus 94,9% a 1 año y 88,6% a 3 años, $p=0,011$).

4.4.18 OTROS

No se observó efecto significativo sobre la supervivencia de pacientes o injertos de ninguna de las siguientes variables: sexo o Crp del donante, grupo sanguíneo, sexo o tiempo en diálisis del receptor, niveles de colesterol o albúmina plasmáticos en el postransplante inmediato, grado de riesgo basal de infección por CMV, cruce de sexo entre donante y receptor, diferencia de edad donante-receptor superior o inferior a 15 años, protocolo de inmunosupresión doble versus triple, o año de realización del transplante

4.5 PREDICCIÓN PRECOZ DE EVENTOS TARDIOS

4.5.1 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

El análisis del papel relativo de los diferentes eventos precoces sobre la supervivencia de los pacientes se realizó mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox, cuyos resultados se presentan en la Tabla 26. Tratamiento con OKT3/ATGAM y edad avanzada del receptor fueron los factores que, de manera más fiable, predijeron mortalidad. Se efectuaron variantes del análisis para establecer los perfiles de riesgo de mortalidad infecciosa y cardiovascular. Fueron predictores independientes de mortali-

dad infecciosa tratamiento con OKT3/ATGAM (razón de Odds 1,83, IC 95% 1,19 a 2,82, $p=0,006$) y fracaso renal agudo complicado postransplante renal ($p=0,01$, IINFP razón de Odds frente a IIF 2,69, IC 95% 1,10 a 6,60; INF razón de Odds frente a IIF 7,97, IC 95% 2,34 a 27,13)(global $p<0,001$). El modelo predictivo de mortalidad cardiovascular resultó pobre (global $p=0,02$), siendo la edad del receptor el único factor asociado independientemente con esta complicación (razón de Odds 1,04, IC 95% 1,00 a 1,08, $p=0,02$).

De manera independiente, se analizó, también mediante el modelo de Cox, el papel predictivo comparado sobre la supervivencia de los pacientes de cuatro parámetros precoces no primarios: Crp al alta, proteinuria a 3 meses, HTA a 1 mes, y necesidad de diuréticos de asa a 3 meses. El tratamiento con diuréticos de asa (razón de Odds 2,67, IC 95% 1,26 a 5,66, $p=0,01$) y la presencia de proteinuria a 3 meses (razón de Odds 3,89, IC 95% 1,81 a 8,36, $p<0,001$) fueron los mejores predictores de mortalidad.

4.5.2 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

El análisis del papel relativo de los diferentes eventos precoces sobre la supervivencia del injerto se realizó, al igual que el de los pacientes, mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox, cuyos resultados se presentan en la Tabla 27. Extremos de edad del donante, desarrollo de RA precoz, sobre todo RACR, y asistolia del donante fueron predictores independientes de supervivencia del injerto. El grado de compatibilidad HLA se mantuvo en el límite de la significación para su inclusión en el modelo. Cuando se analizó el perfil de riesgo específico para pérdida del injerto por RC, fueron predictores independientes de esta complicación RACR (razón de Odds frente a no RA 4,21, IC 95% 1,72 a 10,29, $p<0,001$), pero no RA corticosensible (razón

Tabla 26
Factores de riesgo para supervivencia de los pacientes.
Análisis de riesgo proporcional de Cox

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Edad del receptor (1-20 a.)					0,005
* 21-40	0,097	0,748	1,10	0,25 a 4,78	
* 41-60	0,748	0,725	2,11	0,51 a 8,75	
* >60	1,302	0,765	3,68	0,92 a 16,45	
OKT3/ATGAM (No)	0,610	0,161	1,84	1,34 a 2,52	0,001

Las razones de Odds expresan riesgo de mortalidad. EE: Error estándar. IC 95%:Intervalo de confianza 95%. Entre paréntesis, grupo de referencia

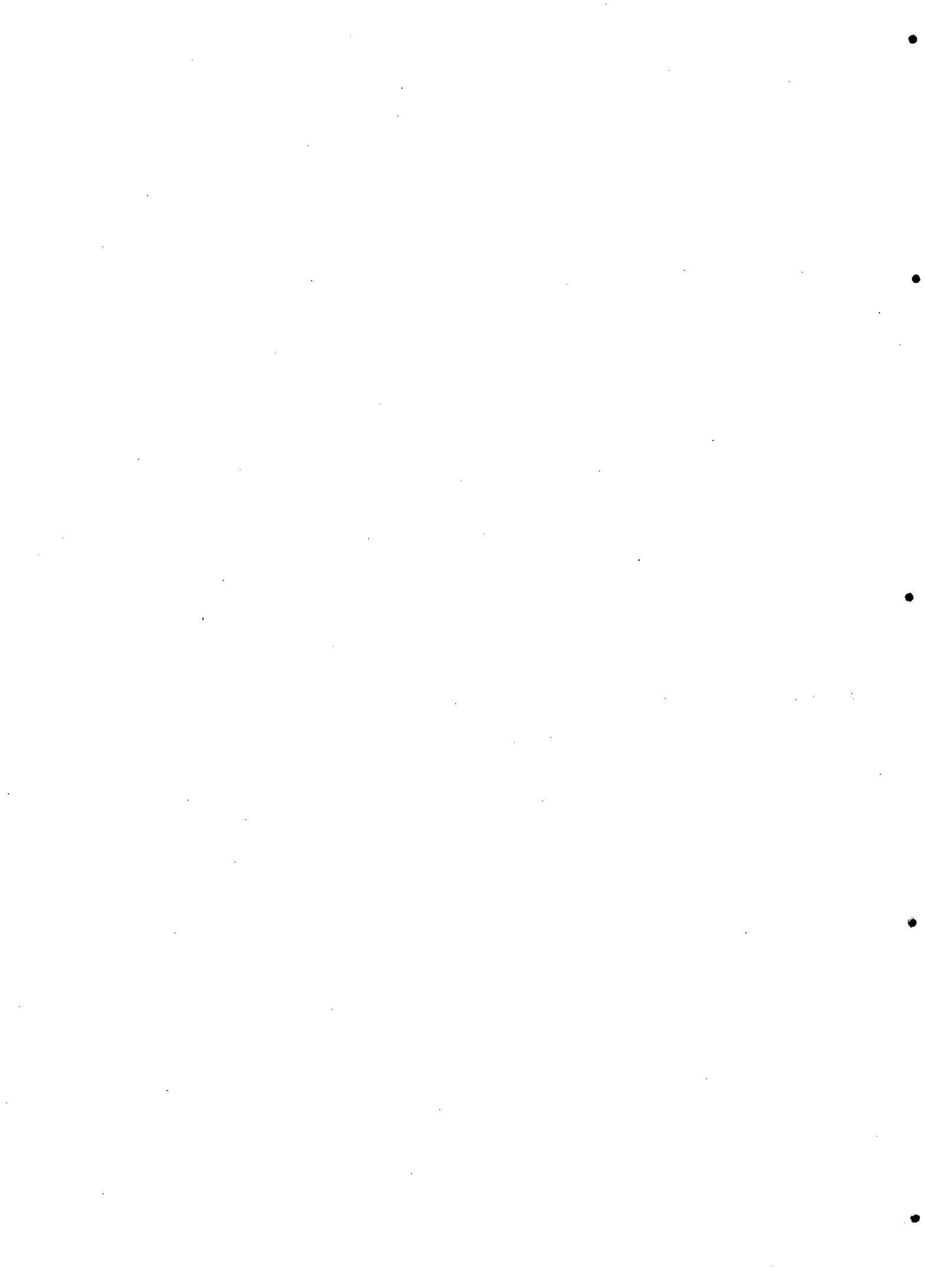
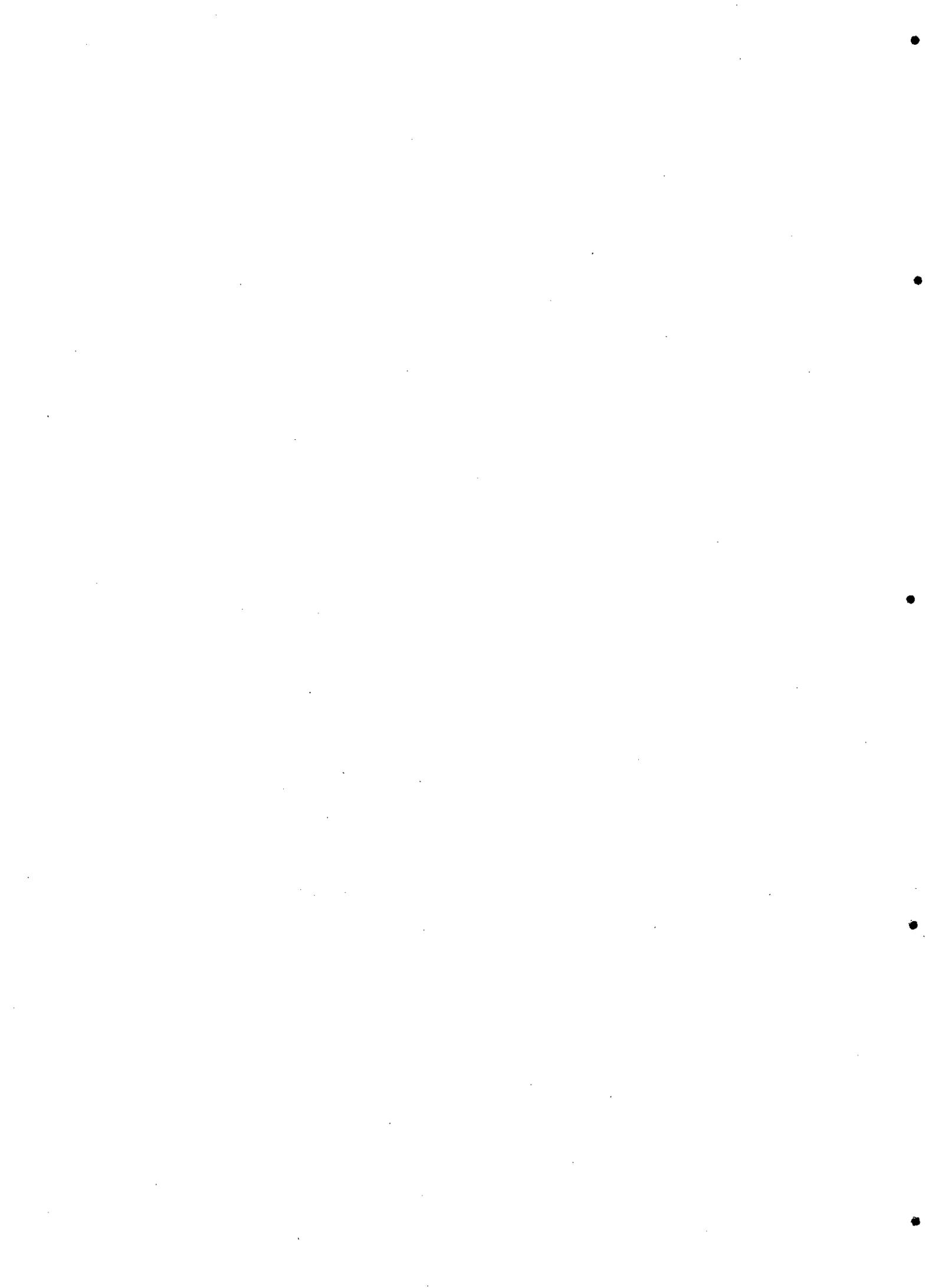


Tabla 27
Factores de riesgo para supervivencia del injerto.
Análisis de riesgo proporcional de Cox

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Asistolia donante (No)	0,337	0,180	1,40	0,99 a 1,99	0,05
Edad donante (21-50 años)					0,001
<6 años	0,662	0,247	1,94	1,19 a 3,15	
6 a 20 años	-0,047	0,184	0,95	0,67 a 1,37	
51 a 60 años	0,352	0,170	1,42	1,02 a 1,99	
>60 años	0,844	0,210	2,33	1,55 a 3,50	
Rechazo agudo precoz (No)					0,001
Corticosensible	0,244	0,150	1,28	0,96 a 1,71	
Corticorresistente	0,973	0,193	2,65	1,81 a 3,86	

Las razones de Odds expresan riesgo de pérdida del injerto. EE: Error estándar.

IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Entre paréntesis, grupo de referencia



de Odds 1,24, IC 95% 0,63 a 2,44), y número de incompatibilidades HLA (razón de Odds 1,41, IC 95% 1,03 a 1,93, $p=0,03$)(global $p<0,001$).

Con el fin de contribuir al análisis del impacto pronóstico tardío de la asociación RA precoz-ausencia de función inicial del injerto, se realizó una variante del anterior modelo, excluyendo los INF e introduciendo como variable el grado de asociación RA-IINF. Una mala compatibilidad HLA fue predictiva de baja supervivencia del injerto (razón de Odds 1,22, IC 95% 1,03 a 1,45, $p=0,046$), no alcanzando significación estadística, en cambio, el efecto de edad o asistolia del donante. El efecto de la asociación IINF-RA precoz fue escalonado, con razones de Odds (respecto a IIF sin RA) de 1,24 para IINF sin RA (IC 95% 0,81 a 1,90), 1,57 para IINF con RA (IC 95% 0,96 a 2,59), y 1,73 para IIF con RA asociado (IC 95% 1,09 a 2,76)($p=0,012$).

Igual que en el caso de la supervivencia de los pacientes, también se analizó, mediante el modelo de Cox, el papel predictivo comparado sobre la supervivencia del injerto de los cuatro parámetros precoces no primarios arriba citados (Crp al alta, proteinuria a 3 meses, HTA a 1 mes, y necesidad de diuréticos de asa a 3 meses). Nuevamente, fueron la necesidad de diuréticos de asa (razón de Odds 1,88, IC 95% 1,21 a 2,94, $p=0,005$) y la proteinuria (razón de Odds 3,09, IC 95% 2,03 a 4,69, $p<0,001$) los factores con efecto predictivo más significativo.

4.5.3 FUNCION DEL INJERTO

Con el fin de establecer qué factores precoces tienen efecto predictivo de disfunción del injerto a medio-largo plazo, se realizó un análisis uni y multivariante (regresión logística) para predecir mala función tardía del injerto (Crp > 2 mg/dl a 1 y 3 años). El análisis univariante mostró un perfil parecido a 1 y 3 años, con prominente

efecto negativo de ausencia de función inicial ($p < 0,001$), isquemia fría prolongada ($p = 0,02$), RA precoz ($p = 0,02$) y cruce de sexo desfavorable (mujer a varón) ($p = 0,01$). El análisis multivariante mostró (Tabla 28) que IINFP, edad avanzada del donante, RACR en el 1º mes y cruce desfavorable de sexo jugaban un papel independiente como factores de riesgo para la complicación estudiada a 1 año. A tres años (Tabla 29), edad del donante, RACR precoz, y asistolia del donante se asociaban independientemente con mala función del injerto. A continuación, se introdujo una variante en el modelo, para establecer el efecto de la asociación entre ausencia de función inicial y RA precoz. A un año, la razón de Odds respecto a un IIF sin RA precoz era: IIF con RA 1,80 (IC 95% 1,07 a 3,01), IINF sin RA 1,93 (IC 95% 1,27 a 2,92) e IINF con RA 3,28 (IC 95% 1,93 a 5,58). A tres años, los valores eran: IIF con RA 1,29 (IC 95% 0,76 a 2,14), IINF sin RA 1,59 (IC 95% 0,99 a 2,46), e IINF con RA 2,11 (IC 95% 1,17 a 3,82).

4.5.4 PROTEINURIA

Con el fin de establecer un perfil precoz de riesgo tardío de proteinuria (igual o superior a 0,5 gramos/día a 1 y 3 años), se realizó un análisis uni y multivariante. En ambos plazos el perfil fue muy parecido. El análisis univariante mostró como factores de riesgo ausencia de función inicial del injerto ($p < 0,001$), edad avanzada del donante ($p = 0,04$), HTA pretransplante del receptor ($p = 0,04$) y RA precoz ($p = 0,005$). El análisis multivariante se efectuó mediante regresión logística (proteinuria categorizada) y múltiple (como variable cuantitativa), resultando el segundo mucho menos potente estadísticamente, por lo que sólo se presenta el resultado del primero. A un año (Tabla 30) fueron factores de riesgo independientes: edad del donante < 6 o > 60 años, RA precoz (sobre todo RACR), e IINFP. A tres años, nuevamente la edad del donante (< 6 o > 60) y el diagnóstico de HTA pretransplante en el receptor (razón de Odds 1,96, IC 95% 1,06 a 3,63, $p = 0,027$) se asociaban de manera independiente con proteinuria. La

Tabla 28
Factores de riesgo para mala función del injerto en el primer año
postransplante

Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Duración fracaso renal (IINFP)					0,001
* Función inicial	-1,866	0,383	0,15	0,07 a 0,33	
* < 1 semana	-1,523	0,517	0,22	0,08 a 0,60	
* 1-2 semanas	-1,417	0,463	0,24	0,10 a 0,60	
* 2-3 semanas	-2,426	0,541	0,09	0,03 a 0,26	
Edad donante (>60)					0,001
* 0 a 5	-2,050	0,711	0,13	0,03 a 0,19	
* 6 a 20	-2,378	0,501	0,09	0,03 a 0,25	
* 21 a 50	-1,554	0,414	0,21	0,09 a 0,48	
* 51 a 60	0,088	0,454	1,09	0,45 a 2,66	
Rechazo agudo 1º mes (No)					0,002
Corticosensible	0,353	0,278	1,42	0,83 a 2,45	
Corticorresistente	2,227	0,573	9,28	3,01 a 28,59	
Mismatch sexo (mujer a varón)					0,002
No mismatch	-0,579	0,310	0,56	0,31 a 1,03	
Varón a mujer	-1,514	0,382	0,22	0,10 a 0,47	
Constante	2,448	0,571			

EE: Error estándar. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. IINFP: Injerto con no función inicial prolongada (>21 días). Se considera mala función del injerto Creatinina plasmática >2 mg/dl. N= 480. Significación: p<0,001. Entre paréntesis, categoría de referencia. Las razones de Odds expresan probabilidad de mala función.

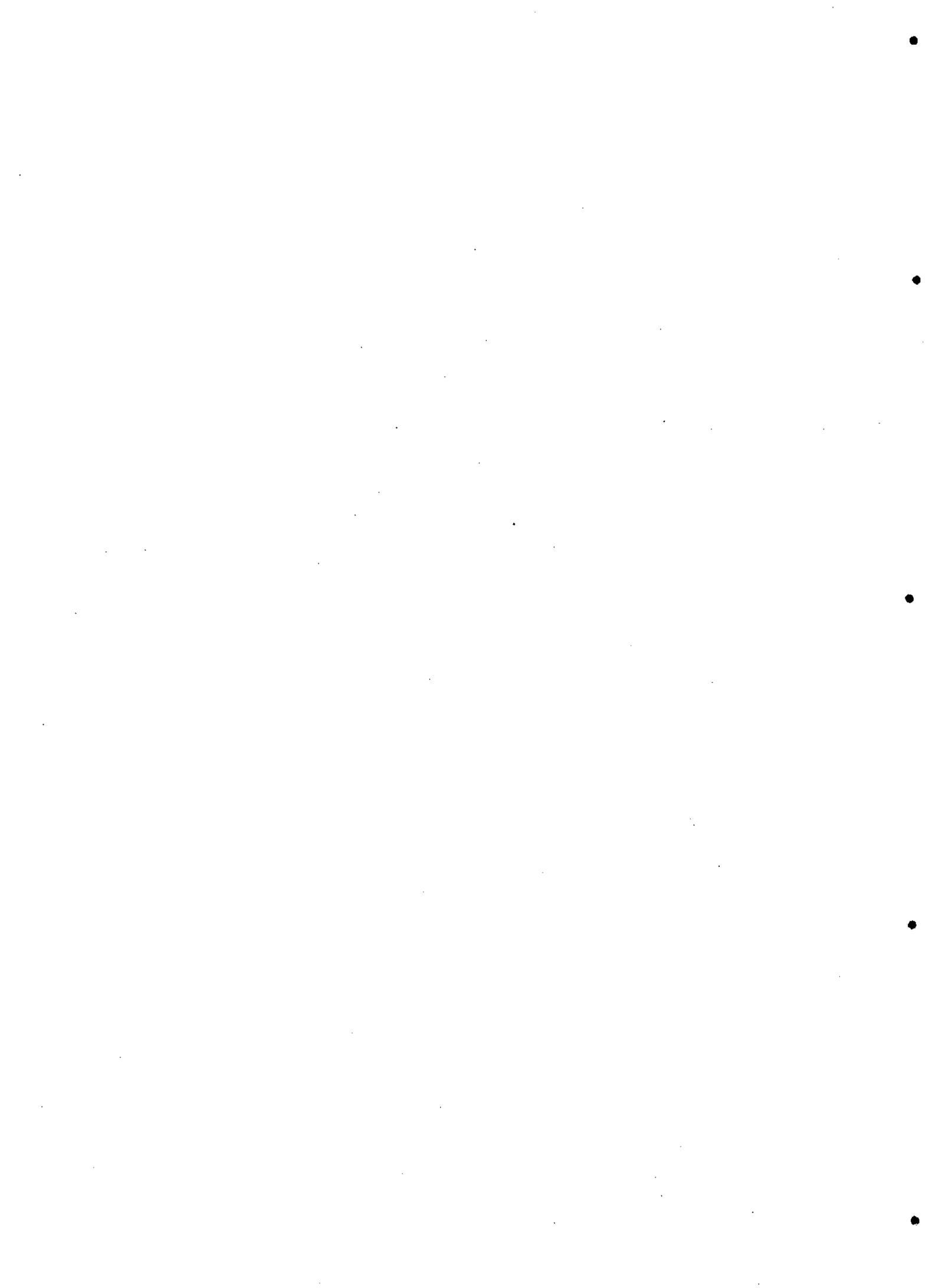


Tabla 29
Factores de riesgo para mala función del injerto en el tercer año
postransplante

Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Edad donante (>60)					0,001
* 0 a 5	-2,950	1,220	0,05	0,005 a 0,57	
* 6 a 20	-4,218	1,146	0,01	0,002 a 0,14	
* 21 a 50	-3,617	1,104	0,03	0,003 a 0,23	
* 51 a 60	-2,573	1,131	0,08	0,008 a 0,70	
Rechazo agudo 1º mes (No)					0,005
Corticosensible	0,354	0,359	1,42	0,70 a 2,88	
Corticorresistente	2,328	0,740	10,26	2,40 a 43,79	
Asistolia donante (No)	1,318	0,425	3,74	1,62 a 8,59	0,002
Constante	2,818	1,291			

EE: Error estándar. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Se considera mala función del injerto Creatinina plasmática >2 mg/dl. N= 480. Significación: p<0,001. Entre paréntesis, categoría de referencia. Las razones de Odds expresan probabilidad de mala función.

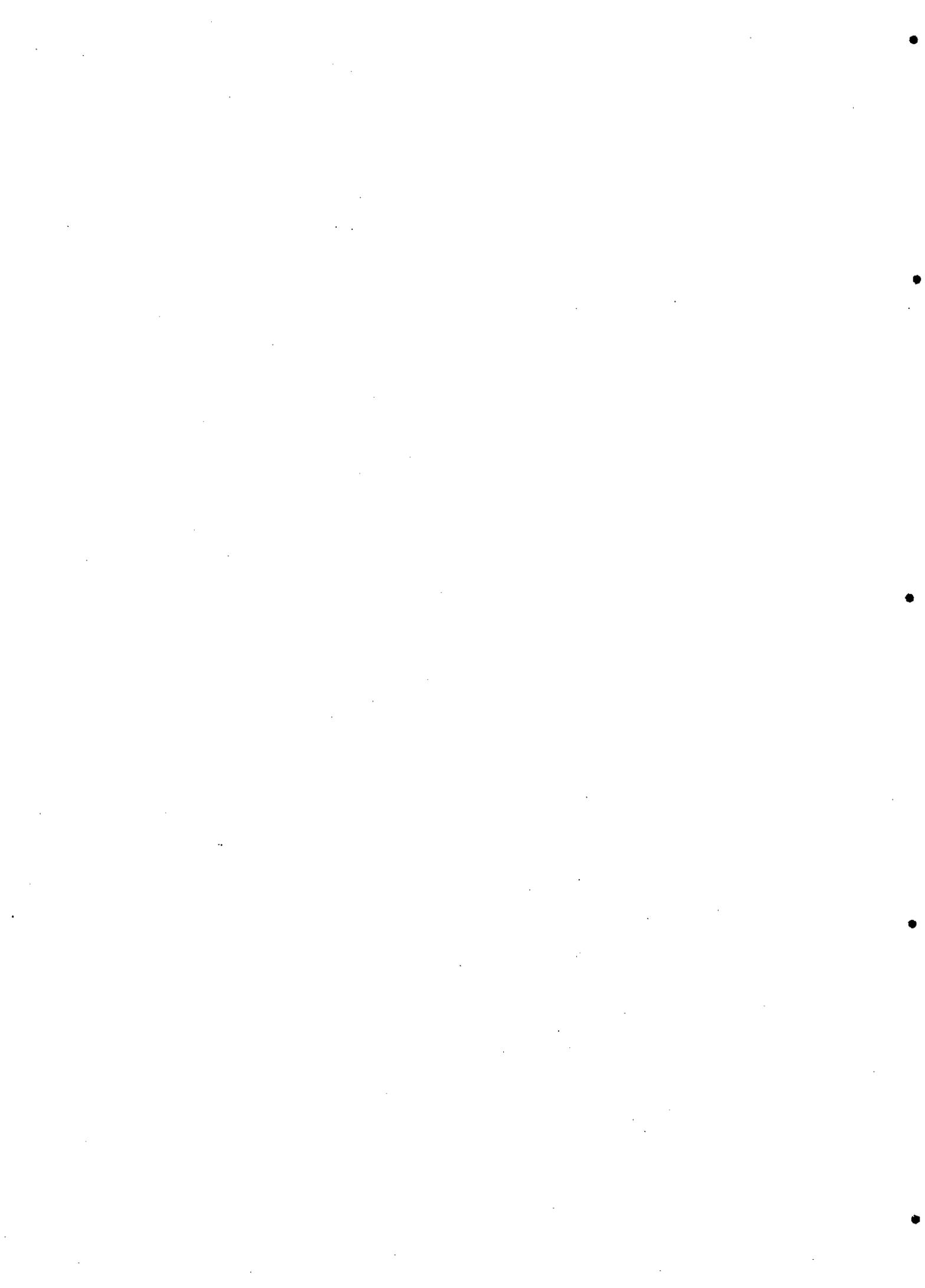
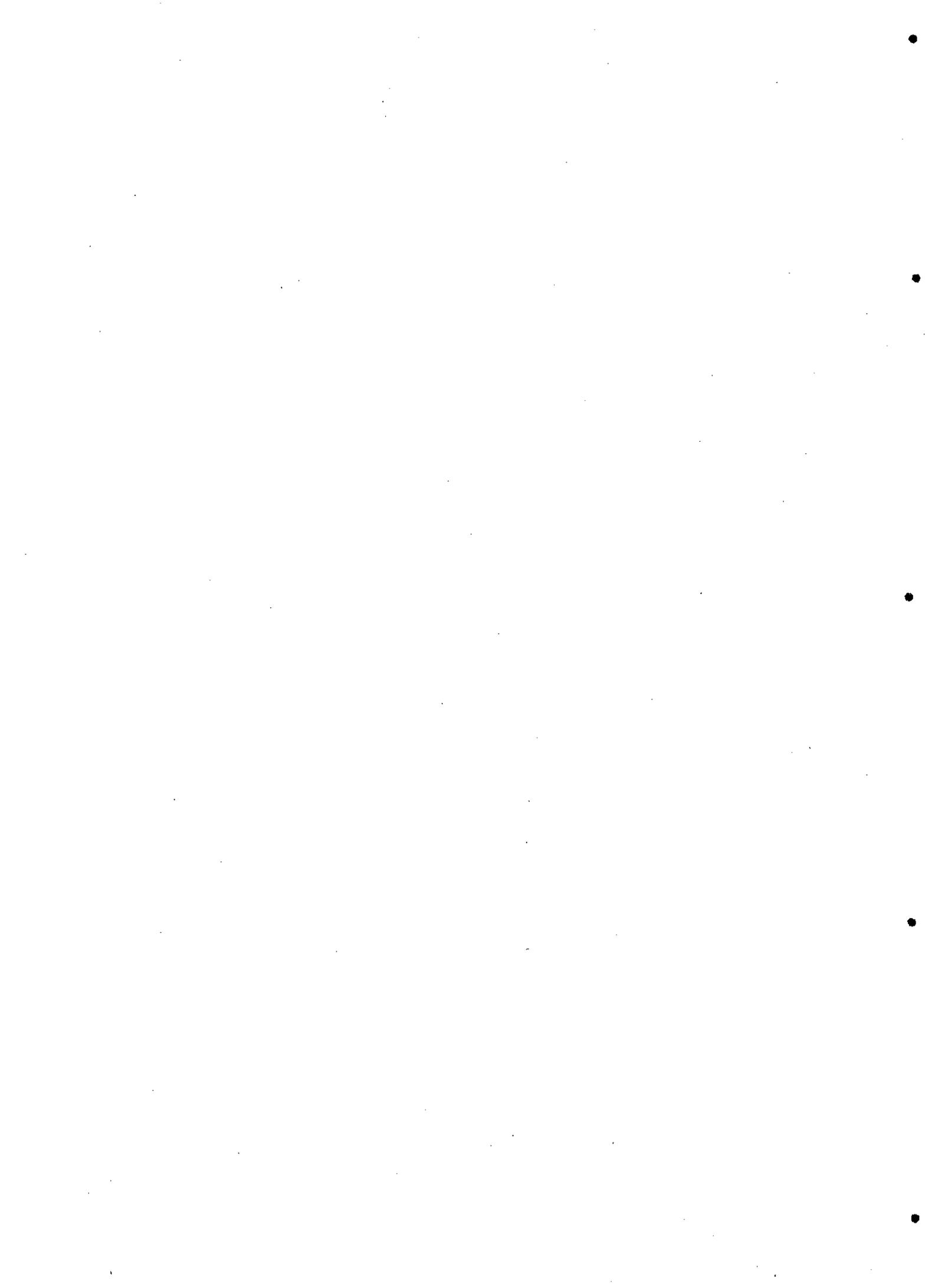


Tabla 30
Factores de riesgo para proteinuria en el primer año postransplante.
Análisis de regresión logística

VARIABLE	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Edad donante (21 a 50 años)					0,001
* 0 a 5	1,868	0,437	6,47	2,75 a 15,24	
* 6 a 20	0,201	0,322	1,22	0,65 a 2,30	
* 51 a 60	0,849	0,318	2,34	1,25 a 4,36	
* > 60	1,596	0,402	4,93	2,24 a 10,85	
Rechazo agudo 1º mes (No)					0,005
Corticosensible	0,468	0,268	1,60	0,94 a 2,70	
Corticorresistente	2,102	0,500	8,18	3,07 a 21,79	
Duración fracaso renal (IINFP)					0,031
* Función inicial	-1,137	0,355	0,32	0,16 a 0,64	
* 1-7 días	-1,122	0,521	0,33	0,12 a 0,91	
* 7-14 días	-0,694	0,439	0,50	0,21 a 1,18	
* 14-21 días	-0,921	0,470	0,40	0,16 a 1,00	
Constante	0,653	0,474			

EE: Error estándar. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. IINFP: Injerto con no función inicial prolongada (>21 días). Se considera proteinuria positiva si igual o mayor de 0,5 gr/día. N= 472. Significación: p<0,001. Entre paréntesis, categoría de referencia. Las razones de Odds expresan probabilidad de proteinuria



variante de análisis destinada a valorar el efecto de la asociación entre ausencia de función inicial y RA precoz mostró unas razones de Odds a un año, respecto a IIF sin RA, de: IIF con RA 1,83 (IC 95% 0,93 a 3,56), IINF sin RA 1,55 (IC 95% 0,90 a 2,69), e IINF con RA 3,69 (IC 95% 1,95 a 7,03).

4.5.5 HIPERTENSION ARTERIAL

Se analizó el perfil de factores de riesgo para HTA a uno y tres años postransplante. El análisis univariante mostró como factores de riesgo: ausencia de función inicial ($p=0,006$), edad avanzada del donante ($p=0,06$), isquemia fría prolongada ($p<0,001$), no transfusión pretransplante ($p=0,003$), HTA pretransplante ($p<0,001$), y sexo de donante y receptor ($p=0,06$ en ambos casos) a un año, con un perfil parecido (significaciones menores) a tres años. El análisis multivariante mostró (Tabla 31), que IINFP e HTA pretransplante eran factores predictivos independientes de HTA a 1 año. A tres años (Tabla 32), se mantenían HTA pretransplante e IINFP en el modelo, en este caso acompañadas por permanencia corta en diálisis. La variante de análisis destinada a valorar el efecto de la asociación de no función inicial y RA precoz no mostró un efecto aditivo significativo.

4.5.6 TENDENCIA A RETENCION HIDROSALINA

Se analizó el perfil de factores precoces de riesgo para tendencia tardía a retención hidrosalina (necesidad de diuréticos de asa a uno y tres años). El análisis univariante mostró como factores de riesgo: ausencia de función inicial ($p<0,001$), edad avanzada del receptor ($p<0,001$), donante no multiorgánico ($p=0,04$), receptor mujer ($p=0,03$) y donante mujer ($p=0,003$). El análisis multivariante (Tabla 33) mostró que IINFP, receptor de >60 años, y donante y receptor mujer eran factores de riesgo independientes para la complicación en estudio a 1 año. A tres años, sólo IINFP se

mantenía como factor de riesgo independiente para tendencia a retención hidrosalina (razón de Odds 3,14 respecto a injerto con función inicial, IC 95% 1,19 a 8,30, $p=0,04$, $n=292$). La introducción de la variante ya citada para valorar el efecto combinado de no función inicial y RA precoz confirmó que esta asociación no genera un riesgo aditivo de tendencia tardía a retención hidrosalina.

Tabla 31
Factores de riesgo para hipertensión arterial en el primer año
postransplante
Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Duración fracaso renal (IINFP)					0,009
* Función inicial	-1,219	0,506	0,30	0,11 a 0,80	
* <1 semana	-0,817	0,628	0,44	0,13 a 1,51	
* 1-2 semanas	-0,670	0,588	0,51	0,16 a 1,62	
* 2-3 semanas	-0,034	0,680	0,97	0,26 a 3,66	
Hipertensión pretransplante (Sí)	0,741	0,232	2,10	1,33 a 3,31	0,001
Constante	1,883	0,532			

EE: Error estándar. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. IINFP: Injerto con no función inicial prolongada (>21 días). Entre paréntesis, categoría de mayor riesgo. Las razones de Odds expresan probabilidad de hipertensión arterial. N=454. Significación global $p < 0,001$.

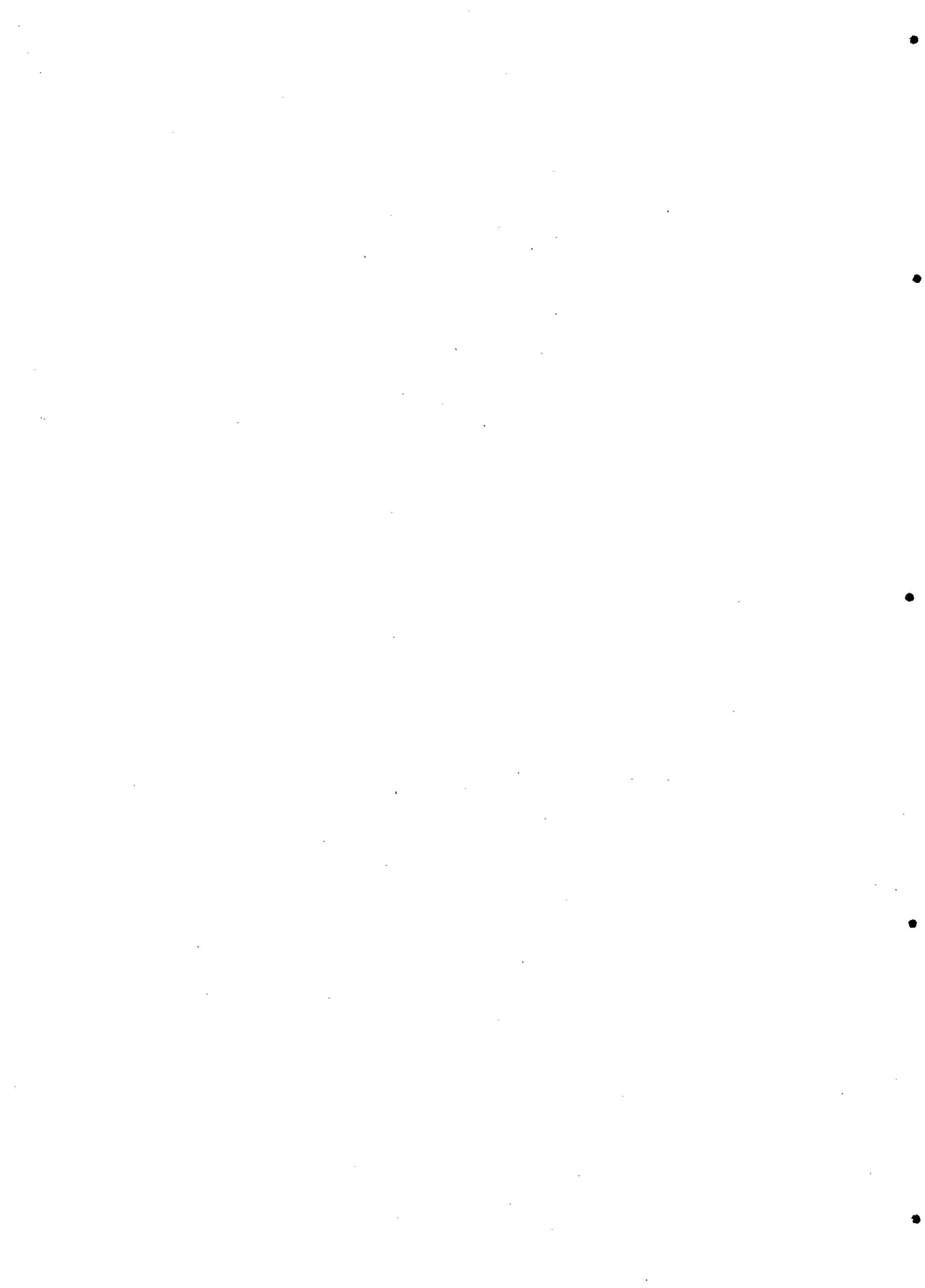


Tabla 32
Factores de riesgo para hipertensión arterial en el tercer año
postransplante

Análisis de regresión logística

	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Duración fracaso renal (IINFP)					0,008
* Función inicial	-2,256	0,805	0,10	0,03 a 0,33	
* < 1 semana	-1,860	0,923	0,16	0,03 a 0,95	
* 1-2 semanas	-1,660	0,902	0,19	0,03 a 1,11	
* 2-3 semanas	-1,325	0,931	0,27	0,04 a 1,65	
HTA pretransplante (No)	0,747	0,299	2,11	1,18 a 3,79	0,012
Tiempo en diálisis (>60 meses)					0,004
* 0-6	0,763	0,546	2,14	0,74 a 6,25	
* 7-24	1,582	0,397	4,87	2,24 a 10,60	
* 25-60	0,547	0,378	1,73	0,82 a 3,62	
Constante	1,961	0,833			

EE: Error estándar. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. IINFP: Injerto con no función inicial prolongada (>21 días). Entre paréntesis, categoría de referencia. Las razones de Odds expresan probabilidad de hipertensión arterial. N=292. Significación global p=0,008.

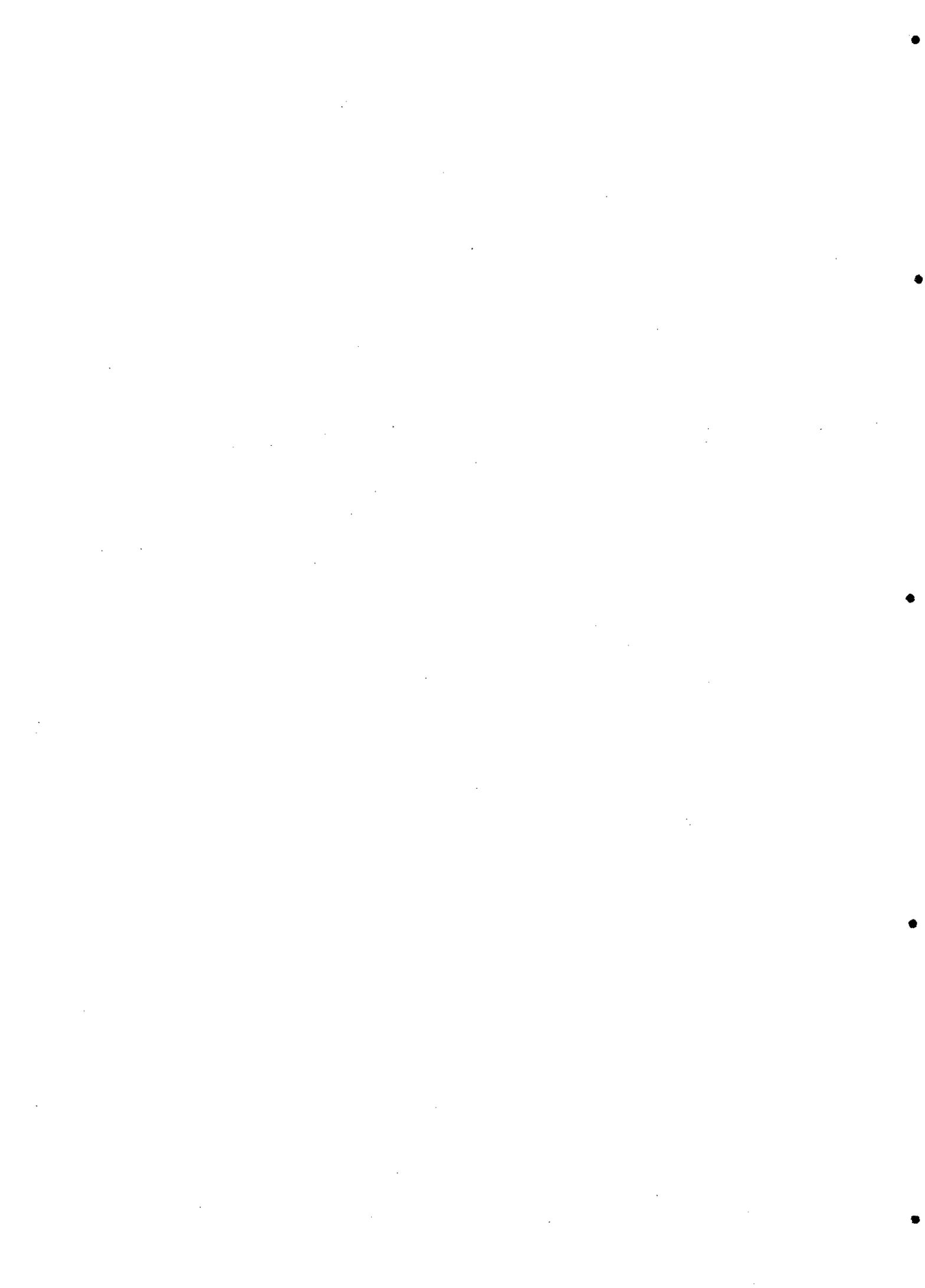
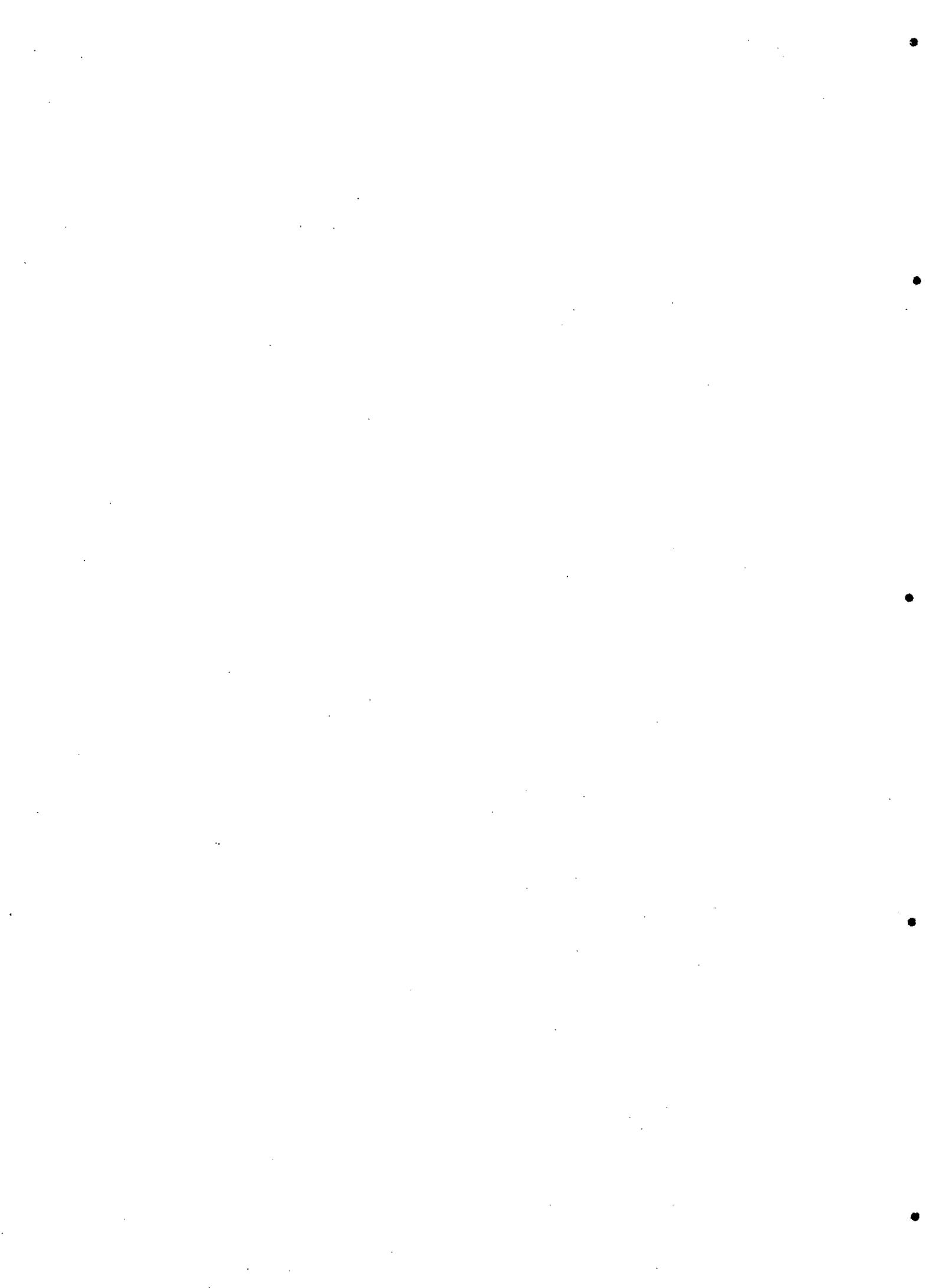


Tabla 33
Factores de riesgo para retención hidrosalina en el primer año
postransplante
Análisis de regresión logística

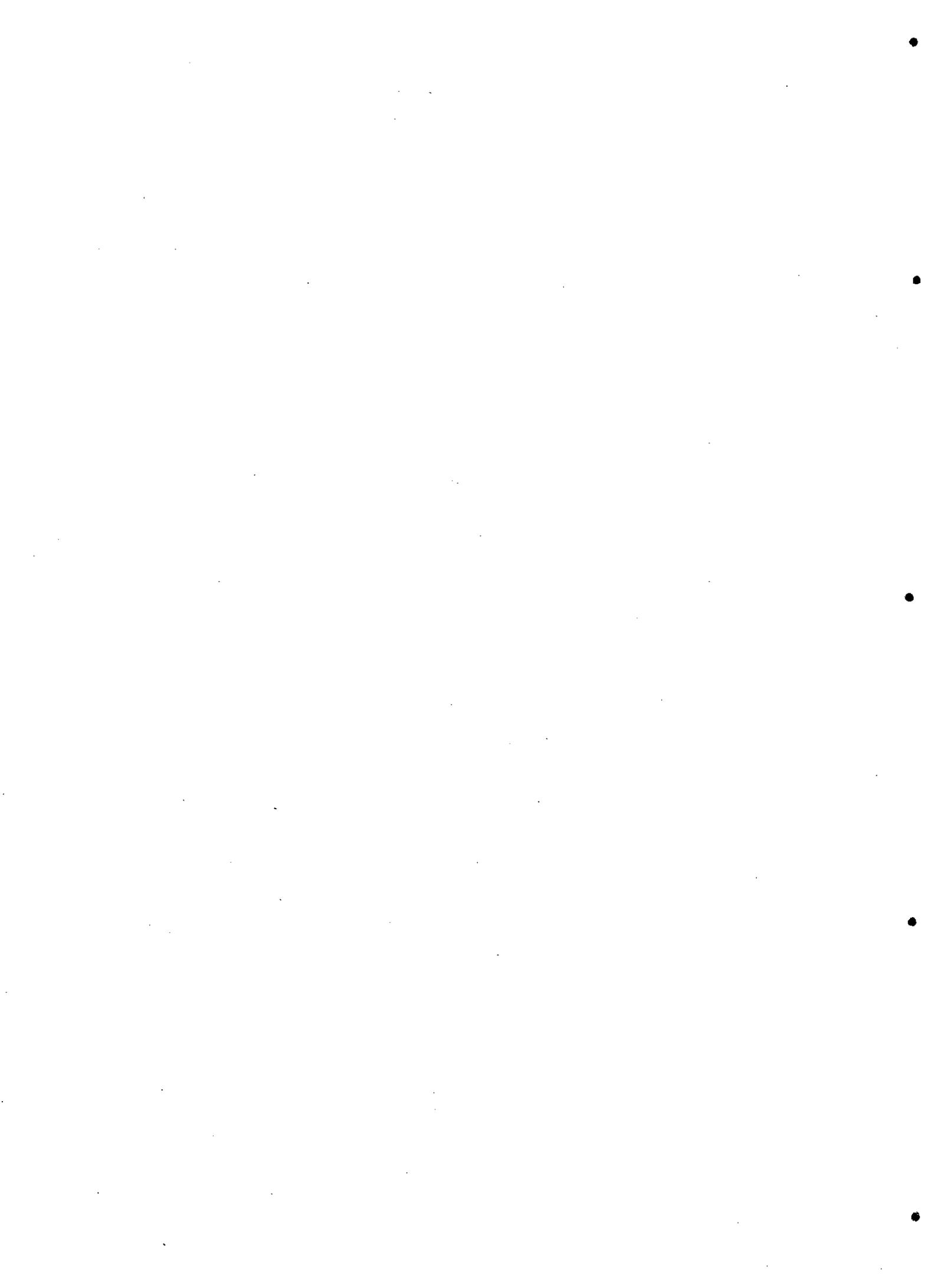
	B	EE	Razón de Odds	IC95% de razón de Odds	p
Duración fracaso renal (IINFP)					0,004
* Función inicial	-1,334	0,345	0,26	0,13 a 0,52	
* <1 semana	-0,986	0,477	0,37	0,15 a 0,95	
* 1-2 semanas	-0,795	0,424	0,45	0,20 a 1,04	
* 2-3 semanas	-0,976	0,462	0,38	0,15 a 0,93	
Edad receptor (>60)					0,01
* 1-20	-2,319	1,088	0,10	0,01 a 0,83	
* 21-40	-0,531	0,406	0,59	0,27 a 1,30	
* 41-60	-0,104	0,393	0,90	0,42 a 1,95	
Sexo receptor (varón)	0,507	0,225	1,66	1,07 a 2,58	0,024
Sexo donante (varón)	0,653	0,236	1,92	1,21 a 3,05	0,006
Constante	-0,058	0,480			

EE: Error estándar. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. IINFP: Injerto con no función inicial prolongada (>21 días). Entre paréntesis, categoría de referencia. Las razones de Odds expresan probabilidad de necesitar tratamiento con diuréticos de asa. N=456.

Significación global $p < 0,001$.



5. DISCUSSION



La población analizada en el presente estudio es amplia y bastante representativa, tanto en cuanto a donantes como a receptores, de las tendencias actuales en el procedimiento del trasplante renal [4,123]. En particular, el análisis incluye un número significativo de casos en cuatro grupos de interés específico: trasplantes de donante pediátrico, anciano o en asistolia, y receptores procedentes de programas de DP. Los tres primeros representan, junto con los riñones afectados por malformaciones, los paradigmas del injerto subóptimo, cuyo papel en los programas de trasplante renal ha crecido sustancialmente en los últimos años [6], y cuya incidencia global sobre los resultados de esta terapia no ha sido bien establecida. El trasplante renal a pacientes procedentes de DP ha suscitado interés en los últimos años, por el incremento progresivo de esta subpoblación, y por algunas controversias sobre sus resultados: incidencias aumentadas de trombosis vascular no inmunológica [171-173], RA [163] y función inmediata del injerto tras el trasplante [174], y posible supervivencia del injerto inferior a la de los pacientes en HD [163].

También cabe resaltar, en la población analizada, una presencia relativamente baja, aunque creciente, de receptores diabéticos e hiperinmunizados. La explicación para este último dato no es clara, aunque la diferencia con otros programas más antiguos podría deberse a un menor impacto de tres determinantes básicos de hipersensibilización [181]: transfusiones (el período de estudio coincide con los de restricción de transfusiones deliberadas y expansión de la eritropoyetina en nuestro medio), retransplantes (al tratarse de un programa relativamente reciente) y embarazos (en un contexto de descenso general de natalidad).

La albúmina y el colesterol basales plantearon problemas de valoración, porque las determinaciones se hicieron en el postransplante precoz y podrían no ser representativas, al estar alteradas por las condiciones del momento (ayuno prolongado, cirugía mayor, hemodilución); ciertamente, los niveles basales de albúmina estaban claramente por debajo de los habitualmente observados en poblaciones en diálisis, sobre todo teniendo en cuenta que la determinación se hizo preferentemente mediante el método del verde de bromocresol [344]. Por ello, las conclusiones que se obtengan de la evaluación de estos dos factores deben ser matizadas. En lo que se refiere a las variables intermedias o dependientes, cabe destacar unas incidencias relativamente altas de disfunción inicial y de nunca función del injerto, cuestiones cuyo análisis puede ser facilitado por los resultados del presente estudio.

El análisis de los factores predictivos potenciales de ausencia de función inicial del transplante renal (Tabla 7) permitió confirmar la importancia de algunos factores de riesgo ya conocidos, básicamente relacionados con la intensidad del daño por isquemia-reperfusión. Así, la asistolia del donante constituye quizá la situación más paradigmática de agresión isquémica severa para el injerto, al ser máximos los efectos de la isquemia caliente, particularmente lesivos para el injerto [290], a los que hay que sumar los de la inestabilidad hemodinámica que, a menudo, precede a la asistolia. No es, pues, de extrañar que la literatura refleje consistentemente altas incidencias de fracaso renal agudo postransplante, a menudo por encima del 80%, en los trasplantes de donante en asistolia [78,80-82,88,301]. Por otra parte, y a pesar de las mejoras en las técnicas de preservación, el alargamiento del tiempo de mantenimiento en frío del injerto influye de manera clara sobre la incidencia de necrosis tubular postransplante [70,72,76-78,92,94,100,106,107,111,113,115,117,120,303,304]. Como ya ha sido destacado en la literatura, no se pudo establecer en el actual estudio un punto de corte

para un mayor impacto de la isquemia fría, siendo más bien aparente un efecto progresivo de este factor de riesgo. Otro importante factor de riesgo detectado en el presente estudio, y observado de manera menos consistente en estudios previos [61,63,69,70,72,94,302], fue la edad del donante, con un obvio impacto negativo sobre la función inicial del injerto a partir de los 50 años. Una mayor susceptibilidad a la isquemia y a la toxicidad por CsA debidas, al menos en parte, a la pérdida de masa renal y a la lesión vascular propias del envejecimiento [51-53], podrían justificar el efecto de este factor. Aunque la modalidad de inmunosupresión no fue un factor de riesgo independiente para ausencia de función inicial del injerto, los trasplantes de riñones procedentes de donantes menores de tres años de edad recibieron inmunosupresión secuencial con OKT3, por lo que el grado de riesgo de fracaso renal agudo postransplante no puede ser comparado linealmente entre este subgrupo y los restantes.

Dado que el diagnóstico de IINF se establece en los primeros días postransplante, no resulta fácil analizar directamente el papel del RA precoz en esta complicación, salvo en los aislados casos de rechazo acelerado, pero sí es posible una aproximación indirecta a la cuestión. En este sentido, los efectos negativos de una reactividad elevada frente al panel y de una mala compatibilidad HLA sobre la función inicial del injerto detectados en el presente estudio, y ya resaltados en la literatura [69,70,94,114,115,182,184-186], sugieren el papel que fenómenos precoces, y a menudo ocultos, de rechazo podrían tener en la disfunción inicial del injerto [299]. En la misma línea argumental, el análisis multivariante mostró que la ausencia de función inicial del injerto se asocia a una alta incidencia de RA precoz (Tabla 18). Por último, y en una clave más especulativa, una reactividad inmunológica alta del receptor podría favorecer una mayor intensidad en los fenómenos inflamatorios, de significado incierto,

habitualmente observados en las biopsias precoces del transplantado [345-348], sin que frecuentemente se llegue a establecer un diagnóstico claro de RA. Esta actividad inflamatoria podría jugar un papel significativo en la génesis y mantenimiento del fracaso renal agudo postransplante [349]. El efecto específico de la compatibilidad en el locus B sobre la función inicial del injerto no está claro, y podría enmarcarse en el de la compatibilidad general HLA. Aunque el grado de compatibilidad en antígenos de clase I se ha relacionado primordialmente con el pronóstico a largo plazo del injerto [12,18,20,55,93,135,156], también ha sido asociado, de manera más esporádica, con una mayor incidencia de disfunción inicial y RA precoz [135,215].

La realización de un sesión de HD inmediatamente antes del transplante renal mostró un evidente efecto negativo sobre la función inicial del injerto en el presente estudio. Este factor de riesgo presenta un claro soporte teórico aunque, sorprendentemente, ha recibido poca atención en la literatura. Sus mecanismos de acción podrían ser diversos: alargamiento del tiempo de isquemia fría, depleción de volumen por ultrafiltración inadecuada, pérdida del efecto diurético osmótico de la urea y otras toxinas y, más específicamente, efecto negativo del propio procedimiento de diálisis sobre la función del injerto. En este sentido, la activación del complemento y otros mediadores de inflamación provocada por las membranas de diálisis, especialmente las de baja biocompatibilidad [350-352], podría complicar y retrasar la evolución de la necrosis tubular postransplante renal [353] e incluso, teóricamente, favorecer la aparición de RA precoz [354]. El escaso número de pacientes dializados con membranas de alta biocompatibilidad ha imposibilitado el análisis detallado de este factor en el estudio actual. Asimismo, por las razones expuestas, el efecto negativo de la HD en general, y de las membranas de baja biocompatibilidad en particular, podría persistir en el período postransplante, en los IINF. Existe evidencia clínica sobre el

efecto negativo del uso de membranas celulósicas sobre la duración y complicaciones del fracaso renal agudo en pacientes no transplantados [286,287,355,356], y el mismo mecanismo se ha invocado para el paciente transplantado [357]. Sin embargo, el único estudio publicado hasta la fecha en pacientes transplantados con fracaso renal agudo no ha podido demostrar un curso clínico diferente de la necrosis tubular postransplante según el tipo de membrana de diálisis utilizado [358]. Dado que el citado estudio presenta algunas limitaciones (bajo número de pacientes, exclusión de casos con RA asociado y de INF), la cuestión no se puede considerar definitivamente resuelta.

La presencia de una diuresis residual significativa en el receptor mejoró claramente las posibilidades de función inmediata del injerto, tal y como ya han descrito Koning et al [92]. La explicación más obvia es que una buena función renal residual podría servir de apoyo a un injerto malfuncionante en los primeros días, evitando la necesidad de diálisis en el citado período. Así, el efecto de este factor se produciría a través del criterio de definición de no función, más que sobre la propia función inicial del injerto. De manera alternativa, la persistencia de una función renal residual significativa podría facilitar, en el postransplante inmediato, el control de volumen o la eliminación de drogas potencialmente nefrotóxicas, así como evitar o reducir la necesidad de HD en los primeros días, con un potencial efecto beneficioso para la recuperación de la necrosis tubular, tal y como ya se ha comentado en el párrafo anterior.

La ausencia de correlación, en el presente estudio, de la función inicial del injerto con algunos factores de riesgo teóricos merece un comentario específico. Así, la causa de muerte del donante no resultó ser un predictor independiente de fracaso renal agudo postransplante, lo que podría deberse al mayor peso de un factor relacionado,

como es la edad del donante. La ausencia de efecto de la inestabilidad hemodinámica del donante [76-80] podría deberse a un criterio laxo de definición de la variable, ya que el gran impacto de la forma más extrema de inestabilidad (asistolia) apoya la relevancia que el estado hemodinámico del donante tiene para la función inicial del injerto. Por otra parte, los resultados presentados avalan un buen manejo quirúrgico y postoperatorio del trasplante renal en nuestro centro. En esta línea, el alargamiento de los tiempos quirúrgicos vasculares no resultó un factor de riesgo independiente para ausencia de función inicial del injerto, en contraste con diferentes estudios previos [55,72,76,77,100,114]. Una buena técnica quirúrgica habitual hizo, probablemente, que los alargamientos realmente significativos fueran infrecuentes, una suposición que no se puede corroborar de manera categórica, al no medirse sistemáticamente los tiempos vasculares en nuestro centro. La estricta monitorización en el postoperatorio inmediato es también, probablemente, la causa de la ausencia de efecto de factores como la hipovolemia (estimada por PVC) o la hipotensión arterial precoces tras la cirugía del trasplante. Tampoco los niveles de CsA resultaron predictores de ausencia de función inicial del injerto, en consonancia con otros estudios, que muestran una correlación relativamente pobre entre ambos factores [106,111,121,238-241,319]. Al ser la CsA una droga muy lipófila [359], la correlación entre niveles tisulares y sanguíneos es relativamente pobre, especialmente en los primeros días postransplante, que se corresponden con el período de impregnación tisular de la droga.

La modalidad de diálisis pretransplante tampoco se comportó como predictor independiente de función inicial del injerto, por lo que las diferencias observadas en el análisis univariante deben atribuirse a factores que sí son predictivos y se asocian a su vez a la técnica de diálisis. Así, la superior tasa de función inicial del injerto en pacientes

tratados con DP antes del trasplante se relacionaría con la infrecuente realización de HD prequirúrgica en este subgrupo [174] y con el superior grado de mantenimiento de la diuresis residual relacionado, a su vez, con una permanencia más corta en diálisis y con las propias características de la técnica [360] (Tabla 13).

El análisis de factores de riesgo para mayor severidad del fracaso renal agudo postransplante, medida a través de su duración (Tabla 8), ha recibido relativamente poca atención en la literatura. Ello se debe, al menos en parte, a la información escasa y contradictoria sobre la importancia pronóstica de este factor [108,236,240,309]. Nuestro grupo ha presentado evidencia preliminar indicando que un curso prolongado del fracaso renal agudo postransplante podría asociarse a una mayor morbimortalidad [361]. En el presente estudio, el análisis multivariante se restringió a los IINF, ya que los factores de riesgo para función inicial y nunca función se analizaron por separado. La diuresis residual y un marcador de agresión isquémica severa, como es la extracción en asistolia, se incorporaron al modelo predictivo de severidad del fracaso renal postransplante, al igual que lo habían hecho al de función inicial del injerto. La causa de muerte del donante fue, en este caso, más predictiva que su edad. Por otra parte, es de destacar el importante papel predictivo asumido por la asociación con RA precoz, indicando que los fenómenos inmunológicos pueden jugar un papel significativo como determinantes de la severidad (duración) del fracaso renal agudo postransplante. Por último, no parece sorprendente que la aparición de complicaciones severas en el postransplante precoz (hemorragia, infección grave, complicaciones técnicas) pueda potenciar, y prolongar, el curso de un fracaso renal agudo postransplante renal. Por otra parte, es destacable la ausencia de correlación entre niveles de CsA y duración del fracaso renal ya que la propia utilización, y los niveles, de esta droga se han correlacionado con la prolongación, tanto o más que con la génesis, de la necrosis

tubular postransplante [96,100,108,236,237,239,304]. Sin embargo, nuestros resultados deben ser valorados con precaución en este punto. Ello se debe a la práctica, habitual en nuestro centro, de monitorizar de manera estricta (evitando cuidadosamente los rangos tóxicos) los niveles de CsA en los pacientes cuyo fracaso renal agudo postransplante se prolonga sin que haya evidencia, clínica o histológica, de RA superpuesto, asumiendo un posible efecto de toxicidad interactiva en estos casos.

El análisis multivariante desarrollado para establecer un modelo predictivo de nunca función del injerto resultó relativamente pobre (Tabla 14). Solamente la edad avanzada del donante y una alta reactividad frente al panel mostraron algún poder predictivo. Aunque se ha resaltado la importancia del RA en la génesis del INF [68,76,77,236], el perfil causal de esta complicación del transplante renal es muy heterogéneo (RA irreversible, trombosis vascular primaria, mortalidad precoz con injerto viable, mala preservación...) lo que, probablemente, explica la dificultad para establecer unos marcadores consistentes de la misma.

Entre los pacientes no transplantados que sobreviven a un fracaso renal agudo, éste es irreversible en alrededor de un 5% de los casos, mientras que un porcentaje similar evoluciona tardíamente hacia insuficiencia renal crónica, y porcentajes más variables muestran signos tardíos más sutiles de disfunción del injerto [362]. El mecanismo principal de estas secuelas tardías parece sustentarse en el llamado daño por hiperfiltración [31], estando el riesgo de insuficiencia renal crónica claramente relacionado con la severidad del cuadro inicial. En la misma línea, el análisis aquí presentado sobre el impacto tardío del fracaso renal agudo reversible postransplante confirma la importancia pronóstica de la severidad del cuadro inicial, medida en este caso a través de su duración [361]. Así, mientras que las formas menos duraderas de

fracaso renal agudo postransplante no se tradujeron en un claro incremento de morbimortalidad o en una menor supervivencia de pacientes e injerto; los portadores de IINFP recibieron altas dosis de inmunosupresión acumulada, sufrieron una importante morbilidad y presentaron una peor supervivencia de pacientes e injerto (Figuras 4 y 5). Aunque en el análisis multivariante la ausencia prolongada de función del injerto no fue predictora independiente de mortalidad general (Tabla 26), sí lo fue de mortalidad infecciosa. En conjunto, el efecto negativo de la ausencia prolongada de función inicial del injerto sobre la supervivencia de los pacientes se basó, aparentemente, en un aumento de la mortalidad infecciosa, mediado por las altas dosis de inmunosupresión administradas a estos pacientes pero también, probablemente, por la propia duración del fracaso renal (ingreso prolongado, complicaciones...). Por otra parte, ni las curvas de supervivencia (Figura 5) ni la regresión de Cox (Tabla 27) pudieron demostrar que la ausencia de función inicial del injerto, en conjunto, sea un factor de riesgo para su supervivencia. La ausencia prolongada de función inicial (IINFP) mostró efecto predictivo en el análisis de supervivencia actuarial (Figura 5), pero no en el de Cox. En este último caso, un eventual efecto negativo de la no función prolongada sobre la supervivencia del injerto podría producirse a través de dos factores relacionados, como son el RA precoz y la asistolia del donante. La información existente hasta el momento respecto a esta cuestión es escasa y contradictoria. Mientras algunos autores no han objetivado un pronóstico especialmente pobre en los IINFP [108,236], otros han postulado una menor supervivencia del injerto en este subgrupo [240,309]. En ambos casos se trata de estudios con importantes limitaciones metodológicas. En particular, no incluyen técnicas de análisis multivariante, que permitirían segregar el impacto pronóstico del fracaso renal prolongado postransplante del de otros factores potencialmente asociados, como el propio RA precoz que, en efecto, tiende a ser más frecuente en los IINFP en los citados estudios, al igual que en el actual.

El perfil de los marcadores tardíos de disfunción renal (Tablas 9 a 12) mostró que la ausencia de función inicial del injerto se asocia con peor función (Crp) tardía, mayor tendencia a retención hidrosalina y, sobre todo, mayor prevalencia evolutiva de proteinuria e HTA, lo que sugiere que esta complicación precoz del trasplante renal deja tras de sí importantes secuelas para el injerto. El análisis multivariante (Tablas 28 a 33) confirmó estas asociaciones, aunque el efecto era más patente a uno que a tres años. Nuevamente, la clasificación de los IINF según duración del fracaso renal permitió establecer que son las formas más severas las que llevan el peso principal del efecto pronóstico negativo. La explicación para estas secuelas del fracaso renal agudo postransplante radicaría en que todas ellas son, en distinto grado, marcadores de pérdida o insuficiencia de masa renal funcionante secundaria, en este caso, al efecto sinérgico de un importante daño inicial por isquemia-reperfusión y de la frecuente asociación con RA precoz. Las secuelas de este tipo de lesión son bien conocidas [10,11,31-36], y quedan claramente objetivadas en nuestro estudio. Sin embargo, dos posibles paradojas merecen comentario. En primer lugar, existe una aparente contradicción entre unos marcadores de función renal tardía muy alterados y una supervivencia del injerto no afectada significativamente por el fracaso renal agudo postransplante. La explicación radicaría en un seguimiento insuficiente. En efecto, los marcadores de disfunción del injerto anunciarían pérdida de función renal, pero a medio-largo plazo, siendo necesario un seguimiento más prolongado que el de nuestro estudio para su constatación [70,100,157,189]. En segundo lugar, el efecto de algunos marcadores de disfunción (particularmente la Crp) disminuye, e incluso desaparece, a partir del segundo año de seguimiento. Aunque no es descartable un cierto grado de adaptación del injerto a largo plazo [312], esta inflexión parece más bien mediada por una pérdida de potencia estadística (al reducirse el número de casos analizados), y por

un proceso de autoselección, al irse perdiendo para seguimiento en mayor medida los injertos disfuncionantes.

La trombosis vascular primaria es una grave complicación precoz del trasplante renal, que conduce, de manera casi invariable, a la pérdida inmediata del injerto [7]. El sustrato de esta complicación es heterogéneo: estados de hipercoagulabilidad del receptor, inadecuado manejo del injerto durante la extracción o preservación, problemas técnicos, edema renal severo o RA precoz [294-296]. El donante pediátrico, paradigma de cirugía de alto riesgo técnico, resultó en el presente estudio, al igual que en la literatura [33,37-40], un marcador muy consistente de riesgo de trombosis vascular (Tabla 15). También la ausencia de función inicial del injerto se asoció a un riesgo muy incrementado de esta complicación. La asociación de fracaso renal agudo postrasplante y trombosis vascular ya ha sido descrita [296,363], y podría sustentarse en varios mecanismos. En algunos casos, una trombosis precoz podría ser en sí misma la causa del fracaso renal postrasplante. Por otra parte, el edema que acompaña a la necrosis tubular severa genera un relativo estasis circulatorio intrarrenal, que podría predisponer a trombosis vascular. Finalmente, la asociación de trombosis con fracaso renal agudo postrasplante podría también indicar, en algunos casos, la existencia de un RA precoz no diagnosticado, como verdadera causa de la trombosis [296]. El efecto predictivo del número de transfusiones previas y de la reactividad frente al panel linfocitario apoyarían esta hipótesis. En el mismo sentido, el retraso en la obtención de niveles en rango terapéutico de CsA también se asoció de manera independiente con trombosis vascular, como probable marcador de un sustrato inmunológico oculto de la trombosis en algunos casos. Por contra, el análisis univariante había sugerido que alcanzar muy precozmente niveles terapéuticos de CsA podría aumentar el riesgo de trombosis vascular, en consonancia con el bien conocido el efecto trombogénico de

este inmunosupresor [293].

Otros factores predictivos de trombosis vascular primaria fueron el transplante de mujer a varón y la edad avanzada (más de 60 años) del donante. En ambos casos, el sustrato de predisposición a trombosis vascular sería de tipo técnico, relacionado con desbalance de tamaño renal en el primer caso, y con enfermedad vascular (aterosclerosis) en el segundo. A diferencia de estudios previos [171,172], no pudimos objetivar que la modalidad de diálisis sea un predictor independiente de riesgo de trombosis vascular primaria precoz tras el transplante renal. Los pacientes en DP presentan, cuando se los compara con los tratados con HD, un menor grado espontáneo de anemia y un mayor nivel de hemoconcentración, así como un incremento en los niveles sanguíneos de algunos factores de coagulación, especialmente fibrinógeno y apolipoproteína(a), así como déficit de factores fibrinolíticos [364]. Sin embargo, el impacto real de estas diferencias no está claro, sobre todo tras la corrección de la anemia con eritropoyetina [365]. Por otra parte, el estudio actual no incluyó como variable predictiva de trombosis vascular primaria la presencia de los llamados estados de trombofilia (déficit de proteína C o S, hiperhomocisteinemia, síndromes antifosfolípido...) [366-368], al realizarse despistaje de estas entidades sólo en los casos con trombosis ya confirmada. Por ello, el papel de los estados de hipercoagulabilidad en la trombosis vascular primaria del injerto renal no puede ser valorado a partir del presente estudio.

La rotura del injerto renal es un evento terminal frecuente en injertos afectados por RA irreversible, detectándose a menudo de manera incidental durante la nefrectomía. Sin embargo, la rotura precoz espontánea de un injerto viable constituye un acontecimiento a menudo dramático, por su carácter inesperado, su morbimortalidad

significativa, y por el elevado riesgo de pérdida del injerto, ya que a menudo no es posible la cirugía reparadora [369-372]. Esta complicación es, en ocasiones, puramente primaria, aunque a menudo se relaciona con circunstancias desencadenantes concretas, como una biopsia del injerto o la anticoagulación propia de una sesión de HD [371]. Sí se admite que debe haber un sustrato predisponente a la rotura, más habitualmente edema severo del injerto. En nuestra experiencia, la necrosis tubular es el sustrato histológico más frecuente del citado edema, aunque el RA subyace también a menudo a esta complicación [373]. El análisis uni y multivariante confirmó que el fracaso renal agudo postransplante constituye un escenario casi universal de la rotura renal precoz espontánea. Asimismo, resultó notable el hecho de que los pacientes bajo inmunosupresión secuencial con OKT3 no presentaron ningún episodio de esta complicación. La causa no está clara, pero el mayor grado de inmunosupresión administrada podría asociarse a menos edema renal y a una baja incidencia de RA en las primeras semanas postransplante.

Es bien conocido que las primeras semanas postransplante constituyen el período de máximo riesgo para el desarrollo de una crisis de RA [14]. En concordancia con ello, el 87,9% de nuestros pacientes que presentaron al menos una crisis de RA, lo hicieron en el primer mes. En el presente estudio, inmunosupresión no basada en OKT3 y mala compatibilidad en el locus DR fueron potentes predictores de RA precoz. Aunque la inmunosupresión basada en anticuerpos antilinfocitarios parece muy eficaz para prevenir el RA, se ha indicado que la profilaxis con OKT3/ATGAM podría retrasar, más que reducir, la incidencia de esta complicación [257-261]. El mayor grado de asociación de RA precoz con una mala compatibilidad en antígenos HLA de clase II que con los de clase I ya ha sido descrito [20,65,141,187,215,221], y está en plena

consonancia con la gran relevancia de los primeros en la respuesta primaria a aloantígenos [374].

La ausencia de función inicial del injerto fue el tercer factor de riesgo independiente para RA precoz, y el más claramente asociado con su irreversibilidad. En este último caso, tal y como ya se ha comentado, el sentido de la relación es, probablemente, bidireccional. Por un lado, las formas más precoces, y severas, de RA contribuirían a la génesis y mantenimiento del fracaso renal agudo; por otro, la superposición de una crisis de RA sobre un IINF dificultaría, y eventualmente retrasaría, el diagnóstico, empeorando así las probabilidades de un tratamiento antirrechazo eficaz [14]. En este mismo sentido, la asociación de fracaso renal agudo postransplante con RAV se relacionaría con la tendencia del RAV a presentarse más precozmente tras el transplante (rechazo acelerado) [16], por lo que el propio rechazo precoz jugaría un papel relevante en la ausencia de función inicial del injerto. Por otra parte, no pudimos desarrollar un modelo predictivo fiable para corticorresistencia del RA precoz, lo que supuso una limitación a nuestros resultados, por la gran significación pronóstica de la citada corticorresistencia. Dada la relación parcial entre corticorresistencia y patrón histológico de RAV [16], y la asociación de éste con ausencia de función inicial del injerto, cabe especular que el retraso en el diagnóstico (un parámetro difícilmente estimable) pueda ser uno de los eslabones desconocidos que impida predecir, con una mínima fiabilidad, la corticorresistencia del RA. En todo caso, la ausencia de un modelo predictivo positivo no anula el valor potencial de la correspondiente información en negativo. Así, nuestros resultados sugieren que un paciente de teórico alto riesgo inmunológico (hipersensibilizado, mala compatibilidad HLA) no presenta un riesgo particularmente incrementado de corticorresistencia en caso de RA precoz.

Aunque no alcanzó efecto predictivo suficiente en el análisis multivariante, el análisis univariante sugiere que los pacientes que presentaron RA precoz tendieron a alcanzar más tardíamente niveles en rango terapéutico de CsA, y mantuvieron niveles aparentemente más bajos de esta droga durante el primer mes (Tabla 17). Estos hallazgos subrayan la conveniencia de alcanzar precozmente niveles de CsA en rango terapéutico para prevenir el RA precoz, una cuestión que ya ha sido resaltada en la literatura [239,304].

Como era de esperar, el desarrollo de RA precoz dio lugar a un aumento de la morbimortalidad, especialmente infecciosa, a corto y medio plazo como secuela, en gran parte, de la mayor inmunosupresión administrada [179]. También se produjo un claro, y ya bien conocido, efecto negativo sobre la supervivencia del injerto [12,20,58, 131,141,160,161,189,261,267,311,321], que afectaba especialmente a los RAV y, más genéricamente, a los RACR. Estos efectos se confirmaron en el análisis multivariante, que constató el impacto pronóstico negativo del RACR precoz sobre la supervivencia de los pacientes (a través del tratamiento con OKT3) (Tabla 26) y del injerto (Tabla 27). El gran papel predictivo del RACR sobre la pérdida tardía del injerto por RC [375,376] también quedó de manifiesto en el presente estudio. Por contra, el estudio actual indica claramente que el RA corticosensible genera muchas menos secuelas en el injerto, con unas prevalencias tardías de disfunción, proteinuria, HTA y retención hidrosalina muy similares a la de los injertos no afectados por RA. Sin embargo, aunque las diferencias en las curvas de supervivencia no alcanzaron significación estadística, el análisis multivariante (Tabla 27) indica que también el RA corticosensible podría tener un efecto negativo sobre la supervivencia del injerto, aunque de mucha menor intensidad que el RACR. En definitiva, el presente estudio demuestra que el efecto pronóstico tardío del RA es muy dependiente de la respuesta a esteroides de la crisis, una cuestión que

ha recibido relativamente poca atención específica en la literatura [377], aunque la importancia pronóstica de la corticorresistencia y sobre todo, del patrón histológico vascular, ya han sido planteadas [261,327,378].

El efecto pronóstico tardío de la asociación entre necrosis tubular aguda postransplante y RA precoz es actualmente objeto de un debate no resuelto. Algunos estudios indican que la ausencia de función inicial del injerto carece de efecto pronóstico negativo intrínseco, y que éste sólo se produce cuando la necrosis tubular se sigue de RA [68,134]. Otros asignan a la necrosis tubular un efecto negativo independiente de la asociación con RA [137,299]. En el presente estudio, las curvas de supervivencia (Figuras 8 y 9) sugerían que el grado de asociación entre ambas complicaciones genera cierto efecto escalonado sobre la supervivencia del injerto, con mayor impacto del RA que de la ausencia de función inicial del injerto. El análisis multivariante permitió confirmar claramente ambos extremos. En definitiva, el resultado del análisis no carece de lógica, ya que una lesión doble (isquemia-reperfusión seguida de rechazo) debe generar más secuelas que cualquiera de ellas por separado. Asimismo, nuestro análisis deja claro que el RA representa para el injerto una agresión mucho más severa que la necrosis tubular. La aparente paradoja de un peor pronóstico en los IIF con RA que en los IINF con RA, tanto en el análisis de supervivencia actuarial como en el de Cox, se explica por un probable sesgo de análisis, consecuencia de que los IINF con RA podrían derivar con frecuencia en INF, que fueron excluidos del análisis. En todo caso, es necesario resaltar que el impacto pronóstico de la asociación RA-IINF no sólo se produjo a largo plazo, sino también, de forma prominente, a corto plazo, en forma de nunca función [68,76,236]. En este sentido, cabe recordar que la aparición en un contexto de IINF resultó ser el principal factor de riesgo independiente para irreversibilidad del RA precoz detectado en el presente estudio.

En cuanto a la prevalencia evolutiva de disfunción tardía del injerto, el grado de asociación IINF-RA precoz generó también un efecto escalonado, con la peor parte para los injertos afectados por fracaso renal agudo y RA precoz (Tablas 20 a 22). Este efecto resultó patente sobre todo en la función evolutiva del injerto (Crp). También las prevalencias evolutivas de proteinuria, HTA y tendencia a retención hidrosalina mostraron cierto escalonamiento, pero con mayor dependencia de ausencia de función inicial que de RA precoz. El análisis multivariante mostró un claro efecto aditivo de fracaso renal agudo y RA precoz como predictores de mala función del injerto y proteinuria tardías, como indicadores del complejo RC/nefropatía crónica del injerto [10,11], confirmando también la mayor dependencia de HTA y necesidad de diuréticos de asa de la ausencia de función inicial.

El interés del análisis univariante sobre el efecto pronóstico de variables precoces individuales queda, en gran medida, supeditado al del análisis multivariante, mucho más fiable. Cabe destacar, entre las variables relacionadas con el donante, la importante morbilidad a corto-medio plazo derivada del transplante procedente de donante en asistolia, así como su asociación con peor supervivencia del injerto, que no se pudo objetivar en el análisis de supervivencia actuarial, pero sí mediante el modelo de Cox (Tabla 27). Por contra, el efecto sobre marcadores de disfunción tardía no fue significativo en el presente estudio. La discordancia aparente con la literatura, que refleja, en general, un buen pronóstico para los transplantes de donante en asistolia [81-90], no resulta difícil de explicar. En primer lugar, el efecto pronóstico de la asistolia dista de ser dramático, por lo que no sería fácil de detectar. Además, la mayor parte de los estudios sobre el tema presentan un número relativamente escaso de pacientes y no incluyen, habitualmente, técnicas de análisis multivariante. Por último,

no se puede excluir un sesgo positivo de publicación, frecuente cuando se trata de procedimientos relativamente novedosos.

Fue notable la alta incidencia de trombosis vascular primaria, baja supervivencia del injerto y elevada prevalencia evolutiva de proteinuria en los trasplantes de donante pediátrico, sugiriendo alta incidencia de hiperfiltración [34,39]. Más llamativo aún fue el marcado impacto pronóstico negativo del trasplante procedente de donantes de más de 60 años de edad, cuestión sobre la que existe información contradictoria [12,18,21,45, 49,50,54-58]. El de los donantes ancianos es uno de los primeros grupos de riesgo, tras el pediátrico, en los que se ha propuesto el trasplante doble, con el fin de superar el problema de la insuficiencia de masa renal transplantada [66,379]. Asimismo, nuestros resultados confirman la, por otra parte bien conocida, mayor calidad habitual de los donantes fallecidos por TCE [12,20,21,57,71]. En lo que se refiere a los receptores, sólo destacaba el previsible impacto pronóstico vital de la edad al trasplante [124-134] y los buenos resultados a corto y medio plazo del trasplante en diabéticos. La razón de este último hallazgo habría que buscarla, seguramente, en una casuística y seguimiento insuficientes, ya que la literatura muestra, de manera consistente, una supervivencia de injertos y pacientes reducida tras el trasplante renal en diabéticos [12,29,55,127,131,135,142,144,158,160,380], sobre todo en los que presentan complicaciones vasculares al trasplante [381]. Tampoco observamos un perfil pronóstico diferente para los receptores con poliquistosis renal, una cuestión sobre la que existe información contradictoria [380,382]. A diferencia de estudios previos [12,19,21,380], no detectamos valor pronóstico del estado de riesgo basal para infección por CMV, lo que se podría deber al efecto positivo del uso habitual de profilaxis con gammaglobulina hiperinmune en los pacientes de alto riesgo [383,384].

Aunque no existe ningún marcador individual consistente del estado nutricional, la albúmina plasmática, uno de los más fiables, ha sido considerada como un potente predictor de supervivencia, tanto en pacientes en diálisis [385] como transplantados renales [334]. En el estudio actual no hemos observado un efecto pronóstico de la albúmina plasmática basal sobre la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, ya hemos mencionado que la realización de la determinación de albuminemia en el postransplante inmediato podría disminuir aún más la correlación de esta proteína plasmática con el estado nutricional global del paciente. Por ello, no cabe inferir categóricamente del presente estudio una ausencia de relación entre malnutrición precoz y supervivencia del transplantado renal.

El potencial efecto negativo de la hiperlipidemia sobre la supervivencia del injerto renal ha sido objeto de gran atención en los últimos años [10,11]. Sin embargo, el actual estudio, al igual que otros similares [155,177], no ha sido capaz de detectar valor pronóstico, para pacientes o injerto, de la colesterolemia basal. El impacto negativo de la hiperlipidemia, especialmente importante sobre el aparato cardiovascular y la propia vasculatura del injerto, podría manifestarse menos intensamente en el transplante renal que en el de otros órganos, sobre todo en el de corazón [386]. Además, el seguimiento necesario para detectar un efecto claro sobre el injerto renal podría ser mucho mayor que el de nuestro estudio [10]. Por último, ni el marcador ni el momento de valoración podrían ser los más adecuados para establecer un efecto pronóstico. Así, la colesterolemia es un marcador pobre e incompleto de alteraciones en el metabolismo lipídico. Además, no se pueden ignorar las modificaciones del patrón lipídico inducidas por el transplante renal, de manera que podría ser este patrón ulterior el que mostrara una mejor correlación pronóstica [387].

Es destacable el escaso efecto pronóstico real de algunas variables inmunológicas, como el número de transfusiones, la condición de retransplante o la reactividad frente al panel. En los tres casos se ha sugerido que la inmunosupresión basada en CsA podría anular o reducir el impacto pronóstico de estos factores [388], aunque también es posible que el presente estudio no tenga suficiente potencia estadística para detectar diferencias pequeñas, que sí son objetivadas por grandes estudios multicéntricos [12,20]. Solamente la compatibilidad HLA se comportó como un determinante significativo de supervivencia del injerto, en concordancia con la literatura [214], mientras que el tratamiento con OKT3 se asoció con un incremento de la mortalidad. El análisis multivariante confirmó el efecto pronóstico del tratamiento con OKT3, pero no el de la compatibilidad HLA, que podría, sin embargo, ejercerse, al menos parcialmente, a través de su impacto sobre la incidencia de RA precoz. En efecto, el mayor efecto sobre la supervivencia del injerto correspondió a la compatibilidad en el locus DR (Figura 12), que es, a su vez, la que mejor se correlaciona con la incidencia de RA precoz (Tabla 18).

El estudio del efecto pronóstico de la HTA pretransplante o postransplante precoz es difícil de abordar. Esto se debe a su elevada prevalencia en la población en diálisis y transplantada [151,152], que dificulta la discriminación, y a la pobre correlación objetivada entre HTA pretransplante, HTA postransplante precoz, e HTA postransplante tardío. En conjunto, la HTA se comportó, en análisis univariante, como un determinante pronóstico secundario y, lo que es más interesante, como un factor de protección y mejor supervivencia, lo que contrasta con el supuesto efecto negativo a largo plazo de la HTA sobre la tasa de complicaciones cardiovasculares y la función del injerto [19,156,389,390]. La causa de esta aparente paradoja no está clara, pero podría asentarse en los fenómenos de confusión, inherentes al análisis univariante, al ser la

prevalencia de HTA muy distinta en poblaciones en diálisis con distintos grados de riesgo [151]. Esta hipótesis sería apoyada por la ausencia de un efecto beneficioso de la HTA sobre la supervivencia en el análisis multivariante. Alternativamente, en el presente estudio se categorizó el diagnóstico de HTA según necesidad de tratamiento hipotensor. El tratamiento antihipertensivo eficaz parece corregir sustancialmente el efecto pronóstico negativo de la HTA sobre el injerto renal [391]. Anecdóticamente, el propio tratamiento hipotensor se ha presentado como un marcador de buen pronóstico vital en pacientes en diálisis, independientemente del grado de control de la HTA [392]. Los efectos protectores a nivel renal y cardiovascular, independientes del control de HTA, de algunos hipotensores podrían no ser ajenos a estos efectos positivos del tratamiento antihipertensivo.

Una pobre función renal al alta es un teórico indicador de que el injerto ha sufrido los efectos adversos de complicaciones durante el ingreso inicial. Más habitualmente, indicaría inadecuación de la masa renal transplantada o pérdida precoz de la misma por causas isquémicas, tóxicas y/o inmunológicas [34]. Sin embargo, esta variable también depende de la duración del ingreso inicial, y ésta depende, a su vez, de la política asistencial de cada centro, así como de la prolongación de la estancia hospitalaria por causas no relacionadas con la función del injerto. Además, éste mantiene una capacidad teórica para recuperarse tardíamente, al menos desde el punto de vista funcional, de agresiones precoces [312]. Ello ha dado lugar a que, en algunos estudios, una mala función del injerto al alta sea una pobre predictora de evolución ulterior [58,82,88,101] aunque, para otros, sea un buen indicador de pronóstico tardío [70,100,189]. En el presente estudio, una Crp elevada al alta se asoció fuertemente con la condición de IINF y, en menor medida, con alta incidencia de RA precoz, en consonancia con estudios previos [69,100,105,303,307]. Asimismo, aunque no se

asoció a peor supervivencia, se comportó como un predictor eficaz de disfunción tardía del injerto en análisis univariante. El modelo de Cox permitió confirmar que el efecto predictivo de la Crp al alta sobre la supervivencia del injerto es limitado.

Aunque la información disponible es limitada, estudios previos sugieren que la proteinuria precoz postransplante, incluso moderada (inferior a 1 gramo/día), tiene un significado pronóstico negativo para el injerto [393], siendo muy escasa la información sobre los factores que, a su vez, predicen esta complicación. Nuestros resultados muestran que la proteinuria precoz (a los tres meses del transplante) es una consecuencia habitual de necrosis tubular severa y/o RA precoz. Su asociación con baja supervivencia (Figura 14) y marcadores de disfunción tardía en análisis univariante queda clara en el presente estudio, sugiriendo que es un excelente marcador de pérdida severa precoz de masa renal funcionante, con hiperfiltración secundaria, o bien lesión renal, tóxica o inmunológica, en evolución. Además, la proteinuria tiene un probable efecto intrínseco negativo sobre el curso de las enfermedades renales, en general, y del transplante renal en particular [157,336]. El análisis de supervivencia actuarial (Figura 14) y el modelo de Cox permitieron confirmar el gran peso pronóstico de esta variable intermedia, superior al de la Crp al alta o la HTA precoz.

El valor pronóstico de la necesidad de diuréticos de asa precozmente tras el transplante no ha sido analizado previamente, en nuestro conocimiento. En el estudio actual, las edades de donante y receptor y el tiempo de permanencia en diálisis de éste fueron predictores de esta complicación. En el primer caso, tanto la edad pediátrica como avanzada del donante podrían resultar en insuficiencia de la masa renal transplantada, tal y como ya se ha comentado anteriormente [10]. Tampoco resulta sorprendente la asociación entre mayor necesidad de diuréticos de asa y mayor edad

del receptor, dada la prevalencia superior de patología cardiovascular en los pacientes añosos, formando el tratamiento diurético parte del arsenal terapéutico de este tipo de patologías. Un mecanismo similar podría invocarse para la correlación con permanencias largas en diálisis. Por otra parte, la supervivencia del injerto fue inferior en los pacientes tratados con diuréticos de asa a los tres meses (Figura 15). El modelo de Cox permitió confirmar que esta complicación no sólo tiene efecto predictivo sobre la supervivencia del injerto, sino también de los pacientes. La explicación podría radicar en el hecho de que la necesidad de diuréticos es un potencial marcador tanto de disfunción del injerto como de enfermedad cardiovascular del receptor [337]. Esta dualidad como marcador de disfunción renal y cardiovascular podría también justificar la pobre correlación predictiva de este factor con marcadores tardíos de mala función del injerto.

Se ha sugerido que haber padecido al menos una infección precoz postransplante renal pudiera tener implicaciones pronósticas negativas [334]. Esta complicación sería consecuencia teórica de comorbilidad del receptor, ingreso inicial prolongado por complicaciones y, sobre todo, administración de dosis elevadas de inmunosupresión, en relación o no con RA [394]. En efecto, el presente estudio pone de manifiesto el riesgo incrementado de infección precoz en los pacientes con IINF, que padecieron alguna crisis de RA y que recibieron tratamiento con OKT3/ATGAM. Además, las mujeres presentaron un riesgo superior a los varones de padecer esta complicación, probablemente a expensas de una mayor incidencia de infecciones urinarias, las más frecuentes en los primeros meses postransplante [395]. En cuanto a su efecto pronóstico se evitó, por obvio, analizar el efecto inmediato de padecer una infección precoz sobre la supervivencia, ya que la propia infección puede ser causa directa de fallecimiento. Cuando se analizó el posible efecto a largo plazo de haber

presentado una infección precoz a la que se hubiera sobrevivido, se objetivó asociación con baja supervivencia del injerto, pero no de los pacientes. Sin embargo, el modelo de Cox no identificó a esta variable como factor de riesgo para pacientes o injerto. Por ello, cabe asumir que la infección precoz no tiene efecto pronóstico independiente, sino que actúa, probablemente, como variable intermedia.

El análisis de supervivencia de los pacientes mediante el modelo de Cox (Tabla 26) puso de manifiesto el previsible impacto pronóstico de la edad del receptor en el momento del trasplante [124-134,380], así como el alto precio a pagar por el uso de inmunosupresión basada en anticuerpos mono o policlonales que, en régimen profiláctico, reducen, o al menos retardan significativamente, la incidencia de RA [135,260,396], y que constituyen una eficaz alternativa de tratamiento del RACR [97,269-271]. Teóricos marcadores de baja supervivencia cardiovascular, como aterosclerosis del receptor (según diagnóstico clínico), colesterolemia basal o diabetes, mostraron escasa potencia frente a la edad del receptor como predictores independientes de mortalidad, general y cardiovascular. Entre los factores intermedios, cabe destacar el mayor peso predictivo de la proteinuria y de la tendencia a retención hidrosalina, ésta última poniendo probablemente de manifiesto en algunos casos, tal y como ya se ha especulado, la existencia de comorbilidad cardiovascular subyacente.

El análisis multivariante de factores predictivos de supervivencia del injerto (Tabla 27) permitió establecer la gran importancia pronóstica del RA precoz, sobre todo del RACR. La importancia de los factores inmunológicos, sobre todo la compatibilidad HLA y el propio RA precoz, en la supervivencia a largo plazo del trasplante renal ya ha sido resaltada en múltiples estudios [11,15,18,20,50,65,131,137,141,148,156,160,189]. En nuestro caso, la compatibilidad HLA no alcanzó potencia predictiva suficiente para

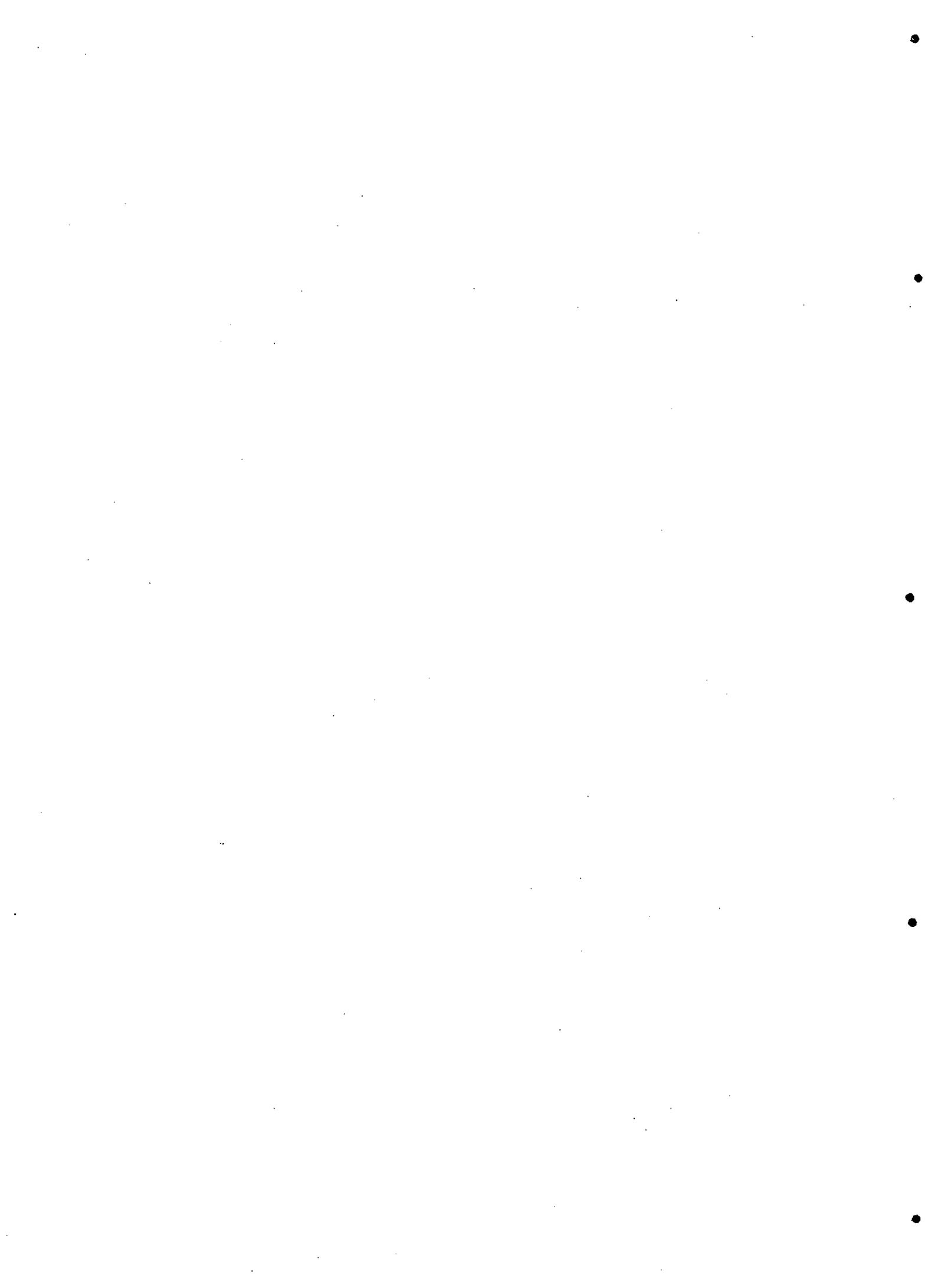
ser incluida en el modelo, pero estuvo muy cerca de ello, y fue un predictor de pérdida tardía por RC. Además, tal y como ya se ha comentado, su efecto podría quedar enmascarado por el del RA precoz, que se asocia independientemente con mala compatibilidad en el locus DR. Por otra parte, el impacto independiente sobre la supervivencia del injerto de una edad extrema o asistolia del donante fue claro en el presente estudio, en consonancia con otros, que han hecho hincapié en la relevancia pronóstica de factores no inmunológicos, relacionados con insuficiencia, basal o adquirida, de masa renal transplantada [10,21,57,122,397]. El uso extenso de donantes subóptimos es, probablemente, la causa de la especial relevancia de los factores no inmunológicos en la supervivencia del injerto en nuestro centro [398]. En esta línea, un efecto compartido de factores inmunológicos y no inmunológicos, con mayor o menor dependencia de unos u otros según las condiciones de cada población estudiada, también ha sido propuesto por múltiples estudios [12,18,22,58,93,114,116,124,135,159]. Dentro de las variables intermedias, nuevamente la proteinuria y la tendencia a retención hidrosalina mostraron mejor correlación con supervivencia del injerto que la función del injerto al alta o la HTA precoz.

El análisis de factores de riesgo para mala función tardía del injerto permitió confirmar el papel dominante de la edad del donante [45,63] y del RA precoz, sobre todo el RACR [141,261], mientras que el efecto de una cruce desfavorable de sexo y de la ausencia de función inicial del injerto fue transitorio, como consecuencia de adaptación posterior o, más sencillamente, de autoexclusión (por cese funcional) de los injertos malfuncionantes y pérdida de potencia estadística. El carácter transitorio del efecto de la ausencia de función inicial del injerto sobre la función renal tardía ya ha sido documentado previamente [69,236,307,308,310,312,314,315]. A diferencia de nuestro estudio, en el que el efecto fue más persistente, se ha invocado la misma

transitoriedad en el caso de los injertos de donante pediátrico [41,43] o en asistolia [81,82,88,90].

La edad en extremos del donante resultó ser un predictor muy potente de proteinuria tardía tras el trasplante renal, indicando, probablemente, inadecuación de masa renal transplantada e hiperfiltración secundaria [10,11]. El efecto pronóstico de RA precoz, ausencia de función inicial del injerto y HTA pretransplante fue menos consistente en este sentido. Por lo que se refiere al perfil de riesgo para HTA tardía postransplante, los pacientes hipertensos pretransplante y los que padecieron formas más severas de fracaso renal agudo precoz fueron los más predispuestos a esta complicación. El papel predictivo de la HTA pretransplante sobre la HTA tardía es relativamente bien conocido [283], mientras que el de la ausencia de función inicial del injerto ha sido citado mucho más infrecuentemente [118]. Por último, en cuanto a la tendencia tardía a retención hidrosalina, la edad avanzada del donante, el sexo de donante y receptor y, sobre todo, haber padecido una necrosis tubular prolongada postransplante, fueron los mejores predictores individuales de este problema. Ello indica que la tendencia a retención hidrosalina en el postransplante tardío se correlaciona más con disfunción del injerto que con morbilidad cardiovascular.

6. CONCLUSIONES



1. Los principales determinantes de la ausencia de función inicial del injerto tras el trasplante renal son: edad avanzada del donante, asistolia del donante en el momento de la extracción de los riñones, tiempo de isquemia fría prolongado, ausencia de función renal residual del receptor, alto grado de sensibilización del receptor frente al panel linfocitario, mala compatibilidad HLA-B y realización de una sesión de hemodiálisis inmediatamente antes de la cirugía del trasplante.
2. Los principales predictores independientes de ausencia prolongada de función inicial del injerto tras el trasplante renal son: asistolia del donante, accidente cerebrovascular como causa de muerte del donante, ausencia de función renal residual del receptor, y desarrollo de rechazo agudo o complicación grave en el postransplante precoz.
3. La modalidad de diálisis pretrasplante no representa un predictor independiente de función inicial del injerto tras el trasplante, pero ejerce un efecto a través de factores asociados, básicamente mejor mantenimiento de la función renal residual del receptor y no necesidad habitual de realización de sesión de hemodiálisis previa a cirugía de trasplante.
4. La ausencia irreversible de función del injerto tras el trasplante renal no admite un modelo predictivo fiable, siendo la edad en extremos del donante, sobre todo la avanzada, y una reactividad elevada frente al panel linfocitario los mejores predictores de esta complicación.

5. Donante pediátrico y ausencia de función inicial del injerto son los factores que más claramente se asocian con trombosis vascular primaria precoz tras el trasplante renal. Donante anciano, trasplante de mujer a varón, alta reactividad frente al panel linfocitario, ausencia de transfusiones pretrasplante y retraso en alcanzar niveles en rango terapéutico de ciclosporina muestran también asociación independiente con esta complicación.
6. Ausencia de función inicial del injerto e inmunosupresión no basada en anticuerpos antilinfocitarios muestran un alto grado de asociación con rotura espontánea precoz del trasplante renal.
7. Inmunosupresión no basada en anticuerpos antilinfocitarios, mala compatibilidad HLA-DR, y ausencia de función inicial del injerto renal son los mejores predictores de rechazo agudo precoz tras el trasplante renal. El último de estos factores es el que muestra mayor grado de asociación con patrón histológico vascular del rechazo.
8. La coexistencia con fracaso renal agudo postrasplante es el factor que mejor predice la irreversibilidad del rechazo agudo precoz tras el trasplante renal.
9. La edad del receptor al trasplante y el tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios son los factores que mejor predicen la supervivencia del transplantado renal.
10. Rechazo agudo precoz, sobre todo corticorresistente, y donante pediátrico, anciano o en asistolia son los principales determinantes de una baja supervivencia del injerto renal.

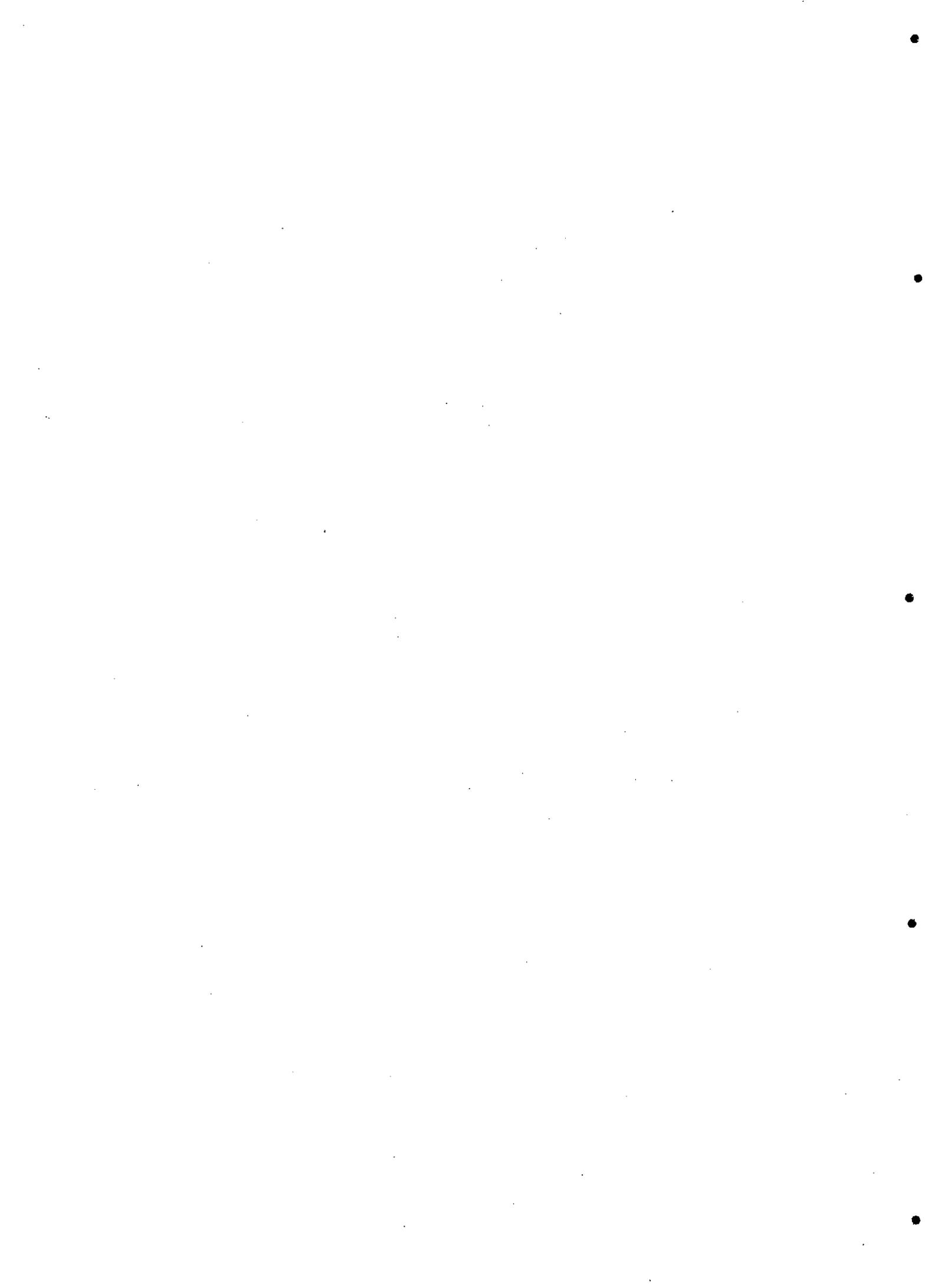
11. Proteinuria y tendencia a retención hidrosalina (estimada por necesidad de diuréticos de asa) en los primeros meses postransplante predicen baja supervivencia de injertos y pacientes, con más fiabilidad que mala función del injerto al alta o hipertensión arterial precoz.
12. La ausencia reversible de función inicial del injerto, considerada globalmente, no tiene un impacto tardío independiente sobre la supervivencia de pacientes o injertos, aunque podría ejercer algún efecto a través de su asociación con una mayor incidencia de rechazo agudo precoz.
13. Las formas más severas (estimadas por su duración) de fracaso renal agudo postransplante renal se asocian a una elevada morbilidad precoz, generan un riesgo incrementado de mortalidad infecciosa, parecen asociarse a una baja supervivencia del injerto, y dejan como secuela una alta prevalencia evolutiva de signos de disfunción del injerto.
14. La asociación de ausencia de función inicial del injerto con rechazo agudo precoz muestra cierto efecto pronóstico negativo aditivo sobre la supervivencia tardía. Sin embargo, el impacto pronóstico del rechazo agudo es claramente dominante.
15. Fracaso renal agudo severo tras el transplante renal, donante anciano, asistolia del donante, transplante de mujer a varón y rechazo agudo corticorresistente precoz son predictores independientes de mala función tardía del injerto renal.

16. Donante pediátrico o anciano, rechazo agudo precoz y fracaso renal agudo severo postransplante renal son predictores independientes de proteinuria tardía tras el transplante renal.

17. Hipertensión arterial presente antes del transplante y fracaso renal agudo postransplante renal son predictores independientes de hipertensión arterial tardía tras el transplante renal.

18. Mayor edad del receptor, sexo femenino de donante y/o receptor y fracaso renal agudo severo postransplante se asocian independientemente con tendencia tardía a retención hidrosalina tras el transplante renal.

7. BIBLIOGRAFIA



1. R Küss, P Bourget: Una historia ilustrada del trasplante de órganos. Sandoz, Rueil-Malmaison 1992
2. D Hamilton: Kidney Transplantation: a History. En: Kidney Transplantation. PJ Morris (ed). WB Saunders, Philadelphia 1994: 1-7
3. F Valderrábano, FC Berthoux, EHP Jones, O Mehls: Report on Management of Renal Failure in Europe, 1994. Nephrol, Dial & Transplant 1996; 11 (supl. 1): 2-21
4. AB Cosimi: The donor and donor nephrectomy. En: Kidney Transplantation. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 56-70
5. R Matesanz, C Felipe, B Miranda: Resumen de la actividad de donación y trasplante de órganos sólidos en España, 1995. Nefrología 1996; 16: 19-25
6. JA Light, AE Kowalski, WO Ritchie, F Gage, TM Sasaki, A Aquino, CO Callender: New profile of cadaveric donors: What are the kidney donor limits?. Transplant Proc 1996; 28: 17-20
7. DB McKay, EL Milford, MH Sayegh: Clinical aspects of renal transplantation. En The Kidney. BM Brenner (ed). WB Saunders, Philadelphia 1996: 2602-2652
8. NR Parrott: Early graft loss: The Cinderella of transplantation. Nephrol, Dial & Transplant 1995; 10 (supl. 1): 32-35
9. DL Perkins, CB Carpenter: Immunobiology of transplantation. En The Kidney. BM Brenner (ed). WB Saunders, Philadelphia 1996: 2576-2601
10. MJ Bia: Nonimmunologic causes of late graft loss. Kidney Int 1995; 46: 1470-1480
11. LC Paul: Chronic renal transplant loss. Kidney Int 1995; 47: 1491-1499

12. DW Gjertson: Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ sharing Registry: A 1994 update. Clin Transplant. Ed por P Terasaki. UCLA Tissue Typing Lab., Los Angeles 1994: 519-539
13. PJ Morris: Cyclosporine. En: Kidney Transplantation. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 179-201
14. JD Rawn, NL Tilney: The early course of a patient with a kidney transplant. En: Kidney Transplantation. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 167-178
15. H Takiff, DJ Cook, NS Himaya, MR Mickey, PI Terasaki: Dominant effect of histocompatibility on ten year kidney transplant survival. Transplantation 1988; 45: 410-415
16. BP Crocker, DR Salomon: Pathology of the renal allograft. En: Renal Pathology. CC Tisher y BM Brenner (eds), JB Lippincott, Philadelphia 1989: 1518-1554
17. JR Gray, BL Kasiske: Patient and renal allograft survival in the late posttransplant period. Sem Nephrol 1992; 12: 343-352
18. J Thorogood, JC van Houwelingen, JJ van Rood, FA Zantvoort, GM Schreuder, GG Persijn: Factors contributing to long-term kidney graft survival in Eurotransplant. Transplantation 1992; 54: 152-158
19. BL Kasiske: Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 186-195
20. JM Cecka: Outcome statistics of renal transplants with an emphasis on long-term survival. Clin Transplant 1994; 8: 324-327
21. M Busson, P N'Doye, G Benoit, L Hannoun, R Adam, A Pavie, P Romano, J Hors: Donor factors influencing organ transplant prognosis. Transplant Proc 1995; 27: 1662-1664

22. TG Peters, TR Shaver, JE Ames, EA Santiago-Delpin, KW Jones, JW Blanton: Cold ischemia and outcome in 17,937 cadaveric kidney transplants. *Transplantation* 1995; 59: 191-196
23. USRDS 1996 Annual Data Report. Treatment modalities for ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (supl. 2): 48-57
24. DJR Steele, H Auchincloss: Xenotransplantation. *Annu Rev Med* 1995; 46: 345-360
25. M Arias, M Gómez Fleitas, ALM de Francisco (eds.): *Xenotransplante*. Sandoz Pharma, Barcelona, 1996
26. R Matesanz: La proyección internacional de la ONT. *Nefrología* 1996; 16 (supl. 2): 1-7
27. J Aguirre: La legislación española en materia de transplantes. *Nefrología* 1996; 16 (supl. 2): 39-47
28. JT Rosenthal, DP Miserantino, R Mendez, MA Koyle: Extending the criteria for cadaver kidney donors. *Transplant Proc* 1990; 22: 338-339
29. JW Alexander, WK Vaughn: The use of marginal donors for organ transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 135-141
30. RMH Wijnen, MH Booster, BM Stubenitsky, J de Boer, E Heineman, G Kootstra: Outcome of transplantation of non-heart beating donor kidneys. *Lancet* 1995; 345: 1067-1070
31. BM Brenner, TW Meyer, TH Hostetter: 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. *New Engl J Med* 1982; 307: 652-659
32. BM Brenner, EL Milford: Nephron underdosing: A programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (supl. 2): 66-72

33. MF Gagnadoux, P Niaudet, M Broyer: Non-immunologic risk factors in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 89-95
34. PI Terasaki, H Koyama, JM Cecka, DW Gjertson: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1450-1454
35. R Rettig, A Uber: Hypertension and the kidney: new insights from results of renal transplantation studies. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10 (supl. 9): 9-16
36. PI Terasaki, DW Gjertson, JM Cecka, S Takemoto: Fit and match hypothesis for kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 441-445
37. WE Harmon, D Stablein, SR Alexander, A Tejani: Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 406-412
38. S Hüls, M Schreiber, R Riess, HH Neumayer: Kidneys from pediatric donors: A source of increased risk for graft failure in recipients. *Transplant Proc* 1993; 25: 2610-2613
39. HH Neumayer, S Huls, M Schreiber, R Riess, EC Luft: Kidney from pediatric donors: risk versus benefit. *Clin Nephrol* 1994; 41: 94-100
40. GM Abouna, MSA Kumar, R Chvala, M McSorley, M Samhan: Transplantation of single pediatric kidneys into adult recipients - A 12 year experience. *Transplant Proc* 1995; 27: 2564-2566
41. WE Al-Bader, D Landsberg, AD Manson, A Levin: Renal function changes over time in adult recipients of small pediatric kidneys. *Transplantation* 1996; 62: 611-615
42. J Portolés, A Marañes, D Prats, J Torrente, B Marrón, MJ Pérez-Contín, JA Herrero, F Coronel, J Grimalt, A Barrientos: Double renal transplant from infant donors. *Transplantation* 1996; 61: 37-40
43. L Bow, L Roper, S Bartus, D Hull, RT Schweizer: Transplantation of cadaver kidneys from pediatric and older donors. *Transplant Proc* 1989; 21: 1938-1939

44. CH Hudnall, EE Hodge, AS Centeno, JJ Nicasro, D Torbet, C Gomez, LHW Banowsky: Evaluation of pediatric cadaver kidneys transplanted into adult recipients receiving cyclosporine. *J Urol* 1989; 142: 1181-1185
45. KV Rao, BL Kasiske, MD Odlund, AL Ney, RC Andersen: Influence of cadaver donor age on postransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 1990; 49: 91-95
46. ND McMullin, CG Koffman, SPA Rigdon, G Haycock, C Chantler, M Bewick: The negative influence of delayed renal allograft function on longer term graft survival in a pediatric population. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 66-70
47. JFM Wetzels, AJ Hoitsma, RAP Koene: Influence of cadaver donor age on renal graft survival. *Clin Nephrol* 1986; 256-259
48. PF Hoyer, G Offner, J Brodehl, B Ringe, H Bunzendahl, R Pichlmayr: Renal function and donor age: Five years' experience with cyclosporine A. *Transplant Proc* 1989; 21: 1930-1931
49. JH Hong, K Shirani, A Arshad, I Parsa, A Matas, RJ Adamson, KMH Butt: Influence of cadaver donor age on the success of kidney transplants. *Transplantation* 1981; 32: 532-534
50. Transplantationsgruppe Mittelfranken: Twenty five years of renal transplantation from a single center: a risk factor analysis for short- and long-term outcomes. *Clin Investig* 1993; 71: 341-350
51. S Anderson, BM Brenner: Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986; 80: 435-442
52. N Ismail, RM Hakim, JH Helderman: Renal replacement therapies in the elderly: Renal Transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 1-15

53. LW Gaber, LW Moore, RR Alloway, MH Amiri, SR Vera, AO Gaber: Glomerulosclerosis as a determinant of postransplant function in older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334-339
54. Y Vanrenterghem, L Roels, P Michielsen: Prognostic factors in a transplantation center with good results. *Clin Nephrol* 1984; 21: 64-71
55. Canadian Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *New Engl J Med* 1986; 314: 1219-1225
56. SM Korb, M Pustay, R Kolovich, S Blackburn, JA Light: Renal transplantation of organs from donors over 50 years of age. *Transplant Proc* 1989; 21: 1940-1941
57. C Troppmann, PS Almond, FS Escobar, Ph Morel, AE Papalois, DL Dunn, WD Payne, DER Sutherland, AJ Matas, JS Najarian: Donor age and cause of death affect cadaver renal allograft outcome. *Transplant Proc* 1991; 23: 1365-1366
58. E Cole, D Naimark, M Aprile, J Wade, D Cattran, Y Pei, S Fenton, M Robinette, J Zaltsman, R Bear, C Cardella: An analysis of predictors of long term cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplant* 1995; 9: 282-288
59. I Blohmé, E Berglin, H Brynger: Cadaver kidney donors over 50 years of age. *Transplant Proc* 1982; 14: 72-73
60. G Sakellariou, M Daniilidis, E Alexopoulos, A Karagiannis, M Papadimitriou: Does the donor age influence graft survival in renal transplantation?. *Transplant Proc* 1987; 19: 2071-2073
61. MC Foster, PW Wenham, PA Rowe, RW Blamey, MC Bishop, RP Burden, AG Morgan: Use of older patients as cadaveric kidney donors. *Br J Surg* 1988; 75: 767-769

62. G Benoit, H Bensadoun, M Moukarzel, C Richard, D Castaing, V Iazard, J Depret, JM Pennec, Y Borie, G Vavasseur, G Verdelli, B Charpentier, A Jardin, H Bismuth, D Fries: Influence of donor age on graft function in a single procurement center. *Transplant Proc* 1990; 22: 358
63. L Roels, Y Vanrenterghem, M Waer, M Christiaens, J Gruwez, P Michielsen: The aging kidney donor: Another answer to kidney shortage?. *Transplant Proc* 1990; 22: 368-370
64. WD Schareck, UT Hopt, HV Gaertner, M Buesing, G Koeveker, H Smit: Risk evaluation in the use of kidneys from older organ donors for transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 371-372
65. JD Pirsch, AM D'Alessandro, HW Sollinger, RM Hoffmann, E Roecker, BJ Voss, D Lorentzen, SJ Knechtle, A Reed, M Kalayoglu, FO Belzer: The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 55-59
66. LB Johnson, PC Kuo, DC Dafoe, CB Drachenberg, EJ Schweitzer, EJ Alfrey, LA Ridge, P Salvatierra, JC Papadimitriou, WJ Mergner, ST Bartlett: The use of bilateral adult renal allografts -A method to optimize function from donor kidneys with suboptimal nephron mass. *Transplantation* 1996; 61: 1261-1277
67. J Heil, DER Sutherland, DS Fryd, NL Ascher, RL Simmons, JS Najarian: Acute tubular necrosis of cadaver renal allografts does not correlate with organ sharing or preservation time but portends a poorer prognosis for long-term graft survival. *Transplant Proc* 1984; 16: 270-272
68. Y Iwaki, PI Terasaki: Primary nonfunction in human cadaver kidney transplantation: Evidence for hidden hyperacute rejection. *Clin Transplantation* 1987; 1: 125-131
69. DA Laskow, SL Hudson, PE Gaines, WH Barber, MH Deierhoi, AG Diethelm: Age: A major determinant of renal dysfunction. *Transplant Proc* 1990; 22: 365-367

70. JM Cecka, YW Cho, PI Terasaki: Analyses of the UNOS scientific renal transplant registry at three years - Early events affecting transplant success. *Transplantation* 1992; 53: 59-64
71. RJ Ploeg, JH van Bockel, PTH Langendijk, M Groenewegen, FJ van der Woude, GG Persijn, J Thorogood, J Hermans: Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. *Lancet* 1992; 340: 129-137
72. A Groenewoud, J de Boer: Potential risk factors affecting delayed graft function after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 3527
73. CG Newstead, PA Dyer: The influence of increased age and age matching on graft survival after first cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1992; 51: 441-443
74. JHC Daemen, RJ de Witt, MWGA Bronkhorst, M Yin, E Heineman, K Kootstra: Non-heart beating-donor program contributes 40% of kidneys for transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 105-106
75. J Sánchez, LM Pallardó, P Sánchez, J García, E Orero, I Beneyto, JM Cruz: Risk factors and prognostic significance of hypertension after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 2738-2739
76. M Aprile, P Halloran, S Zeldin, P Brasher, V Farewell: The causes and consequences of failure of cadaver kidneys to function: A case-control study. *Transplant Proc* 1987; 19: 2058-2059
77. P Halloran, M Aprile, V Farewell: Factors influencing early renal function in cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1988; 45: 122-127
78. J Walaszewski, W Rowinski, M Pacholczyk, B Lagiewska, S Cajzner, A Chmura, M Lao: Multiple risk factor analysis of delayed graft function after cadaveric transplantation: Positive effect of lidocaine donor pretreatment. *Transplant Proc* 1991; 23: 2475-2476

79. H Bensadoun, P Blanchet, C Richard, A Edouard, D Devictor, J Depret, A Decaux, Y Borie, J Decaris, B Charpentier, A Jardin, G Benoit: Kidney Graft quality: 490 kidneys procured from brain dead donors in one center. *Transplant Proc* 1995; 27: 1647-1648
80. D Grecas, P Alivannis, V Derveniotis, P Papoulidou, N Kaklamanis, T Tourkantonis: Influence of donor data on graft function after cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 2957-2958
81. AM Castelao, JM Griñó, C González, E Franco, S Gil Vernet, E Andrés, D Serón, J Torras, F Moreso, J Alsina: Update of our experience in long-term renal function of kidneys transplanted from non-heart-beating cadaver donors. *Transplant Proc* 1993; 25: 1513-1515
82. C González Segura, AM Castelao, J Torras, S Gil-Vernet, MA López Costea, L Riera, E Franco, X Fulladosa, JM Griñó, J Alsina: Long-term follow-up of transplanted non-heart-beating donor kidneys. *Transplant Proc* 1995; 27: 2948-2950
83. M González Molina, M Cabello, D Burgos, J Ruiz: Resultados en el trasplante renal con donante en asistolia. *Nefrología* 1996; 16 (supl. 2): 91-96
84. F Oppenheimer, F Cofán, R Valero, F Lomeña, FJ Setoain, M Manyalich, RF Talbot-Wright, P Carretero: Trasplante de riñones procedentes de donantes en asistolia: Experiencia del Hospital Clínico de Barcelona. *Nefrología* 1996; 16 (supl. 2): 73-79
85. A Sánchez, A Barrientos: Evolución del trasplante renal de donantes en asistolia: experiencia de 11 años. *Nefrología* 1996; 16 (supl. 2): 80-83
86. A Casavilla, C Ramirez, R Shapiro, D Nghiem, K Miracle, O Bronsther, P Randhawa, B Broznick, JJ Fung, T Starzl: Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 197-203
87. R Valero, J Sánchez, C Cabrer, L Salvador, F Oppenheimer, M Manyalich: Organ procurement from non-heart-beating donors through in situ perfusion or total body cooling. *Transplant Proc* 1995; 27: 2899-2900

88. JHC Daemen, G Kootstra, RMH Wijnen, M Yin, E Heineman: Non-heart beating donors: The Maastricht experience. Clin Transplant. Ed por P Terasaki. UCLA Tissue Typing Lab., Los Angeles 1994: 303-316
89. MAM Vronen, KML Leunissen, GG Persijn, G Kootstra: Short and long term results with adult non-heart beating donor kidneys. Transplant Proc 1988; 20: 743-745
90. P Dunlop, K Varty, PS Veitch, ML Nicholson, PRF Bell: Non-heart-beating donors: The Leicester experience. Transplant Proc 1995; 27: 2940-2941
91. A Vianello, G Calconi, G Amici, G Chiara, G Pignata, MC Maresca: Importance of donor/recipient body weight ratio as a cause of kidney graft loss in the short or medium term. Nephron 1996; 72: 205-211
92. OHJ Koning, JH van Bockel, FJ van der Woude, GG Persijn, J Hermans, RJ Ploeg: Risk factors for delayed graft function in University of Wisconsin solution preserved kidneys from multiorgan donors. Transplant Proc 1995; 27: 752-753
93. WR Gilks, BA Bradley, SM Gore, NH Selwood: Immunogenetic and clinical factors affecting renal transplantation. Transplantation 1986; 42: 39-45
94. LS Belli, L de Carlis, E del Favero, G Civati, B Brando, F Romani, P Aseni, GF Rondinara, B Palmieri, A Meroni, L Belli: The role of donor and recipient factors in initial renal graft non-function. Transplant Proc 1988; 20: 861-864
95. JD Scandling, JL Izzo, JJ Ricotta, S Paprocki: Influence of cadaveric organ source on delayed renal allograft function. Transplantation 1989; 47: 245-249
96. R Lewis, E Hodge, A Novick, D Steinmuller, S Streem, R Cunningham, C Swift, M Goormastic, K Badhwar: Effect of initial versus delayed cyclosporine therapy in cadaveric renal transplant patients. Transplant Proc 1987; 19: 2088-2092
97. JJB Petrie, RJ Rigby, CM Hawley, MG Suranyi, M Whitby, D Wall, IR Hardie: Effect of OKT3 in steroid-resistant renal transplant rejection. Transplantation 1995; 59: 347-352

98. C Pouteil-Noble, R Ecochard, G Landrison: Cytomegalovirus infection - an etiological factor for rejection?. A prospective study in 242 renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 851-857
99. RT Schooley, MS Hirsch, RB Colvin, B Cosimi, N Tolkoff-Rubin, RT McCluskey, RC Burton, PS Russell, JT Herrin, FL Delmonico, JV Giorgi, W Henle, RH Rubin: Association of herpesvirus infection with T-lymphocyte subset alterations, glomerulopathy and opportunistic infections after renal transplantation. *New Engl J Med* 1983; 308: 307-313
100. BD Kahan, R Mickey, SM Flechner, MI Lorber, CA Wideman, RH Kerman, P Terasaki, CT van Buren: Multivariate analysis of risk factors impacting on immediate and eventual cadaver allograft survival in cyclosporine-treated patients. *Transplantation* 1987; 43: 65-70
101. JM Barry, N Shively, B Hubert, T Hefty, DJ Norman, WM Bennett: Significance of delayed graft function in cyclosporine treated recipients of cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1988; 45: 346-348
102. M Carmellini, J Romagnoli, PC Giulianotti, A Pietrabissa, R di Stefano, P Rindi, G Rizzo, F Mosca: Dopamine lowers the incidence of delayed graft function in transplanted kidney patients treated with cyclosporine A. *Transplant Proc* 1994; 26: 2626-2629
103. VC Marshall, P Jablonski, DF Scott: Renal preservation. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 86-108
104. GM Williams: Kidney preservation and early function in the cyclosporine era: An overview. En: *The clinical management of the renal transplant recipient with cyclosporine*. RM Ferguson y BG Sommer (eds), Grune & Stratton, Orlando 1986: 38-40
105. P Halloran, M Aprile: A randomized prospective trial of cold storage versus pulsatile perfusion for cadaver kidney preservation. *Transplantation* 1987; 43: 827-832

106. JH Hong, GS Lipkowitz, CY Yen, SM Greenstein, T Manis, KMH Butt: Impact of immunosuppressive regimen on early postransplant renal function. *Transplant Proc* 1987; 19: 2106-2110
107. P Belitsky: Initial nonfunction of cyclosporine-treated cadaver renal allografts preserved by simple cold storage. *Transplant Proc* 1985; 27: 1485-1488
108. DM Canafax, A Torres, DS Fryd, JE Heil, MH Strand, NL Ascher, WD Payne, DER Sutherland, RL Simmons, JS Najarian: The effects of delayed function on recipients of cadaver renal allografts. *Transplantation* 1986; 41: 177-181
109. G Opelz, T Wujciak: Comparative analysis of kidney preservation methods. *Transplant Int* 1996; 28: 87-90
110. G Tisone, M Elli, F Pisani, G Utzeri, P de Paolis, M Torlone, S Manca, A Famulari, CU Casciani: Use of UW solution versus Eurocollins solution in kidney transplantation from cadaveric donors. *Transplant Proc* 1991; 23: 2402-2403
111. TA Gonwa, DD Nghiem, JA Sculak, RJ Corry: Cyclosporine use in early graft dysfunction. En: *The clinical management of the renal transplant recipient with cyclosporine*. RM Ferguson y BG Sommer (eds), Grune & Stratton, Orlando 1986: 104-109
112. AJ Hoitsma, AF Groenewoud, JHM Berden, HJJ van Lier, RAP Koene: Important role for mannitol in the prevention of acute renal failure after cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2063-2064
113. Hm van Goor, RMH Wijnen, W Geerlings, AM Tegzess, MJH Slooff: The influence of cold ischemia on the function of cadaveric renal transplants in Cyclosporine A-treated patients. *Transplant Proc* 1987; 19: 2061-2062
114. JWS Merkus, AJ Hoitsma, RAP Koene: Detrimental effect of acute renal failure on the survival of renal allografts: Influence of total ischemia time and anastomosis time. *Nephrol, Dial & Transplant* 1991; 6: 881-886

115. LM Pallardó, J García, J Sánchez, JL Góriz, E Orero, F Calabuig: Posttransplant renal allograft dysfunction as a prognostic factor in triple therapy-treated allografts. *Transplant Proc* 1992; 24: 113-114
116. JK Connolly, PA Dyer, S Martin, NR Parrott, RC Pearson, RWG Johnson: Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 709-714
117. JV Torregrosa, JM Campistol, B Fenollosa, C Montesinos, A Romar, MJM Osaba: Role of secondary hyperparathyroidism in the development of post-transplant acute tubular necrosis. *Nephron* 1996; 73: 67-72
118. JL Garnier, E Mercatello, D Long, A Zannier, JL Faure, JL Touraine, JF Moskovichenko, JM Dubernard, J Traeger: Prediction of risk factors in acute tubular necrosis following cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2068-2070
119. P Halloran, M Aprile, V Farewell, D Ludwin, EK Smith, SY Tsai, RA Bear, EH Cole, SS Fenton, DC Cattran: Early function as the principal correlate of graft survival. *Transplantation* 1988; 46: 223-228
120. WD Bauma, IYS Tang, MS Maddux, SA Veremis, R Pollack, MF Mozes: Delayed graft function following cadaver renal transplantation in the cyclosporine era: Analysis of acute rejection and graft survival. *Transplant Proc* 1989; 21: 1276-1277
121. TV Cacciarelli, N Sumrani, A DiBenedetto, JH Hong, BG Sommer: The influence of recovery of early function on long-term renal allograft outcome. *Transplant Proc* 1992; 24: 1764-1766
122. X Xiao, Y Li, J Ao, Y Chen: Analysis of prognostic factors affecting renal allograft survival. *Transplant Proc* 1992; 24: 1442-1446
123. JD Briggs: The recipient of a renal transplant. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 43-55

124. DS Fryd, LVG Kruse, RL Simmons, DER Sutherland, WD Payne, JS Najarian: Donor source, number of transplants, age at transplant, and diabetes: Risk factors in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 1989; 1655-1656
125. JA Murie, G Lauffer, D Gray, A Ting, PJ Morris: Renal transplantation in the older patient. *Transplant Proc* 1989; 21: 2024-2025
126. GE Morris, NV Jamieson, J Small, DB Evans, R Calne: Cadaveric renal transplantation in elderly recipients: Is it worthwhile?. *Nephrol, Dial & Transplant* 1991; 6: 887-892
127. K Salmela, L Kyllonen, B Eklund, H Isoniemi, C Holmberg, S Koskimies, K Hockerstedt, H Makisalo, M Leijala, J Ahonen: Thirty years of renal transplantation in Helsinki. En: *Clinical Transplants*. P Terasaki (ed); UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1994: 219-228
128. GM Abouna, MSA Kumar, K Curfman, K Phillips: Kidney transplantation in patients older than 60 years of age - Is it worth it?. *Transplant Proc* 1995; 27: 2567-2568
129. G Nyberg, B Nilsson, G Norden, I Karlberg: Outcome of renal transplantation in patients over the age of 60: A case-control study. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10: 91-94
130. D Schaubel, M Desmeules, Y Mao, J Jeffery, S Fenton: Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. *Transplantation* 1995; 60: 1389-1394
131. M Arias, JG Cotoruelo, R escallada, ALM de Francisco, M González, P Morales, S Sanz, JC Ruiz, JA Zubimendi: Pérdida del injerto renal a largo plazo. *Nefrología* 1996; 16 (supl. 2): 31-38
132. FC Berthoux, EHP Jones, O Mehis, F Valderrábano: Transplantation Report: Renal transplantation in recipients aged 60 years or older at time of grafting. *Nephrol, Dial & Transplant* 1996; 11 (supl. 1): 37-40

133. R Pretagostini, P Berloco, L Poli, M Rossi, M Caricato, G Gasciaro, P Cocciolo, M Colonnello, S Venettoni, P Bruzzone, G Novelli, D Alfani, R Cortesini: Kidney transplantation in elderly patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 192-193
134. C Troppmann, KJ Gillingham, RWG Gruessner, DL Dunn, WD Payne, JS Najarian, AJ Matas: Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. *Transplantation* 1996; 61: 1331-1337
135. F Sanfilippo, WK Vaughn, WM LeFor, EK Spees: Multivariate analysis of risk factors in cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation* 1986; 42: 28-34
- 136.A Lindholm, D Albrechtsen, G Tufveson, I Karlberg, NH Persson, CG Groth: A randomized trial of cyclosporine and prednisolone versus cyclosporine, azathioprine and prednisolone in primary cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 624-631
137. HI Feldman, R Gayner, JA Berlin, DA Roth, R Silibovsky, S Kushner, KL Brayman, JE Burns, SM Kobrin, AL Friedman, RA Grossman: Delayed graft function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol, Dial & Transplant* 1996; 11: 1306-1313
138. Spanish Monotherapy Study Group: Cyclosporine monotherapy versus OKT3 and cyclosporine versus prednisone and cyclosporine as induction therapy in older renal transplant patients. En: *Cyclosporine - The ten year experience*. BD Kahan (ed), Appleton & Lange, Norwalk 1994: 2522-2524
139. RC McDonnell, DH van Buren, RE Richie, HK Johnson, WA Nylander, JH Helderman, CM Ynares, LA Trusler, WF Green, DA Crowe: Kidney transplantation at the extremes of age: CsA eliminates the increased risk in recipients <5 or >55 years. En: *Cyclosporine - The ten year experience*. BD Kahan (ed), Appleton & Lange, Norwalk 1994: 2518-2521
140. AF van Lieburg, MC de Jong, AJ Hoitsma, FG Buskens, CH Schroder, LA Monnens: Renal transplant thrombosis in children. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 615-619

141. A Lindholm, S Ohlman, D Albrechtsen, G Tufveson, H Persson, NH Persson: The impact of acute rejection episodes on long term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993; 56: 307-315
142. JS Najarian, DB Kauffman, DS Fryd, L McHugh, SM Mauer, RC Ramsay, WR Kennedy, X Navarro, FC Goetz, DER Sutherland: Long term survival following kidney transplantation in 100 type I diabetic patients. *Transplantation* 1989; 47: 106-113
143. A Le, R Wilson, K Douek, L Pulliam, D Tolzman, D Norman, J Barry, W Bennett: Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 65-71
144. MM Hirschl: Renal transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10 (supl. 7): 58-60
145. AEG Raine: Hypertension and ischemic heart disease in renal transplant recipients. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10 (supl. 1): 95-100
146. LA Weinrauch, JA D'Elia, AP Monaco, RE Gleason, F Welty, PC Nishan, RW Nesto: Preoperative evaluation for diabetic renal transplantation: Impact of clinical, laboratory and echocardiographic parameters on patient and allograft survival. *Am J Med* 1992; 93: 19-28
147. JH Brown: Pretransplant management: cardiovascular disease and bone disease. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10 (supl. 1): 14-19
148. AG Diethelm, MH Deierhoi, SL Hudson, DA Laskow, BA Julian, RS Gaston, JS Bynon, JJ Curtis: Progress in renal transplantation. A single center study of 3359 patients over 25 years. *Ann Surg* 1995; 221: 446-458
149. I Penn: Renal transplantation in patients with preexisting malignancies. *Transplant Proc* 1983; 15: 1079

150. PWF Wilson: Riesgo cardiovascular total. En: Primer de hipertensión. TL Goodfriend, JR Sowers, FH Messerli, JA Cutler, SG Sheps, D Vidt (eds). Am Heart Assoc., Dallas 1996: 229-231
151. G London, S Marchais, AP Guerin: Blood pressure control in chronic hemodialysis patients. En: Replacement of renal function by dialysis. C Jacobs, CM Kjellstrand, KM Koch, JF Winchester (eds). Kluwer Ac. Publ., Dordrecht 1996: 966-989
152. JJ Curtis: Hypertension and kidney transplantation. Am J Kidney Dis 1986; 7: 181-196
153. JS Cheigh, RH Haschemeyer, JCL Wang, RR Riggio, L Tapia, KH Stenzel, AL Rubin: Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long term renal allograft survival. Am J Hypertens 1989; 2: 341-348
154. FM Modena, TH Hostetter, AK Salahudeen, JS Najarian, AJ Matas, ME Rosenberg: Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. Transplantation 1991; 52: 239-244
155. PC Brazy, JD Pirsch, FO Belzer: Factors affecting renal allograft function in long-term recipients. Am J Kidney Dis 1992; 19: 558-566
156. U Frei, R Schindler, D Wieters, U Grouven, R Brunkhorst, KM Koch: Pretransplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction?. Nephrol, Dial & Transplant 1995; 10: 1206-1211
157. F Locatelli, D Marcelli, M Comelli, D Alberti, G Graziani, C Bucciatti, B Redaelli, A Giangrande: Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Nephrol, Dial & Transplant 1996; 11: 461-467
158. H Krakauer, EK Spees, WK Vaughn, JS Grauman, JP Summe, RC Bailey: Assessment of prognostic factors and projection of outcomes in renal transplantation. Transplantation 1983; 36: 372-378

159. NC Kramer, TG Peters, MS Rohr, LR Thacker, WK Vaughn: Beneficial effect of cyclosporine on renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 343-348
160. RJ Tesi, LR Henry, EA Elkhammas, RM Ferguson: Predictors of long term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplantation* 1993; 7: 345-352
161. R Ferguson: Acute rejection episodes - Best predictor of long term primary cadaveric renal transplant survival. *Transplant Proc* 1994; 8: 328-331
162. JM Rimmer, M Sussman, R Foster, FJ Gennari: Renal transplantation in diabetes mellitus. *Nephron* 1986; 42: 304-310
163. PJ Guillou, EJ Will, AM Davison, GR Giles: CAPD - A risk factor in renal transplantation?. *Br J Surg* 1984; 71: 878-880
164. JF Winchester, C Rotellar, M Goggins, D Robino, MR Alijani, TA Rakowski, WP Argy: Transplantation in peritoneal dialysis and hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 43 (supl. 40): 101-105
165. PK Donnelly, TW Lennard, G Proud, RMR Taylor, R Henderson, K Fletcher, W Elliott, MK Ward, R Wilkinson: CAPD and renal transplantation: A five year experience. *Br Med J* 1985; 291: 1001-1004
166. JB Evangelista, D Bennett-Jones, JS Cameron, DG Williams, DH Taube, G Neild, C Rudge: Renal transplantation in patients treated with hemodialysis and short term and long term CAPD. *Br Med J* 1985; 291: 1004-1007
167. JA Diaz-Buxo, PJ Walker, WP Burgess, CD Farmer, JT Chandler, W Faircloth, M Callahan, KL Holt: The influence of peritoneal dialysis on the outcome of transplantation. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 359-362
168. R Heyka, MJ Schreiber, DR Steinmuller, AC Novick, SB Stroom, RJ Cunningham, DG Vidt: Renal transplantation in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1987; 3: 49-55

169. D O'Donoghue, J Manos, R Pearson, P Scott, A Bakran, R Johnson, P Dyer, S Martin, R Gokal: CAPD and renal transplantation: A ten-year experience in a single center. *Perit Dial Int* 1992; 12: 242-249
170. L Kyllönen, A Helanterä, K Salmela, J Ahonen: Dialysis method and kidney graft survival. *Transplant Proc* 1992; 24: 354
171. BG Murphy, CM Hill, JF Douglas, PT McNamee: Increased renal allograft thrombosis in CAPD patients. *Nephrol, Dial & Transplant* 1994; 9: 1166-1169
172. JA van der Vliet, WB Barendregt, AJ Hoitsma, FG Buskens: Increased incidence of renal allograft thrombosis after CAPD. *Clin Transplant* 1996; 10: 51-54
173. F Escuin, G del Peso, M Pérez Fontán, A Rodríguez-Carmona, A Martinez, M Lanuza, L Hortal, AL Fernández, MD Albero, J Pérez Contreras, R Selgas: A comparative survey on the incidence of kidney graft primary vascular thrombosis among CAPD and hemodialysis patients. *Nephrol, Dial & Transplant* 1996; 11: 1896-1897
174. M Pérez Fontán, A Rodríguez-Carmona, T García Falcón, J Moncalián, J Oliver, F Valdés: Renal transplantation in patients undergoing chronic Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 48-51
175. MC Cid, F Caravaca, JJ Cubero, MC García, JF Espárrago: Factores predictivos sobre el retraso inicial de la función del injerto renal: ¿juega algún papel significativo el hiperparatiroidismo secundario?. *Nefrología* 1995; 15: 587-591
176. R Schmidt, W Kupin, F Dumler, KK Venkat, M Mozes: Influence of the pretransplant hematocrit level on early graft function in primary cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 1034-1040
177. MS Markell, N Sumrani, A DiBenedetto, EA Friedman: Effect of early hyperlipidemia on graft and patient survival in cyclosporine treated renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 233-239

178. JM Thomas, FT Thomas, M Emara, K Verbanac: Mechanism of cell-mediated rejection. En: *Kidney Transplant Rejection, Diagnosis and Treatment*. JF Burdick, LC Racusen, K Solez, CM Williams (eds). M. Dekker Inc, New York 1992: 21-60

179. PJ Morris: Results of renal transplantation. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 504-523

180. HJ Noreen: Interpretation of crossmatch tests. En: *American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Laboratory Manual*. A Nikaein, DL Phelan, EM Mickelson (eds). ASHI, Lenexa, 1994: IC 1.1-IC1.13

181. A Ting, K Welsh: HLA matching and crossmatching in renal transplantation. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 109-126

182. YC Zhou, JM Cecka: Sensitization in renal transplantation. *Clin Transplant*. Ed. por P Terasaki. UCLA Tissue Typing Lab., Los Angeles 1991: 313-323

183. LA Turka, JE Goguen, JE Gagne, EL Milford: Presensitization and the renal allograft recipient. *Transplantation* 1989; 47: 234-240

184. GS Lipkowitz, JH Hong, ML Galishoff, M McMillen, N Sumrani, P Hanson, A Tejani, KMH Butt: Immediate postransplant renal failure: Evidence for an immunologic pathogenesis. *Transplant Proc* 1989; 21: 1256-1257

185. RJ Taylor, MD Landreneau, L Makowka, TJ Rosenthal, RD Gordon, AG Tzakis, TE Starzl, TR Hakala: Cyclosporine immunosuppression and delayed graft function in 455 cadaveric renal transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 2100-2103

186. M Madsen, O Fjeldborg, A Rasmussen, JV Povlsen, F Kissmeyer-Nielsen: The impact of immunological risk factors on the outcome of cadaveric renal transplantation as revealed in transplants with primary graft anuria. *Transplant Proc* 1990; 22: 1371-1372

187. G Lundgren, D Albrechtsen, A Flatmark, H Gäbel, G Klintmalm, H Persson, CG Groth, H Brynger, L Frödin, B Husberg, W Maurer, E Thorsby: HLA-Matching and pretransplant blood transfusions in cadaveric renal transplantation. A changing picture with cyclosporine. *Lancet* 1986; 2: 66-69
188. L Alarif, R Rodríguez, S Blackburn, JA Light: Influence of pretransplant antibodies on early renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1987; 19: 771-772
189. D Nicol, AS McDonald, J Lawen, P Belitsky: Early prediction of renal allograft loss beyond one year. *Transpl Int* 1993; 6: 153-157
190. A Palmer, K Welsh, P Gjorstrup, D Taube, M Bewick, M Thick: Removal of antiHLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet* 1989; 1: 10-12
191. WL Kupin, KK Venkat, H Hayashi, MF Mozes, HK Oh, R Watt: Removal of lymphocytotoxic antibodies by pretransplant immunoadsorption therapy in highly sensitized renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 324-329
192. AV Reisaeter, T Leivestad, D Albrechtsen, H Holdaas, A Hartmann, G Södal, A Flatmark, P Fauchald: Pretransplant plasma exchange or immunoadsorption facilitates renal transplantation in immunized patients. *Transplantation* 1995; 60: 242-248
193. KJ Wood: Specific immunosuppression. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed). WB Saunders, Philadelphia 1994; 253-265
194. O Salvatierra, F Vincenti, W Andrew: Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantation: A new approach. *Ann Surg* 1980; 192: 543-552
195. M Sykes, DH Sachs: Bone marrow transplantation as a means of inducing tolerance. *Semin Immunol* 1990; 2: 401-417

196. DC Brennan, T Mohanakumar, MW Flye: Donor-specific transfusion and donor bone marrow infusion in renal transplantation tolerance: A review of efficacy and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 701-715
197. G Opelz, DPS Sengar, MR Mickey, PI Terasaki: Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 4: 253-255
198. EP Paganini, WE Braun, D Latham, MH Abdulhadi: Renal transplantation: Results in hemodialysis patients previously treated with recombinant human erythropoietin. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1989; 35: 535-538
199. G Opelz: Improved kidney graft survival in nontransfused recipients. *Transplant Proc* 1987; 19: 149-152
200. LJ Perloff: The role of blood transfusion in the age of cyclosporine. En: *The clinical management of the renal transplant recipient with cyclosporine*. RM Ferguson y BG Sommer (eds), Grune & Stratton, Orlando 1986: 29-33
201. JS Melzer, RM Husing, NJ Feduska, SJ Tomlanovich, F Vicenti, WJC Amend, M Garovoy, O Salvatierra: The beneficial effect of pretransplant blood transfusions in cyclosporine-treated cadaver renal allograft recipients. *Transplantation* 1987; 43: 61-64
202. JM Cecka, A Toyotome: The transfusion effect. *Clin Transplant*; Ed por P Terasaki. UCLA Tissue Typing Lab., Los Angeles 1989: 335-341
203. C Troppmann, E Benedetti, RWG Gruessner, WD Payne, DER Sutherland, JS Najarian, AJ Matas: Retransplantation after renal allograft loss due to noncompliance. *Transplantation* 1996; 59: 467-471
204. EL Ramos, CC Tisher: Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 142-154
205. F Valderrábano, EHP Jones, NP Mallick: Report on management of renal failure in Europe, 1993. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10 (supl. 5): 1-25

206. J Dunn, D Golden, CT van Buren, RM Lewis, J Lawen, BD Kahan: Causes of graft loss beyond two years in the cyclosporine era. *Transplantation* 1990; 49: 349-353
207. NB Sumrani, AM Miles, P Daskalakis, JH Hong, MS Markell, EA Friedman, BG Sommer: Intermediate term outcome of renal retransplants in the cyclosporine era. *ASAIO J* 1993; 39: 47-50
208. MS Abouljoud, MH Deierhoi, SL Hudson, AG Diethelm: Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 1995; 60: 138-144
209. JJ Plaza, C Caramelo, J Egido, MC Rementería, L Hernando, S Casado: Retransplante renal: experiencia de 15 años en el grupo Madrid-Transplante. *Nefrología* 1995; 15 (supl. 3): 28-35
210. DJ Conti, BM Freed, SA Gruber, TP Singh, M Gallichio, N Lempert: Impact of retransplant status on delayed graft function: An analysis of paired cadaver kidneys. *Transplant Proc* 1995; 27: 1070-1071
211. MT Jaklitsch, MH Deierhoi, S Hudson, WH Barber, BO Barger, MG Phillips, AG Diethelm: Early graft function in primary and regraft recipients of paired cadaveric kidneys. *Transplant Proc* 1989; 21: 1274-1275
212. G Opelz, PI Terasaki: Effect of blood group on relation between HLA match and outcome of cadaver kidney transplants. *Lancet* 1977; 1: 220-222
213. AI Benvenitsky, DJ Cohen, MA Hardy: Tissue typing in renal transplantation: The impact of cyclosporine. En: *The clinical management of the renal transplant recipient with cyclosporine*. RM Ferguson y BG Sommer (eds), Grune & Stratton, Orlando 1986: 19-25
214. G Opelz: Collaborative transplant study - 10 year report. *Transplant Proc* 1992; 24: 2342-2355

215. IJ Beckingham, MJS Dennis, MC Bishop, RW Blamey, SJ Smith, ML Nicholson: Effect of human leukocyte antigen matching on the incidence of acute rejection in renal transplantation. *Br J Surg* 1994; 81: 574-577
216. MA Baltzan, RB Baltzan, BL Baltzan, TC Cunningham, GB Pylypchuk, RF Dyck, ML West: HLA matching enhances long term renal graft survival but does not relate to acute rejection. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:227-231
217. LG Hunsicker, PJ Held: The role of HLA matching for cadaveric renal transplants in the cyclosporine era. *Sem Nephrol* 1992; 12: 293-303
218. DA Shoskes, EE Hodge, M Goormastic, DA Goldfarb, AC Novick: HLA matching determines susceptibility to harmful effects of delayed graft function in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 1068-1069
219. N Suci-Foca, DJ Cohen, AI Benvenisty, JA Benstein, EF Reed, E Ho, MA Hardy: Influence of HLA matching on kidney allograft survival. *Transplant Proc* 1996; 28: 121-122
220. P Vereerstraeten, E Dupont, M Andrien, L de Pauw, D Abramowicz, M Goldman, P Kinnaert: Influence of donor-recipient HLA-DR mismatches and OKT3 prophylaxis on cadaver kidney graft survival. *Transplantation* 1995; 60: 253-258
221. D Reviron, P Mercier, K Jaber, B Dussol, P Brunet, Y Berland: Kidney transplantation: Generic HLA DR compatibility reduces acute rejection episodes. *Transplan Proc* 1996; 28: 2812-2813
222. Y Ichikawa, M Hashimoto, T Hanafusa, M Kyo, N Fujimoto, O Matsuura, S Takahara, R Hayashi, H Ihara, Y Ono, S Suzuki, T Fukunishi, S Ohshima, S Nagano: Delayed graft function does not influence longterm outcome in cadaver kidney transplants without mismatch for HLA-DRB1. *Transpl Int* 1995; 8: 421-425
223. Y Iwaki, DJ Cook, PI Terasaki: Flow cytometry crossmatching in human cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 764-766

224. PI Lobo: Nature of autolymphocytotoxins present in renal hemodialysis patients: their possible role in controlling alloantibody formation. *Transplantation* 1981; 32: 233-237
225. RG Walker, AJF d'Apice: Nonspecific immunosuppression: Azathioprine and steroids. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 202-214
226. JA Powelson, AB Cosimi: Antilymphocyte globulin and monoclonal antibodies. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 215-232
227. MC Jones, GRD Catto: Prevention of graft rejection by Cyclosporin A in man. En: *Sandimmun. Mode of action and clinical application*. AW Thomson (ed), Kluwer Ac. Publ., Dordrecht 1989: 112-144
228. T Beveridge: Cyclosporine (Sandimmun) in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1568-1570
229. MJ Mihatsch, B Ryffel, F Gudat, G Thiel: Cyclosporine nephropathy. En: *Renal Pathology*. CC Tisher y BM Brenner (eds), JB Lippincott, Philadelphia 1989: 1555-1586
230. WC Waltzer, S Turner, P Frohnert, FT Rappaport: Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation. *Nephron* 1986; 42: 102-109
231. JR Chapman, R Marcen, M Arias, AEG Raine, MS Dunnill, PJ Morris: Hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 860-864
232. WM Bennett, GA Porter: Cyclosporine associated hypertension. *Am J Med* 1988; 85: 131-133
233. SC Textor, VJ Canzanello, SJ Taler, DJ Wilson, LL Schwartz, JE Augustine, JM Raymer, JC Romero, RH Wiesner, RAF Krom, JC Burnett: Cyclosporine induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1182-1193

234. BL Kasiske, KL Tortorice, KL Heim-Duthoy, WM Awani, KV Rao: The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 700-707
235. AT Webb, DA Reaveley, M O'Donnell, B O'Connor, M Seed, EA Brown: Does cyclosporine increase Lp(a) concentrations in renal transplant recipients?. *Lancet* 1993; 341: 268-270
236. P Belitsky, AS McDonald, J Gajewski, J Boudreau, H Bitter-Suermann, A Cohen: Significance of delayed function in cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 2096-2099
237. HJ Michael, GC Francos, JF Burke, A Besarab, M Moritz, D Gillum, B Jarrell: A comparison of the effects of cyclosporine versus antilymphocyte globulin on delayed graft function in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 805-808
238. SM Flechner, WD Payne, C van Buren, R Kerman, BD Kahan: The effect of cyclosporine on early graft function in human renal transplantation. *Transplantation* 1983; 36: 268-272
239. R Méndez, R Koussa, A Alanizi, RG Méndez, Y Iwaki, TP Bogaard, U Khetan: Perioperative cyclosporine: Interaction with multifactorial variables and effect on allograft function. En: *The clinical management of the renal transplant recipient with cyclosporine*. RM Ferguson y BG Sommer (eds), Grune & Stratton, Orlando 1986: 12-15
240. H Keller, J Fischer, G Kirste, H Wilms: ATN influence on renal transplant function. *Transplant Proc* 1989; 21: 1282
241. DP Hickey, CA Vivas, ML Jordan, WB Lopatin, R Hrebinko, R O'Donovan, TR Hakala: Highly sensitized patients with delayed graft function: A management protocol. *J Urol* 1991; 145: 131-134

242. EA Mueller, JM Kovarik, JB van Bree, AE Lison, K Kutz: Pharmacokinetics and tolerability of a microemulsion formulation of cyclosporine in renal allograft recipients. A concentration-controlled comparison with the commercial formulation. *Transplantation* 1994; 57: 1178-1182
243. FJ van der Woude: Mycophenolate mofetil: nothing new under the sun or an important breakthrough in the field of transplantation?. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10: 1112-1114
244. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of Mycophenolate Mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-1325
245. HW Sollinger: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-232
246. KR Brinker, RM Dickerman, TA Gonwa, AR Hull, JW Langley, DL Long, DA Nesser, G Treviño, RL Velez, PJ Vergne-Marini: A randomized trial comparing double drug and triple drug therapy in primary cadaveric renal transplants. *Transplantation* 1990; 50: 43-49
247. H Isoniemi, J Ahonen, B Eklund, K Höckerstedt, K Salmela, E von Willebrand, P Häyry: Renal allograft immunosuppression: Early inflammatory and rejection episodes in triple drug treatment compared to double drug combinations or cyclosporin monotherapy. *Transplant Int* 1990; 3: 92-97
248. A Tarantino, A Aroldi, L Stucchi, G Montagnino, L Mascaretti, A Vegeto, C Ponticelli: A randomized prospective trial comparing cyclosporine monotherapy with triple drug therapy in renal transplantation. *Transplantation* 1991; 52: 53-57
249. JS Bowman, JD Angstadt, JP Waymack, GJ Jaffers: A comparison of triple therapy with double therapy immunosuppression in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 556-559

250. DE Hricik, WY Almawi, TB Strom: Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 979-989
251. DJ Norman: Antilymphocyte antibodies in the treatment of allograft rejection: Targets, mechanisms of action, monitoring and efficacy. *Semin Nephrol* 1992; 12: 315-324
252. TJ Schroeder, MR First: Monoclonal antibodies in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 138-147
253. DR Steinmuller, JM Hayes, AC Novick, SB Strem, E Hodge, S Slavis, A Martínez, D Graneto, G Pearce: Comparison of OKT3 with ALG for prophylaxis for patients with acute renal failure after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991; 52: 67-71
254. JM Griño, AM Castela, D Serón, C González, JM Galcerán, S Gil-Vernet, E Andrés, M Mestre, J Torras, J Alsina: Antilymphocyte globulin versus OKT3 induction therapy in cadaveric renal transplantation: A prospective randomized study. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 603-610
255. HA Bock, H Gallati, RM Zürcher, M Bachofen, MJ Mihatsch, J Landmann, G Thiel: A randomized, prospective trial of prophylactic immunosuppression with ATG-Fresenius versus OKT3 after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 830-840
256. PA Todd, RN Brogden: Muronomab CD3. A review of its Pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 37: 871-899
257. DJ Cohen, AI Benvenisty, J Cianci, MA Hardy: OKT3 prophylaxis in cadaveric kidney transplant recipients with delayed graft function. *Am J Kidney Dis* 1989; 14 (supl. 2): 19-27
258. C Toussaint, L de Pauw, P Vereerstraeten, P Kinnaert, D Abramowicz, M Goldman: Possible nephrotoxicity of the prophylactic use of OKT3 monoclonal antibody after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 524-526

259. JM Cecka: Early rejection: Determining the fate of renal transplants. *Transplant Proc* 1991; 23: 1263-1264
260. D Abramowicz, M Goldman, L de Pauw, JL Vanherweghem, P Kinnaert, P Vereerstraeten: The long term effect of prophylactic OKT3 monoclonal antibody in cadaver kidney transplantation - A single-center, prospective, randomized study. *Transplantation* 1992; 54: 433-437
261. AC Gulanikar, AS McDonald, U Sungurtekin, P Belitsky: The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992; 53: 323-328
262. RJ Taylor, RJ Stratta, BH Zorn, AN Langnas, BW Shaw: Reduced delayed graft function after cadaveric kidney transplantation with selective OKT3 induction and aggressive intraoperative management. *Transplant Proc* 1991; 23: 2317-2318
263. M Prieto, G Alcalde, JC Ruiz, JC Zubimendi, ALM de Francisco, S Sanz, J Cotorruelo, M González, L Escallada, M Arias: Necrosis tubular aguda postransplante. ¿Aporta beneficios la terapia secuencial?. *Nefrología* 1992; 12 (supl. 4): 216-222
264. C Noël, M Hazan, MC Coppin, FR Pruvot, F Bridoux, G Lelièvre: Renal transplant artery thrombosis following treatment of allograft rejection with monoclonal anti-CD3 antibodies (OKT3). *Transplant Proc* 1995; 27: 2438-2439
265. D Abramowicz, M Goldman, O Mat, G Estermans, A Crusiaux, JL Vanherweghem, P Kinnaert, P Vereerstraeten: OKT3 serum levels as a guide for prophylactic therapy: a pilot study in kidney transplant recipients. *Transplant Int* 1994; 7: 258-263
266. AC Allison, EM Eugui: Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clin Transplantation* 1993; 7: 96-112
267. RJ Howard: Definition, diagnosis and treatment of acute kidney rejection - The first 30 days. En: *The clinical management of the renal transplant recipient with cyclosporine*. RM Ferguson y BG Sommer (eds), Grune & Stratton, Orlando 1986: 92-100

268. FL Delmonico, N Tolkoff-Rubin: Treatment of acute rejection. En: Renal Transplantation. EL Milford (ed). Churchill Livingstone, Nueva York 1989: 129-146
269. SB Stroom, AC Novick, WE Braun: Low dose maintenance prednisone and antilymphoblast globulin for the treatment of acute rejection. A steroid sparing approach to immunosuppressive therapy. Transplantation 1983; 35: 420-424
270. L Kahana, J Baxter: OKT3 rescue in refractory renal rejection. Nephron 1987; 46 (supl. 1): 34-40
271. DJ Norman, JM Barry, WM Bennett: The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional antirejection therapy. Am J Kidney Dis 1988; 11: 90-93
272. MH Deierhoi, WH Barber, JJ Curtis, BA Julian, RG Luke, S Hudson, BO Barger, AG Diethelm: A comparison of OKT3 monoclonal antibody and corticosteroids in the treatment of acute renal allograft rejection. Am J Kidney Dis 1988; 11: 86-89
273. TJ Schroeder, MA Weiss, RD Smith, GW Stephens, MR First: The efficacy of OKT3 in vascular rejection. Transplantation 1991; 51: 312-315
274. HM Lee: Surgical techniques of renal transplantation. En: Kidney Transplantation. PJ Morris (ed). WB Saunders, Philadelphia 1994: 127-137
275. M Carlier, JP Squifflet, Y Pirson, B Gribomont, GPJ Alexandre: Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants. Transplantation 1982; 34: 201-204
276. RGW Tiggeler, JM Berden, AJ Hoitsma, RAP Koene: Prevention of ATN in cadaveric kidney transplantation by the combined use of mannitol and moderate hydration. Ann Surg 1985; 201: 246-251

277. PLJ van Valenberg, AJ Hoitsma, RGWL Tiggeler, JHM Berden, HJJ van Lier, RAP Koene: Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 784-788
278. CR Shackleton, MT Schechter, DN Landsberg, S Erb, DW Seccombe, CH Scudamore: The effect of perioperative management on initial renal allograft function: An analysis of matched donor pairs. *Transplant Proc* 1989; 21: 1225-1227
279. N Lameire, M Verbeke, R Vanholder: Prevention of clinical acute tubular necrosis with drug therapy. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10: 1992-2000
280. H Salahi, SAM Hosseini, E Ahmad, N Nezakatgoo, R Javid, N Ghahramani: Mannitol infusion and decreased incidence of allograft acute renal failure. *Transplant Proc* 1995; 27: 2569
281. NG Levinsky, DB Bernard: Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. En: *Acute Renal Failure*. BM Brenner y JM Lazarus (eds). Churchill Livingstone, New York 1988: 841-856
282. J Sandberg, G Tyden, CG Groth: Low-dose dopamine infusion following cadaveric renal transplantation: No effect on the incidence of ATN. *Transplant Proc* 1992; 24: 357
283. C Ponticelli, G Montagnino, A Aroldi, C Angelini, M Braga, A Tarantino: Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (supl. 2): 73-78
284. M Carmellini, M Salvadori, R di Stefano, E Bertoni, G Nicita, A Rosati, G Taddei, P Rindi, G Rizzo, F Mosca: delayed graft function of cadaveric renal transplants is prevented by diltiazem. *Transplant Proc* 1996; 28: 80-82
285. I Dawidson, P Peters, A Sagalowsky, D Abshier, L Coopender: The effect of intraoperative fluid management on the incidence of acute tubular necrosis. *Transplant Proc* 1987; 19: 2056-2057

286. RM Hakim, RL Wingard, RA Parker: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *New Engl J Med* 1994; 331: 1338-1342
287. H Schiffi, SM Lang, A König, T Strasser, MC Haider, E Held: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-control study. *Lancet* 1994; 344: 570-572
288. PS Almond, C Troppmann, F Escobar, DJ Frey, AJ Matas: Economic impact of delayed graft function. *Transplant Proc* 1991; 23: 1304
289. JT Rosenthal, GM Danovitch, A Wilkinson, RB Ettenger: The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 1115-1118
290. AB Leichtman, RD Goldszer, TB Strom, NL Tilney: Acute renal failure asociated with renal transplantation. En: *Acute Renal Failure*. BM Brenner y JM Lazarus (eds). Churchill Livingstone, New York 1988: 659-673
291. R Marcén, L Orofino, L Orte: Necrosis tubular aguda en el inmediato postransplante renal. *Nefrología* 1992; 12 (supl. 4): 210-215
292. J Brunkwall, D Bergqvist, SE Bergentz, S Bornmyr, B Husberg: Postoperative deep venous thrombosis after renal transplantation. Effects of cyclosporine. *Transplantation* 1987; 43: 647-649
293. G Remuzzi, T Bertani: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 261-272
294. SFS van Roye, JA van del Vliet, AJ Hoitsma, HHM Reinaerts, FGM Buskens: Causes of early vascular complications in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2609
295. MJ Penny, BJ Nankivell, APS Disney, K Byth, JR Chapman: Renal graft thrombosis. A survey of 134 consecutive cases. *Transplantation* 1994; 58: 565-569

296. N Bakir, WJ Sluiter, RJ Ploeg, WJ van Son, AM Tegzess: Primary renal graft thrombosis. *Nephrol, Dial & Transplant* 1996; 11: 140-147
297. J Radhakrishnan, GS Williams, GB Appel, DJ Cohen: Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 286-289
298. RJ Knight, H Scahnzer, JH Rand, L Burrows: Renal allograft thrombosis associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation* 1995; 60: 614-615
299. RJ Howard, WW Pfaff, ME Brunson, JC Scornick, EL Ramos, JC Peterson, RS Fennell, BP Crocker: Increased incidence of rejection in patients with delayed graft function. *Clin Transplant* 1994; 8: 527-531
300. N Goes, J Urmson, V Ramassar, PF Halloran: Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response. *Transplantation* 1995; 59: 565-572
301. R Schlumpf, M Weber, T Weinreich, H Lotz, A Zollinger, D Candinas: transplantation of kidneys from non-heart-beating donors: An Update. *Transplant Proc* 1995; 27: 2942-2944
302. LW Gaber, AO Gaber, EA Tolley, DK Hathaway: Prediction of postrevascularization biopsies of cadaveric kidney allografts of rejection, graft loss, and preservation nephropathy. *Transplantation* 1992; 53: 1219-1225
303. JM Barry, D Norman, EF Fuchs, S Fischer, WM Bennett: Influence of acute tubular necrosis on first cadaver kidney transplant function. *J Urol* 1984; 132: 234-236
304. J Dunn, J Grevel, K Napoli, RM Lewis, CT van Buren, BD Kahan: The impact of steady state cyclosporine concentrations on renal allograft outcome. *Transplantation* 1990; 49: 30-34

305. R Schmidt, W Kupin, F Dumler, KK Venkat, M Mozes: Rapidly rising pretransplant hematocrit and hematocrit >30% signal independent risks for delayed function and primary nonfunction in primary cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1064-1065
306. EM Vásquez, R Pollack: Effect of pretransplant erythropoietin therapy on renal allograft outcome. *Transplantation* 1996; 62: 1026-1028
307. LL Rocher, C Landis, DC Dafoe, C Keyserling, RD Swartz, DA Campbell: The long term deleterious effect of delayed graft function in cyclosporine treated renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1987; 19: 2093-2095
308. KV Rao, M Odlund, A Ney, RC Andersen, BL Kasiske: Does the quality of early graft function influence the long term outcome of cadaver renal transplantation?. *Transplant Proc* 1990; 22: 402
309. I Yokoyama, K Uchida, T Kobayashi, Y Tominaga, A Orihara, H Takagi: Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 101-106
310. BJ Carpenter, JT Rosenthal, RJ Taylor, TR Hakala: The impact of acute tubular necrosis on graft outcome in patients receiving cyclosporine. *Transplant Proc* 1985; 27: 1282-1283
311. JS Suh, YS Kim, SI Kim, K Park: Impact of early graft function on the long term outcome of living donor kidney transplants. *Transplant Proc* 1992; 24: 1438-1439
312. JS Najarian, KJ Gillingham, DER Sutherland, NL Reinsmoen, WD Payne, AJ Matas: The impact of the quality of the initial graft function on cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1994; 57: 812-816
313. G Mendez Picón, MP Posner, MB McGeorge, A Baquero, MH Goldman, T Monahanakumar: The effect of delayed function on long term survival of renal allografts. *Surg Gynecol & Obstet* 1985; 161: 351-356

314. K Venkateswara, RC Andersen: Delayed graft function has no detrimental effect on short term or long term outcome of cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 2818-2820
315. H Miwa, M van Loenen, BA Vanderwerf: The long term effect of delayed graft function on cadaveric renal transplants treated with low dose cyclosporine. In: *Clinical Transplants*. P Terasaki (ed); UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1989: 275-280
316. JB Puschett, A Greenberg, J Holley, J McCauley: The spectrum of cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 1990; 10: 296-309
317. E Alexopoulos, M Leontsini, M Daniilidis, G Sakellariou, G Visvardis, M Papadimitriou: Differentiation between renal allograft rejection and cyclosporine toxicity: A clinicopathological study. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 108-115
318. DR Salomon: An alternative view minimising the significance of cyclosporin nephrotoxicity and in favour of enhanced immunosuppression for long term kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2115
319. BD Kahan, J Grevel: Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988; 46: 631-634
320. K Solez, RA Axelsen, H Benediktsson, JF Burdick, AH Cohen, RB Colvin, BP Crocker, D Droz, MS Dunnill, PF Halloran, P Häyry, JC Jennette, PA Keown, N Marcussen, MJ Mihatsch, K Morozumi, BD Myers, CC Nast, S Olsen, LC Racusen, EL Ramos, S Rosen, DH Sachs, DR Salomon, F Sanfilippo, R Verani, E von Willebrand, Y Yamaguchi: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-422.
321. NB Sumrani, V Delaney, P Daskalakis, JH Hong, TV Cacciarelli, BG Sommer: The detrimental effect of early rejection on long term renal allograft outcome. *Transplant Proc* 1992; 24: 1750-1752

322. LG Hunsicker, LE Bennett: Design of trials of methods to reduce late renal allograft loss: The price of success. *Kidney Int* 1995; suppl. 52: S120-S123
323. SG Tullius, NL Tilney: Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 313-318
324. GP Basadonna, AJ Matas, KJ Gillingham, WD Payne, DL Dunn, DER Sutherland, PF Pores, RWG Gruessner, JS Najarian: Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993-995
325. S Yilmaz, P Häyry: The impact of acute episodes of rejection on the generation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* 1993; 1153-1156
326. BL Kasiske, K Heim-Duthoy, KV Rao, WM Awani: The relationship between cyclosporine pharmacokinetic parameters and subsequent acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988; 46:716-722
327. JLCM van Saase, FJ van der Woude, J Thorogood, AAMJ Hollander, LA van Es, JJ Weening, JH van Bockel, JA Bruijn: The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 1995; 59: 1280-1285
328. T Coffman, S Geier, S Ibrahim: Improved renal function in mouse kidney allografts lacking MHC class I antigens. *J Immunol* 1993; 151: 425-430
329. KS Kilgore, JP Shen, BF Miller, PA Ward, JS Warren: Enhancement by the complement membrane attack complex of tumor necrosis factor-alpha induced endothelial cell expression of E-selectin and ICAM-1. *J Immunol* 1995; 155: 1434-1441
330. CE Haug, RB Colvin, FL Delmonico: A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM1 (CD 54) mAb in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 766-772

331. JM Grifó: BN52021: a platelet activating factor antagonist for preventing post-transplant renal failure: a double-blind, randomized, study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 345-347
332. M Hennige, CO Köhler, G Opelz: Multivariate prediction model of kidney transplant success rates. *Transplantation* 1986; 42: 491-493
333. M Pappalètera, C Pizzi, M Cardillo, G Piccolo, A Aniasi, L Lecchi, P Poli, G Sirchia: Factors influencing kidney graft survival in two cyclosporine periods. En: *Cyclosporine - The ten year experience*. BD Kahan (ed), Appleton & Lange, Norwalk 1994:2533-2534
334. C Guijarro, ZA Massy, MR Wiederkehr, JZ Ma, BL Kasiske: Serum albumin and mortality after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 117-123
335. A Vianello, S Mastrosimone, G Calconi, PL Gatti, P Calzavara, M Maresca: The role of hypertension as a damaging factor for kidney grafts under cyclosporine therapy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 79-83
336. C Burton, KPG Harris: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 765-77
337. CS Wilcox: Diuretics. En: *The Kidney*. BM Brenner (ed). WB Saunders, Philadelphia 1996: 2299-2330
338. NM Kaplan: Problems with the use of diuretics in the treatment of hypertension. *Am J Nephrol* 1986; 6: 1-5
339. BJ Nankivell, SM Gruenewald, RDM Allen, JR Chapman: Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1683-1689
340. JJ Curtis, RG Luke, P Jones, AG Diethelm: Hypertension in cyclosporine treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med* 1988; 85: 134-138

341. JL Escalante: Diagnóstico de muerte cerebral. En: Coordinación y Transplantes. El modelo español. R Matesanz y B Miranda (eds). Aula Médica, Madrid 1995: 57-65
342. R Valero, M Mañalich, CA Cabrer, LC García Fages, L Salvador: Extracción de órganos de donantes a corazón parado. En: Coordinación y Transplantes. El modelo español. R Matesanz y B Miranda (eds). Aula Médica, Madrid 1995: 67-72
343. M Gómez, J García Buitrón: Técnicas de extracción multiorgánica. En: Coordinación y Transplantes. El modelo español. R Matesanz y B Miranda (eds). Aula Médica, Madrid 1995: 83-86
344. D Fouque, JD Kopple: Malnutrition and dialysis. En: Replacement of renal function by dialysis. C Jacobs, CM Kjellstrand, KM Koch, JF Winchester (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996: 1271-1289
345. S Olsen, JF Burdick, PA Keown, AC Wallace, LC Racusen, K Solez: Primary acute renal failure in the transplanted kidney: Morphology and pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 173-187
346. DN Rush, SF Henry, JR Jeffery, TJ Schroeder, J Gough: Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57: 208-211
347. MF Kooijmans-Coutinho, JA Bruijn, J Hermans, R Schindler, U Frei, E Schrama, LA van Es, MR Daha, FJ van der Woude: Evaluation by histology, immunohistology and PCR of protocolized renal biopsies 1 week post-transplant in relation to subsequent rejection episodes. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10: 847-854
348. K Solez, N Marcussen, GJ Flynn, WE Beschoner, LC Racusen, JF Burdick: Pathology of acute tubular necrosis and acute rejection. Observations on early systematic renal transplant biopsies. En: *Kidney Transplant Rejection. Diagnosis and Treatment*. JF Burdick, LC Racusen, K Solez, GM Williams (eds). M Dekker Inc 1992: 373-392

349. JG Maessen, JWM Greve, WA Buurman, G Kootstra: Sensitivity of ischemically damaged kidneys to inflammatory reactions. *Transplant Proc* 1989; 21: 1261-1262
350. RM Hakim: Clinical implications of hemodialysis membrane incompatibility. *Kidney Int* 1993; 44: 484-494
351. M Haag-Weber, B Mai, R Deppisch, H Göhl, WH Hörl: Studies of biocompatibility of different dialyzer membranes: role of complement system, intracellular calcium and inositol-triphosphate. *Clin Nephrol* 1994; 41: 245-251
352. E Canivet, S Lavaud, T Wong, M Guenounou, JC Willemin, G Potron, J Chanard: Cuprophan but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor-alpha levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 41-46
353. G Schulman, A Fogo, A Gung, K Badr, R Hakim: Complement activation retards resolution of acute ischemic renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991; 40: 1069-1074
354. WM Baldwin, SK Pruitt, RB Brauer, MR Daha, F Sanfilippo: Complement in organ transplantation. *Kidney Int* 1995; 59: 797-808
355. H Schiffli, T Sitter, S Lang, A König, M Haider, E Held: Biocompatible membranes place patients with acute renal failure at increased risk of infection. *ASAIO J* 1995; 41: 709-712
356. H Neveu, D Kleinknecht, F Brivet, P Loirat, P Landais: Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective, multicentre study. *Nephrol, Dial & Transplant* 1996; 11: 293-299
357. M Pascual, N Tolkoff-Rubin: Delayed renal allograft function. Importance of the dialysis membrane. *Transplantation* 1995; 60: 769
358. A Valeri, J Radhakrishnan, R Ryan, D Powell: Biocompatible dialysis membranes and acute renal failure: a study in postoperative acute tubular necrosis in cadaveric renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 1996; 46: 402-409

359. AM de Mattos, AJ Olyaei, WM Bennett: Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 631-667
360. MJ Lysaght, EF Vonesh, F Gotch, LI Ibels, M Keen, B Lindholm, KD Nolph, CA Pollock, B Prowant, PC Farrell: The influence of the dialysis treatment modality on the decline of the remaining renal function. *ASAIO Trans* 1991; 37: 598-604
361. M Pérez Fontán, AR Carmona, P Bouza, TG Falcón, J Moncalián, J Oliver, F Valdés: The outcome of grafts with long-lasting delayed function after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 42-47
362. HR Brady, BM Brenner, W Lieberthal: Acute renal failure. En: *The Kidney*. BM Brenner (ed). WB Saunders, Philadelphia 1996: 1200-1252
363. E Benedetti, C Troppmann, K Gillingham, DE Sutherland, WD Payne, DL Dunn, AJ Matas, JS Najarian, RW Grussner: Short and long-term outcomes of kidney transplants with multiple renal arteries. *Ann Surg* 1995; 221: 406-414
364. N Muirhead: Erythropoietin is a cause of access thrombosis. *Sem Dial* 1993; 6: 184-188
365. A Sagripanti, G Barsotti: Bleeding and thrombosis in chronic uremia. *Nephron* 1997; 75: 125-139
366. H Heijboer, DPM Brandjes, HR Büller, A Sturk, JW ten Cate: Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1512-1516
367. M den Heijer, HJ Blom, WBJ Gerrits: Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis?. *Lancet* 1995; 345: 882-885
368. JS Ginsberg, PS Wells, P Brill-Edwards: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685-3691

369. LP Susan, WE Braun, LH Banowsky: Ruptured human allograft. Pathogenesis and treatment. *Urology* 1978; 11: 53-57
370. M Goldman, L de Paw, P Kinnaert: Renal allograft rupture. Possible causes and results of surgical conservative management. *Transplantation* 1981; 32: 153-156
371. R Soler, FJ Pérez Fontán, M Lago, J Moncalián, M Pérez Fontán: Renal allograft rupture: diagnostic role of ultrasound. *Nephrol, Dial & Transplant* 1992; 7: 871-874
372. AJ Robertson, DM Francis, RJ Millar, GJ Clunie, RG Walker: Spontaneous renal allograft rupture: a disappearing phenomenon in the cyclosporine era?. *Aust N Z J Surg* 1992; 62: 130-134
373. WP Homan, JS Cheigh, SJ Kim: Renal allograft fracture. Clinicopathological study of 21 cases. *Ann Surg* 1977; 186: 700-703
374. MJ Dallman, PJ Morris: Immunology of rejection. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 8-25
375. PS Almond, A Matas, K Gillingham, DL Dunn, WD Payne, P Gores, R Gruessner, JS Najarian: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-757
376. N Sumrani, TV Cacciarelli, B Georgi, P Daskalakis, AM Miles, K Goldberg, JH Hong, BG Sommer: Contribution of acute rejection to renal allograft loss from chronic rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 2259-2260
377. Y Vanrenterghem: Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol, Dial & Transplant* 1995; 10 (supl. 1): 29-31
378. AJ Hoitsma, HJJ van Lier, P Reekers, RAP Koene: Improved patient and graft survival after treatment of acute rejections of cadaveric renal allografts with rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 1985; 39: 274-279

379. LB Johnson, PC Kuo, EJ Schweitzer, LE Ratner, DK Klassen, EW Hoehn-Saric, A de la Torre, MR Weir, J Strange, ST Bartlett: Double renal allografts successfully increase utilization of kidneys from older donors within a single organ procurement organization. *Transplantation* 1996; 62: 1581-1583
380. M Hirata, YW Cho, JM Cecka, PI Terasaki: Patient death after renal transplantation - An analysis of its role in graft outcome. *Transplantation* 1996; 61: 1479-1483
381. J Rischen-Vos, FJ van der Woude, AM Tegzess, AH Zwinderman, HC Gooszen, PJ van den Akker, LA van Es: Increased morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus after kidney transplantation as compared with nondiabetic patients. *Nephrol, Dial & Transplant* 1992; 7: 433-437
382. KW Florijn, PC Chang, FJ van der Woude, JH van Bockel, JL van Saase: Long-term cardiovascular morbidity and mortality in autosomal dominant polycystic kidney disease patients after renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 73-81
383. DR Snyderman, RH Rubin, BG Werner: New developments in Cytomegalovirus prevention and management. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 217-228
384. JT Wittes, A Kelly, KM Plante: Meta-analysis of CMVIG studies for the prevention and treatment of Cytomegalovirus infection in transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 17-24
385. CA Pollock, LS Ibels, BJ Allen: Nutritional markers and survival in maintenance dialysis patients. *Nephron* 1996; 74: 625-641
386. B Fellström: Transplantation atherosclerosis. *J Intern Med* 1996; 240: 253-257
387. AEG Raine: Cardiovascular complications after renal transplantation. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed). WB Saunders, Philadelphia 1994: 339-355
388. G Thiel, A Bock, M Spöndlin, FP Brunner, M Mihastch, T Rufli, J Landmann: Long term benefits and risks of Cyclosporin A - An analysis at 10 years. En: *Cyclosporine - The ten year experience*. BD Kahan (ed), Appleton & Lange, Norwalk 1994: 2493-2498

389. MR First, JF Neylan, LL Rocher, A Tejani: Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4 (supl. 8): 30-36
390. CE Sanders, JJ Curtis: Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int* 1995; 48 (supl. 52): 43-47
391. LC Paul, H Benediktsson: Posttransplant hypertension and chronic renal allograft failure *Kidney Int* 1995; 48 (supl. 52): 34-37
392. MM Salem, J Bower: Hypertension in the hemodialysis population: Any relation to one-year survival?. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 737-740
393. H Hohage, U Kleyer, D Brückner, C August, W Zidek, C Spieker: Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997; 75: 160-165
394. PK Peterson, RC Andersen: Infection in renal transplant recipients. Current approaches to diagnosis, therapy and prevention. *Am J Med* 1986; 81 (supl.): 2-10
395. J Cohen, J Hopkin, J Kurtz: Infectious complications after renal transplantation. En: *Kidney Transplantation*. PJ Morris (ed), WB Saunders, Philadelphia 1994: 364-389
396. G Opelz: Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 1220-1224
397. GM Chertow, BM Brenner, HS McKenzie, EL Milford: Nonimmunologic predictors of chronic renal allograft failure: Data from the United Network of organ sharing. *Kidney Int* 1995; 48 (supl. 52): 48-51
398. FG Cosio, W Qiu, ML Henry, ME Falkenhain, EA Elkhammas, EA Davies, GL Bumgardner, RM Ferguson: Factors related to the donor organ are major determinants of renal allograft function and survival. *Transplantation* 1996; 62: 1571-1576

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700759485