

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTOS DE MEDICINA Y DE BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA



Universidad de Valladolid

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y SU IMPACTO
EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Presentada por:

Yngrid Mariby Marroquín Contreras

Dirigida por:

Dr. Jesús Bustamante Bustamante

Dr. Manuel Garrosa García

Valladolid, 2015

“El futuro pertenece a aquellos que creen en la belleza de
sus sueños”

Eleanor Roosevelt

A mis padres por su ejemplo de amor, sacrificio y perseverancia, gracias por la ilusión profesional que me inculcaron y por su apoyo incondicional a pesar de la distancia que nos separa.

A mi maestro el Dr. Bustamante por el cariño y la confianza depositada en mí. Gracias por su tiempo, pragmatismo e interés en la culminación de nuestros estudios y elaboración de esta tesis.

Al Dr. Manuel Garrosa García por sus enseñanzas, por haberme orientado, apoyado y corregido; pero más aún por las palabras de optimismo en los momentos difíciles, por estar siempre allí.

A mi esposo, el amor de mi vida, por la paciencia, fuerza y comprensión que me brinda día a día. Sin él no hubiera sido posible terminar este proyecto.



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR,
HISTOLOGIA Y FARMACOLOGIA**

Avda. Ramón y Cajal, 7
E-47005 Valladolid
Spain

D. Jesús Bustamante Bustamante, Catedrático de Medicina y Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Valladolid y D. Manuel Garrosa García, Profesor Titular de Histología (acreditado como Catedrático) de la Universidad de Valladolid.

CERTIFICAN: Que Yngrid Mariby Marroquín Contreras ha realizado el trabajo

**COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y SU IMPACTO EN LA
SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL**

bajo nuestra dirección y reúne las condiciones necesarias para su lectura y defensa para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste a efectos oportunos, se expide el presente certificado en Valladolid, a cinco de octubre de 2015

Prof. Dr. Jesús Bustamante Bustamante

Prof. Dr. Manuel Garrosa García

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios, creador de todas las cosas, por fortalecerme e iluminarme, y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi compañía y soporte durante todo este periodo de estudio.

A Mis hermanas, en quienes siempre he encontrado un respaldo incondicional.

Mis agradecimientos a los adjuntos del servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por su dedicación y buen hacer profesional que supieron formarme como nefróloga.

A las Licenciadas MariFé Muñoz y Manuela Fontanillo. Sin su tiempo, conocimientos y buen humor este trabajo no vería la luz. Gracias por su ayuda y paciencia.

Al Departamento de Biología celular, Histología y Farmacología, por estimular y facilitar la finalización de los estudios de doctoramiento.

Al Hospital Clínico Universitario de Valladolid, institución que me brindó la oportunidad, a través del programa MIR, de realizar mis estudios de máster y doctorado, siempre les tendré presente.

ABREVIATURAS

ACV : Accidente cerebrovascular

ALERT: Assessment of Lescol in Renal Transplantation

CMV : Citomegalovirus

Cols. : Colaboradores

CQ: Complicaciones Quirúrgicas

CTS : Collaborative Transplant Study

DCE : Donante con Criterios Expandidos

DCP : Donante en Corazón Parado

DCS : Donante con Criterios Estándar

DM : Diabetes Mellitus

DMNPT : Diabetes Mellitus de Novo Post Trasplante

DP : Diálisis Peritoneal

DS : Desviación Estándar

ECV: Enfermedad Cardiovascular

ELPT: Enfermedad Linfoproliferativa

EPIRCE : Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal

ESH: European Society of Hypertension

FG : Filtrado Glomerular

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

GEENCT: Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante

GFR : Filtrado Glomerular Renal

HD: Hemodiálisis

HR : Harzad Ratio

HLA: Human Leukocyte Antigen.

Complejo Mayor de histocompatibilidad en humanos.

HTA : Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC: Intervalo de Confianza

ICN: Inhibidores de la Calcineurina

IECAS : Inhibidores de la Enzima

Convertidora de Angiotensina

IMC: Índice de Masa Corporal

KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes

Quality Initiative of The National Kidney Foundation

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

ME : Muerte Encefálica

MMF: Micofenolato

mTOR: Serina-treonina kinasa

NCI : Nefropatía Crónica del Injerto

NS : no significativa

NTA: Necrosis Tubular Aguda

OMS : Organización Mundial de la Salud

ONT: Organización Nacional de Trasplante

OPTIN : Organ Procurement and Transplantation Network

PA : Presión Arterial

PMP : Por millón de población

PRA : Porcentaje de Anticuerpos Reactivos

RA: Rechazo Agudo

REDI: Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León

REER: Registro Español de Enfermos Renales

SEN: Sociedad Española de Nefrología

RFI: Retraso en la Función del Injerto

SRL : Sirolimus

SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients

TAC : Tacrolimus

TAR : Trombosis de Arteria Renal

TIF : Tiempo de Isquemia Fría

TRS: Terapia Renal Sustitutiva

TVR: Trombosis de Vena Renal

TVR + TAR : Trombosis de Vena Renal más Trombosis de Arteria Renal

TR: Trasplante Renal

UNOS : United Network for Organ Sharing

USRDS: United States Renal Data System

VEB: Virus de Epstein-Barr

VHC: Virus Hepatitis C

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	2
1. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE RENAL.....	5
2. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE TRASPLANTADO	8
3. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO	9
3.1. PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL.....	11
3.1.1. MUERTE DEL PACIENTE CON INJERTO FUNCIONANTE	13
3.1.1.1. MORTALIDAD INFECCIOSA.....	14
3.1.1.2. MORTALIDAD DE ORIGEN TUMORAL.....	15
3.1.2. PÉRDIDA POR FALLO DEL INJERTO RENAL.....	17
3.1.2.1. NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO (NCI) O RECHAZO CRÓNICO O GLOMERULOPATÍA DEL TRASPLANTE	18
3.1.2.1.1. Factores Inmunes	19
3.1.2.1.2. Factores No Inmunológicos	20
3.1.2.2. INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO	21
3.1.2.3. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD DE BASE	22
4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL	23
4.1. FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS.....	23
4.1.1. CON RESPECTO AL DONANTE	23
4.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE Y CAUSA DE MUERTE.....	24
4.1.1.1.1. Características del donante	24
4.1.1.1.2. Causa de muerte del donante.....	27
4.1.1.2. TIPO DE DONANTE DE RIÑÓN	28
4.1.1.2.1. Los Donantes fallecidos	28
a) Donantes riñones estándar (DCS).	28
b) Donantes de riñón con criterio expandido (DCE).....	29

SCORE.....	29
c) Donación en asistolia (Donación tras parada cardíaca).	30
Tipos de Donantes en Asistolia – Clasificación de Maastricht.	30
Clasificación de Maastricht modificada - Madrid 2011:.....	31
4.1.1.2.2. Donantes vivos	31
4.1.2. CON RESPECTO AL RECEPTOR.....	32
4.1.2.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DEL RECEPTOR	32
4.1.2.2. TIEMPO DE DIÁLISIS	33
4.1.2.3. TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.....	34
4.1.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA	35
4.1.3.1. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA	35
4.1.3.1.1. Tiempo de isquemia fría y supervivencia del injerto.....	35
4.1.3.1.2. Tiempo de isquemia fría y retraso en la función del injerto.....	36
4.1.3.2. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS	36
4.1.3.2.1. Complicaciones vasculares:	37
4.1.3.2.1.1. Trombosis Arterial.....	37
4.1.3.2.1.2. Trombosis venosa.....	38
4.1.3.2.1.3. Hemorragia anastomótica arterial o venosa	38
4.1.3.2.1.4. Estenosis de la arteria renal.....	38
4.1.3.2.1.5. Hemorragia Post-operatoria.....	38
4.1.3.2.2. Complicaciones Urológicas	39
4.1.3.2.2.1. Colecciones	39
4.1.3.2.2.2. Complicaciones de la vía urinaria.....	39
a) Fístulas Ureterales.-.....	39
b) Uropatía Obstructiva	41
4.1.3.2.2.3. Complicaciones de la herida	41
a) Eventración de la herida	41

b) Infección de la herida	41
c) Dehiscencia de la herida	41
4.1.3.2.2.4. Retraso de la función del injerto por Necrosis Tubular Aguda	41
a) Necrosis Tubular Aguda (NTA)	41
b) Retraso en la función del injerto (RFI).....	43
4.1.4. FACTORES DE RIESGO POST TRASPLANTE	43
4.1.4.1. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y MORBILIDAD DEL INJERTO	44
a) Bajo riesgo inmunológico:	45
b) Alto Riesgo Inmunológico:.....	45
4.1.4.1.1. Terapia de Inducción	45
4.1.4.1.2. Terapia de Mantenimiento	47
a) Inmunosupresores Inhibidores de la calcineurina	47
b) Inhibidores de la síntesis de purinas	48
c) Inhibidores de la señal mTOR (Sirolimus y everolimus)	50
4.1.4.1.3. Pautas de inmunosupresión	52
4.1.4.2. INFECCIONES (CITOMEGALOVIRUS, VIRUS HEPATITIS C)	53
4.1.4.2.1. Infección por Citomegalovirus (CMV).....	53
4.1.4.2.2. Virus Hepatitis C	55
4.1.4.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	56
4.1.4.3.1. Hipertensión Arterial (HTA)	56
4.1.4.3.2. Diabetes mellitus postrasplante.....	58
4.1.4.3.3. Dislipemia	62
4.1.4.3.4. Sobrepeso/Obesidad	64
4.1.4.3.5. Tabaquismo.....	65
4.1.4.3.6. Funcionamiento del injerto renal.....	65
a) La proteinuria.....	68
b) Hiperfiltración	69

4.2.	FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS.....	71
4.2.1.	ANTICUERPOS ANTI HLA.....	71
4.2.2.	GRADO DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	73
4.2.3.	RECHAZO AGUDO (RA).....	74
II.-	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	76
III.-	HIPÓTESIS.....	80
IV.-	OBJETIVOS.....	84
1.	OBJETIVO GENERAL.....	86
2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	86
V.-	MATERIAL Y MÉTODOS.....	88
1.	VARIABLES:.....	90
2.	DEFINICIONES.....	92
VI.-	RESULTADOS.....	96
1.	ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN.....	98
1.1.	DATOS DEL DONANTE.....	99
1.1.1.	EDAD DEL DONANTE.....	99
1.1.2.	SEXO DEL DONANTE.....	99
1.1.3.	CAUSAS DE FALLECIMIENTO DEL DONANTE.....	99
1.1.4.	ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES DEL DONANTE.....	100
1.2.	DATOS DEL RECEPTOR.....	100
1.2.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS RECEPTORES.....	100
1.2.1.1.	EDAD DEL RECEPTOR.....	100
1.2.1.2.	SEXO DEL RECEPTOR.....	100
1.2.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS RECEPTORES.....	100
1.2.2.1.	ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL.....	100
1.2.2.2.	TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.....	101
1.2.2.3.	TIEMPO DE DIÁLISIS.....	102

1.2.2.4.	MORTALIDAD	102
2.	CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN	103
2.1.	TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA.....	103
2.2.	RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO.....	103
2.3.	COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.....	103
2.3.1.	COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN GENERAL.....	104
2.3.2.	COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL IMPLANTE DEL INJERTO	104
2.3.2.1.	COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL IMPLANTE DEL INJERTO SEGÚN LA ETIOLOGÍA DE LA ERC DE BASE	105
2.3.2.2.	OTROS FACTORES ASOCIADOS A LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL IMPLANTE DEL INJERTO	106
2.3.2.3.	COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS VASCULARES	108
2.3.2.3.1.	TROMBOSIS ARTERIAL Y EDAD DEL DONANTE	109
2.3.2.3.2.	TROMBOSIS VENOSA Y EDAD DEL DONANTE	109
2.3.2.3.3.	TROMBOSIS VENOSA Y ARTERIAL Y EDAD DEL DONANTE.....	110
2.3.2.3.4.	TROMBOSIS ARTERIAL Y EDAD DEL RECEPTOR	110
2.3.2.3.5.	TROMBOSIS VENOSA Y EDAD DEL RECEPTOR.....	110
2.3.2.3.6.	TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y EDAD DEL RECEPTOR	111
2.3.2.3.7.	TROMBOSIS ARTERIAL Y SEXO DEL RECEPTOR.....	111
2.3.2.3.8.	TROMBOSIS VENOSA Y SEXO DEL RECEPTOR	111
2.3.2.3.9.	TROMBOSIS ARTERIAL MÁS VENOSA Y SEXO DEL RECEPTOR.....	112
2.3.2.3.10.	TROMBOSIS ARTERIAL, TROMBOSIS VENOSA Y T. VENOSA MÁS ARTERIAL A LA VEZ CON CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE.....	112
2.3.2.3.11.	TROMBOSIS DE ARTERIA RENAL Y TIEMPO DE DIÁLISIS	113
2.3.2.3.12.	TROMBOSIS DE VENA RENAL Y TIEMPO DE DIÁLISIS.....	113
2.3.2.3.13.	TROMBOSIS DE VENA RENAL MÁS ARTERIA RENAL Y TIEMPO EN DIÁLISIS	113
2.3.2.3.14.	TROMBOSIS ARTERIAL Y TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL	114

2.3.2.3.15.	TROMBOSIS VENOSA Y TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL ..	114
2.3.2.3.16.	TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.....	114
2.3.2.3.17.	TROMBOSIS ARTERIAL Y ETIOLOGÍA DE LA ERC DE BASE	115
2.3.2.3.18.	TROMBOSIS VENOSA Y ETIOLOGÍA DE LA ERC DE BASE	116
2.3.2.3.19.	TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y ETIOLOGÍA DE LA ERC DE BASE 117	
2.3.2.3.20.	TROMBOSIS ARTERIAL, VENOSA Y VENOSA MÁS ARTERIAL SEGÚN ESTADO NUTRICIONAL.....	117
2.3.2.3.21.	TROMBOSIS ARTERIAL Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA	118
2.3.2.3.22.	TROMBOSIS VENOSA Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA	118
2.3.2.3.23.	TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA	119
2.3.2.3.24.	TROMBOSIS ARTERIAL Y RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO ...	119
2.3.2.3.25.	TROMBOSIS VENOSA Y RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO	120
2.3.2.3.26.	TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO	120
2.3.2.4.	COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA	121
2.3.2.4.1.	COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA SEGÚN LA ETIOLOGÍA DE BASE 122	
2.3.2.4.2.	OTROS FACTORES ASOCIADOS A LAS COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA	123
2.3.2.4.2.1.	Complicaciones de la vía urinaria y edad del donante	123
2.3.2.4.2.2.	Complicaciones de la vía urinaria y edad del receptor	123
2.3.2.4.2.3.	Complicaciones de la vía urinaria y sexo del receptor.....	124
2.3.2.4.2.4.	Complicaciones de la vía urinaria y estado nutricional.....	124
2.3.2.4.2.5.	Complicaciones de la vía urinaria y técnica de depuración extrarrenal	125
2.3.2.4.2.6.	Complicaciones de la vía urinaria y tiempo de diálisis.....	125
2.3.2.4.2.7.	Complicaciones de la vía urinaria y tiempo de isquemia fría.....	126

2.3.2.4.2.7.1.	Complicaciones de la vía urinaria: (Colecciones: de linfa o linfocele, de sangre o hematoma y de orina u urinocele) y tiempo de isquemia fría	126
2.3.2.4.2.7.1.1.	Tiempo de isquemia fría y Linfocele.....	126
2.3.2.4.2.7.1.2.	Tiempo de isquemia fría y Hematoma	127
2.3.2.4.2.7.1.3.	Tiempo de isquemia fría y Urinocele.....	127
2.3.2.4.2.7.2.	Tiempo de isquemia fría y uropatía obstructiva.....	127
2.3.2.4.2.7.3.	Tiempo de isquemia fría y Estenosis de uréter.....	128
2.3.2.4.2.7.4.	Tiempo de isquemia fría y Fístulas.....	128
2.3.2.5.	RETRASO DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO	128
2.3.3.	REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	133
2.3.3.1.	TRASPLANTECTOMÍAS.....	134
3.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR.....	136
3.1.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE	138
3.2.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LA CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE.....	139
3.3.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE SU EDAD.....	139
3.4.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE SU SEXO	140
3.5.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE DIÁLISIS	140
3.6.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL	141
3.7.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA	141
3.8.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA... 141	
3.9.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES	142
3.10.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO	142
4.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO	145
4.1.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE	147

4.2.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL RECEPTOR.....	148
4.3.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL SEXO DEL RECEPTOR	149
4.4.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO EN DIÁLISIS	150
4.5.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.....	151
4.6.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA	152
4.7.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO	153
4.8.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES 154	
4.9.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA.....	155
4.10.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE.....	156
VII.-	DISCUSIÓN.....	158
1.	CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE	160
2.	CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR.....	163
2.1.	TÉCNICA DE SUSTITUCIÓN RENAL	164
2.2.	TIEMPO EN DIÁLISIS.....	166
3.	CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN	167
3.1.	RETRASPLANTES	167
3.2.	TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA.....	167
3.3.	COMPLICACIONES.....	168
3.3.1.	COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS VASCULARES	168
3.3.2.	COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DE LA VÍA URINARIA	169
3.3.3.	OTROS FACTORES ASOCIADOS	170
3.3.3.1.	RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO	170
4.	SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR.....	171
5.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO	175

5.1.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE DIÁLISIS	177
5.2.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA.....	177
5.3.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO	178
5.4.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES 179	
5.5.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA.....	179
5.6.	SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE.....	180
VIII.-	CONCLUSIONES.....	182
IX.-	BIBLIOGRAFÍA	185

I.- INTRODUCCIÓN

La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) aumenta progresivamente, y todos los registros demuestran un continuo crecimiento del número de pacientes que necesitan tratamiento sustitutivo de la función renal.

Según los resultados preliminares del estudio EPIRCE diseñado para conocer la prevalencia de la enfermedad renal crónica en España, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC. Esta enfermedad se asocia a una importante morbilidad cardiovascular, así como costes muy significativos. En España el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de ERC se estima en más de 800 millones de euros.

Numerosas publicaciones demuestran que el trasplante renal (TR), aumenta la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (ERCT); siendo la mortalidad después del trasplante inferior a la de los pacientes que permanecen en diálisis o la del grupo, más seleccionado, que se incluye en lista de espera (1).

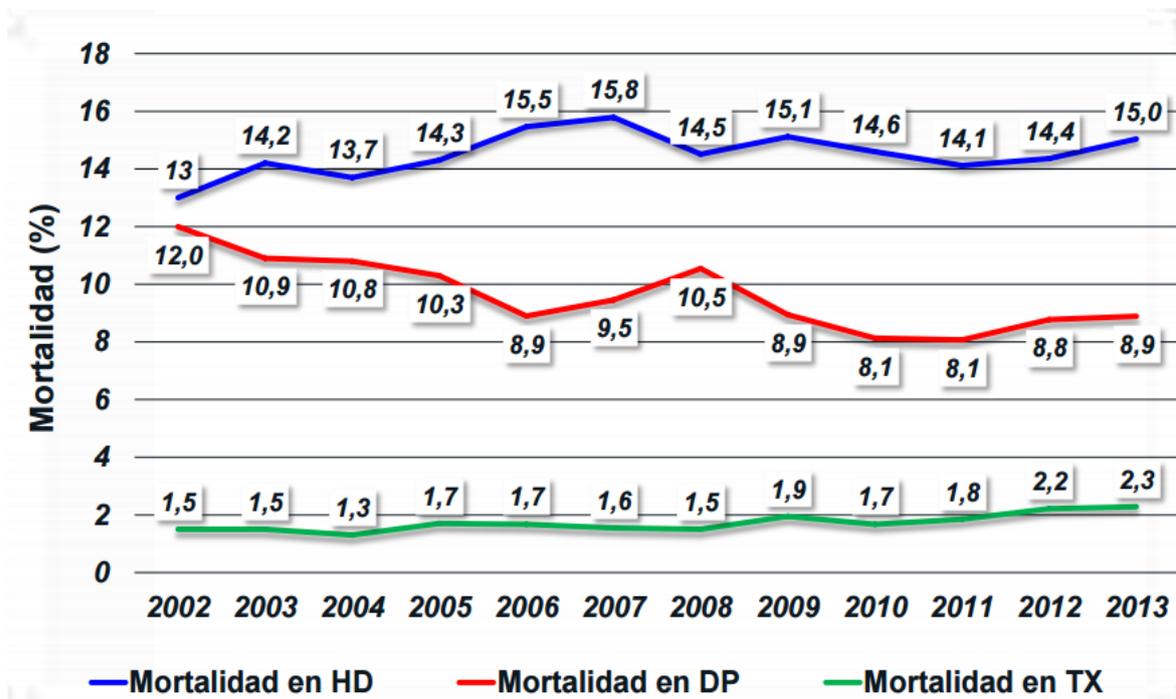


Figura 1. Mortalidad de los pacientes con ERC durante los últimos 10 años. Registro español de enfermos Renales. Congreso SEN 2014, Barcelona

En este trabajo se estudia la evolución de los pacientes trasplantados en nuestro centro, con especial referencia a la supervivencia del injerto renal y del paciente así como las causas de las pérdidas de los mismos en relación a las complicaciones quirúrgicas (CQ).

1. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE RENAL

La población de pacientes con ERC subsidiarios de depuración extrarrenal continúa en aumento, llegando la prevalencia de insuficiencia renal crónica terminal global en España a los 1122,3 PMP en el 2013. En España en el año 2012 había cerca de 45 000 pacientes que se encontraban en tratamiento renal sustitutivo, es decir, que precisaban de diálisis o trasplante de riñón. Según el Registro Europeo en 2012, la prevalencia de insuficiencia renal crónica terminal en España fue de 1092 PMP.

Según el Registro Español de Enfermos Renales del 2013 el 51,7% de pacientes con ERC están trasplantados, cifra que se estima que irá creciendo en los siguientes años debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento en la prevalencia de otros procesos crónicos como la diabetes mellitus.

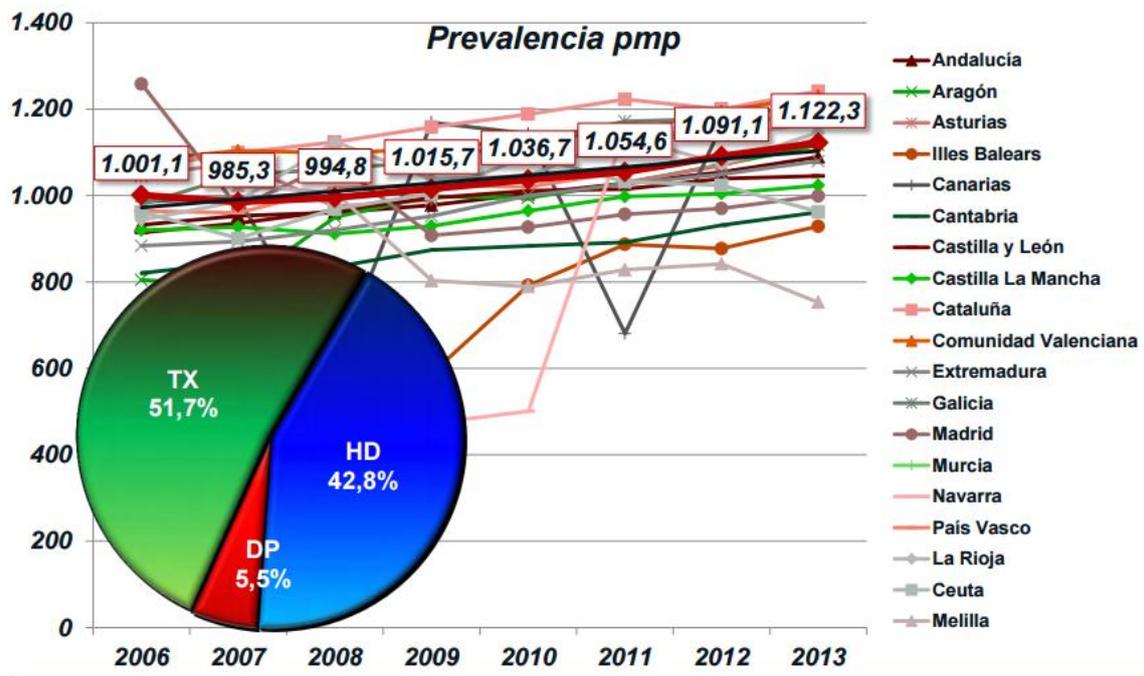


Figura 2. Prevalencia de Enfermedad renal crónica terminal por comunidad autónoma. Informe de Diálisis y Trasplante 2013. Congreso SEN Barcelona

En Castilla y León, la prevalencia de pacientes en tratamiento renal sustitutivo en 2013 fue de 1045,3 PMP, dato muy similar a la media española.

En España reciben tratamiento sustitutivo renal según el Registro Español de Enfermos Renales (REER) 2013: Trasplante renal 51,7%; Hemodiálisis 42,8% y Diálisis peritoneal 5,5%.

Durante el año 2013 se han realizado en nuestro país 2 552 trasplantes renales de los que 67 eran trasplantes infantiles; 2551 en el 2012; 2498 en el 2011; 2098 en el 2010, y 2328 en el año 2009.

En nuestro país más de 54 000 pacientes han sido trasplantados desde que se inició esta técnica en 1965. Hoy en día la cifra de pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis se sitúa en torno a 25 200, y más de 25 000 pacientes tiene un trasplante renal funcional.

La tasa de trasplante renal de cadáver por millón de población se sitúa en 46,1 que nos coloca entre los países con una mayor tasa en este tipo de trasplantes.

A nivel regional, en Castilla y León se realizaron 79 trasplantes de riñón en el 2009; 93 en 2010; 85 en 2011, 117 en el 2012 y 108 en el año 2013, según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes.

En la actualidad disponemos en España de 46 centros de trasplante renal autorizados, 39 de adultos y 7 de trasplante infantil, aunque la actividad de trasplante renal realizada en España ha sido prioritariamente de donante cadáver, las cifras de trasplantes procedentes de donante vivo siguen en aumento. Durante el 2013 se han realizado 382 trasplantes renales de donante vivo, lo que supone casi el 15% del total de la actividad renal. Si bien es cierto que la actividad de trasplante renal de donante vivo es baja en comparación con otros países de nuestro entorno, ha experimentado un aumento muy significativo durante los últimos años.

Dado que la edad de los donantes aumenta de forma progresiva en nuestro país y con idea de aprovechar al máximo los riñones procedentes de donantes de edad avanzada, desde el año 1997 se están realizando trasplantes birrenales en un mismo receptor también de edad avanzada, cuando el porcentaje de glomerulosclerosis o la edad del donante lo permiten. Los resultados publicados de estos trasplantes hasta el momento son satisfactorios.

Durante el año 2013 se extrajeron 2 860 riñones para trasplante, de los que no se trasplantaron un total de 674, lo que supone un 23,6% de los generados. El porcentaje de riñones desechados se ha mantenido estable en los últimos años, lo que es un dato positivo, teniendo en cuenta el incremento paulatino en número y edad de los donantes.

Las causas por las que se desecharon la totalidad de los riñones durante el año 2013 fueron las siguientes:

- 1) En el 22,7 % el motivo fueron las características del donante,
- 2) en 72,6 % fueron las características del injerto,
- 3) en otros 4,7 % hubo problemas con el receptor

Durante el 2013 hubo 159 donantes en asistolia a partir de los que se generaron 309 riñones, que suponen el 10,8% del total de los riñones generados. De estos 309 riñones, 109 (35,3%) fueron desechados para trasplante y 200 fueron implantados.

Además en el año 2013 el intercambio de riñones entre Comunidades Autónomas supuso un 11,7% de la actividad total de este tipo de trasplante en España, mientras que el intercambio entre zonas fue sólo el 5,3 %. Ambos porcentajes son similares a los registrados durante el año anterior.

Respecto a la lista de espera renal se ha mantenido bastante estable con tendencia a disminuir a partir de 2009, tras el discreto y paulatino incremento que se produjo durante la primera década del siglo actual.

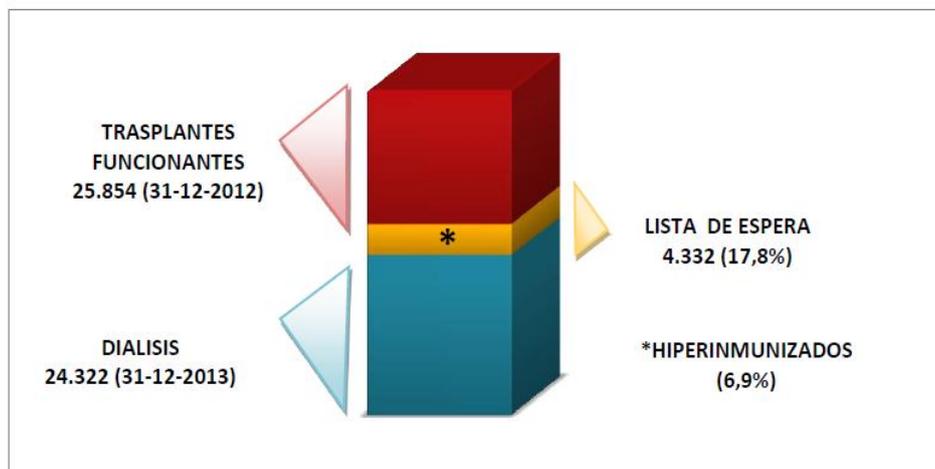


Figura 3. Tratamiento sustitutivo de la ERC en España. Memoria de Actividad. ONT 2013

El esfuerzo en aumentar las opciones de trasplante a los receptores con un donante vivo incompatible ha tenido un aumento muy significativo en el último año tanto en trasplante cruzado como en el trasplante ABO incompatible.

El trasplante renal procedente de donante vivo se realiza en 14 de las 17 comunidades autónomas del territorio nacional. Destacan Cataluña (165 trasplantes), Andalucía (60 trasplantes), Madrid (40 trasplantes) y País Vasco (38 trasplantes).

Con respecto al sexo, al igual que en países de nuestro entorno y, como en años previos, el 62% de los donantes son mujeres y el 62% de los receptores son varones. En cuanto al grupo sanguíneo, el 57% de los donantes son de grupo O frente a un 45% de receptores O.

La edad media de los donantes renales vivos es de 51,3 y la de los receptores de 43,5 (2). Destacan la edad mínima del receptor, de 2 años y la edad máxima de donantes y receptores, que está en 76 años.

Con respecto a la relación entre donante y receptor, destaca la relación conyugal (28%) y entre hermanos (22%). El 11% son ya trasplantes cruzados.

El trasplante cruzado también ha tenido un incremento muy significativo en el número de trasplantes, desde su comienzo en el año 2009.

Prolongar la supervivencia del injerto tras el trasplante representa en la actualidad una prioridad clínica. Por lo tanto, conocer las causas de fracaso, identificar los factores de riesgo, aplicar modelos predictivos e intervenir en los factores causales pueden ser algunas de las estrategias para optimizar los resultados del trasplante.

2. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE TRASPLANTADO

Los registros existentes en distintos países han confirmado una progresiva mejoría de la supervivencia del paciente al año, el impacto favorable en los resultados es atribuible a la introducción de los inmunosupresores pues han permitido disminuir la tasa de rechazo.

Actualmente, son evidentes los elevados porcentajes de supervivencia al año, aunque no se ha conseguido aumentarla a partir del primer año. La tasa oscila cerca del 100 % en la supervivencia del paciente (3, 4).

Para valorar la supervivencia a más largo plazo se evalúan por la vida media del injerto.

También es importante mencionar que uno de los estudios más grandes y más completos hasta la fecha se realizó con datos del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos en 23 000 trasplantados renales con riñones procedentes de donante cadáver, al comparar las supervivencias con la misma cantidad de pacientes en lista de espera de trasplante renal, se concluyó que después de las dos primeras semanas postrasplante, el riesgo de muerte fue menor entre los receptores de trasplante en comparación con los pacientes en lista de espera. Inicialmente existe un riesgo más alto con la cirugía de trasplante y la probabilidad de supervivencia sólo se hizo igual entre los dos grupos de pacientes en el día 244 postrasplante; y; el riesgo de mortalidad a los tres o cuatro años era casi un 70 por ciento menor entre los receptores de trasplantes, por lo tanto podemos afirmar que sin ninguna duda el trasplante es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica aunque al inicio exista más riesgo, los resultados supervivencia a más de largo plazo así lo demuestran.

En trasplantados renales la tasa de mortalidad global anual de estos enfermos oscila entre un 5-7% y aumenta a un 10% en la población mayor a 65 años. Con todo, la mortalidad después del trasplante es inferior a la de los pacientes que permanecen en diálisis o la del grupo, más seleccionado, que se incluye en lista de espera (5,6).

3. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Ha habido mejoría significativa de la supervivencia del injerto renal al año (5), aunque la tasa de pérdida crónica del injerto después del primer año sigue siendo importante y puede no haber mejorado en la última década. A modo de ejemplo, un estudio de 2004 que analizaba primeros trasplantes renales realizados entre 1995 y 2000 encontró que, a pesar de una reducción en las tasas de rechazo agudo, no hubo mejoría en los últimos diez años en la supervivencia del injerto en el postrasplante tardío (6). A pesar de esto, la tasa de disminución de la función del injerto renal parece haberse desacelerado, lo que sugiere que la mejora de los resultados relativos a la

supervivencia del injerto a largo plazo es posible. La supervivencia del injerto es mayor a 90 % al año del trasplante (3,4).

La vida media de un injerto es el tiempo transcurrido hasta que un 50 % de pacientes que sobreviven al primer año postrasplante, siguen vivos con injerto funcionando. La vida media la determinan la tasa de fallecimientos y la pérdida de función del injerto (7).

Respecto a la vida media de los primeros injertos renales según datos del Collaborative Transplant Study, fue de 13 años y sólo un 31% sobrepasa los 20 años (8). Actualmente se realiza un estimado de supervivencia del candidato a trasplante (EPTS).

Cuando a un candidato se le ofrece un riñón para trasplante, la información disponible sobre el candidato en el momento de la oferta será utilizado por la Red Unida para Compartir Órganos (UNOS), que opera la Red para la Adquisición y Trasplante de Órganos (OPTN) para determinar el cálculo del estimado de supervivencia basado en cuatro factores:

- Edad Candidato
- La duración del tiempo de diálisis
- Cualquier trasplante de órgano antes
- Estado de la Diabetes

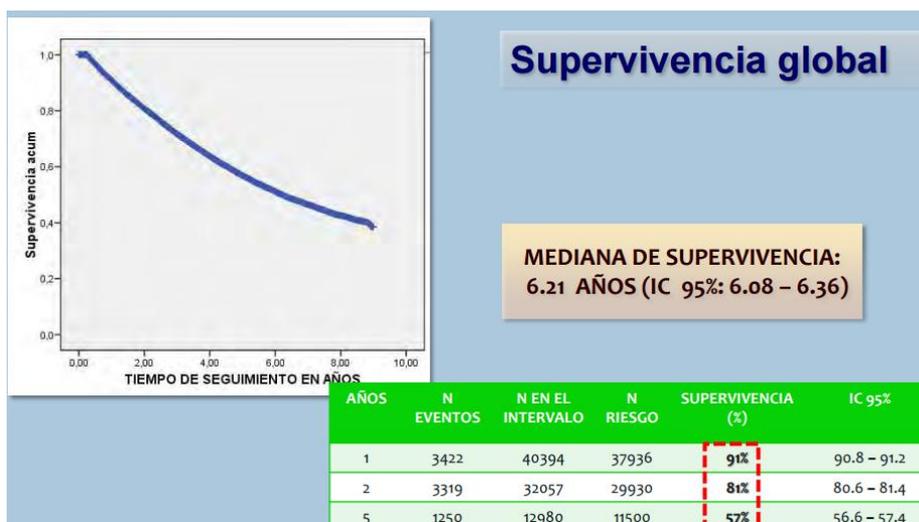


Figura 4. Supervivencia Global de los pacientes con ERC terminal. Registro Español de Enfermos Renales. Congreso SEN 2014.Barcelona

En España la mediana de supervivencia según el informe de diálisis y trasplante del 2013 del Registro español de enfermos renales (Congreso de la SEN 2014), fue de 6,21 años. Al año la supervivencia fue de 91 %; a los 2 años la supervivencia fue de 81 %; a los 5 años fue de 57 %.

3.1. PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL

La pérdida del injerto renal se define por la muerte del paciente con injerto funcional o por la necesidad de un nuevo tratamiento renal sustitutivo o retrasplante.

Diversos factores influyen en la supervivencia del injerto, y estos varían en función del periodo en el que nos encontremos. Estos periodos se han dividido tradicionalmente en un periodo de alto riesgo temprano y un periodo posterior de bajo riesgo constante (9,10), lo que equivaldría con respecto a otros autores a los periodos del postrasplante precoz y el postrasplante tardío.

El periodo de postrasplante precoz se comprende los doce primeros meses y el tardío a partir del primer año.

Las principales causas de pérdida del injerto en el postrasplante tardío son la *muerte del paciente con injerto funcional* (10,11) y la *nefropatía crónica del injerto*; otra causa menos frecuente es la *pérdida por fallo del injerto renal* la cual puede estar relacionada al incumplimiento terapéutico y la recurrencia de la enfermedad de base.

El Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante GEENCT (11) evaluó las cohortes de pacientes trasplantados en los años 1990, 1994, 1998 y 2002 e incluyó a casi 5000 pacientes que alcanzaron el año del trasplante con un injerto funcional. Actualmente no disponemos de un registro español de trasplante que nos ofrezca una información precisa sobre la tasa de pérdida del injerto y sus causas, aunque se estima que la tasa de pérdida del injerto se sitúa alrededor de un 4-5% anual siendo necesaria la vuelta a la diálisis.

El retorno a diálisis tras el fracaso de un injerto es una de las causas más frecuentes de ingreso en programas de diálisis y de reentrada en la lista de espera (12)

Según el registro de la UNOS la supervivencia a un año reportada es superior al 90%, sin embargo después de 5 años de seguimiento, alrededor del 30% de los

pacientes trasplantados han perdido el injerto o han muerto con el injerto funcionando (13). Después de 10 años, la supervivencia estimada no es mayor del 50 %.

A pesar que ha habido una reducción importante en la incidencia de episodios de rechazo agudo en los primeros 3-6 meses del postrasplante (14), los pacientes que lo presentan, responden menos al tratamiento y recuperan en un porcentaje inferior la función renal.

Es evidente además que en la supervivencia influyen factores de riesgo inmunes y no inmunes; entre los factores de riesgo inmunes tenemos el rechazo clínico y subclínico, reactivación de infecciones virales latentes, adherencia al tratamiento; y, entre los no inmunes la mayor edad de los donantes, los donantes con criterios expandidos, receptores mayores con riesgo cardiovascular asociado y anemia. Otros factores contribuyentes posibles incluyen el género y la raza; conocerlos nos va a permitir intervenir de forma temprana para mejorar los resultados en términos de supervivencia y así retrasar la progresión a nefropatía crónica.

En este trabajo nos centraremos más en los determinantes de la supervivencia del injerto a corto plazo es decir en el postrasplante precoz. Sin embargo, hablar de factores que determinan una supervivencia a corto plazo y otros que determinan la supervivencia a largo plazo (postrasplante tardío) es, hasta cierto punto, arbitrario, ya que la mayoría de los factores que pueden afectar tanto a uno como al otro.

La supervivencia del injerto en el primer año postrasplante está condicionada por varios factores, entre los más importantes tenemos la trombosis vascular del injerto, el rechazo agudo y los riñones no funcionantes.

Las principales causas de pérdida del injerto en el postrasplante tardío son la muerte del paciente con injerto funcionando (10,11) y la nefropatía crónica del injerto, otra causa menos frecuente es la Pérdida por fallo del injerto renal la cual puede estar relacionada al incumplimiento terapéutico y la recurrencia de la enfermedad de base.

A modo de ejemplo, cualquier acontecimiento a corto plazo que predispone a episodios de rechazo agudo, dará lugar a una mayor probabilidad de pérdida crónica del injerto.

Las principales causas de muerte en el período postrasplante precoz son debidas a las enfermedades cardiovasculares y a las infecciones.

3.1.1. MUERTE DEL PACIENTE CON INJERTO FUNCIONANTE

Las guías K/DOQI consideran al paciente trasplantado renal de alto riesgo cardiovascular, similar al paciente con enfermedad coronaria ya conocida (15), de hecho, según las guías de la European Society of Hypertension (16), los pacientes trasplantados pudieran considerarse de muy alto riesgo cardiovascular. Y, los factores que más contribuyen a este riesgo cardiovascular son la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (17-20).

Así, la enfermedad cardiovascular representa la primera causa de muerte (30-40 %) en la población trasplantada siendo el 50% de la mortalidad cardiovascular debida a cardiopatía isquémica; esto se debe no solo a la mortalidad intrínseca de los pacientes con insuficiencia renal crónica sino también al riesgo añadido del trasplante.

En general, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más común de pérdida del injerto *funcionante* debido a la muerte del paciente, tanto en el período precoz como tardío; lo que representa el 30 por ciento de causa de pérdida del injerto por muerte en general, con las mayores tasas en el postrasplante precoz (21).

Además de la ECV, también contribuyen a la muerte del paciente trasplantado renal, la insuficiencia cardiaca de novo y la disfunción crónica del injerto.

Los Factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) pueden justificar que hasta un 40% de los enfermos con TR sufra algún episodio cardiovascular en los primeros 10 años postrasplante renal, como se ha podido demostrar en estudios observacionales europeos de largo seguimiento (16,22).

En cualquier caso, hay una alta de prevalencia de factores de riesgo emergentes en estos enfermos como la proteinuria, la inflamación, la disfunción renal o los valores de adiponectina, los cuales se asocian a elevada morbimortalidad.

Por otro lado, la insuficiencia cardiaca de novo es una condición común entre los pacientes después de un trasplante renal, se asocia también a peor

supervivencia. En base a los datos del registro del USRDS, la aparición de insuficiencia cardiaca aumentó el riesgo de muerte (23), del mismo modo, el desarrollo de fibrilación auricular e insuficiencia renal (24).

3.1.1.1. MORTALIDAD INFECCIOSA

La dualidad infección-inmunosupresión es una constante en los pacientes trasplantados, es el pago más frecuente que ha de realizarse a cambio de la tolerancia del injerto y es directamente atribuible al nivel total de inmunosupresión. El riesgo de infección es diferente según el régimen de inmunosupresión utilizado.

Representan el 18 – 20 % de las causas de muerte de los pacientes trasplantados (25,26); y continúan siendo, después de las complicaciones cardiovasculares, la segunda causa de mortalidad en pacientes trasplantados (26). La incidencia de infección, se encuentra entre el 40 – 80% y más de la mitad de los pacientes trasplantados presentan infecciones durante el primer año y más de dos tercios de la población trasplantada presentarán complicaciones infecciosas relevantes clínicamente a lo largo de su evolución (27).

Clásicamente, desde Rubín, se han considerado 3 períodos: 1) Precoz (1er mes): predominio de infección nosocomial; 2) Intermedio (2 -6 meses): predominio de la infección oportunista; 3) Tardío (a partir del 6º mes) progresiva disminución de la inmunosupresión y del riesgo derivado de infección.

El mayor riesgo de infección no es por tanto genérico, sino específico y varía en función del momento.

En el período precoz la mayoría de las infecciones son bacterianas en relación con la herida quirúrgica, dispositivos intravasculares, drenajes, de forma similar a lo que ocurre en cualquier cirugía mayor, infecciones del tracto urinario, reactivación de alguna infección preexistente en el receptor o transmitida con el órgano trasplantado.

En el período Intermedio se presenta la mayor inmunosupresión (entre el 2º y el 6º mes), se pueden distinguir dos tipos de infección, las causadas por virus inmunomoduladores (Citomegalovirus y Virus Epstein Bar) y las infecciones causadas por patógenos oportunistas (generalmente microorganismos intracelulares) y que precisan preferentemente de los mecanismos de inmunidad celular.

En el período Tardío (a partir del sexto mes), cuando la dosis de inmunosupresor es menor, las infecciones más frecuentes son las urinarias, las infecciones crónicas adquiridas en el primer periodo, y las infecciones existentes en la comunidad (28).

Las infecciones víricas son la principal causa de morbimortalidad infecciosa en los trasplantes renales (29). Además, pueden favorecer la aparición de rechazo o disfunción del injerto, de otras infecciones y de neoplasias. En general tienen un curso más agresivo que en la población general.

En cuanto a fármacos e infecciones podemos mencionar a micofenolato (MMF) y su riesgo aumentado de infección, estudios iniciales realizados en trasplante renal sugirieron un incremento de la tasa de infección por CMV en pacientes con MMF (dosis de 3mg/día) (30). Otros grupos han descrito una mayor incidencia de enfermedad y de afectación de tracto gastrointestinal por CMV (esofagitis, gastritis) en el grupo de MMF (31). Estudios posteriores en trasplantados renales no han encontrado esta asociación de MMF e infección por CMV con dosis inferiores (2 mg/día) (32).

Sirolimus (SRL rapamicina) y everolimus (ERL) son agentes inmunosupresores que actúan inhibiendo la serina-treonina kinasa de mamíferos (mTOR). Existen varios trabajos que confirman una reducción de la infección por CMV en pacientes que reciben Inhibidores de la mTOR (33).

3.1.1.2. MORTALIDAD DE ORIGEN TUMORAL

Con el desarrollo de los nuevos inmunosupresores, el aumento de la edad de los receptores y los mejores resultados en supervivencia del paciente han aparecido otras patologías que requieren especial atención como son la enfermedad cardiovascular y las neoplasias.

El registro de tumores en trasplantados de Cincinnati, la mayor base de datos mundial de neoplasias postrasplante, ha mostrado que los tumores más frecuentes son, en primer lugar, los cutáneos, seguidos en orden de frecuencia por enfermedad linfoproliferativa (ELPT), cáncer de pulmón, sarcoma de Kaposi, carcinoma de útero y cervix y cáncer renal.

La incidencia acumulada de neoplasias alcanza el 20% a los 10 años del trasplante y se acerca al 30% a los 20 años, estimándose en general que la incidencia de cáncer es 3 veces mayor que la de la población general. Este dato además es variables según el tipo de tumor, siendo la incidencia de tumores dérmicos no melanomas entre 65-92 veces, de cáncer renal entre 8-14 veces, ELPT 6-29 veces, sarcoma de Kaposi 17-84 veces, etc. Otros factores de riesgo que también contribuyen a la mortalidad de origen tumoral son la edad, el hábito tabáquico, la administración de anticuerpos monoclonales OKT3, el antecedente de cáncer previo al trasplante y el potencial oncogénico de determinados virus tales como virus Epstein-Barr, virus herpes 8, virus papiloma, virus herpes simple-2 y virus de las hepatitis B y C.

Algunos inmunosupresores pueden tener efecto directo protumoral. Así los inhibidores de calcineurina (ICN) tienen diferentes efectos que pueden promover la formación y crecimiento de tumores. Micofenolato fue inicialmente desarrollado como una droga antitumoral y aunque tiene capacidad para tumores in vitro, los efectos inhibitorios in vivo solo se consiguen en algunos tipos de tumores y usando dosis muy superiores a las utilizadas en trasplante. Los últimos datos sugieren que en el campo del trasplante no tiene claramente efecto alguno ni para estimular ni para inhibir el cáncer.

El uso de anticuerpos antilinfocitarios, como OKT3 y timoglobulina, se asocia a una mayor incidencia de cáncer post-trasplante particularmente aquellos inducidos por virus. Pacientes seronegativos para virus de Epstein-Barr (VEB), tienen mayor riesgo de ELPT cuando son tratados con belatacept. La relación entre azatioprina y tumores dérmicos está también probada por la reducción que produce en la capacidad de reparación del DNA ante el daño inducido por la luz ultravioleta. Además, su metabolito activo es incorporado dentro del DNA celular y cuando es expuesto a la luz ultravioleta genera radicales libres de oxígeno mutagénicos. Además este fármaco reduce el número de células de Langerhans de la epidermis mucho más que la ciclosporina. Se dice que el riesgo tardío aumentado de tumores no-melanóticos de piel (sobre todo epidermoide) es reflejo en gran parte de la exposición a azatioprina.

Respecto a los corticoides parece que tienen también una acción dual: pro-oncogénica directa y además facilitan el escape de la vigilancia inmune antitumoral. Se ha mostrado que tienen efectos anti-apoptóticos y promovedores de la proliferación de células carcinomatosas de una amplia variedad de tumores.

Los inhibidores de mTOR tienen diferentes efectos antitumorales. Primero, simplemente la inhibición de la vía mTOR, como proceso esencial para la proliferación celular, depriva a las células tumorales de la maquinaria necesaria para el crecimiento y proliferación celular. En segundo lugar, las células tumorales sufren mutaciones genéticas que llevan a una supraactivación de la vía mTOR que permite su mayor crecimiento. El tercer tipo de efecto antitumoral está relacionado con los canales iónicos oncogénicos que parece que los normaliza en algunos tipos de tumores. Por otra parte, tienen un efecto antiangiogénico, fundamental para la expansión tumoral. Finalmente, estos inmunosupresores parece que pudieran tener efecto beneficioso en la reparación del DNA tras daño por la luz ultravioleta. Como efecto negativo y favorecedor del crecimiento tumoral se ha dicho que los inhibidores de mTOR pueden liberar a las células tumorales del control del sistema inmune. A favor de ello está el hecho de que promueven el desarrollo de células dendríticas tolerogénicas y de células T reguladoras, lo cual puede proteger a los tumores del ataque inmunológico. Sin embargo por el contrario un artículo reciente sugiere que la vía mTOR regula centralmente programas que promueven el desarrollo de memoria fenotípica en las células T CD8+ y que rapamicina promueve la formación de células de memoria que pueden ser eficaces frente a células tumorales.

Las neoplasias que aparecen en los pacientes trasplantados, son generalmente de novo (85-90%) y aparecen a partir del tercer año y su posibilidad de aparición se incrementa con el paso de los años. Pueden existir también, aunque con menor frecuencia, cánceres pre-existentes que recidivan después del trasplante (10%) y tumores transmitidos accidentalmente con el injerto (2-5%) (27).

3.1.2. PÉRDIDA POR FALLO DEL INJERTO RENAL

Entre sus principales causas a largo plazo tenemos en primer lugar a la Nefropatía crónica del injerto seguida de la pérdida por incumplimiento terapéutico y la recidiva de la enfermedad

3.1.2.1. NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO (NCI) O RECHAZO CRÓNICO O GLOMERULOPATÍA DEL TRASPLANTE

La NCI es a la vez con la muerte del paciente con injerto funcionante la primera causa de pérdida del injerto a partir del primer año del trasplante (34,35). Según los estudios (37, 38) al año del trasplante la prevalencia de la nefropatía crónica del injerto en grado leve afectada aproximadamente al 55% de los pacientes y tiende a progresar con el transcurrir de los años.

El término del NCI es hoy en día más aceptado que el término clásico de rechazo crónico, ya que se ha demostrado que en su patogenia no sólo están implicados factores inmunológicos sino también no inmunológicos.

Se ha asociado la presencia de NCI con una peor supervivencia del injerto (36) a largo plazo.

La NCI es de origen multifactorial caracterizada clínicamente por hipertensión arterial, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal, e histológicamente por daño tubulointersticial, vascular y glomerular. La evolución al fallo del injerto es muy variable, oscilando entre meses y años.

Su evolución clínica, se caracteriza por una fase inicial más larga, en la que no hay prácticamente alteraciones clínicas, aparecen lesiones túbulo-intersticiales secundarias a isquemia, posteriormente se desarrollan lesiones vasculares (hialinosis arteriolar con estrechamiento de la luz vascular y desdoblamiento y laminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, glomerulares (glomeruloesclerosis) y mayor daño tubulointersticial (atrofia tubular y fibrosis intersticial) y posteriormente una fase clínica donde ya existe enfermedad renal en mayor o menor severidad donde podemos detectar alteraciones en la función renal y proteinuria (39,40).

3.1.2.1.1. Factores Inmunes

La histocompatibilidad entre el donante y el receptor es uno de los factores determinantes de la supervivencia del injerto a largo plazo. La vida media del injerto entre gemelos HLA idénticos es de 20 años, mientras que si sólo comparten un haplotipo es de 10 años. En el trasplante renal de cadáver la supervivencia a largo plazo depende del número de identidades HLA. A los 3 años de seguimiento, la supervivencia del injerto es aproximadamente un 20% superior en los receptores que reciben un aloinjerto con seis identidades respecto a los receptores que reciben un injerto con ninguna identidad. Asimismo, se ha demostrado que el grado de sensibilización frente al panel de anticuerpos en el momento del trasplante no sólo se relaciona con la supervivencia a corto plazo sino que también se relaciona con la supervivencia a largo plazo. El rechazo agudo se asocia con el posterior desarrollo de la NCT. El número y la intensidad de los episodios de rechazo determinan el riesgo de aparición de NCT. Además, los rechazos tardíos, es decir, los rechazos que aparecen después de los 3 meses de seguimiento implican un peor pronóstico que los rechazos precoces principalmente cuando son múltiples. Los Rechazos tardíos o múltiples a menudo cursan con recuperación incompleta de la función renal.

Principales Factores de riesgo para el desarrollo de NCI	
Histocompatibilidad	Edad, sexo y raza del Donante
Hipersensibilización	Tamaño del Receptor
Rechazo Agudo	Dislipemia
Tiempo de isquemia fría	Hipertensión
Necrosis Tubular aguda	Diabetes mellitus
	VHC , Infección por Citomegalovirus,

Tabla 1. Principales factores de riesgo para el desarrollo de NCI

3.1.2.1.2. Factores No Inmunológicos

Entre los factores no inmunes cabe destacar las características antropométricas del donante y el receptor. Tenemos además la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperfiltración glomerular (27), infección por CMV y el virus de la hepatitis C.

Entre los factores no inmunes también podemos destacar el tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina, que favorecen el daño microvascular, glomerular y el desarrollo de fibrosis intersticial y hialinosis arteriolar que conducirán a glomeruloesclerosis; el tiempo de isquemia fría; la función retrasada del injerto con necesidad de diálisis en el postoperatorio inmediato. También pueden causar NCI la recidiva de la enfermedad de base en el injerto y el incumplimiento terapéutico.

El bloqueo del eje SRAA podría considerarse desde el postrasplante inmediato como una estrategia para prevenir la aparición o enlentecer la progresión de la NCI (43,44).

De todas formas, los resultados en la supervivencia del injerto deben entenderse en conjunto con los cambios demográficos de la población de donantes y receptores.

3.1.2.2. INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

El adecuado seguimiento del tratamiento inmunosupresor es vital para la supervivencia del injerto renal ya que el incumplimiento terapéutico del tratamiento inmunosupresor es una causa relativamente frecuente de pérdida del injerto renal, a pesar de la importancia de la adherencia a la medicación inmunosupresora en la supervivencia del trasplante renal, existen pocos estudios en España y la mayoría de los estudios realizados son estadounidenses; estos han mostrado incrementos significativos en la prevalencia, con cifras que oscilan entre el 18 y 20% (45-50), que representan, en algunas series, la tercera causa de pérdida del injerto. Este hecho tiene interés, debido a que la prevalencia de incumplimiento muestra variabilidad en los distintos países, y por tanto los hallazgos estadounidenses no son referenciables a España. Aún más, considerando que el coste de la medicación es un aspecto que parece influir de forma notoria en la adhesión al tratamiento, no hay que olvidar que los modelos de cobertura sanitaria de ambos países son sustancialmente distintos.

En un estudio hecho en España por M. Fernández Lucas y Cols. se encontró que el incumplimiento terapéutico en los trasplantados renales españoles es bajo, similar al encontrado por un grupo europeo y significativamente menor que el señalado por los autores estadounidenses (45-50). Se encontró una prevalencia de incumplimiento global del 6,4% y del 1,4% a los inmunosupresores.

No obstante, es difícil detectar precozmente el incumplimiento del tratamiento y su frecuencia real no es bien conocida, aunque se han descrito perfiles de pacientes con posible mal seguimiento se puede dar también en pacientes que "a priori" parecen bien adaptados. Los receptores de trasplante renal pueden ser reacios a admitir el incumplimiento terapéutico.

Se ha asociado con un nivel cultural bajo, en jóvenes que temen el efecto antiestético, con mayor número de fármacos prescritos, más tiempo de evolución en el trasplante, sin apoyo familiar, patología psiquiátrica, hombres sin pareja estable, con el coste del tratamiento en países sin cobertura sanitaria universal y con la relación médico – paciente.

3.1.2.3. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD DE BASE

La recidiva de la enfermedad de base debe considerarse ante la aparición de disfunción del injerto en forma de proteinuria, hematuria o reducción del filtrado glomerular. Si bien desde un punto de vista conceptual cualquier nefropatía de base inmunológica o metabólica puede reaparecer en el injerto. Las recidivas pueden tener significado inmunológico más que clínico y no necesariamente afectan la supervivencia o función del injerto.

Estas lesiones incluyen la nefropatía IgA, la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (enfermedad por depósitos densos), ocasionalmente glomerulonefritis membranosa.

La glomerulonefritis focal y segmentaria puede recidivar pronto tras el trasplante y es la lesión recidiva que más probablemente cause pérdida del injerto así como el síndrome hemolítico urémico.

La enfermedad antimembrana basal glomerular raramente recidiva pero puede aparecer en un riñón normal trasplantado a un paciente con Sd de Alport. Las Vasculitis pueden también recidivar tras el trasplante, así como la Amiloidosis, el Mieloma Múltiple, la Enfermedad por Cadenas Ligeras, la Nefropatía Fibrilar y la Oxalosis.

4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL

4.1.- FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS	
Con respecto al donante	Con respecto al Receptor
<ul style="list-style-type: none"> - Características del donante - Tipo de donante - Causa de muerte del Donante 	<ul style="list-style-type: none"> - Características del receptor. - Tiempo en diálisis - Técnica de depuración extrarrenal
Factores relacionados a la cirugía	Factores de riesgo post trasplante
<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de isquemia fría <i>Retardo de la función del injerto por Necrosis Tubular Aguda</i> - Complicaciones quirúrgicas <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Complicaciones de la herida</i> ○ <i>Complicaciones vasculares</i> ○ <i>Complicaciones de la vía urinaria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento Inmunosupresor - Infecciones: CMV, VHC - Factores de Riesgo cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>HTA, Diabetes Mellitus, Dislipemia, Sobrepeso/Obesidad, Tabaquismo.</i> ○ <i>Funcionamiento de injerto renal</i>
4.2.- FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS	
<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos Anti HLA - Grado de histocompatibilidad - Rechazo agudo - Tratamiento Inmunosupresor 	

Tabla 2. Factores que influyen en la supervivencia del injerto renal

4.1. FACTORES DE RIESGO NO INMUNOLÓGICOS

4.1.1. CON RESPECTO AL DONANTE

SITUACIÓN ACTUAL DE LA DONACIÓN Y TRASPLANTES EN ESPAÑA

Desde la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en el año de 1989, la donación de órganos en España ha pasado de 14,3 donantes por millón de

población (PMP) a los 34,8 donantes actuales, que sitúan este país como líder mundial y es una referencia para otros países interesados en desarrollar un sistema eficiente de donación y trasplante de órganos (51). La situación de los trasplantes en España en el momento actual puede considerarse muy buena, pero el envejecimiento poblacional, los buenos resultados obtenidos con los trasplantes y consecuentemente el aumento de las indicaciones, hacen que las listas de espera de pacientes pendientes de recibir un órgano aumenten cada año, a pesar de que el número de trasplantes que se efectúan también se incrementa anualmente (52). Aunque España sigue siendo líder en esta área, los últimos datos indican un descenso en el número de donantes potenciales. Los expertos señalan como posibles alternativas la optimización de la donación en muerte encefálica, el trasplante de vivo en sus distintas modalidades; los donantes con criterios expandidos y la donación en asistolia que parece ser la vía más importante para aumentar el pool de donantes (52-55)

4.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE Y CAUSA DE MUERTE

4.1.1.1.1. Características del donante

Entre los factores no inmunes cabe destacar las características antropométricas del donante. La edad, el sexo y la raza del donante son factores que se relacionan con la supervivencia del injerto a largo plazo. Desde el punto de vista epidemiológico, cuanto mayor es la edad del donante, peor es la supervivencia del injerto. En un análisis de 6490 trasplantes de riñón de donantes fallecidos identificados en el registro de trasplante de Reino Unido, en comparación con la edad de los donantes menor de 40 años, la edad del donante mayor de 60 años se asoció con un mayor riesgo de fracaso del injerto (HR 2,35, IC del 95%: 1,85 a 3,00) (56).

En general si los riñones proceden de donantes añosos presentan mayor incidencia de retraso en la función del injerto, mayor frecuencia de rechazo agudo, NCI y menor supervivencia del injerto y del paciente (57,58).

El trasplante de riñones de mujeres a varones implica una supervivencia inferior que el trasplante de varones a mujeres, debido por lo general a que los riñones procedentes de mujeres son más pequeños, y al ser incapaces de suplir las demandas metabólicas exigidas, desencadenan un daño mediado por la hiperfiltración compensadora, conduciendo a aparición de fibrosis intersticial y a una disminución de la función del injerto a largo plazo (59-61).

Asimismo, el trasplante de riñones de donantes de raza negra a receptores de raza blanca comporta una peor supervivencia a largo plazo que el trasplante de donantes de raza blanca a receptores de raza negra. Esta relación epidemiológica se explica porque el número de nefronas depende de la edad, el sexo y la raza. El envejecimiento implica una pérdida progresiva de nefronas y el número de nefronas es aproximadamente un 20% inferior en las mujeres que en los varones y es superior en la raza blanca que en la raza negra.

El aumento de la edad del donante se asocia con una supervivencia inferior de los riñones procedentes de donantes fallecidos (62).

También se ha observado que los receptores más grandes (> 100 kg) tienen una peor supervivencia a largo plazo que los receptores de tamaño medio. Incluso se ha descrito que en las parejas de receptores que reciben los riñones de un mismo donante, la evolución es peor en el receptor más grande. Estos datos indican que el trasplante de un número inadecuado de nefronas en relación con el tamaño corporal del receptor conlleva un aumento del riesgo para el posterior desarrollo de la NCT.

Según el Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León (REDI) en 2013 se extrajeron riñones a 101 donantes en muerte encefálica, a 2 donantes en asistolia controlada y a 3 donantes vivos. El total de riñones obtenidos fue de 209, un 3,2% menos que el año 2012, a pesar de haber tenido más donantes. La causa es la elevada edad de los donantes con mayor patología renal y vascular.

El 48,55% de donantes renales de cadáver fueron varones y el 51,45% de mujeres. La edad mediana de los donantes renales de cadáver en fue de 67 años, mayor que el año anterior. De los 209 riñones extraídos, 38 han sido desechados (18,18%), cifra similar a la del resto de España por patologías renal y vascular.

Se han ofertado para trasplante fuera de nuestra Comunidad un total de 81 riñones, debido fundamentalmente a la no existencia de los receptores compatibles y considerarse donantes subóptimos por la edad avanzada del donante. Se han trasplantado 64 (79%) de estos riñones enviados a otras Comunidades Autónomas.

El número de trasplantes renales realizados durante el año 2013 en Castilla y León ha sido de 108. Esto supone un total de 1 616 trasplantes renales realizados en Castilla y León desde que se inició la actividad trasplantadora.

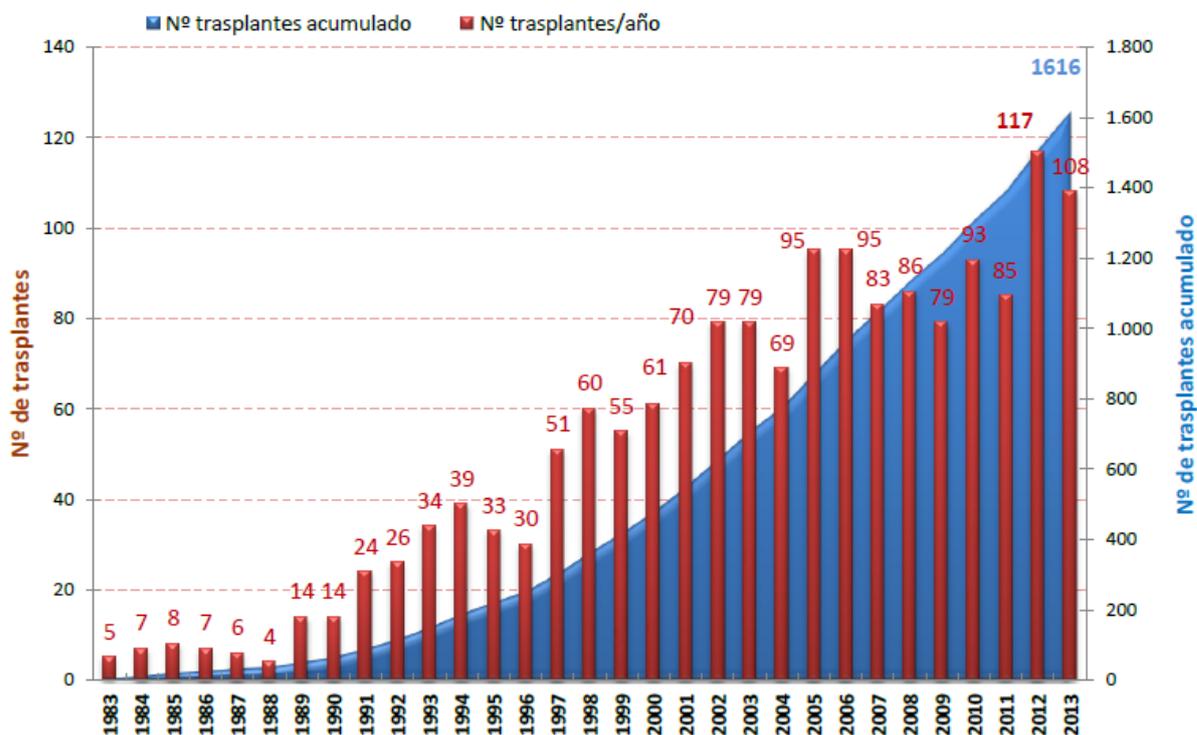


Figura 5. Evolución del número de trasplantes Renales en Castilla y León y número acumulado. Años 1983-2013. Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León 2013

Existe en la Comunidad el Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León creado por Orden de 30 de marzo de 2001 de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social, que recoge los datos de los pacientes de TRS facilitados por los Servicios de Nefrología de cada Hospital así como de los Centros de Diálisis de cada provincia.

Los últimos datos analizados, muestran que durante el año 2013, 270 pacientes inician tratamiento sustitutivo de su función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante). Siendo la modalidad de tratamiento de 81,5% en hemodiálisis; 16,3 % en diálisis peritoneal y 22% trasplantados.

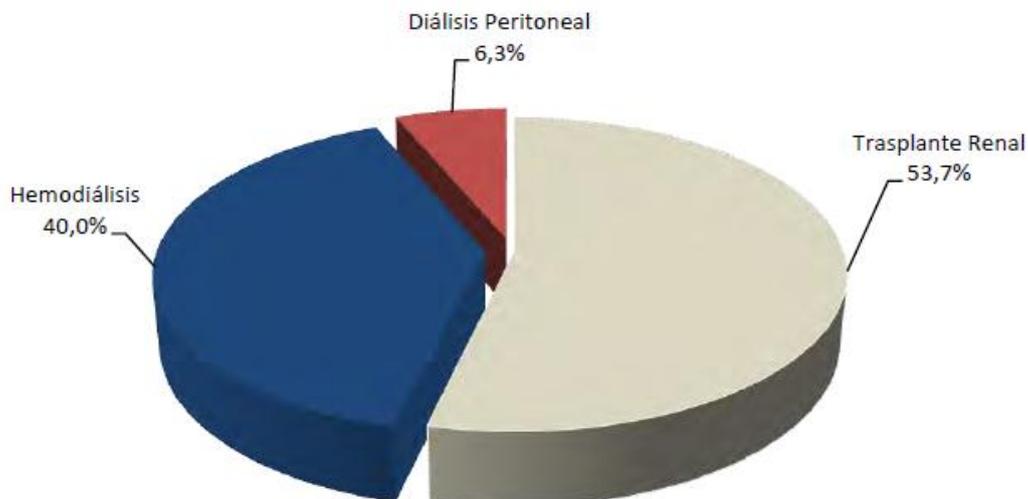


Figura 6. Distribución de los pacientes prevalentes según el tipo de tratamiento que reciben actualmente. Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León. Consejería de Sanidad de Castilla-León.

4.1.1.1.2. Causa de muerte del donante

La supervivencia del injerto renal puede variar por la causa de muerte del donante y/o antecedentes de comorbilidades específicas (63,64). A modo de ejemplo, los riñones trasplantados de donantes fallecidos de accidentes cerebrovasculares tuvieron tasas de supervivencia del injerto menores en un año con respecto a la que se ve por lo general en trasplantados renales de donante fallecidos por otras causas (79 % frente a 84 %) (63).

Este puede estar en relación con distintos factores, entre los que cabe destacar la posible patología asociada que conlleve al donante al accidente cerebrovascular, probablemente presente afectación vascular renal e historia previa de HTA que puede ser causarle de nefroangiosclerosis.

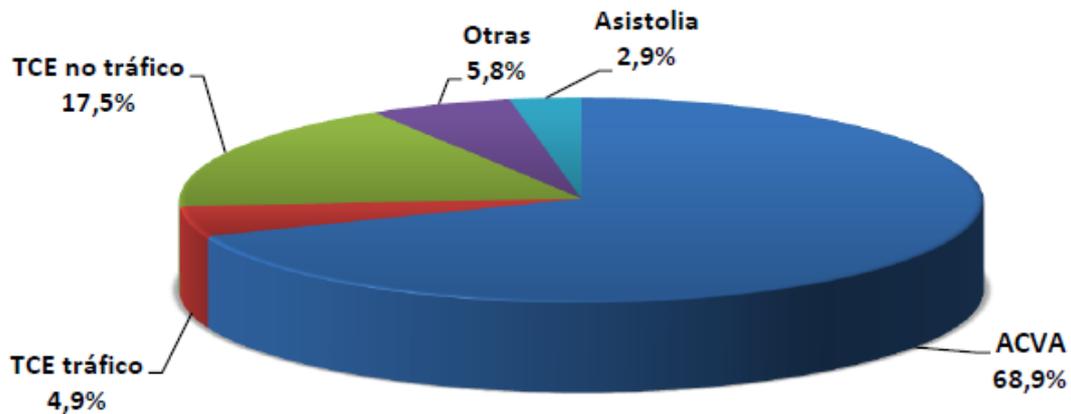


Figura 7. Etiología de las causas de muerte. Distribución porcentual de las causas de muerte de los donantes renales de cadáver, incluidos los donantes en asistolia controlada. Año 2013. Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León. Consejería de Sanidad de Castilla-León.

4.1.1.2. TIPO DE DONANTE DE RIÑÓN

La procedencia de los donantes es uno de los factores predictores más importantes de los resultados de la supervivencia del injerto renal a corto y a largo plazo.

La supervivencia de los órganos procedentes de donantes vivos, independientemente de las diferencias en las relaciones genéticas, tienen mejor supervivencia que los injertos de donantes de cadáver.

4.1.1.2.1. Los Donantes fallecidos

Los Donantes fallecidos se clasifican en donantes con criterios estándar (DCS) o donantes con criterios expandidos (DCE).

a) Donantes riñones estándar (DCS).

Riñones de DCS se definen por criterios muerte cerebral convencionales. Estos riñones tienen las mayores tasas de supervivencia a corto plazo (aproximadamente el 91 % en un año) (65).

b) Donantes de riñón con criterio expandido (DCE).

Son riñones procedentes de donantes con muerte cerebral que derivan de donantes mayores a 60 años, o que tienen entre 50 y 59 años con al menos dos de las siguientes condiciones: hipertensión o un accidente cerebrovascular como la causa de la muerte, creatinina previa a la extracción mayor a 1,5 mg/dl e historia de diabetes mellitus.

Se ha definido al DCE como aquel que proporciona un riñón cuyo riesgo relativo de fracaso excede en 1,7 al de un riñón procedente de un donante ideal (66). Los injertos de DCE tienen una supervivencia estimada a los tres meses, al año y a los tres años del 92,3 %, 84,5 % y 68 %, respectivamente, frente a los trasplantes efectuados con riñones de DCS, que tienen en los mismos períodos supervivencias del 94,6 %; 90,6 % y 79,4% (67).

Los riñones de DCE se asocian con una menor supervivencia del injerto a corto plazo. (68,69).

No se aconseja emplear estos injertos procedentes de DCE para retrasplantes ni para pacientes menores de 40 años (70), pero sí para receptores con baja demanda metabólica (ancianos y pacientes con índice de masa corporal bajo) y para pacientes con escaso riesgo inmunológico (PRA bajo) (71). Incluso se ha llegado a proponer emparejar a los donantes y los receptores según perfiles de supervivencia estimada (72)

Hace algunos años la diabetes mellitus se consideraba contraindicación absoluta a la donación de órganos para trasplante renal, actualmente ya no, ya que se ha descrito regresión de las lesiones renales tras la implantación del riñón de un donante diabético a un receptor no diabético.

SCORE

Al trasplantar riñones con criterios histológicos indicativos de un aumento de la masa de nefronas funcionales (73) se reportó una excelente supervivencia a pesar de tratarse de riñones procedentes de donantes mayores de 60 años. Esto se demostró en un estudio prospectivo de cohortes en el que la supervivencia del injerto similar en casi dos años, se informó en estos receptores frente a los que recibieron

riñones de donantes con edad menor o igual a 60 años (73). Por lo tanto la supervivencia global del injerto se correlaciona inversamente con la disminución de la calidad de los riñones de los donantes. (74)

c) Donación en asistolia (Donación tras parada cardíaca).

La utilización de órganos de donante en corazón parado (DCP) o Donación en asistolia es previa a la utilización de donantes en muerte encefálica (ME). Después de la definición de los criterios de ME (1968) se produjo el abandono de los donantes en asistolia como fuente de obtención de órganos dado que el donante en ME y con corazón latente ofrecía una mejor calidad de sus órganos para el trasplante. (75,76).

La preocupación de la Comunidad Trasplantadora Internacional por la escasez de órganos fue el origen del interés creciente por esta técnica. A partir de la Conferencia Internacional celebrada en Maastricht/ Holanda en 1995, fueron definidas las bases que regulan y tipifican este tipo de donante (75). Según los datos del Observatorio Mundial de Trasplantes, la donación en asistolia representa 8% del total de los donantes en el mundo.

Tipos de Donantes en Asistolia – Clasificación de Maastricht.

- Tipo I: Fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido.
- Tipo II: Fallecido en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas.
- Tipo III: Fallecido tras retirada de ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible.
- Tipo IV: Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción.

Estos cuatro tipos han sido encuadrados dentro de dos grandes subgrupos, los denominados “donantes incontrolados” que incluyen el tipo I y II, y los “donantes controlados” que se refiere a los tipos III y IV, puesto que la parada cardíaca ocurre en pacientes previamente ingresados en un Centro Hospitalario. (75-77)

Clasificación de Maastricht modificada - Madrid 2011:

Donación Asistolia No Controlada:

- I Fallecidos fuera del hospital: Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecidas fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
- II Resucitación infructuosa: Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías:
 - II.a. Extrahospitalaria: La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.
 - II.b. Intrahospitalaria: La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.

Donación Asistolia Controlada:

- III A la espera del paro cardíaco: Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
- IV Paro cardíaco en muerte encefálica: Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

4.1.1.2.2. Donantes vivos

Entre las ventajas tenemos:

- El tiempo de isquemia fría es mucho menos prolongado, y con ello favorece la prevención del daño por isquemia- reperfusión

- La compatibilidad HLA lograda con el donante vivo suele ser mayor.
- La inmunosupresión puede empezarse de forma anticipada
- El injerto de donante vivo puede implantarse como trasplante anticipado

SUPERVIVENCIA DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTE FALLECIDO VS DONANTE VIVO

Los trasplantes de donante vivo tienen una mayor tasa de supervivencia a corto plazo que los riñones de donante fallecido (63,65).

A los tres meses las tasas de supervivencia de riñones procedentes de donante vivo y de donante fallecido con criterios no expandidos son 98 % contra 96 % y al año, el 96 % frente al 92 % respectivamente (65).

4.1.2. CON RESPECTO AL RECEPTOR

Entre los factores no inmunes cabe destacar:

4.1.2.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DEL RECEPTOR

La edad, el sexo y la raza son factores que se relacionan con la supervivencia del mismo receptor e injerto a largo plazo.

En cuanto a la raza, según los estudios la supervivencia de los receptores de raza negra es inferior a los de raza blanca, debido a un sistema inmune más respondedor, mayor prevalencia de HTA y menor adherencia al tratamiento (26).

Las características de los potenciales receptores en listas de espera han ido cambiando afectando también a la edad.

Según resultados del CTS la edad del receptor por sí sola no es un indicador suficiente de riesgo, sino que es la comorbilidad asociada con la edad la responsable del mayor riesgo que presentan los receptores añosos.

En el estudio de Clèries y cols. (78) en receptores de edad avanzada la incidencia de NTA fue mayor y no presentaron una incidencia ni severidad de RA significativamente mayor que los más jóvenes; al igual que en otros estudios, la supervivencia al año del paciente fue peor en el grupo añoso. Observaron que la principal causa de pérdida del injerto en receptores de edad avanzada fue la muerte

con injerto funcionante, resultados que están en acuerdo con el estudio de Guirado y cols. (79).

Respecto al sexo, al parecer los varones tienen menor supervivencia que las mujeres aunque la supervivencia del injerto es similar en ambos sexos (26).

4.1.2.2. TIEMPO DE DIÁLISIS

El tiempo de permanencia en diálisis es uno de los factores de peor pronóstico para la supervivencia del injerto y del paciente.

Actualmente existe una base científica suficientemente sólida para intentar que los pacientes reciban la opción de un trasplante renal antes de su inclusión en la diálisis.

Numerosos estudios ponen de manifiesto como los pacientes en diálisis tienen un incremento de sustancias proinflamatorias y proaterogénicas como son homocisteína, PCR, lipoproteínas, productos finales de la glicosilación, así como malnutrición, un estado inflamatorio crónico, alteraciones del sistema inmune que pueden influir en la supervivencia del injerto y del paciente (80). De aquí es que nace el concepto sobre los beneficios que aportaría un trasplante renal anticipado (81).

Además estudios recientes confirman que los pacientes en diálisis tienen incrementada la proliferación de linfocitos T, lo cual tiene que ver con que el incremento del tiempo de diálisis se asocia con un aumento de rechazos en los 6 primeros meses post trasplante; estos datos son corroborados por estudios como el de Cacciarelli en el que observaba como en 325 trasplantados renales la incidencia de rechazo agudo era menor en aquellos pacientes que habían permanecido en diálisis menos de seis meses (82). Estos hallazgos pueden sugerir como las alteraciones del sistema inmune pueden incrementar el riesgo de rechazo agudo (83).

La preservación de la función renal residual podría influir en la mejoría de la supervivencia sin embargo, estudios recientes no han encontrado ninguna significación con respecto a este factor. Considerándose que la mejoría de la supervivencia podría

ser consecuencia de una mejor selección del receptor con una menor comorbilidad (84).

El riesgo de pérdida del injerto y de la supervivencia del paciente es directamente proporcional al tiempo que el paciente permanece en diálisis.

Por otro lado, el tiempo en diálisis también es un factor de influencia en la nefropatía crónica del injerto (85) y mayor incidencia de retraso de la función del injerto.

Montagnino y cols., observaron que en aquellos pacientes que habían recibido diálisis durante más de cinco años la supervivencia del injerto a los diez años fue del 45%, mientras que en aquellos que habían estado menos de cinco años dicha supervivencia era del 70% (86). Cosio y Cols. (87) encontraron que la tasa de mortalidad postrasplante fue del 7% en el grupo de pacientes trasplantados sin haber recibido tratamiento con diálisis previa, del 23% en aquellos que habían estado dializados menos de tres años y del 44% en aquellos que se habían dializado durante más de tres años.

4.1.2.3. TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

La Diálisis Peritoneal (DP) ofrece ventajas teóricas como técnica de inicio previo al trasplante, en estos pacientes, incluyendo la mejor preservación de la función renal residual y resultados óptimos en los primeros años de trasplante. En la práctica, los pacientes tratados con DP se trasplantan más precozmente, presentan mejores patrones de función precoz y una supervivencia superior de pacientes e injerto, mientras que los procedentes de HD muestran tasas más bajas de trombosis vascular primaria tras el trasplante.

La supervivencia en el postrasplante precoz puede variar con el tipo de diálisis antes del trasplante. En un estudio español en la Clínica Navarra por Barba Abad y Cols. se concluyó que el tipo y la duración de la estancia en diálisis se relacionan con diferentes tipos de complicaciones médico-quirúrgicas en el postoperatorio del trasplante renal.

4.1.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA

4.1.3.1. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

El tiempo de isquemia fría (TIF) es el periodo desde la remoción del riñón para almacenamiento frío o perfusión hasta complementar la anastomosis arterial renal.

Se han hecho distintos estudios con diferentes puntos de corte en búsqueda del tiempo de isquemia fría seguro en el trasplante, con tiempos >24 horas y <24 horas; >18 horas y <18 , >15 horas y <15 horas, >12 horas y < 12 horas llegando siempre a la misma conclusión, y es que, mientras menor sea el tiempo de isquemia fría, menor es el riesgo de complicaciones no deseadas pues se reduce la lesión de isquemia-reperfusión, lo que disminuye el daño al injerto mediado por citoquinas asociadas al proceso inflamatorio inespecífico que se desarrolla. Al mismo tiempo la disminución del tiempo de isquemia fría disminuye la susceptibilidad a respuestas aloinmunes específicas, que a través de la activación de células T mediarían en el rechazo.

Esta circunstancia explica que los injertos procedentes de donante no relacionado con tiempos cortos de isquemia fría tengan mejor supervivencia que los de cadáver, si es que igualamos su compatibilidad. A su vez, la reducción del tiempo de isquemia fría a algunos minutos reduce la necesidad de diálisis en el postrasplante inmediato a menos del 1% (88).

4.1.3.1.1. Tiempo de isquemia fría y supervivencia del injerto

Según datos del registro de trasplantes del Reino Unido; la isquemia fría mayor a 24 horas, en comparación con TIF mayor a 12 horas, se asoció con una disminución de la supervivencia del injerto en pacientes en los que se utilizó órganos de donantes con criterio expandidos

En donantes con criterio estándar también se ha descrito que el TIF actúa como un factor de riesgo independiente en la supervivencia del injerto (89). Por lo tanto, parece razonable intentar optimizar los resultados de los Donantes con criterio expandidos con TIF cortos.

En los receptores de DCE se ha descrito una mejor función renal al año de evolución cuando el TIF es menor de 12 horas, con respecto a cuando éste oscila entre 12 y 24 horas. (69, 90, 91).

4.1.3.1.2. Tiempo de isquemia fría y retraso en la función del injerto

El TIF prolongado favorece el retraso en la función del injerto (RFI) (92, 93), y ambos condicionan un aumento en la incidencia de rechazos, una peor función renal y una disminución de la supervivencia renal a largo plazo.

El TIF, cuanto más prolongado es, existe más probabilidad de desarrollar Necrosis tubular aguda (NTA), y los riesgos derivados de la misma porque menor es la reparación de lesiones.

Ya que el perfil del donante ha cambiado y el uso de DCE se hace casi obligado si queremos mantener las actuales tasas de trasplante para satisfacer la continua y creciente demanda de injertos, debemos adoptar medidas necesarias para tratar de optimizar los resultados de los trasplantes efectuados con DCE (94). Para ello debemos hacer una correcta selección de receptores e intentar reducir el daño en la preservación de los injertos a través de dos estrategias: preservar los injertos con máquinas de perfusión (95) o reducir los tiempos de isquemia fría (TIF) (96).

El uso de tiempos de isquemia fría cortos permite realizar trasplantes renales con injertos de donantes con criterios expandidos con baja incidencia de retardo en la función del injerto y de rechazos agudos, consiguiendo además una buena supervivencia y una buena función renal a medio plazo. También permite conseguir una función renal más estable, lo que puede condicionar una excelente supervivencia a largo plazo.

4.1.3.2. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Incluye las complicaciones que son fundamentalmente atribuibles al acto operatorio del implante. Consideramos complicaciones postoperatorias inmediatas desde 0 a 3 días; complicaciones quirúrgicas precoces desde 7 días a 3 meses y complicaciones quirúrgicas agudas: a aquellas que tengan relación con la cirugía hasta 3 meses postrasplante.

El desarrollo de complicaciones quirúrgicas parece afectar el funcionamiento del injerto renal, la inclusión de pacientes de edad avanzada en los programas de trasplante renal viene favoreciendo el desarrollo de estas complicaciones por la presencia de mayor comorbilidad de los receptores y el mayor riesgo que implica las cirugías en pacientes de edad avanzada.

Distinguiremos las que se citan a continuación.

4.1.3.2.1. Complicaciones vasculares:

4.1.3.2.1.1. Trombosis Arterial

Las trombosis arteriales acontecen típicamente en las primeras horas o días postrasplante y se caracterizan por la presencia de oligoanuria, dependiendo de la diuresis residual del paciente.

La Trombosis de la Arteria Renal (TAR), fundamentalmente en la sutura arterial, se ha relacionado con una cirugía vascular laboriosa condicionada, a menudo, por el estado de las arterias renales y las ilíacas. Hipotensiones en el postoperatorio inmediato, torsiones del pedículo vascular, así como la ciclosporina (cuando en las experiencias iniciales se administraba en dosis elevadas, se han relacionado con este tipo de complicaciones).

En estas circunstancias resulta imperativo, descartada la obstrucción de la sonda vesical y la oliguria prerrenal, la realización de una eco-Doppler renal o un angiorenograma que nos informe acerca de si el injerto está o no perfundido. Si dichas exploraciones muestran ausencia de flujo arterial, la realización de una arteriografía confirmará la presunción diagnóstica, mostrará el nivel de la obstrucción y si es completa o no. Efectuado el diagnóstico se procederá a la revisión quirúrgica que derivará, salvo en casos excepcionales, en la nefrectomía del injerto. De lo anterior se deduce que la actitud médico-quirúrgica debe ir dirigida a la prevención, cuidando al máximo la técnica quirúrgica de la extracción y del implante, y en aquellos pacientes con antecedentes de trombosis de accesos vasculares múltiples o de trasplantes previos estará indicada la profilaxis postoperatoria con heparina de bajo peso molecular.

4.1.3.2.1.2. Trombosis venosa

La Trombosis de la Vena Renal (TVR) obedece generalmente a problemas técnicos con la sutura venosa o malposición renal. Aparece precozmente, en las primeras horas o días postrasplante y cursa con hematuria macroscópica y oliguria progresiva. Produce una lesión permanente del injerto, puesto que los riñones trasplantados cuentan con un solo sistema de drenaje cerrado sin anastomosis venosas capsulares que ofrezcan colaterales. Se ha encontrado en casos raros trombosis de vena renal e ilíaca. El injerto suele palparse agrandado como consecuencia de la congestión renal y, en ocasiones, con motivo de la extensión del trombo venoso a la vena ilíaca puede aparecer edema homolateral de la extremidad inferior. La angiogramografía renal y la eco-Doppler renal muestran ausencia de flujo vascular y la flebografía confirmará el diagnóstico. La revisión quirúrgica deriva habitualmente en nefrectomía del injerto.

4.1.3.2.1.3. Hemorragia anastomótica arterial o venosa

Es una complicación bastante rara, puede ser causada por tensión excesiva, producida por un desgarre en la arteria o vena, puede presentarse una hemorragia distal a la anastomosis producidas por ramas pequeñas o tributarias o de salida no ligadas o por ligadura deshecha después de la implantación; este tipo de complicaciones representa un 33 a 50% de la mortalidad de los pacientes postrasplante renal.

4.1.3.2.1.4. Estenosis de la arteria renal

La estenosis de la arteria renal puede ser debida a múltiples factores: traumatismos durante la extracción de órganos, lesiones en la cirugía de banco o durante el propio implante. El diagnóstico es inicialmente de sospecha: deterioro inexplicado de la función renal, aparición de hipertensión arterial refractaria. Su confirmación definitiva debe hacerse con arteriografía o utilizando Eco-doppler con sustancias de contraste inocuos con resultados bastante certeros.

4.1.3.2.1.5. Hemorragia Post-operatoria

4.1.3.2.2. Complicaciones Urológicas

4.1.3.2.2.1. Colecciones

Puede pueden ser colecciones de linfáticas (Linfoceles); de orina (Urinocele u urinoma) o de sangre (Colección hemática o hematoma).

Los Linfoceles consisten en la aparición de colecciones linfáticas adyacentes al injerto procedente de los linfáticos ilíacos o del seno renal. Con frecuencia son hallazgos casuales en exploraciones ecográficas rutinarias, pero cuando son voluminosos pueden apreciarse a la exploración física abdominal o bien causar sintomatología derivar de la compresión de estructuras vecinas como edema de la extremidad por compresión de la vena ilíaca o deterioro de la función renal por compresión de la vía urinaria. El contexto clínico suele ser orientativo y la exploración ecográfica suele ser diagnóstica del hematoma por la presencia de ecos internos y la punción y análisis bioquímico de la colección permitirá distinguir si se trata de un trasudado, diagnóstico del linfocele, o de orina.

Las medidas, al igual que las anteriores complicaciones quirúrgicas, deben dirigirse hacia la prevención, cuidando la técnica quirúrgica, especialmente con una ligadura cuidadosa de los linfáticos ilíacos.

El tratamiento actual se basa en el drenaje por punción y en los casos recidivantes lavados, a través de catéter, con povidona yodada, que va esclerosando los vasos linfáticos abiertos. Sólo excepcionalmente requieren cirugía (realización de una ventana o marsupialización a la cavidad peritoneal).

4.1.3.2.2.2. Complicaciones de la vía urinaria

Entre las complicaciones ureterales más frecuentes y con mayor trascendencia en el funcionamiento del injerto tenemos a: Fístulas ureterales (linfáticas, urinarias) y Uropatía obstructiva (Estenosis, Obstrucción ureteral y Acodamientos).

a) Fistulas Ureterales.-

Se presentan con mayor frecuencia en el sitio de la anastomosis ureterovesical.

Pueden deberse a una técnica deficiente de implante del uréter o más comúnmente a necrosis isquémica de la vía. También puede ser el resultado de tensión excesiva creada por un uréter muy corto, si el uréter es demasiado largo y redundante puede sufrir riego sanguíneo insuficiente, o lesiones engendradas por una crisis de rechazo, una mala manipulación o el resultado de varias cosas.

En el caso de necrosis isquémica de la vía se explica en gran manera puesto que el uréter normal a diferencia de lo que ocurre con el uréter postrasplante renal; recibe todo su riego sanguíneo de los vasos renales que corren por todos los tejidos areolares, hiliares y periureterales superiores. Estos vasos siguen una trayectoria por la adventicia ureteral para regar el segmento distal. En el trasplante renal el uréter reimplantado requiere que se efectúe un corte transversal con lo cual se corta el riego sanguíneo que proviene de la arteria vesical y de los vasos lumbares y se produce una devascularización ureteral a menos que se tenga cuidado durante la disección de la grasa perihiliar o de los tejidos periureterales adventicios pues se presenta después de la disección extensa del hilio del aloinjerto.

Si es por técnica deficiente de implante del se puede corregir manteniendo el sondaje vesical durante un tiempo prudencial hasta el cierre de la fístula, pudiendo obviarse la cirugía. Si es por necrosis isquémicas de la vía se recurre a técnicas de endourología, tales como colocación temporal de un catéter doble J, con las que es posible el cierre de la fístula sin recurrir a la cirugía

Las fístulas urinarias cursan con escape de la orina al espacio perirrenal, con el consiguiente deterioro de la función renal y clínica de dolor e edema en la zona del injerto y región suprapúbica.

Los síntomas de la fístula suelen presentarse aproximadamente antes que hayan ocurrido 5 semanas después del trasplante, los pacientes pueden manifestar dolor sobre el sitio del injerto o en el periné, fiebre, aumento de los valores séricos de creatinina, oliguria, drenaje urinario cutáneo.

b) Uropatía Obstructiva

b.1 Estenosis Ureterales.- Se pueden presentar en forma temprana como tardías, son debidas a complicaciones en las anastomosis ureterovesicales al igual que el reflujo vesicoureteral. La estenosis de la vía se localiza en la mayoría de los casos en el uréter terminal y cursa con deterioro de la función renal, apreciándose en la ecografía la presencia de ureterohidronefrosis.

La solución definitiva es quirúrgica, procediendo a reimplantar el uréter en la vejiga o a suturar la vía del injerto al uréter del receptor.

Se describen casos de obstrucción de causa extrínseca como las colecciones.

b.2 Obstrucción Ureteral.- Es la complicación urológica más frecuente en el trasplante renal, de estas la mayor parte se producen a nivel de la parte distal del uréter; puede manifestarse con prontitud o tardarse un poco en presentarse, la obstrucción en el post-operatorio inmediato o temprano puede deberse a edema o constricción en el uréter, a coágulos sanguíneos en el túnel sub mucoso, hematoma en la pared distal del uréter, mala rotación o dobleces, desde el punto de visto clínico la obstrucción ureteral se manifiesta con oliguria, anuria, sepsis, dolor local sobre el sitio del injerto o aumento gradual de la concentración sérica de creatinina.

b.3 Acodamiento Ureteral

4.1.3.2.2.3. Complicaciones de la herida

- a) Eventración de la herida
- b) Infección de la herida
- c) Dehiscencia de la herida

4.1.3.2.2.4. Retraso de la función del injerto por Necrosis

Tubular Aguda

a) Necrosis Tubular Aguda (NTA)

Definida como la ausencia de descenso de los productos nitrogenados en los primeros 5 - 7 días después del trasplante con independencia de la

necesidad de diálisis o como un tiempo superior a 6 días para alcanza un aclaramiento de creatinina superior a 10 ml/min. Se deben excluir otras causas de fracaso funcional del injerto como factores prerrenales, trombosis arterial, obstrucción de la vía urinaria, rechazo del injerto o nefrotoxicidad.

Puede condicionar diversos problemas clínicos: modificaciones en la inmunosupresión, y aumento de la estancia media hospitalaria, de los costes y de la incidencia de rechazo agudo.

Su influencia en la supervivencia del injerto es más controvertida (97), aunque por lo general se acepta que los trasplantes que se inician con NTA, tienen en general una supervivencia disminuida del injerto en un 30% (96) comparativamente con los que no la tienen.

Y se ha señalado en algunas series un incremento de la mortalidad.

Hasta un 25-50% de los TR presentan Retraso de la función del injerto (RFI) del injerto con oliguria o anuria por NTA.

La prevalencia es de 20 - 50%, según las series revisadas (98) y esta no ha disminuido a pesar de las nuevas pautas de inmunosupresión siendo el factor de riesgo más importante para la NTA el tiempo de isquemia fría según datos del USRDS (99). Además es más frecuente en pacientes de alto riesgo inmunológico y en los que reciben un injerto de donante añoso sobre todo si el trasplante se ha recibido en condiciones de hemodinámica subóptima. También la administración precoz de los fármacos anticalcineurínicos, se ha relacionado con un riesgo aumentado de desarrollo de NTA postrasplante, así como el trasplante de riñones de donante a corazón parado.

Habitualmente se resuelve en días, pero si la oliguria persiste en la segunda semana postrasplante se debe realizar una biopsia para descartar rechazo agudo sobreañadido y nefrotoxicidad ya que la presencia de NTA se asocia con un mayor riesgo de rechazo agudo y también con un mayor riesgo de disfunción crónica de forma independiente a la presencia de rechazo (100)

La NTA incrementa el potencial inmunógeno del injerto al inducir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio capilar y de antígenos de clase II en el epitelio tubular e incrementar la expresión de antígenos de clase I.

Consecuentemente, en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico (retrasplantes, pacientes hiperinmunizados o con prueba cruzada positiva con sueros históricos, por el riesgo aumentado de presentar rechazo agudo acelerado) que presenten NTA y se decida hacer biopsia, esta debe efectuarse precozmente, a partir del tercer día.

La NTA constituye la principal causa de función retrasada del injerto, esta es la razón por la que ambos conceptos se utilizan a menudo indistintamente para referirse al paciente con fracaso de la función renal en el postoperatorio inmediato (35).

b) Retraso en la función del injerto (RFI)

La definición de retraso de la función del injerto varía entre las series publicadas desde criterios clínicos a histológicos. (101-106). El criterio adoptado en nuestro trabajo fue el de pacientes con NTA instaurada y fracaso renal, durante más de una semana que tuvieron necesidad de diálisis.

4.1.4. FACTORES DE RIESGO POST TRASPLANTE

Los excelentes resultados obtenidos a corto plazo en el trasplante renal no lleven la misma trayectoria a largo plazo (107,108), hecho que puede estar justificado por la mortalidad del receptor con injerto funcionante, la cual ha permanecido estable a lo largo de los años (109,110).

Por tanto, conocer las causas de muerte, identificar los factores tradicionales y emergentes de riesgo e implementar las terapias más adecuadas pueden contribuir a mejorar los resultados del TR en términos de supervivencia (16).

Esta preocupante situación se debe, probablemente, a una alta prevalencia de entidades cardiovasculares y de procesos infecciosos y tumorales que concurren en esta población en el marco del tratamiento inmunosupresor. Datos epidemiológicos procedentes de registros nos confirman que la ECV representa la primera causa de muerte (30-40%) en la población trasplantada, seguida muy de cerca por las causas de origen infeccioso y neoplásico (111,112).

Aunque se han identificado factores de riesgo pretrasplante e inherentes al propio trasplante, los factores que más contribuyen a este riesgo cardiovascular son la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipemia postrasplante (17-20). En cualquier caso, los factores tradicionales de riesgo vascular no explican suficientemente bien la elevada mortalidad cardiovascular.

Por otra parte hay una alta de prevalencia de factores de riesgo emergentes en estos enfermos como la proteinuria, la inflamación, la disfunción renal o los valores de adiponectina, los cuales se asocian a elevada morbimortalidad (100,113-115) y condicionan una relación atípica entre el TR y la ECV postrasplante.

Revisaremos algunos FRCV como son: Obesidad, HTA, Dislipemia, Tabaquismo, Consumo de alcohol y Funcionamiento del injerto renal.

4.1.4.1. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y MORBILIDAD DEL INJERTO

Su objetivo es prevenir o controlar la respuesta inmune del receptor contra el órgano trasplantado para incrementar la supervivencia del injerto y del paciente y mejorar la calidad de vida. Los nuevos agentes inmunosupresores han disminuido la incidencia de rechazo agudo y mejorado la supervivencia del injerto renal al año del trasplante (5). Las pautas de inmunosupresión actuales se dirigen al bloqueo de la activación, proliferación y función de los linfocitos T. La mayoría de inmunosupresores actuales utilizados en trasplante de mantenimiento no cubren la acción de los linfocitos B.

No se dispone todavía en la actualidad del inmunosupresor ideal pero en los diez últimos años se ha incrementado el arsenal terapéutico con fármacos más potentes y específicos y con un mejor perfil de seguridad. El tratamiento debe ser individualizado existiendo múltiples combinaciones adaptables a las características clínicas y serológicas de cada paciente y a cada momento del curso evolutivo del TR.

Los diversos fármacos o agentes inmunosupresores se pueden clasificar por su mecanismo de acción, estructura química, perfil de seguridad, etc. y se agrupan a grandes rasgos en cinco grupos (116).

1.-Corticoesteroides.

2.-Inhibidores de la calcineurina (ICN): ciclosporina y tacrolimus.

3.- Antiproliferativos (Inhibidores de la síntesis de nucleótidos): Micofenolato Mofetil (MMF), micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MFA), azatioprina.

4.- Inhibidores del m-TOR o de la señal de proliferación: Sirolimus o everolimus.

5.- Anticuerpos antilinfocitarios policlonales (ATG) o monoclonales anti CD3 (OKT3), o anti receptor de IL-2 (anti-CD25): Basiliximab, Daclizumab, Anti- CD 20: Rituximab. Anti-CD 52: Alemtzumab.

Es importante definir también a los pacientes con

a) Bajo riesgo inmunológico:

Como los de donante vivo, los efectuados con buena compatibilidad HLA donante receptor, los receptores de un primer trasplante renal, los que no han presentado episodios de RA o sólo un episodio de aparición precoz e histológicamente ligero-moderado y de tipo celular, los receptores de más de 60 años.

b) Alto Riesgo Inmunológico:

Presencia de anticuerpos circulantes, retrasplantes, baja compatibilidad HLA, hipersensibilizado, joven con alta respuesta inmunológica, etc.).

4.1.4.1.1. Terapia de Inducción

El tratamiento de inducción se refiere a la administración de determinados inmunosupresores (principalmente biológicos) al inicio del trasplante y durante un breve periodo de tiempo para controlar la respuesta inmune inicial frente al injerto y luego superponer su acción con los fármacos xenobióticos. La inducción se utiliza ampliamente. Por ejemplo, en el año 2006 en España más del 80% de los trasplantes renales recibieron inducción. Las pautas de inducción se asocian a una reducción de rechazo agudo pero no se ha demostrado que su uso se asocie a una mayor supervivencia del injerto.

El tratamiento de inducción será habitualmente potente e intenso para prevenir el RA en la fase de máxima respuesta inmunológica que se produce en las primeras semanas del TR.

En la mayoría de los protocolos habituales se utiliza una combinación de tres fármacos (terapia triple) con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), MMF o EC-MFA o sirólimus-everolimus, y esteroides. La elección de cada fármaco dependerá de las características clínicas del paciente y de la experiencia de cada centro, siendo hoy más frecuente la utilización del tacrolimus que la de ciclosporina. La elección del MMF o de sirólimus o everolimus estará en función del planteamiento futuro como inmunosupresión de mantenimiento (suspensión de los esteroides, retirada o minimización del anticalcineurínico, etc.).

Se utilizan las terapias de inducción con anticuerpos mono o policlonales (terapia cuádruple) para pacientes con elevado riesgo inmunológico (retrasplantes, hipersensibilizados, jóvenes con alta respuesta inmunológica, etc.) empleando de Basiliximab o Daclizumab en pacientes con riesgo moderado de rechazo agudo, y anticuerpos policlonales en pacientes de alto riesgo. También se utiliza terapia cuádruple en aquellos pacientes en los que es conveniente evitar los anticalcineurínicos en la fase de inducción (donantes añosos, donantes a corazón parado, tiempo de isquemia fría prolongada, etc.) utilizando pautas de MMF e inhibidores del m-TOR.

Un análisis del registro de la UNOS con un amplio número de casos mostró que el uso de Basiliximab o Daclizumab, frente a los pacientes sin inducción, reducía el riesgo de pérdida del injerto y muerte del paciente de forma significativa (117).

Anticuerpos monoclonales anti IL-2R (CD25)

En la actualidad Daclizumab y Basiliximab son los anticuerpos más utilizados en pautas de inducción. Actualmente sólo se encuentra disponible para su uso el Basiliximab. Basiliximab es un anticuerpo quimérico anti cadena α del receptor de IL-2. Se administra en dos dosis de 20 mg (día 0 pre trasplante y día 4) y es también bien tolerado y eficaz para prevenir el rechazo agudo. Es importante destacar que los anticuerpos anti CD25 no son útiles para el tratamiento del rechazo agudo. Son los únicos fármacos inmunosupresores que no se han asociado a ningún efecto adverso.

4.1.4.1.2. Terapia de Mantenimiento

A la terapia de inducción le sigue la de mantenimiento que tiene como objetivo conseguir a largo plazo una buena función del injerto con la máxima supervivencia y calidad de vida del receptor.

En esta fase los principales problemas que se afrontan serán el rechazo agudo, la nefropatía crónica del injerto, la morbimortalidad cardiovascular y el desarrollo de infecciones y de tumores. El tratamiento será lo menos agresivo posible y se procurará que tenga un buen perfil de seguridad para que no facilite las patologías antes mencionadas.

Se debe plantear en primer lugar la supresión de los corticoesteroides por los múltiples efectos adversos que tienen, especialmente a nivel de factores de riesgo cardiovascular (118) (diabetes, hipertensión, dislipemia) y a nivel del hueso.

En segundo lugar se debería valorar la supresión y/o minimización de los inhibidores de la calcineurina pues a su eficacia demostrada en la prevención del RA une su potencial nefrotoxicidad la cual puede expresarse por una mayor incidencia y duración de la NTA, especialmente en riñones de donantes de edad avanzada o con lesiones isquémicas previas; o bien por deterioros leves o moderados de la función renal acompañados de sus efectos secundarios como hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercaliemia y/o acidosis metabólica.

a) Inmunosupresores Inhibidores de la calcineurina

El tacrolimus (TAC, FK506) es un macrólido aislado a partir del *Streptomyces Tsukubaensis*. Aunque estructuralmente es diferente a la CsA, ambos son prodrogas y actúan a un mismo nivel. Es el inhibidor de la calcineurina de elección, este comparte efectos adversos con la ciclosporina, inducen vasoconstricción renal que conduce a la presencia de lesiones de nefrotoxicidad crónica, como arteriopatía, fibrosis intersticial parcheada y atrofia tubular que pueden dar lugar al descenso del FG y deterioro de la función renal, neurotoxicidad, infecciones, y alteraciones del metabolismo lipídico y diabetes mellitus lo que contribuye a mayor morbilidad cardiovascular. Tanto Tacrolimus como Ciclosporina pueden inducir disfunción crónica del injerto aunque se

ha demostrado una mejor función renal a largo plazo y menos cambios fibróticos en los pacientes tratados con Tacrolimus.

Los ICN a dosis altas son inadecuados a largo plazo en el trasplante renal por la alta prevalencia de la nefrotoxicidad crónica, el problema es que, ante una inmunosupresión insuficiente, a dosis bajas de los ICN se aumenta el riesgo de nefropatía crónica del injerto desencadenando una respuesta inmunológica (36).

b) Inhibidores de la síntesis de purinas

Respecto a micofenolato mofetil (MMF) y el micofenolato de sodio (MPS) están indicados en la profilaxis del rechazo agudo. El ácido micofenólico (MPA), principio activo de ambos fármaco.

Especialmente el micofenolato mofetilo (MMF), ha tenido un impacto positivo en los resultados a largo plazo, a través de una reducción significativa en la incidencia de rechazo agudo, permitiendo la minimización de los ICN, reduciendo su efecto neurotóxico y el desarrollo de NCI.

La tolerancia al MMF es habitualmente buena, siendo precisa la interrupción del tratamiento por efectos secundarios en el 5-8% de los pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, náuseas) (25-30%) y hematológicos (leucopenia, anemia y, más raramente, trombopenia) (10-30%). La toxicidad hematológica es dosis-dependiente y se corrige reduciendo la dosis. Los trastornos gastrointestinales mejoran frecuentemente al reducir la dosis, fraccionar la dosis diaria en tres o cuatro dosis o administrarlo con las comidas. La administración intravenosa no reduce los efectos secundarios, ya que se deben al efecto sistémico del ácido micofenólico durante el ciclo enterohepático.

Se caracterizan por la ausencia de nefrotoxicidad y su buen perfil de seguridad cardiovascular en terapias combinadas con ICN a dosis reducidas. Permiten la sustitución de los ICN en el postrasplante a medio plazo.

Tampoco es hepatotóxico. No es dializable.

Es teratogénico, por lo que las mujeres en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas hasta tres meses después de interrumpir su uso. Está contraindicado su uso durante el embarazo o la lactancia.

Aumenta el riesgo de infección vírica, especialmente citomegalovirus.

No aumenta la incidencia de neoplasias malignas de novo, existiendo evidencia leve de que su utilización prolongada puede disminuir la incidencia de neoplasia de novo.

La dosis recomendada es 1 gramo cada 12 horas (dosis total 2 gramos/día). La dosis inicial debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes al trasplante.

El MMF es superior a la Azatioprina, con una reducción significativa en la incidencia de RA al comparar los resultados de los dos fármacos en combinación con CsA (119).

Se precisan estudios controlados prospectivos para determinar las ventajas de la conversión de ICN a MMF.

El micofenolato sódico con cubierta entérica Los comprimidos con cubierta entérica permanecen intactos en el entorno ácido del estómago. Una vez absorbido en el intestino delgado, el micofenolato sódico permite la liberación directa de ácido micofenólico a la circulación sistémica. La exposición a ácido micofenólico tras la administración repetida de 720 miligramos de micofenolato sódico con cubierta entérica es básicamente similar a la obtenida con 1 gramo de MMF. La eficacia y seguridad de micofenolato sódico con cubierta entérica en mantenimiento en pacientes con función renal estable es similar a la de MMF. La sustitución de MMF por micofenolato sódico con cubierta entérica puede mejorar los efectos adversos gastrointestinales (120). También aumenta el riesgo de infección vírica, especialmente citomegalovirus igual que MMF. La dosis recomendada es 720 miligramos cada 12 horas. La dosis inicial debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes al trasplante.

c) Inhibidores de la señal mTOR (Sirolimus y everolimus)

La rapamicina o sirolimus (SRL) es un antibiótico macrólido que es producido por el *Streptomyces Hygroscopicus*, un actinomiceto aislado originalmente en Rapa Nui. Aunque fue inicialmente utilizada como antimicótico, se observó que poseía una gran capacidad inmunosupresora, similar a la del TAC, con quien presenta semejanzas estructurales. El everolimus (ERL), es un análogo de la rapamicina, el 40-O-(hidroxietil)-rapamicina. La diferencia fundamental respecto a SRL es su vida media; mientras que la de SRL es de 60 horas y se administra cada 24 horas, la de ERL es de 22 horas y por tanto debe administrarse cada 12 horas.

A diferencia de CsA y TAC, SRL y ERL bloquean la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la S. Estas drogas además, no bloquean la apoptosis del linfocito T inducida por IL-2, mecanismo que explicaría su efecto sinérgico con el bloqueo de la señal coestimuladora. Es importante destacar que estas dos drogas presentan un potente y selectivo efecto inmunosupresor, capacidad antiproliferativa, no son nefrotóxicas aunque pueden retrasar la recuperación de la necrosis tubular aguda post-trasplante. Actúan de manera sinérgica tanto con CsA como con TAC obligando el uso de bajas dosis de estos para evitar el desarrollo de nefrotoxicidad.

Sus principales efectos adversos son un descenso reversible del recuento eritrocitario, leucocitario y plaquetar, la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Es de interés resaltar el efecto beneficioso de los inhibidores de m-TOR en cuanto a la aparición y expansión clonal de la subpoblación linfocitaria T reguladora tanto en sangre periférica como incluso a nivel del injerto renal directamente, ello parece ser debido a la no inhibición de IL-2.

Son especialmente relevantes los trastornos de cicatrización que se traducen en un mayor índice de complicaciones quirúrgicas como linfocele, problemas de herida quirúrgica y fístulas urinarias. Por su mecanismo de acción los inhibidores de mTOR retrasan la regeneración del epitelio renal tras la lesión de isquemia-reperfusión, efecto que se traduce en una mayor duración del episodio de necrosis tubular aguda.

A pesar de sus excelentes propiedades, los fármacos inhibidores de mTOR no se han consolidado como inmunosupresión de primera línea utilizándose en menos de un 5 % de los trasplantes renales de novo. Existen varias razones que explican la escasa

popularidad de los inhibidores mTOR, tales como una menor eficacia respecto a inhibidores de calcineurina, una mayor nefrotoxicidad cuando se asocian a inhibidores de calcineurina y un mayor número de efectos adversos.

Se han convertido en los inmunosupresores básicos en regímenes en los que se desee evitar o eliminar los ICN (121).

Su uso puede ser en combinación a cortos plazos, supresión precoz, o terapia libre de ICN.

Las terapias combinadas durante periodos largos de m-TOR e ICN no son recomendables a pesar de su eficacia en la prevención de los episodios de RA debido probablemente a un incremento del efecto nefrotóxico de los ICN.

La combinación Tac-SRL más esteroides tuvo teóricamente una aceptación mayor como régimen para evitar el rechazo agudo y mantener la función renal estable. Se ha reportado que la asociación de SRL y Tac es segura en términos de rechazo agudo, pero la función renal es peor cuando se compara con pacientes tratados con Tac y MMF.

Es conveniente intentar suprimir y/o disminuir progresivamente los inmunosupresores que condicionan de manera decisiva el futuro del TR. Las modificaciones en la terapia de mantenimiento se efectuarán de manera progresiva y con prudencia teniendo en cuenta los antecedentes y la evolución clínica del trasplante.

En los casos de rechazo crónico del injerto confirmado por biopsia (122-125) y en los de tumores (126) estaría indicada la sustitución del anticalcineurínico por un inhibidor del m-TOR o la asociación de MMF.

Estudios retrospectivos de conversión de inhibidor de calcineurina a SRL en pacientes con disfunción crónica del injerto sugieren que la respuesta favorable de mejoría de función renal ocurre solamente en pacientes con proteinuria inferior a 800 mg/día. En el estudio más importante de conversión tardía a SRL en pacientes con daño crónico en el injerto renal demostrado por biopsia, se observó estabilización o mejoría funcional al año de la conversión sólo en los pacientes con filtrado glomerular estimado basal superior a 40 ml/minuto (estudio CONVERT).

4.1.4.1.3. Pautas de inmunosupresión

Actualmente la mayoría de los clínicos de trasplante considera que la inmunosupresión más segura y eficaz para el paciente habitual es aquella que utiliza inducción con un anticuerpo antilinfocitario (preferentemente anti CD25), corticoide, dosis reducidas de TAC en combinación con MMF o MPS. Sin duda se trata de una excelente inmunosupresión que permite incluso una retirada segura de esteroides. Para la indicación de una pauta de inducción se debería tener en cuenta, entre otros, el tipo de trasplante (cadáver, cadáver con criterios expandidos, vivo), la inmunosupresión concomitante, tiempo de isquemia fría, y riesgo inmunológico del receptor.

Tacrolimus se asocia con mayor prevalencia de diabetes postrasplante o neurotoxicidad, mientras que los inhibidores de mTOR presentan menor toxicidad renal y menor prevalencia de infecciones virales y neoplasias.

Se ha sugerido que las modificaciones en la pauta de inmunosupresión a lo largo del seguimiento deberían acompañarse de una monitorización de la respuesta inmune mediante la determinación de anticuerpos anti-HLA.

De todas formas, la elección de la pauta de inmunosupresión debe balancearse con las toxicidades propias de cada fármaco.

Efecto adverso	Esteroides	CsA	Tax	mTORi	MMF	AZA	Belatacept
Diabetes mellitus de novo	↑	↑	↑↑	↑			
Dislipemias	↑	↑					
Hipertensión	↑↑	↑↑	↑				
Osteopenia	↑↑	↑	(↑)				
Anemia y leucopenia				↑	↑	↑	
Retraso en la cicatrización de heridas				↑			
Diarrea, náuseas/vómitos			↑		↑↑		
Proteinuria				↑↑			
Descenso del FG		↑	↑				

AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina A; FG: filtrado glomerular; MMF: mofetil micofenolato; mTORi: inhibidores de mTOR; Tac: tacrolimus.
↑ Indica un efecto adverso débil a moderado.
↑↑ Indica un efecto adverso moderado a severo.
(↑) Indica un efecto adverso posible, pero no certero

Tabla 3. Efectos secundarios de las pautas de inmunosupresión

4.1.4.2. INFECCIONES (CITOMEGALOVIRUS, VIRUS HEPATITIS C)

4.1.4.2.1. Infección por Citomegalovirus (CMV)

Es la infección viral más frecuente en trasplantados. Un 60-90 % de los pacientes se encuentran infectados, y en ausencia de profilaxis, 25 %-50 % presentarán enfermedad clínica.

Existen relación entre enfermedad por CMV, rechazo agudo y NCI.

Un estudio prospectivo (127) encuentra relación entre CMV y NCI independientemente del rechazo agudo.

La infección por CMV ocasiona en el receptor efectos directos e indirectos. Los efectos directos incluyen el síndrome viral (fiebre, síntomas constitucionales como debilidad, mialgias y artralgias y cierto grado de leucopenia o trombocitopenia) y la enfermedad por CMV, en la que se pueden ver afectados diversos órganos, tales como pulmón, tracto gastrointestinal, hígado, sistema nervioso central, corazón, riñón, retina, páncreas, etc., aunque frecuentemente se afecta el órgano trasplantado. Los efectos indirectos son aquellos producidos por las propiedades inmunomoduladoras del virus que condicionan un aumento de la incidencia de otras infecciones oportunistas, la disminución de la supervivencia del injerto y la del paciente. En el manejo/prevenición de esta infección se ha utilizado la profilaxis y el tratamiento anticipado sin que haya sido posible establecerse claramente la superioridad de una u otra (128).

Los principales riesgos para el desarrollo de enfermedad por CMV son la sobreinmunosupresión, fundamentalmente asociada al uso de gammaglobulinas anti-timocíticas, y la implantación de injertos de pacientes seropositivos a receptores seronegativos (R-D+). En general, la monitorización periódica de la replicación viral, confirmada mediante antigenemia o PCR, y su tratamiento en caso de positividad (terapia anticipada), constituye la estrategia habitual en pacientes de bajo riesgo. En pacientes R-D+ se suelen aplicar profilaxis mantenidas durante 3-6 meses, aunque con estas medidas se ha observado una tendencia a la aparición más tardía de las manifestaciones clínicas (129,130).

Ganciclovir ha sido el tratamiento estándar recomendado para la enfermedad por CMV. Más recientemente, valganciclovir oral, que posee una biodisponibilidad del 60%, ha mostrado una eficacia similar a ganciclovir intravenoso. La duración mínima del tratamiento no deberá ser nunca inferior a dos semanas y siempre que se negativice la carga viral o la PCR.

La inmunoterapia pasiva, con administración de inmunoglobulina específica anti-CMV y la transferencia adoptiva de células T específicas frente al CMV bien directamente desde el donante, o tras su activación y expansión ex vivo, ha sido evaluada tanto en la prevención de la replicación viral como en el tratamiento de la enfermedad por CMV con resultados esperanzadores (131).

La vacuna de virus vivo atenuado basada en la cepa Towne ha demostrado minimizar la gravedad de la enfermedad por CMV en pacientes CMV-seronegativos receptores de trasplante renal de donante CMV-seropositivo, aunque no previene la infección primaria.

4.1.4.2.2. Virus Hepatitis C

Los problemas clínicos de la infección por los virus de la hepatitis en general en el trasplante son complejos. Pueden producir desde formas de hepatitis leves hasta formas muy graves colestásicas fibrosantes y rápidamente progresivas.

La infección por el Virus Hepatitis C (VHC), es un factor de riesgo independiente para la supervivencia el injerto y del paciente y favorece el desarrollo de NCI. Hay estudios (132, 133), apoyan que existe peor evolución, mayor riesgo de pérdida de injerto, así como peor supervivencia del mismo entre los receptores renales seropositivos para VHC.

Respecto a la supervivencia; la menor supervivencia estaría en relación a la hepatopatía crónica y a la morbilidad asociada a la diabetes, más frecuente en estos pacientes. (132). El mecanismo patogénico, por el que la infección por virus de la hepatitis C se asocia con diabetes, no se conoce bien; se ha postulado un efecto citopático del virus en las células beta, resistencia a la insulina aumentada y descenso de la glicogénesis hepática.

4.1.4.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes trasplantados presentan una serie de características por la exposición al tratamiento inmunosupresor.

Los factores de riesgo más importantes son la edad avanzada, factores genéticos, el sexo masculino, la obesidad, la proteinuria, la diabetes mellitus, tabaco, enolismo, determinados fármacos antihipertensivos (diuréticos y betabloqueantes) y algunos fármacos inmunosupresores. Fármacos como los corticoides, tacrolimus, ciclosporina, y especialmente sirolimus, juegan un papel relevante en el desarrollo de la hiperlipemia postrasplante (20).

Los pacientes con enfermedad que afecta principalmente a los riñones, como la poliquistosis renal autosómica dominante y glomerulonefritis, tienen una mejor supervivencia a largo plazo que aquellos con enfermedades sistémicas, como la hipertensión y la diabetes.

De cara a nuestro trabajo, nos centraremos en la Hipertensión arterial, la Diabetes mellitus, Tabaquismo, Enolismo, Dislipemia, Sobrepeso/Obesidad y función renal.

4.1.4.3.1. Hipertensión Arterial (HTA)

Es una complicación frecuente que afecta entre el 60% y el 90% de los enfermos trasplantados, contribuye a la pérdida del injerto y a la morbimortalidad de estos pacientes.

Las causas y mecanismos de su presentación son múltiples y muchos enfermos presentan varios de ellos. Una historia previa de HTA, el sobrepeso, la NCI y el tratamiento inmunosupresor con corticosteroides y sobre todo con los inhibidores de la calcineurina son algunos de los factores asociados, además lo son también la estenosis de la arteria del injerto y la producción de renina por los riñones propios atróficos.

La evidencia, basada en ensayos clínicos para el manejo de la presión arterial (PA) en receptores de un TR, es sorprendentemente limitada. Si está claro que el descenso de la PA es beneficioso, no lo está el umbral para tratar y el límite inferior a

alcanzar, como tampoco las vías para lograrlo y los riesgos/beneficios de tales objetivos.

La HTA, con una prevalencia del 70-90% y un origen multifactorial, es un factor tradicional y modificable de riesgo CV después del trasplante.

En 2012 se publicaron las KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease (134), destinadas a facilitar el manejo de la PA en pacientes con ERC no incluidos en diálisis.

Sus recomendaciones están basadas en el sistema GRADE para clasificar la calidad de la evidencia (A, B, C, D) y el grado de recomendación (niveles 1 y 2). Se empleó la categoría <no graduada> para situaciones donde la evidencia no es aplicable o para recomendaciones basadas en la opinión de expertos.

En receptores de un TR, la evidencia es escasa, pues muchos de los estudios publicados no cumplían los criterios de inclusión exigidos por las guías; en consecuencia, las recomendaciones se limitan a sugerir que los pacientes adultos portadores de un TR cuya presión arterial tomada en la consulta sea consistentemente mayor a 130/80 mmHg sean tratados para obtener una PA menor o igual a 130/80, todo ello con independencia del valor de albuminuria.

En estos pacientes y como factores de individualización a la hora de elegir el tratamiento antihipertensivo considerar: el tiempo transcurrido desde el trasplante, la presencia o no de albuminuria, el empleo de ICN y la existencia de otras comorbilidades (no graduada).

El objetivo de control es obtener una PA 130/80 mmHg, con independencia del valor de albuminuria.

Ningún algoritmo para el tratamiento de la HTA postrasplante ha sido universalmente aceptado. En estos pacientes, todos los antihipertensivos son útiles para controlar la PA, por lo que su empleo debe ser individualizado (135).

Los inhibidores del enzima de conversión o los bloqueantes de los receptores de la angiotensina son antiproteinúricos y se han utilizado para enlentecer la progresión de la enfermedad renal, pero descienden el hematocrito y pueden empeorar la función del injerto. Dados los resultados contrapuestos de mejoría de la proteinuria y el empeoramiento de la anemia sobre el riesgo cardiovascular no es

posible concluir que produzcan un claro beneficio en estas complicaciones. Un reciente meta-análisis recomienda, como primera opción de tratamiento de la HTA, los antagonistas de los canales del calcio como primera opción para pacientes trasplantados, sin proteinuria clínicamente significativa y un objetivo de control menor a 130/80 mmHg.

La HTA es un buen predictor de la supervivencia del injerto a largo plazo (136-138) sin embargo, algunos estudios (139, 140) han observado que podría existir un sesgo de confusión entre las variables hipertensión y función renal. La HTA puede ser causa y efecto de disfunción renal.

4.1.4.3.2. Diabetes mellitus postrasplante

En España, según el informe de diálisis y trasplante del 2013 del Registro español de enfermos renales (Congreso de la SEN 2014), el 14,9 % de los pacientes con ERCT son diabéticos y el 51,7% de los pacientes con ERCT están trasplantados. La Diabetes mellitus de novo postrasplante renal (DMNPT) es una complicación frecuente (2-53%), se asocia a diversas comorbilidades del receptor y condiciona una peor supervivencia para el paciente debido a una mayor tasa de complicaciones infecciosas y cardiovasculares (141).

Es considerada por muchos autores como la variable que con más intensidad influye en la supervivencia.

En el enfermo trasplantado se distinguen dos tipos de diabetes: diabetes mellitus pretrasplante y diabetes mellitus de novo postrasplante (DMNPT).

Uno de los puntos más destacables de los trabajos publicados recientemente por grupos españoles es que hasta hace poco tiempo la fisiopatología de la DMNPT se consideraba de forma análoga a la de la Diabetes mellitus tipo 2 lo cual no es del todo cierto, los receptores de un trasplante renal TR presentan, fundamentalmente, un aumento de la resistencia a la insulina en relación con la obesidad y el tratamiento con corticoides, sin embargo, la resistencia a la insulina mejora tras el TR y los receptores de un injerto renal presentan una sensibilidad a la insulina aumentada en comparación con los pacientes en diálisis.

En cuanto a la prevalencia de DMNPT en diversas series de pacientes varía entre el 2 y el 53% en función del tipo de población estudiada, del tratamiento inmunosupresor administrado y de los criterios empleados para su definición (142-145).

La definición de DMNPT se basa en los criterios de la DM2 actualizados por la American Diabetes Association (ADA) en 2010 y revisados en 2013 (146).

En la revisión publicada en 2010 se mostró la asociación entre la DMNPT y diversas variables demográficas (edad, sexo, etnia) y clínica pretrasplante (obesidad, síndrome metabólico, poliquistosis renal, hipertrigliceridemia, virus de la hepatitis C) y postrasplante (tratamiento inmunosupresor, infección por citomegalovirus). A continuación se muestra un resumen de los factores de riesgo modificables, no modificables y potencialmente modificables relacionados con DMNPT.

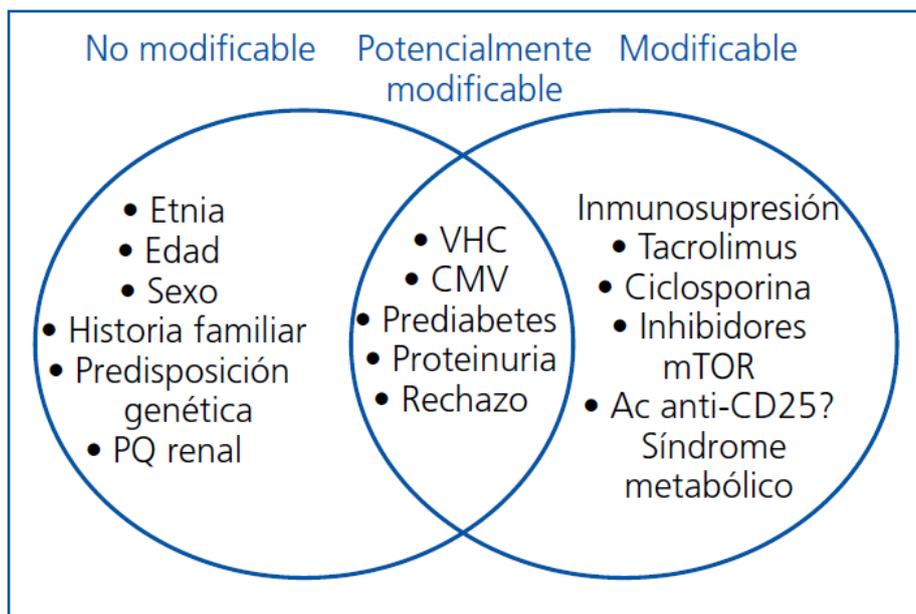


Figura 8. Factores no modificables, potencialmente modificables y modificables de diabetes mellitus de novo. Diabetes mellitus de novo postrasplante. Francesc Moreso y Cols. Nefrología Sup Ext. 2015; 6(1):35-44

Entre los factores de riesgo de DMNPT tenemos la presencia de

prediabetes durante el periodo en lista de espera, los corticoides y el tratamiento inmunosupresor.

Debe tenerse en cuenta que en el paciente con ERCT no se ha podido demostrar con claridad la utilidad de la determinación de HbA1c para hacer cribado del riesgo de DMNPT debido a que la vida media del hematíe en los pacientes con ERCT esta disminuida y se ve afectada por el tratamiento con agentes eritropoyeticos. Además, en la ERCT, la vida media de la insulina aumenta al disminuir su eliminación renal.

La publicación realizada por el grupo español en 2010 presentó evidencias existentes sobre la relación entre DMNPT y una menor supervivencia del paciente, un mayor riesgo cardiovascular, un mayor riesgo de infecciones y el mayor riesgo de pérdida del injerto (147).

Desde 2010 hasta la actualidad hay poca información novedosa en este ámbito; en los últimos años han surgido pocos datos nuevos que confirman que el uso de tacrolimus es más diabetogeno que el de ciclosporina.

Actualmente, a la vista de los conocimientos el grupo europeo sobre el manejo de la DMNPT (142) hace las siguientes recomendaciones:

–Durante los primeros meses postrasplante, el inicio de la enfermedad no es insidioso como en la DM2, sino que lo hace de forma más rápida y, por lo tanto, el tratamiento no puede ir dirigido tan solo a cambios en el estilo de vida.

–Dado que las ultimas evidencias muestran que la DMNPT es predominantemente un problema de secreción de insulina, el uso de agentes orales en monoterapia especialmente las sulfonilureas puede incluso agravar la depleción de los islotes pancreáticos.

–En los pacientes con DM2 se está cambiando el enfoque hacia la preservación de la célula beta. En los receptores de un TR con DMNPT manifiesta, el tratamiento con insulina es más fácil de administrar, ya que los valores de glucemia son elevados de forma precoz y los pacientes deben seguir durante este periodo un estricto control clínico.

Ya no se aplica lo publicado en el documento de consenso internacional del 2003 que recomendaba un tratamiento por pasos de la DMNPT (148) empezando por una intervención no farmacológica seguida del uso de antidiabéticos orales, luego la combinación de insulina con antidiabéticos orales y finalmente la monoterapia con insulina.

Ahora, el grupo europeo recomienda el uso de insulina para el tratamiento de la hiperglucemia durante el periodo postrasplante inmediato, con el objetivo de proteger a la célula beta pancreática y así reducir el porcentaje de pacientes con DMNPT a los 12 meses del trasplante.

Un ensayo clínico publicado por Hecking et al (149), tiene por resultado que; ningún paciente del grupo experimental requirió tratamiento hipoglucemiante al año del trasplante, de este resultado se derivan las actuales hipótesis que la prevalencia de DMNPT se podría reducir y equiparar a la de la población general.

Los factores de riesgo para que se produzca DMNPT son los mismos que intervienen en la patogenia de la población en general añadiéndose a ello el uso de la inmunosupresión, principalmente por esteroides y los anticalcineurínicos (150-155), en ellos habría que considerar la reducción de la exposición a los mismos o la posibilidad de cambiar a un régimen basado en el uso de inhibidores m-TOR.

La diabetes es más frecuente en los individuos de raza negra y en los hispanoamericanos. Al igual que en la población general, la incidencia de diabetes también aumenta con la edad en el individuo trasplantado y con la obesidad.

4.1.4.3.3. Dislipemia

La hipercolesterolemia, es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y la pérdida del injerto después del trasplante renal (156-158).

La dislipemia es un hallazgo probable tras el TR, de modo que una cifra de colesterol ligado lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 100 mg/dl se presenta en aproximadamente un 40-50% de los pacientes a los 6 meses postrasplante, y una cifra muy similar de pacientes está tratada con estatinas con los actuales regímenes de inmunosupresión (159,160).

La ECV debida a los fenómenos de aterotrombosis arterial es la primera causa de mortalidad prematura en el mundo occidental (161). Las principales entidades clínicas que responden a este fenómeno son la enfermedad arterial coronaria, el Accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica; la correlación entre las elevaciones del colesterol y la ECV está perfectamente demostrada en la población general. Sin embargo, en la población trasplantada esta correlación no está tan claramente establecida. El ensayo aleatorizado y controlado ALERT, ha sido capaz de proporcionar evidencias importantes de la relación entre dislipemia y la ECV; en cuanto a otras fracciones lipídicas, como los triglicéridos (TG) o diferentes apo o lipoproteínas, se disponen de evidencias que demuestren convincentemente su papel como factores de riesgo independientes en la ECV aterotrombótica de la población trasplantada.

La dislipemia post-TR es una alteración metabólica que aparece de forma precoz, más frecuentemente asociada a la edad avanzada y al sexo masculino, y debido a múltiples causas, aunque los tratamientos inmunosupresores juegan un papel central en su patogénesis. Otros factores importantes son la dieta, la obesidad y la predisposición genética. Por supuesto, otras entidades causantes de dislipemia confluyen con relativa frecuencia en el paciente trasplantado y deben ser tenidas en cuenta ante el hallazgo de dislipemia postrasplante; diabetes, síndrome nefrótico, ERC, otros tratamientos concomitantes, hipotiroidismo, hepatopatía, etc. Los corticosteroides poseen un efecto dislipémico potente y dependiente de la dosis. Los

ACN, tanto ciclosporina como tacrolimus, tienen un efecto metabólico desfavorable sobre los lípidos, aunque es claramente más patente para CSA que para TAC.

El perfil de la dislipemia postrasplante posee un patrón diferente al presente en la ERC o en la población general. Se caracteriza por la elevación del CT y del cLDL, con valores normales o elevados de TG y cHDL normal. La apolipoproteína B suele estar también elevada. La evaluación del perfil lipídico del paciente debe realizarse al menos inicialmente, entre los 3 y 6 primeros meses postrasplante, una vez que el paciente ha alcanzado cierta estabilidad, y posteriormente de forma anual, dependiendo de los hallazgos iniciales y la aparición de factores que puedan influir las KDIGO 2013 recomiendan una estrategia diferente, denominada «dispara y olvida». Según esta estrategia se recomienda la utilización de estatinas de forma indiscriminada en el paciente trasplantado renal, independientemente de las cifras de cLDL basal, sin establecerse un objetivo (en cuanto a control de cifras de colesterol o sus fracciones), ni tampoco la necesidad de monitorización. La fuerza de esta recomendación es del grado 2B, es decir, se trata realmente de una sugerencia de las KDIGO, ya que el grado de evidencia que la soporta es moderada.

En cuanto a los triglicéridos, el interés se centra en las medidas terapéuticas a tomar en caso de elevaciones extremas de triglicéridos, superiores a 1.000 mg/dl, y en relación con el riesgo de pancreatitis, no directamente como parte de las estrategias de reducción del riesgo cardiovascular. De hecho, las pruebas que demuestran una reducción del riesgo cardiovascular con la reducción de las cifras de triglicéridos son muy modestas en ERC, trasplante e incluso en población general (162,163).

Ha podido constatarse que la reducción adicional de las cifras de colesterol no HDL, Apo-B, Lp(a) o triglicéridos en sujetos ya tratados mediante estatinas no obtiene ninguna reducción adicional de episodios CV (164).

Ante la ausencia de pruebas sólidas en este terreno es razonable excluir estos indicadores de los objetivos terapéuticos, ya que de otro modo la prescripción de tratamientos para control de estas alteraciones pueden condicionar (111) diferentes efectos contraproducentes: sobretratamiento con fármacos diferentes a las estatinas y que no han demostrado beneficios en ensayos clínicos aleatorizados, o bien utilización

de dosis subóptimas de estatinas por razones de seguridad al prescribir un segundo fármaco.

Las KDIGO no establecen una recomendación sobre la estatina elegida ni de la dosis recomendada.

Desde un punto de vista de la eficacia, la maniobra de doblar la dosis de una estatina resulta mucho menos fructífera en cuanto a reducción del cLDL que añadir ezetimibe a la dosis ya prescrita de estatina. Desde un punto de vista de la seguridad, la adición de ezetimibe al tratamiento con estatina no parece incrementar de forma notable la aparición de acontecimientos adversos (165,166).

Sin embargo, la experiencia publicada en el TR es escasa.

La ausencia de evidencias respecto a reducciones significativas del riesgo cardiovascular en TR en el tratamiento con otros fármacos diferentes de las estatinas, además de un difícil perfil de tolerancia o seguridad, hace que en la actualidad no exista recomendación en TR para el uso de fibratos, niacina o suplementación con ácidos grasos omega 3.

Como ya se ha comentado el uso de fibratos queda restringido a elevaciones severas (> 1.000 mg/dl), que conllevan un riesgo considerable de pancreatitis. Para el resto de pacientes con elevaciones moderadas de triglicéridos, se recomienda únicamente la instauración de los cambios en el estilo de vida ya expuestas anteriormente. En caso de utilizar un fibrato, se recomienda seleccionar fenofibrato y evitar el uso de gemfibrocilo, ya que con este último el riesgo de miopatía está claramente aumentado (167).

4.1.4.3.4. Sobrepeso/Obesidad

La obesidad, definida por un índice de masa corporal > 30 kg/m².

Tanto el Sobrepeso como la Obesidad e asocian a una mayor tasa de retraso de la función del injerto postrasplante (168-171), debido a que en estos pacientes se produce un desbalance entre la masa renal funcionante del injerto y las demandas metabólicas de la persona. La obesidad forma parte de los factores no inmunológicos que condicionan la pérdida tardía del injerto.

Los trasplantados generalmente ganan peso durante el primer año

postrasplante en una cuantía de alrededor del 5% del peso en el momento del trasplante. La ganancia de peso postrasplante se ha atribuido a hábitos dietéticos inadecuados, vida sedentaria, sobrepeso previo y al tratamiento con esteroides.

4.1.4.3.5. Tabaquismo

Es un hábito ampliamente extendido. En estudios realizados en España entre el 20-25% de los enfermos se reconocían fumadores activos en el momento del trasplante.

El tabaco se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en el enfermo trasplantado que aumenta en relación al consumo anual. Estos efectos parece que desaparecen a los cinco años de abandonar el tabaco lo que sugiere que deben extremarse los esfuerzos para convencer al enfermo de la necesidad de abandonar este hábito (175,176). Algunos autores consideran que dejar el hábito del tabaco debe ser obligatorio antes del trasplante para los diabéticos y para aquellos enfermos con enfermedad vascular periférica. Finalmente, hay estudios que muestran como el trasplante renal constituye un fuerte incentivo para dejar el tabaco.

4.1.4.3.6. Funcionamiento del injerto renal

La función renal alcanzada a los 3-6 meses del trasplante; la presencia de proteinuria (incluso de bajo rango, entre 0,15 y 1 g/día) o la progresión de la función renal/proteinuria entre los 3 y los 12 meses se han asociado con el fracaso tardío del injerto (98,174). Constituyendo así el funcionamiento del injerto renal uno de los factores predictores más importantes de la supervivencia del injerto a los 3, 6 y 12 meses (175-178).

En un estudio retrospectivo de cerca de 600 trasplantados con riñones procedentes de donantes cadáveres, se observó un aumento significativo de la mortalidad en los pacientes con disfunción moderada en comparación con los que tienen disfunción del injerto leve (45% versus 20 % a los seis años) (179).

Todos los enfermos trasplantados deben ser incluidos en el grupo de Enfermedad Renal Crónica aunque el filtrado glomerular sea normal y no haya evidencia de daño renal.

Es más, The International Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipient no encontró razón para excluir a los pacientes trasplantados de esta clasificación y se aplica en la actualidad de la misma manera a esta población (180) Los receptores de un trasplante renal cumplen criterios de ERC, con independencia de que tengan un filtrado glomerular (FG) $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pues la mayoría de ellos tiene evidencia de daño estructural renal si se les practica una biopsia renal, además de tener mayor mortalidad y riesgo de ERC estadio 5 (181).

Para el seguimiento de la función del injerto renal debe medirse el filtrado glomerular mediante fórmulas que utilizan la concentración sérica de creatinina. (180,182) y para ello se usan las fórmulas de Cockcroft- Gault y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Las guías KDIGO y las guías K/DOQI recomiendan el MDRD por ser más certera y tener menos sesgos que otros métodos de estimación de la función renal (180). La ecuación MDRD-4 tiene buena correlación con el FG trasplantados renales, estima una certeza del 82% (183-185).

Las medidas de intervención propuestas para la ERC en sus estadios 1 a 3 deben instaurarse progresivamente y ser aplicadas de entrada a todos los enfermos trasplantados e ir monitorizando los cambios en el filtrado glomerular para la valoración de la progresión del daño renal.

Clasificación de los pacientes trasplantados de acuerdo con los 5 estadios de Enfermedad Renal Crónica según las guías K/DOQI:

- Estadio 1: Filtrado glomerular renal mayor o igual de $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$
- Estadio 2: Filtrado glomerular renal mayor o igual de $60 \text{ y } 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$
- Estadio 3: Filtrado glomerular renal mayor o igual de $30 \text{ y } 59 \text{ mL/min/1,73m}^2$
ERC estadio 3 a subdividirse en fase 3a (FGe $45\text{-}59 \text{ ml / min por } 1,73 \text{ m}^2$) y la etapa 3b (FGe $30\text{-}44 \text{ ml / min por } 1,73 \text{ m}^2$)

- Estadio 4: Filtrado glomerular renal mayor o igual de 15 y 29 mL/min/1,73m²
- Estadio 5: Filtrado glomerular renal mayor o igual de 15 mL/min/1,73m²

Para indicar este hecho el sufijo T debe ser añadido a este sistema de clasificación. Publicaciones recientes en éste sentido indican que el porcentaje de pacientes trasplantados en estadio 4 y 5 K-DOQI oscilan entre un 14 y 20%.

Uno de los parámetros que mejor predice la supervivencia del injerto es la creatinina al año (176). Otros estudios afirman que, la concentración de creatinina mayor de 1,5 mg/dl a los 3, 6 y 12 meses postrasplante, se correlacionaron con peor supervivencia del injerto.

Estudios retrospectivos y prospectivos han mostrado la asociación entre una pobre función del injerto y riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y en general mortalidad por cualquier causa, específicamente a niveles por debajo de 45 mL / min por 1,73 m² (186-189)

Otros autores no objetivan esta asociación y consideran que el impacto de la función renal sobre las enfermedades cardiovasculares es el resultado de los efectos de la hipertensión arterial y de la anemia que son complicaciones del fallo renal.

Según el grupo de estudio español de Nefropatía Crónica del Trasplante (34) marcadores de función renal, como la creatinina sérica y proteinuria a los 3 meses y el incremento de creatinina sérica y proteinuria entre los 3 y 12 meses, fueron factores predictores independientes de la supervivencia del injerto. Además se han publicado estudios de la función renal en el primer año postrasplante que afirman que esta se correlaciona con la supervivencia del injerto a largo plazo. Es más se ha planteado como una de las variables que más influye en la supervivencia a largo plazo (176).

Khalkhali et al (190) desarrolló un modelo en una cohorte de 214 pacientes con ERC progresiva, de 1534 pacientes seguidos en su centro durante el período 1997-2005. En su estudio muestra que el tiempo que se halla cada paciente en cada estadio es menor tal como progresa la ERC (estadio 1: 26,4 meses; estadio 2: 24,7 meses; estadio 3: 22,0 meses, y estadio 4: 18,5 meses).

Se puede también modelizar la progresión de la ERC, bien mediante modelos lineales (191) o mediante modelos más complejos que tienen en cuenta que se va a producir una progresión más acelerada en los estadios más avanzados de la ERC.

a) La proteinuria

La proteinuria es otro marcador de enfermedad renal que puede asociarse con función normal o con distintos grados de insuficiencia renal, contribuye a la progresión de la ERC (34, 192,193) por generar una respuesta inflamatoria y fibrosis intersticial (194-196). Es también un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general.

Varias publicaciones recientes han mostrado la importancia de la proteinuria como factor de riesgo cardiovascular independiente en población trasplantada. Roodnat y cols. encontraron un riesgo del doble de muerte con injerto funcionante en aquellos receptores de trasplante renal con proteinuria respecto a los que no tenían proteinuria (197)

Hay que destacar que algunos de los factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial, la función renal y obesidad son factores de riesgo del desarrollo de proteinuria por lo que los efectos de ésta pueden estar mediados por estos factores o viceversa.

No hay criterios de definición de proteinuria en el enfermo con trasplante renal y los criterios utilizados son aquellos de la población general. Se considera microalbuminuria a una excreción de albúmina entre 30 y 300 mg/24 horas o a un cociente de 30-300 mg/g en una muestra aislada y proteinuria a una excreción de proteínas >300 mg/24 horas o a un cociente >200 mg/g en una muestra aislada. La prevalencia de proteinuria en el enfermo trasplantado es muy variable, oscila entre el 7,5% y el 45% dependiendo de los criterios utilizados en su definición, pero cuando la definición se ajusta a los límites normales la prevalencia es del 31% al 45%.

La proteinuria transitoria inmediatamente después del trasplante ocurre a menudo y se ha relacionado con episodios de rechazo agudo, pero no suele ser persistente y su duración y cantidad no tienen significado pronóstico. Sin embargo, se ha descrito un peor pronóstico en los pacientes que desarrollan proteinuria persistente en fases más avanzadas del trasplante, correlacionándose con una peor supervivencia del injerto.

Proteinuria de 0,5 a 1,0 g/24 horas duplica el riesgo de mortalidad y se ha estimado que el riesgo de mortalidad aumenta un 16% por cada gramo de proteinuria. La reducción a cifras < 0.5 g/24 horas es el objetivo terapéutico a y además considerar la diana de la PA < 125/75 mmHg. La angiotensina II juega un papel fundamental en la patogénesis de la proteinuria tras el trasplante renal, por tanto, los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) son de primera elección para frenar la proteinuria (198, 199), además del uso de ARA II por el sinergismo que conlleva pero con monitorización cuidadosa de función renal y del potasio especialmente en el paciente trasplantado con ERC estadio 4-5. Para evitar el deterioro del filtrado glomerular, el tratamiento de la proteinuria debe iniciarse en estadios precoces.

b) Hiperfiltración

Terasaki y cols., analizaron los resultados 21.097 trasplantes disponibles en el UNOS Scientific Renal Transplant Registry de Norteamérica mostraron que la evolución de los injertos era significativamente peor en presencia de condicionantes que encajaban bien con una situación de hiperfiltración: los trasplantes efectuados en receptores obesos (> 100 kg) y los que utilizaron riñones de donantes infantiles o ancianos tenían una supervivencia claramente inferior a los realizados en receptores de peso normal o con donantes entre 15 y 45 años. Igualmente, cuando el donante era varón y la receptora mujer los resultados eran significativamente mejores que en la situación contraria (donante mujer a receptor varón).

Estos datos sugerían que el número de nefronas aportado en el momento del trasplante, en relación con el peso del receptor, tiene importancia pronóstica y se debe procurar que no exista una disparidad entre la masa nefronal del donante y el receptor, cuando esto se produce, existe un riesgo aumentado de someter al injerto a una hiperfiltración de las nefronas remanentes que hacen al injerto más susceptible de un deterioro crónico de su función, disminuyendo la supervivencia del injerto de manera similar a la pérdida progresiva de función renal en las enfermedades renales crónicas de los riñones nativos.

Por otra parte, numerosos estudios han mostrado que la obesidad del receptor es un factor negativo para la supervivencia del injerto.

Teniendo en cuenta que muchos pacientes trasplantados experimentan grandes ganancias de peso el control de la obesidad puede tener implicaciones terapéuticas de interés, aunque no existen datos en este sentido.

Histológicamente se observa hipertrofia glomerular, aumento de la tasa de filtración y de presión hidrostática dentro del capilar glomerular. Intervienen factores inflamatorios produciendo deterioro progresivo de la función renal por conglomérulos hipertróficos que desarrollan hipertensión intraglomerular y fibrosis intersticial (200) y finalmente glomeruloesclerosis.

4.2. FACTORES DE RIESGO INMUNOLÓGICOS

El objetivo ideal en el trasplante consistiría en la detección precoz de los cambios inmunológicos que pueden preceder o indicar la aparición de rechazo y que nos indicaran la pauta inmunosupresora más idónea.

En la práctica clínica del trasplante renal, la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos se monitoriza mediante: determinación de anticuerpos circulantes y la prueba cruzada frente a los antígenos del donante antes del trasplante. A pesar de la ausencia de anticuerpos circulantes detectables, un porcentaje relativamente reducido de pacientes presentan episodios de rechazo agudo que se han relacionado con la respuesta inmunitaria mediada por células T, en especial por células T de memoria aloreactivas efectoras antidonante. De manera análoga a la detección pretrasplante de anticuerpos reactivos, la determinación de la frecuencia de células T reactivas frente al donante, medida por la secreción de IFN gamma mediante técnica de ELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot) realizada inmediatamente antes del trasplante se puede correlacionar con el riesgo de aparición de rechazo agudo (201,202).

Constituye una manera de monitorizar la respuesta inmunitaria por células T. El objetivo de estas técnicas de monitorización es la detección precoz de los cambios inmunológicos antes que se produzcan lesiones de rechazo.

4.2.1. ANTICUERPOS ANTI HLA

El complejo CHM humano, conocido como sistema HLA (antígeno leucocitario humano), consta de una serie de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Cada persona hereda un haplotipo de genes HLA de cada uno de sus padres y el producto de los dos haplotipos forman el tipo HLA o perfil de esa persona.

Los antígenos HLA pueden agruparse en dos clases diferentes. Las moléculas de la clase I se denominan HLA-A; -B y -C; y las moléculas de la clase II HLA-DP; -DQ y -DR. En la práctica clínica del trasplante renal los antígenos HLA-A; -B y DR son los que se consideran más importantes.

La determinación de anticuerpos HLA en el suero de un candidato para trasplante es equivalente en el trasplante a la tipificación del grupo ABO de la sangre en una transfusión sanguínea. La evaluación constante de la prueba cruzada linfocitaria previa al trasplante ha eliminado virtualmente el rechazo hiperagudo como un problema clínico.

Anticuerpos contra HLA de clase I o de clase II se encuentran en los sujetos que han sido inmunizados con estas glicoproteínas por el embarazo, transfusión de sangre o injertos coincidentes HLA antes, también las infecciones, las enfermedades autoinmunes y el uso de prótesis venosas como acceso venoso para hemodiálisis. Los pacientes altamente sensibilizados tienen una probabilidad estadística menor de ser trasplantado debido a la alta probabilidad de una prueba cruzada pretrasplante positiva (203).

La presencia de anticuerpos preformados anti-HLA (o sensibilización anti HLA), se define por la presencia de anticuerpos (Ac) citotóxicos en el suero de los pacientes en lista de espera de trasplante, al enfrentarlos a un panel antígenos conocidos HLA de la población general representados por linfocitos.

Los pacientes con un título elevado de Ac citotóxicos son los que tienen mayor riesgo de presentar un rechazo agudo humoral y de desarrollar un rechazo crónico. La determinación de anticuerpos anti-HLA pretrasplante, debe hacerse cada 3 meses.

Existen diferentes grados de sensibilización según título de anticuerpos frente al panel (PRA) detectados, que estiman la probabilidad de encontrar anticuerpos preformados en el receptor. En general, se consideran altamente sensibilizados los pacientes con título de PRA superior al 80% sin embargo, cualquier grado de

sensibilización puede tener efectos negativos en la supervivencia del injerto, y estrictamente sólo pueden considerarse como no sensibilizados los pacientes con 0% de PRA.

La presencia de anticuerpos preformados anti-HLA se asocia con mayor riesgo de rechazo crónico y retraso en la función del injerto y por tanto tiene un impacto negativo en la supervivencia del mismo, algunos datos también sugieren que su presencia está asociada con un mayor riesgo de pérdida temprana del injerto. Sobre una base de datos de casi 5.000 pacientes, la frecuencia de anticuerpos HLA fue de 21 % entre los receptores de trasplante renal (204). El riesgo de fracaso del injerto al año fue significativamente mayor entre los que tenían anticuerpos HLA (6,6% frente a 3,3% que no los tenían).

La presencia de anticuerpos colocan los pacientes en espera de trasplante en una desventaja significativa ya que su tiempo de espera para un trasplante se prolonga notablemente y tienen un mayor riesgo tanto de la función retrasada del injerto y rechazo en el período perioperatorio.

La presencia de un PRA mayor del 15% tiene un mayor riesgo de desarrollo de NCI según el Grupo Español de Nefropatía Crónica del Trasplante Renal.

4.2.2. GRADO DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Respecto al Grado de histocompatibilidad, cuanto mayor grado de histocompatibilidad entre donante y receptor, mayor es la supervivencia. La incompatibilidad HLA-DR, se asocia de forma más importante con un efecto negativo mayor que el que se observa cuando existe incompatibilidad HLA-A o HLA B y que el grado de incompatibilidad A, B o DR.

4.2.3. RECHAZO AGUDO (RA)

El rechazo agudo (RA), es la complicación médica que se ha mostrado como uno de los factores pronósticos negativos más importantes de la supervivencia del injerto a corto y largo plazo.

Los pacientes con antecedentes de episodios de RA tienen más probabilidades de desarrollar NCI en comparación con los que no tuvieron ningún episodio de rechazo (205-207). Esto se demostró en un estudio de 63.045 receptores renales primarios en los que un episodio de rechazo agudo, se asoció con un riesgo mayor de 5,2 veces más (206).

Aparece habitualmente a partir de la primera semana, en general, durante los 3 primeros meses. No obstante, puede aparecer en cualquier momento evolutivo, inclusive en fases tardías.

La precocidad del diagnóstico y del tratamiento puede condicionar el grado de respuesta. Esto explicaría el peor pronóstico de los rechazos agudos tardíos que generalmente se diagnostican en estadios más evolucionados.

El tratamiento de elección del rechazo es la administración de bolos de esteroides, en dosis que oscilan entre 250 y 1.000 mg al día durante 3 a 5 días consecutivos. En los pacientes que no responden a los esteroides se recurre a la administración de globulinas antilinfocitarias o del anticuerpo monoclonal OKT3 durante 7 a 14 días.

El mayor riesgo de desarrollar NCI se encuentra en los tres meses posteriores al episodio de RA.

A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos de la respuesta inmune, queda por resolver la disponibilidad de una monitorización inmunológica

precisa y a tiempo real que permitiera anticiparse a la aparición de lesiones histológicas, a la alteración de la función renal y que facilitara seleccionar la inmunosupresión más idónea en el momento adecuado. Y además desde el punto de vista inmunológico queda por solventar la prevención de las lesiones crónicas del injerto (FI/AT: fibrosis intersticial y atrofia tubular) y la aparición del rechazo mediado por anticuerpos.

El diagnóstico se basa en la biopsia renal, que permite evaluar la gravedad del rechazo al tiempo que excluye la presencia de otras alteraciones parenquimatosas.

Existen diversos criterios de valoración de la lesión histológica del RA, uno de los más aceptados es la clasificación de Banff que establece distintos grados en función de la afectación de los compartimientos tubulointersticiales (porcentaje de parénquima renal ocupado por infiltrado inflamatorio, presencia de tubulitis), vascular (endotelialitis, arteritis) y glomerular (glomerulitis).

II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Desde 1994 se viene realizando trasplante renal en el Hospital Clínico Universitario de

Valladolid. La actividad trasplantadora de nuestro hospital a fecha 31 de diciembre de 2014 es de un total acumulado desde 1995 de 748 trasplantes renales. En el año 2014 se realizaron 59 trasplantes. Según estos datos, existe una gran actividad trasplantadora y, con la visión de crear una oportunidad de mejoría, se hace necesario estudiar la interacción de múltiples factores que pueden contribuir en los resultados, entre ellos las complicaciones quirúrgicas.

El interés en la investigación en trasplante renal se ha centrado en los factores que determinan la evolución y supervivencia del mismo. Se han estudiado desde factores de riesgo cardiovascular, rechazo agudo, papel de la inmunosupresión hasta los que influyen en el fallo crónico; teniendo en cuenta además que estos pueden ser factores inmunológicos como no inmunológicos.

En la literatura no hay muchos estudios que valoren la influencia de las complicaciones quirúrgicas en la supervivencia. Son frecuentes los estudios de complicaciones urológicas exclusivamente, y cuando se valora la influencia de todas las complicaciones quirúrgicas, los resultados son asimismo variables.

En nuestro trabajo analizamos el impacto de las complicaciones quirúrgicas en la supervivencia del paciente y del injerto renal de los pacientes trasplantados en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, seguidos durante un periodo de dos años, tanto en el período de postrasplante precoz como en el tardío, con la finalidad de definir las expectativas reales del trasplante renal en nuestro hospital, lo cual nos permitirá desarrollar estrategias terapéuticas para prevenirlas y mejorar el pronóstico del trasplante.

III.- HIPÓTESIS

Para estudiar la influencia de las complicaciones quirúrgicas agudas en trasplantados renales de donante cadáver y su impacto en la supervivencia del paciente y del injerto durante el período del postrasplante precoz y tardío nos planteamos las siguientes hipótesis:

H_0 : Las complicaciones quirúrgicas no influyen en la supervivencia del injerto y en la del propio paciente.

H_1 : Las complicaciones quirúrgicas influyen en la supervivencia del injerto y en la del propio paciente.

IV.- OBJETIVOS

Enfocamos los objetivos de nuestro trabajo en:

1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la influencia de las complicaciones quirúrgicas en trasplantados renales de donante cadáver y su impacto en la supervivencia del paciente y del injerto durante el período del postrasplante precoz y tardío.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Estimar la incidencia de las complicaciones quirúrgicas y determinar cuál fue la complicación quirúrgica más frecuente.

2.- Estudiar las causas de pérdida del injerto renal.

3.- Determinar las complicaciones quirúrgicas de mayor impacto en la supervivencia del paciente y del injerto renal.

4.- Determinar qué factores se relacionan con la aparición de dichas complicaciones.

5.- Determinar la supervivencia del paciente y los factores asociados a ella.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es observacional, retrospectivo y prospectivo que se ha realizado de forma transversal.

Se realizó en los pacientes que recibieron trasplante renal de donante cadáver en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre el 1 de enero del 2009 y el 31 de diciembre de 2011, y se siguió su evolución desde la fecha del trasplante, durante 2 años, hasta la muerte del paciente o la pérdida del injerto. Se reclutaron 126 pacientes.

Los receptores fueron elegidos de acuerdo a parámetros como compatibilidad ABO y HLA, la negatividad de la prueba cruzada IgG del posible receptor frente a las células T del donante, el tiempo en lista de espera de trasplante, el título de anticuerpos reactivos al panel, peso, talla sexo y determinadas características del paciente que determinan urgencia de trasplante o no. Los datos fueron recogidos de la historia clínica de los pacientes obtenidas de los archivos hospitalarios y del propio servicio de Nefrología mediante fichas enumeradas para cada paciente. Se recogió información del paciente antes del trasplante, informe operatorio del implante, obtuvimos los resultados de parámetros analíticos revisando el histórico de analíticas en el programa informático del hospital. Obtuvimos datos a los 7 días postrasplante, 6, 12 y 24 meses postrasplante. La obtención de datos del Donante se realizó en coordinación con el servicio de Coordinación de trasplante de este hospital mediante datos numerados para mantener la confidencialidad de los mismos.

1. VARIABLES:

- Características del Donante :
Edad del donante, sexo del donante y causa de la muerte del donante
- Las causas de muerte de los donantes:
Accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, encefalopatía anóxica y otros. Las hemos agrupado de la siguiente manera:
Accidente cerebrovascular (ACV)

Traumatismo craneoencefálico (Trauma)

Otras

- Características del Receptor:
Edad, sexo, tiempo en diálisis (meses), tipo de diálisis (Hemodiálisis, Diálisis peritoneal); peso, talla, índice de masa corporal (IMC); número de trasplantes previos, etiología de la enfermedad renal crónica, causa de muerte si es que la hubo.
- Características de la intervención
Fecha del trasplante; tiempo de isquemia fría; si hubo o no reintervención quirúrgica y la causa de la misma; si hubo o no trasplantectomía y motivo de la misma; pérdida del injerto renal, causas de pérdida del injerto renal; complicaciones quirúrgicas.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio, indicando frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico e intervalos de confianza de la media para las variables cuantitativas. El estudio de la normalidad de las variables cuantitativas se realizó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Para la asociación entre variables cualitativas como por ejemplo la influencia de los factores de riesgo en las complicaciones utilizamos el estadístico Chi-cuadrado o bien el test exacto de Fisher según proceda.

Se realizó análisis univariante y multivariante de Regresión Logística considerando como variable dependiente el funcionamiento alterado (si/no) y como covariables independientes las características del donante como edad, sexo, causa de muerte, y las características del receptor.

Se ha utilizado el método de Kaplan- Meier y el método actuarial para el análisis de supervivencia del receptor y del injerto; las supervivencias entre los diferentes grupos de estudio fueron comparadas con el test de Log Rank o el test de Breslow, en

el caso de que las curvas de supervivencia de los grupos de estudio no fuesen proporcionales.

En análisis de supervivencia largo plazo se estudió mediante la determinación de la vida media, definida como el tiempo estimado necesario para que el 50% de los receptores o injertos se pierdan o sobrevivan.

Se realizaron los modelos de Regresión de Cox para el análisis multivariante para evaluar los factores de riesgo determinantes de la supervivencia del receptor o del injerto considerando como covariables aquellas que resultaron ser estadísticamente significativas en los análisis univariante previamente realizados.

La Bondad de Ajuste se estimó con el método de Máxima Verosimilitud.

Han sido considerados estadísticamente significativos aquellos valores cuya probabilidad sea $p < 0,05$.

Para la recogida de datos y el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS versión 21.0 para Windows.

2. DEFINICIONES

- ***Complicaciones postoperatorias inmediatas:*** Se considera de 0-3 días.
- ***Complicaciones precoces:*** Se considera de desde 7 días a 3 meses.
- ***Complicaciones quirúrgicas agudas:*** aquellas que tengan relación con la cirugía hasta 3 meses postrasplante.

- **Hipertensión arterial** : definida por “VIII Report of The Joint National Comite” y las Guías Europeas para el manejo del trasplante renal como cifras de tensión arterial mayor o igual a 130 mmHg de tensión arterial sistólica y/o mayor o igual a 85 mmHg de tensión arterial diastólica y/o toma de medicación hipotensora (198).
- **Evento cardiovascular**: definida por la presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica o accidente cerebro vascular.
- **Necrosis tubular aguda**: Definida como la necesidad de hemodiálisis durante la primera semana después del trasplante que no fuera debida a alteraciones hidroelectrolíticas, rechazo agudo o hiperagudo, la complicaciones vasculares tipo trombosis y obstrucción de tracto urinario (4, 32). Según criterios basados en la clínica, en parámetros analíticos, en la ecografía y gammagrafía renal.
- **Postrasplante precoz**: Aquel período que comprende el primer año postrasplante.
- **Postrasplante tardío**: Lo consideramos a partir del primer año postrasplante.
- **Perdida del injerto**: Definida como la reanudación de la terapia renal sustitutiva, la nefrectomía, la necesidad de retrasplante o la muerte del paciente.
- **Retraso en la función del injerto**: como la necesidad de diálisis en los siete primeros días.

- **Supervivencia global del paciente:** Se estudia el tiempo que permanecen los pacientes en estudio desde que se les realizó el trasplante o hasta su muerte (en su caso), independientemente de que el injerto haya o no funcionado. No se censura a los pacientes que volvieron a diálisis.
- **Supervivencia del injerto:** el tiempo que ha durado el injerto desde que se les realizó el trasplante hasta su vuelta a diálisis (en caso de haber vuelto) o hasta el 31-12-2013 (Fin del estudio).
- **Supervivencia de los pacientes con injerto funcionando:** Se estudia el tiempo desde que se realizó el trasplante, no han tenido que volver a diálisis. Censura a los que volvieron a diálisis.
- **Trombosis vascular renal:** Cese repentino de la diuresis, aumento rápido de la creatinina sérica, edema importante del injerto renal, abundante hematuria y dolor local en los primeros 2 o 3 días. El diagnóstico se realiza mediante ecografía Doppler observando la ausencia de flujo sanguíneo hacia el injerto renal en caso de trombosis arterial o ausencia de retorno venoso en caso de trombosis venosa y gammagrafía que confirma la ausencia de flujo sanguíneo o la ausencia de retorno venoso y se confirma en el quirófano. (4, 31, 32).

VI.- RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

En el periodo de estudio (enero 2009 a diciembre 2011), se realizaron en nuestro centro, 126 trasplantes renales de cadáver, con órganos procedentes de 119 donantes.

Se trasplantaron 45 pacientes (35,7%) en el 2009; 40 pacientes (31,7%) en el 2010 y 41 pacientes (32,5%) en el 2011.

Año de trasplante	Frecuencia	Porcentaje
2009	45	35,7
2010	40	31,7
2011	41	32,5
Total	126	100,0

Tabla 4. Pacientes trasplantados por año

De los 126 pacientes que se incluyeron al inicio del estudio, se excluyeron 21 pacientes, que salieron del análisis debido a muerte o pérdida del injerto por causas médicas y causas quirúrgicas. Llegando al término del estudio 105 pacientes (83,3%),

De los pacientes excluidos:

- Perdieron el injerto por causas quirúrgicas 12 (9,5%) pacientes
- Perdieron el injerto por causas médicas 2 pacientes (1,6%)
- 7 pacientes murieron antes de culminar el estudio (5,6%)

	Frecuencia	Porcentaje
Trombosis de vena renal	5	4,0 %
Trombosis de arteria renal	5	4,0 %
T. de vena + arteria renal	1	0,8 %
Sangrado postbiopsia del injerto (Otras causas quirúrgicas)	1	0,8 %
Otras causas médicas	2	1,6 %
No	112	88,9 %

Tabla 5. Causas de pérdida del injerto

1.1. DATOS DEL DONANTE

Se analizaron los Donantes con criterio estándar (DCS) y Donantes con criterio expandido (DCE) previa biopsia renal, determinándose el score en algunos casos, según criterio del servicio de nefrología del Hospital Universitario de Valladolid

1.1.1. EDAD DEL DONANTE

La edad media de los donantes fue de 57,41 + 13,95 años, con una mediana de 57,5 años y con un rango entre 17-83 años. Con un 95% de confianza podemos afirmar que la edad media de los donantes está entre 54,95 y 59,87 años. El 46,8% de los donantes fueron mayores de 60 años (59 donantes).

1.1.2. SEXO DEL DONANTE

El 61,1% de los donantes fueron varones (77) frente al 38,9 % de mujeres (49)

1.1.3. CAUSAS DE FALLECIMIENTO DEL DONANTE

Las causas de muerte de los donantes fueron en primer lugar los accidentes cerebrovasculares con un 73,8% (93 donantes), seguido de los traumatismos craneoencefálicos en un 15,9% (20 donantes), accidentes de tráfico 2,4 % (3 donantes), encefalopatía anóxica 6,3% (8 donantes), otros 1% (2 donantes).

Para un mejor análisis hemos agrupado la causa de fallecimiento del donante: accidente de tráfico y traumatismos craneoencefálicos en una sola variable llamada Traumatismos para fines estadísticos.

Causa de Fallecimiento del Donante	Frecuencia	Porcentaje
Accidente cerebrovascular	93	73,8
Traumatismos	23	18,3
Otros	10	7,9
Total	126	100

Tabla 6 .Causa de Fallecimiento del Donante

1.1.4. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES DEL DONANTE

Observamos que 15 donantes tuvieron antecedentes cardiovasculares, 10 donantes presentaron hipertensión arterial (7.9%) y 9 donantes tenían diabetes mellitus (7.1%), el 90,2% de los donantes no presentaron o no constaron como declarados, ningún antecedentes cardiovascular.

Respecto al peso de los donantes la media de fue de 73,21 + 8,63 Kg con un intervalo de confianza del 95% se puede afirmar que el peso estaba entre 71,69 y 74,73 % Kg; con una mediana de 75 Kg; y un rango entre 50 y 98 Kg.

1.2. DATOS DEL RECEPTOR

1.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS RECEPTORES

1.2.1.1. EDAD DEL RECEPTOR

La edad media de los receptores fue de 58,21 + 12,81 años, con una mediana de 60,5 años y con un rango entre 25 y 77 años. Con un 95% de confianza podemos afirmar que la edad media de los receptores al trasplante está entre 55,96 y 60,47 años.

1.2.1.2. SEXO DEL RECEPTOR

En cuanto a los receptores, se trataron de 126 pacientes en total, de los cuales 56 pacientes fueron mujeres (44,4%) y 70 fueron hombres (55,6%).

1.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS RECEPTORES

1.2.2.1. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL

Las causas de la enfermedad renal terminal, fueron en orden decreciente: glomerulonefritis crónica 31 (24,6%), seguida de causas no filiada 19 (15,1%), nefropatía diabética 18 (14,3%), poliquistosis renal del adulto 16 (12,7%); nefritis tubulointersticial 16 (12,7%), y HTA 14 (11,1%), diabetes mellitus más hipertensión arterial 6 casos (4,8%). diabetes mellitus tipo 1 en 3 casos (2,4%) y por último el Síndrome Nefrótico Congénito Tipo Finlandés (0,8%), SHU por Gastroenteritis(0,8%) y Enfermedad de Alport (0,8%) se presentaron en un paciente .

	Nº de casos	%
Glomerulonefritis	31	24,6
Causa No Filiada	19	15,1
Diabetes mellitus tipo 2	18	14,3
Enfermedad Poliquística del adulto	16	12,7
N Tubulointersticial	16	12,7
Hipertensión Arterial	14	11,1
Nefroangiosclerosis	6	4,8
Diabetes tipo 1	3	2,4
Enfermedad de Alport	1	0,8
SHU por gastroenteritis	1	0,8
Sd Nefrótico congénito Tipo Finlandés	1	0,8

Tabla 7. Etiología de la enfermedad renal crónica

1.2.2.2. TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Respecto a la técnica de diálisis, de los 126 pacientes; 83 pacientes (65,9%) tenían como técnica de reemplazo renal la hemodiálisis; 42 pacientes (33,3%) la diálisis peritoneal; y la prediálisis se le ofreció a 1 paciente (0,8%); es decir, al momento del trasplante, el 99,2% de los pacientes se hallaba desarrollando alguna técnica de depuración extrarrenal y solo el 0,8% de pacientes aún no la comenzaba.

Técnica de depuración extrarrenal		
	Porcentaje	Frecuencia
DP	33,3 %	42
HD	65,9 %	83
Prediálisis	0,8 %	1
Total	100 %	126

Tabla 8 .Técnica de depuración extrarrenal en los pacientes con ERC que recibieron trasplante renal

1.2.2.3. TIEMPO DE DIÁLISIS

Debido a que la distribución de pacientes es muy dispersa damos el dato de la mediana y IRQ (intervalo intercuartílico): 18.6 (10-36)

Permanecieron en diálisis <6 meses el 17,6% y > 6 meses el 82,4%.

1.2.2.4. MORTALIDAD

Durante el estudio murieron 5,6% (7 pacientes) debido a las siguientes causas: causas relacionadas a la cirugía 1,6% (2 pacientes), y fallecidos por causas médicas 4% (5 pacientes).

Dentro de las causas médicas se consideraron muertes por causa infecciosa, causa cardiovascular, causa neoplásica y otras causas. Dentro de las cuales la muerte por causa infecciosa fue la primera 3,2% (4 pacientes)

	Frecuencia	%
Quirúrgicas	2	28.6%
Médicas	5	71.4%
Cardiovascular	1	14.3%
Infección	4	57.1%
Neoplasia	0	0
Otras	0	0
Total	7	100%

Tabla 9. Causas de mortalidad

2. CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN

En nuestra serie a la mayoría de los pacientes se les realizó un primer trasplante (n: 109 pacientes; 86,5%); un segundo trasplante en 14 pacientes (11,1%); y un tercer trasplante en 3 pacientes (2,4%); es decir el 13,5% de pacientes no era la primera vez que se trasplantaban. En todos fueron trasplantes simples.

Número de trasplantes	Frecuencia	Porcentaje
1	109	86,5
2	14	11,1
3	3	2,4
Total	126	100

Tabla 10. Número de Re-trasplantes por paciente con ERC

2.1. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

La media del tiempo de isquemia fría fue de 12,51 + 2,59 horas con un rango entre 1 y 19 horas, y una mediana de 12 horas.

2.2. RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

En nuestro trabajo el retraso en la función del injerto se presentó en 34.1% (42 pacientes).

2.3. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN GENERAL:

- Hemorragia postoperatorias que requirió transfusión sanguínea
- Complicaciones de la herida (infección, eventración, dehiscencia de herida).

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL IMPLANTE DEL INJERTO:

Complicaciones de la vía urinaria o urológicas

-Colecciones: linfa, sangre, orina

-Fístulas: Linfa, urinocele

-Uropatía obstructiva:

**Estenosis del uréter*

**Acodamiento del uréter*

*Estenosis de la arteria renal

Complicaciones vasculares

Trombosis de la vena renal

Trombosis de la arteria renal

Trombosis de vena + arteria renal

Tabla 11. Complicaciones Quirúrgicas del implante renal

2.3.1. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN GENERAL

Consideraremos complicaciones quirúrgicas en general: la hemorragia postoperatoria que requirió transfusión sanguínea y complicaciones de la herida (infección, eventración, dehiscencia de herida).

En nuestro trabajo, presentaron complicaciones quirúrgicas generales el 33,3% (42 pacientes) en total; de los cuales presentaron:

- Hemorragia postoperatorias 26,2% (33 pacientes)
- Complicaciones de la herida 11,1% (14 pacientes).

Dentro de las complicaciones de la herida: infección de herida 4% (5 pacientes); eventración de herida operatoria 1,6% (2 pacientes); dehiscencia de herida 7,9% (10 pacientes). (Ver Tabla 12)

Complicaciones quirúrgicas en general	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia postoperatoria	33	73,8
Complicaciones de la herida	14	11,1
Infección de la herida	5	4,0
Dehiscencia de la herida	10	7,9
Eventración de la herida	2	1,6

Tabla 12. Incidencia de Complicaciones quirúrgicas en general en los pacientes con ERC

2.3.2. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL IMPLANTE DEL INJERTO

De los 126 trasplantes estudiados, un total de 65 (51,6%) pacientes tuvieron algún tipo de complicación quirúrgica versus un 61 (48,4%) que no presentaron ninguna complicación. De los pacientes que tuvieron que salir del estudio, 2 de ellos fue por muerte debido a causas relacionadas a la cirugía.

Ahora estudiaremos la relación de las complicaciones quirúrgicas en función a distintas variables:

2.3.2.1. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DEL IMPLANTE DEL INJERTO

SEGÚN LA ETIOLOGÍA DE LA ERC DE BASE

Como etiología de la ERC de los receptores tenemos: glomerulonefritis, causa no filiada, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad poliquística del adulto, nefritis tubulointersticial; hipertensión arterial, nefroangiosclerosis y otras. A todas ellas las relacionamos con las complicaciones quirúrgicas del implante del injerto y el resultado fue el siguiente:

El 54,8% de pacientes cuya causa de ERC de base fue glomerulonefritis presentaron complicaciones quirúrgicas.

La incidencia de complicaciones quirúrgicas entre los pacientes cuya causa de ERC de base fue una causa no filiada fue de 52,6%. El 50 % de pacientes que tuvo como causa de ERC la DM2, tuvo algún tipo de complicación quirúrgica. La incidencia de complicaciones quirúrgicas en total en los pacientes cuya causa de ERC fue nefroangiosclerosis fue de 33,3%. El 50% de los pacientes que presentaron como causa de ERC la N. tubulointersticial o HTA tuvieron alguna complicación quirúrgica. El 55,6% de los pacientes con enfermedad poliquística del adulto tuvo alguna complicación quirúrgica. El 50% de pacientes con otras causas de ERC presentó algún tipo de complicación quirúrgica. No encontramos relación estadísticamente significativa en ninguna de ellas con la presencia de complicaciones quirúrgicas de implante del injerto. (Tabla 13)

Etiología de la ERC de base	Complicaciones quirúrgica de implante del injerto				
	Si		No		
	%	Fcia	%	Fcia	P valor
Glomerulonefritis	54,8	17	45,2	14	ns
Causa no filiada	52,6	10	47,4	9	ns
DM2	50	8	50	8	ns
Nefroangiosclerosis	33,3	2	66,7	4	ns
N. Tubulointersticial	50	8	50	8	ns
HTA	50	7	50	7	ns
E. poliquística del adulto	55,6	10	44,4	8	ns
Otras	50	3	50	3	ns

Tabla 13 .Complicaciones quirúrgicas de implante del injerto y etiología de la ERC

2.3.2.2. OTROS FACTORES ASOCIADOS A LAS COMPLICACIONES

QUIRÚRGICAS DEL IMPLANTE DEL INJERTO

Relacionamos las complicaciones quirúrgicas del implante del injerto con las siguientes variables: edad del donante, causa de muerte del donante, edad del receptor, sexo del receptor, tiempo en diálisis, técnica de depuración extrarrenal, estado nutricional, tiempo de isquemia fría y retraso en la función del injerto. (Tabla 14)

Complicaciones quirúrgicas		%		%	P valor
Edad del Donante	≤ 60	47,8	>60	55,9	ns
Causa de Muerte del Donante	ACV	51,6	Trauma	43,5	ns
Edad del Receptor	≤ 60	45,2	>60	57,8	ns
Sexo del Receptor	Hombres	52,9	Mujeres	50	ns
Tiempo en Diálisis	≤ 6 meses	46,8	>6 meses	55,6	ns
Técnica de depuración extrarrenal	Hemodiálisis	53	Diálisis Peritoneal	47,6	ns
Causa de Enfermedad Renal Crónica	Diabetes	6,3	Glomerulonefritis	9,7	ns
Estado nutricional	Normopeso	54	Obesidad	33,3	ns
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	52,9	>12 horas	50	ns
Retraso en la función del Injerto	si	79,1	no	35,8	0,000

Tabla 14. Factores asociados a las complicaciones quirúrgicas de implante del injerto

También estudiamos la relación del estado nutricional con las complicaciones quirúrgicas del implante del injerto cuyo resultado es: El 54% de los pacientes con peso normal (27 pacientes) tuvieron algún tipo de complicación quirúrgica; también encontramos que el 54,5% de los pacientes del grupo de pacientes con sobrepeso presentaron algún tipo de complicación quirúrgica, asimismo el 33% de los pacientes con obesidad presentaron alguna complicación quirúrgica, esta asociación no es estadísticamente significativa $p=0,523$. (Tabla 15).

Estado nutricional al ingreso	Complicación quirúrgica				
	Si		No		P valor
	%	Fcia.	%	Fcia	
Normopeso	54	27	46	23	ns
Sobrepeso	54,5	30	45,5	25	ns
Obesidad	33,3	5	66,7	10	ns

Tabla 15. Incidencia de complicaciones quirúrgicas de implante del injerto según estado nutricional

Al relacionar las complicaciones quirúrgicas totales y tiempo de isquemia fría, no encontramos asociación estadísticamente significativa. El 50% de pacientes con TIF mayor de 12 horas presentó complicaciones quirúrgicas, frente a los pacientes con TIF menor de 12 horas cuya incidencia de complicaciones quirúrgicas en total fue de 52,9%; este resultado no es estadísticamente significativo. $p=0,742$. (Tabla 16)

		Complicación quirúrgica				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	47,1	32	52,9	36	ns
	> 12 horas	50	29	50	29	ns

Tabla 16 .Incidencia de complicaciones quirúrgicas *de implante del injerto* según Tiempo de isquemia fría

Estudiamos la relación entre complicaciones quirúrgicas totales y retraso en la función del injerto, y podemos afirmar que el 79,1% de pacientes que presentaron retraso en la función del injerto (29 pacientes) presentaron algún tipo de complicación quirúrgica; siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,000$). (Tabla 17)

		Complicación quirúrgica				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	64,2	52	35,8	29	0,000
	Si	20,9	9	79,1	34	

Tabla 17. Incidencia de complicaciones quirúrgicas *de implante del injerto* según retraso en la función del injerto

En resumen: No existen diferencias estadísticamente significativas entre las variables mencionadas y las complicaciones quirúrgicas del injerto renal excepto, al relacionar las complicaciones quirúrgicas del implante del injerto con la variable Retraso en la función del injerto; encontramos que el 79,1% de pacientes que tuvieron retraso en la función del injerto presentaron algún tipo de complicación quirúrgica siendo esta asociación estadísticamente significativa $p=0,000$.

2.3.2.3. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS VASCULARES

Presentaron complicaciones vasculares de tipo trombosis 11 pacientes (8,7 %): trombosis de vena renal 5 pacientes (4%); trombosis de arteria renal 5 pacientes (4%); trombosis de arteria y vena renal 1 paciente (0,8%).

De los 11 pacientes que presentaron complicaciones vasculares, los 11 perdieron el injerto y 9 pacientes acabaron en trasplantectomía. Dos pacientes con trombosis de arteria renal no se le hicieron trasplantectomía pero perdieron el injerto.

Complicaciones vasculares		Perdida del injerto	Trasplantectomía
TVR	5	5	5
TAR	5	5	3
TVR+TAR	1	1	1
Sangrado postbiopsia	-	1	1
Causas médicas	-	2	0

Tabla 18. Asociación entre complicaciones vasculares y pérdida del Injerto (Trasplantectomía)

Posteriormente analizamos los factores que podrían estar en relación con las trombosis vasculares en general, ya sean venosas, arteriales o las dos a la vez, con las variables: edad del donante, la causa de muerte del donante, la edad del receptor, sexo del receptor, tiempo en diálisis, terapia de depuración extrarrenal, causa de enfermedad renal crónica, estado nutricional y tiempo de isquemia fría y no hallamos relación estadísticamente significativa. En cambio al analizar las trombosis vasculares con retraso en la función del injerto podemos afirmar que, en los pacientes que presentaron retraso en la función del injerto la incidencia de trombosis vascular fue

20,9% en cambio, en los que no presentaron retraso, la incidencia de trombosis fue solo 1,2% siendo esta asociación estadísticamente significativa $p=0,000$.

Trombosis vasculares		%		%	P valor
Edad del Donante	≤60	10,4	>60	8,5	0,707
Causa de Muerte del Donante	ACV	8,6	Trauma	8,7	0,265
Edad del Receptor	≤60	11,3	>60	7,8	0,506
Sexo del Receptor	Hombres	7,1	Mujeres	12,5	0,309
Tiempo en Diálisis	≤ 6 meses	8,1	>6 meses	11,1	0,563
Terapia de depuración extrarrenal	Hemodiálisis	12	Diálisis Peritoneal	4,8	0,335
Causa de Enfermedad Renal Crónica	Diabetes	6,3	Glomerulonefritis	6,5	0,524
Estado Nutricional	Normal	10	obesidad	6,7	0,523
Tiempo de isquemia fría	≤12 horas	5,9	>12 horas	13,8	0,132
Retraso en la función del Injerto	Si	20,9	No	1,2	0,000

Tabla 19. Factores asociados a trombosis vasculares en los enfermos con ERC

Describimos a continuación la relación de las trombosis vasculares según su tipo: arterial, venoso y, arterial y venoso a la vez con las distintas variables.

2.3.2.3.1. TROMBOSIS ARTERIAL Y EDAD DEL DONANTE

En relación con la edad del donante; los pacientes cuyo injerto procedía de un donante con edad menor o igual a 60 años presentaron una incidencia de trombosis arterial (3 pacientes) de 4,5% frente al 3,4% que fue la incidencia de trombosis arterial de aquellos pacientes cuyo injerto procedía de un donante mayor de 60 años. Esta relación no es estadísticamente significativa ($p=1,000$).

2.3.2.3.2. TROMBOSIS VENOSA Y EDAD DEL DONANTE

Con respecto a las trombosis venosas apreciamos que el 4,5% de pacientes cuyo injerto procedía de un donante con edad menor o igual a 60 años presentaron trombosis venosa (3 pacientes) así como el 3,4% de pacientes (2 pacientes) cuyo injerto procedía de un donante mayor de 60 años que también presentaron trombosis venosa. Esta relación no es estadísticamente significativa ($p=1,000$).

2.3.2.3.3. TROMBOSIS VENOSA Y ARTERIAL Y EDAD DEL DONANTE

En cuanto a los pacientes que presentaron trombosis venosa y trombosis arterial a la vez; podemos afirmar que, el 1,5% (1 paciente) cuyo injerto procedía de un donante con edad menor o igual de 60 años presentó trombosis venosa y trombosis arterial a la vez. Ningún paciente cuyo injerto proceda de un donante mayor de 60 años presento trombosis venosa y trombosis arterial a la vez. No encontrando relación estadísticamente significativa. $p=1,000$ (Tabla 20).

Complicaciones quirúrgicas vasculares	Edad del Donante				P valor
	≤ o igual 60		> 60 años		
	%	Fcia	%	Fcia	
Trombosis arterial	4,5	3	3,4	2	ns
Trombosis de vena renal	4,5	3	3,4	2	ns
TVR + TAR	1,5	1	0	0	ns

Tabla 20. Tipo de Trombosis vasculares según edad del donante

2.3.2.3.4. TROMBOSIS ARTERIAL Y EDAD DEL RECEPTOR

Describimos también las complicaciones quirúrgicas vasculares en relación con la edad del receptor; apreciamos que el 4,9% de los receptores con edad menor o igual a 60 años presentaron trombosis arterial (3 pacientes) así como el 3,2% de receptores mayores de 60 años (2 pacientes) que también presentaron trombosis arterial. Esta relación no es estadísticamente significativa. ($p=0,677$) (Tabla 21).

2.3.2.3.5. TROMBOSIS VENOSA Y EDAD DEL RECEPTOR

En cuanto a las trombosis venosas en relación a la edad del receptor; apreciamos que el 4,9% de los receptores con edad menor o igual a 60 años presentaron trombosis venosa (3 pacientes) así como el 3,2% de receptores mayores de 60 años (2 pacientes) que también presentaron trombosis venosa. Esta relación no es estadísticamente significativa. ($p=0,677$) (Tabla 21).

2.3.2.3.6. TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y EDAD DEL RECEPTOR

En cuanto a los pacientes que presentaron trombosis venosa y trombosis arterial a la vez; podemos afirmar que, el 1,6% (1 paciente) de receptores con edad menor o igual a 60 años presentó trombosis venosa y trombosis arterial a la vez. Ningún paciente mayor de 60 años presentó trombosis venosa y trombosis arterial a la vez. Esta relación no es estadísticamente significativa. ($p=0,496$) (Tabla 21).

Complicaciones quirúrgicas vasculares	Edad del Receptor				P valor
	<60		≥ 60 años		
	%	Fcia	%	Fcia	
Trombosis arterial	4,9	3	3,2	2	ns
Trombosis de vena renal	4,9	3	3,2	2	ns
TVR + TAR	1,6	1	0	0	ns

Tabla 21. Tipo de Trombosis vasculares según edad del receptor

2.3.2.3.7. TROMBOSIS ARTERIAL Y SEXO DEL RECEPTOR

En cuanto al variable sexo del receptor en relación con las trombosis arteriales; apreciamos que el 7,3% de los receptores mujeres (4 pacientes) presentaron trombosis arterial; asimismo; el 1,4 % de receptores hombres (4 pacientes) presentaron trombosis arterial. Esta relación no es estadísticamente significativa. $p=0,170$. (Tabla 22).

2.3.2.3.8. TROMBOSIS VENOSA Y SEXO DEL RECEPTOR

Respecto a la variable sexo del receptor en relación con las trombosis de vena renal; apreciamos que el 3,6% de los receptores mujeres (2 pacientes) presentaron trombosis venosa; asimismo; el 4,3 % de receptores hombres (3 pacientes) presentaron trombosis venosa. Esta relación no es estadísticamente significativa. $p=1,000$ (Tabla 22).

2.3.2.3.9. TROMBOSIS ARTERIAL MÁS VENOSA Y SEXO DEL RECEPTOR

La relación entre el sexo del receptor con las trombosis de vena renal más arteria renal a la vez; apreciamos que ningún receptor mujer presento trombosis venosa; pero si el 1,4 % de receptores hombres (1 pacientes) que si presentaron trombosis venosa y trombosis arterial a la vez. Esta relación no es estadísticamente significativa. $p=1,000$ (Tabla 22).

Complicaciones quirúrgicas vasculares	Sexo del Receptor				P valor
	Mujer		Hombre		
	%	Fcia	%	Fcia	
Trombosis arterial	7,3	4	1,4	1	ns
Trombosis de vena renal	3,6	2	4,3	3	ns
TVR + TAR	0	0	1,4	1	ns

Tabla 22. Tipo de Trombosis vasculares según sexo del receptor

2.3.2.3.10. TROMBOSIS ARTERIAL, TROMBOSIS VENOSA Y T. VENOSA MÁS ARTERIAL A LA VEZ CON CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE

El 2,2% de pacientes (2 pacientes) cuyo injerto renal procedió de un donante fallecido por ACV, presentó trombosis de la arteria renal y el 8,7% de receptores (2 pacientes) cuyo injerto renal procedió de un donante fallecido por trauma presentó trombosis arterial; podemos afirmar que no existe relación estadísticamente significativa= $0,223$. (Tabla 23).

Así mismo, tampoco encontramos relación estadísticamente significativa entre las trombosis arteriales y trombosis venosas más trombosis arteriales con la causa de muerte del donante. $p=0,383$; $p=0,835$ respectivamente. (Tabla 23).

Complicaciones quirúrgicas vasculares	Causa de muerte del donante				P valor
	ACV		Trauma		
	%	Fcia	%	Fcia	
Trombosis arterial	2,2	2	8,7	2	ns
Trombosis de vena renal	4,4	4	0	0	ns
TVR + TAR	1,1	1	0	0	ns

Tabla 23. Tipo de Trombosis vasculares según causa de muerte del donante

2.3.2.3.11. TROMBOSIS DE ARTERIA RENAL Y TIEMPO DE DIÁLISIS

El 3,2 % de los pacientes (2 pacientes) que estuvieron en diálisis un tiempo menor o igual a 6 meses presentaron trombosis de arteria renal a comparación de los pacientes que estuvieron en diálisis más de 6 meses; de estos, el 4,9% (3 pacientes) presentó trombosis de arteria renal. Esta relación no es estadísticamente significativa. $p=0,680$ (Tabla 24).

2.3.2.3.12. TROMBOSIS DE VENA RENAL Y TIEMPO DE DIÁLISIS

El 4,8 % de los pacientes (3 pacientes) que estuvieron en diálisis un tiempo menor o igual a 6 meses presentaron trombosis de vena renal a comparación de los pacientes que estuvieron en diálisis más de 6 meses; de estos, el 3,3% (2 pacientes) presentó trombosis de vena renal. Esta relación no es estadísticamente significativa. $p=1,000$ (Tabla 24).

2.3.2.3.13. TROMBOSIS DE VENA RENAL MÁS ARTERIA RENAL Y TIEMPO EN DIÁLISIS

Ningún paciente que estuvo en diálisis un tiempo menor o igual a 6 meses presentó trombosis de vena renal más arteria renal; a comparación de los pacientes que estuvieron en diálisis más de 6 meses; de ellos, el 1,6 % (1 paciente) presentó trombosis de vena renal y arteria renal a la vez; podemos afirmar que no existe relación estadísticamente significativa. $p=1,000$ (Tabla 24).

Complicaciones quirúrgicas vasculares	Tiempo en diálisis				P valor
	≤ 6 meses		>6meses		
	%	Fcia	%	Fcia	
Trombosis arterial	3,2	2	4,9	3	ns
Trombosis de vena renal	4,8	3	3,3	2	ns
TVR + TAR	0	0	1,6	1	ns

Tabla 24. Tipo de Trombosis vasculares según tiempo en diálisis

2.3.2.3.14. TROMBOSIS ARTERIAL Y TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

El 2,4 % de pacientes (1 paciente) cuya técnica de depuración extrarrenal fue diálisis peritoneal presentó trombosis arterial; en comparación con el 4,9% de los pacientes procedentes de hemodiálisis (4 pacientes) presentaron trombosis de arteria renal. Esta relación no es estadísticamente significativa. $p=0,660$ (Tabla 25).

2.3.2.3.15. TROMBOSIS VENOSA Y TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

El 2,4 % de pacientes (1 paciente) cuya técnica de depuración extrarrenal fue la diálisis peritoneal presentó trombosis de vena renal; en comparación con el 4,9% de los pacientes procedentes de hemodiálisis (4 pacientes) que presentaron trombosis de vena renal. Esta relación no es estadísticamente significativa. $p=0,660$ (Tabla 25).

2.3.2.3.16. TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Ningún paciente cuya técnica de depuración extrarrenal fue la diálisis peritoneal presentó trombosis venosa más trombosis arterial a la vez; en comparación con el 1,2% de los pacientes procedentes de hemodiálisis (1 paciente) que presentaron trombosis vena renal más trombosis de arteria renal. Podemos afirmar que no existe relación estadísticamente significativa. $p=1,000$ (Tabla 25).

Complicaciones quirúrgicas vasculares	Técnica de diálisis				P
	Diálisis peritoneal		Hemodiálisis		
	%	Fcia	%	Fcia	
Trombosis arterial	2,4	1	4,9	4	ns
Trombosis de vena renal	2,4	1	4,9	4	ns
TVR + TAR	0	0	1,2	1	ns

Tabla 25 Tipo de Trombosis vasculares según técnica de diálisis

2.3.2.3.17. TROMBOSIS ARTERIAL Y ETIOLOGÍA DE LA ERC DE BASE

Respecto a la relación entre etiología de la ERC de base y las trombosis arteriales podemos afirmar que el 3,2 % (1 paciente) que tuvieron como enfermedad de base la glomerulonefritis, presentaron trombosis arteriales. El 5,3 % (1 paciente) que tuvieron como enfermedad de base la ERC por causa no filiada, presentaron trombosis arteriales. Ningún paciente cuya ERC de base fue DM2, HTA o nefroangiosclerosis presento trombosis arteriales. El 13,3 % (2 pacientes) que tuvieron como enfermedad de base N. tubulointersticial, presentaron trombosis arteriales. Asimismo el 5,6% de pacientes con Enfermedad poliquística renal del adulto (1 paciente) presentaron trombosis arteriales. Finalmente, pacientes cuya ERC de base fueron otras causas no presentaron trombosis arteriales. Podemos afirmar que no existe relación estadísticamente significativa entre la trombosis arterial y ninguna de las etiologías de ERC de base antes mencionadas. $p=0,622$ (Tabla 26).

Etiología de la ERC de base	Trombosis arterial				
	Si		No		
	%	Fcia	%	Fcia	P valor
Glomerulonefritis	3,2	1	96,8	30	ns
No filiada	5,3	1	94,7	18	ns
DM2	0	0	100	16	ns
Nefroangiosclerosis	0	0	100	6	ns
N. Tubulointersticial	13,3	2	86,7	13	ns
HTA	0	0	100	13	ns
E. poliquística del adulto	5,6	1	94,4	17	ns
Otras	0	0	100	6	ns

Tabla 26 Incidencia de trombosis arterial según etiología de ERC de base

2.3.2.3.18. TROMBOSIS VENOSA Y ETIOLOGÍA DE LA ERC DE BASE

Al relacionar la etiología de la ERC de base y las trombosis venosas podemos afirmar que la incidencia de trombosis venosas en pacientes que tuvieron como enfermedad de base la glomerulonefritis fue de 3,2 % (1 paciente). El 5,3 % (1 paciente) que tuvieron como enfermedad de base la ERC por causa no filiada, presentaron trombosis venosas. El 6,3% de los pacientes con DM2 (1 paciente) como causa de la ERC de base presentaron trombosis venosas. Ningún paciente cuya ERC de base fue HTA o nefroangiosclerosis presentó trombosis venosa.

La incidencia de trombosis venosa en pacientes cuya enfermedad de base fue N. tubulointersticial es de 6,7 % (1 paciente). Asimismo el 5,6% de pacientes con Poliquistosis renal del adulto (1 paciente) presentaron trombosis venosas. Finalmente, pacientes cuya ERC de base fueron otras causas no presentaron trombosis venosas. Podemos afirmar que no se encontró asociación estadísticamente significativa. $p=0,972$ (Tabla 27).

Etiología de la ERC de base	Trombosis vena renal				
	Si		No		
	%	Fcia	%	Fcia	P valor
Glomerulonefritis	3,2	1	96,8	30	ns
No filiada	5,3	1	93,8	15	ns
DM2	6,3	1	100	16	ns
Nefroangiosclerosis	0	0	100	5,8	ns
N. Tubulointersticial	6,7	1	93,3	14	ns
HTA	0	0	100	13	ns
E. poliquística del adulto	5,6	1	94,4	17	ns
Otras	0	0	100	6	ns

Tabla 27. Incidencia de trombosis venosa según la etiología de ERC de base

2.3.2.3.19. TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y ETIOLOGÍA DE LA
ERC DE BASE

Respecto a la relación entre etiología de la ERC de base y las trombosis venosas más trombosis arterial a la vez diremos que el único paciente que presentó dicha entidad, es decir, trombosis venosa más trombosis de la arteria renal a la vez fue un paciente cuya etiología de la ERC de base fue N. tubulointersticial.

El 6,3% de pacientes con N. tubulointersticial como causa de su ERC de base presentó trombosis venosas más trombosis arterial a la vez. Podemos afirmar que no se encontró asociación estadísticamente significativa. $p=0,443$ (Tabla 28).

Etiología de la ERC de base	Trombosis venosa + trombosis arterial				
	Si		No		
	%	Fcia	%	Fcia	P valor
Glomerulonefritis	0	0	100	31	ns
No filiada	0	0	100	19	ns
DM2	0	0	100	16	ns
Nefroangiosclerosis	0	0	100	6	ns
N. Tubulointersticial	6,3	1	93,8	15	ns
HTA	0	0	100	13	ns
E. poliquística del adulto	0	0	100	18	ns
Otras	0	0	100	6	ns

Tabla 28. Incidencia de trombosis venosa y trombosis arterial según la etiología de ERC de base

2.3.2.3.20. TROMBOSIS ARTERIAL, VENOSA Y VENOSA MÁS ARTERIAL
SEGÚN ESTADO NUTRICIONAL

El 6,7% (1 paciente) de los pacientes con obesidad en el momento del ingreso al hospital presentó trombosis arterial. Ningún otro paciente con obesidad presentó alguna otra complicación vascular. Podemos afirmar que no se encontró asociación estadísticamente significativa. $p=0,530$ (Tabla 29).

Complicaciones Quirúrgicas vasculares	Obesidad al ingreso				P valor
	Si		No		
	%	Fcia	%	Fcia	
Trombosis arterial	6,7	1	93,3	14	ns
Trombosis de vena renal	0	0	100	15	ns
TVR + TAR	0	0	100	15	ns

Tabla 29. Incidencia de trombosis vasculares según estado nutricional

2.3.2.3.21. TROMBOSIS ARTERIAL Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

En cuanto al estudio de las variables tiempo de isquemia fría y trombosis de arteria renal, el 3% (2 pacientes) de receptores cuyo injerto tuvo un tiempo de isquemia fría menor o igual a 12 horas, presentó TAR, y; el 5,3% (3 pacientes) cuyo injerto tuvo un tiempo de isquemia fría mayor a 12 horas presentaron trombosis de arteria renal. Esta asociación no es estadísticamente significativa. $p=0,660$ (Tabla 30).

		Trombosis de arteria renal				P valor
		Si		No		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	3	2	97	65	ns
	> 12 horas	5,3	3	94,7	54	
	Total	4	5	96	119	

Tabla 30. Incidencia de trombosis de arteria renal según tiempo de isquemia fría

2.3.2.3.22. TROMBOSIS VENOSA Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

El 1,5% (1 pacientes) de receptores cuyo injerto tuvo un tiempo de isquemia fría menor o igual a 12 horas, presentó TVR, y; el 7% (4 pacientes) cuyo injerto tuvo un TIF mayor de 12 horas presentaron TVR. Esta asociación no es estadísticamente significativa. $p= 0,179$ (Tabla 31).

		Trombosis de vena renal				P valor
		Si		No		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	1,5	1	98,5	66	ns
	> 12 horas	7	4	93	53	
	Total	4	5	96	119	

Tabla 31. Incidencia de trombosis de vena renal según tiempo de isquemia fría

2.3.2.3.23. TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

El 1,5% (1 paciente) de receptores cuyos injertos tuvieron un tiempo de isquemia fría menor o igual a 12 horas, presentaron TVR más TAR; y los pacientes cuyos injertos tuvieron un tiempo de isquemia fría mayor a 12 horas no presentaron esta complicación. Este resultado no es estadísticamente significativo. $p=1,000$ (Tabla 32).

		Trombosis vena renal + arteria renal				P valor
		Si		No		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	1,5	1	98,5	67	ns
	> 12 horas	0	0	100	57	
	Total	0,8	1	99,2	124	

Tabla 32. Incidencia de trombosis venosa más trombosis arterial según tiempo de isquemia fría

2.3.2.3.24. TROMBOSIS ARTERIAL Y RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

En cuanto al estudio de las variables retraso en la función del injerto y trombosis de la arteria renal, el 1,2% (1 paciente) de receptores sin RFI presentó TAR; y el 7,1% (3 pacientes) de receptores con RFI presentaron TAR. Esta asociación no es estadísticamente significativa ($p=0,115$) (Tabla 33).

		Trombosis de arteria renal				P valor
		Si		No		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	1,2	1	98,8	80	ns
	Si	7,1	3	92,9	39	
	Total	3,3	4	96,7	119	

Tabla 33. Incidencia de trombosis de arteria renal según retraso en la función del injerto

2.3.2.3.25. TROMBOSIS VENOSA Y RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

Ningún paciente sin RFI tuvo TVR en comparación con el 11,9% de pacientes con RFI que presentaron TVR. Esta asociación es estadísticamente significativa. $p=0,000$ (Tabla 34).

		Trombosis de vena renal				P valor
		Si		No		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	0	0	100	81	0,004
	Si	11,9	5	88,1	37	
	Total	4,1	5	95,9	118	

Tabla 34 Incidencia de trombosis de vena renal según retraso en la función del injerto

2.3.2.3.26. TROMBOSIS VENOSA MÁS ARTERIAL Y RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

El único paciente que presentó TVR más TAR a la vez tuvo RFI; es decir; el 2,3% de pacientes con RFI presentaron TVR más TAR a la vez. Esta asociación no es estadísticamente significativa $p= 0,347$ (Tabla 35).

		Trombosis vena renal + arteria renal				P valor
		Si		No		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	0	0	100	81	ns
	Si	2,3	1	97,7	42	
	Total	0,8	1	99,2	123	

Tabla 35. Incidencia de trombosis venosa más trombosis arterial según retraso en la función del injerto.

2.3.2.4. COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA

En cuanto a las complicaciones de la vía urinaria (o complicación urológica) presentaron algún tipo de complicación de este tipo el 38,1% (48 pacientes). No presentaron ningún tipo de complicación de la vía urinaria 59,5% (75 pacientes). Presentaron solo 1 complicación de la vía urinaria 30,2% (38 pacientes); 2 complicaciones de la vía urinaria 7,1% (9 pacientes); 3 complicaciones de la vía urinaria 2,4% (3 pacientes) y 4 complicaciones de la vía urinaria 0,8% (1 paciente).

Presentaron colecciones 11,1% (14 pacientes); de estas presentaron colecciones linfáticas 7,1% de pacientes y colecciones de orina 3,2%.

Presentaron alopátia obstructiva 16,7% (21 pacientes); con la siguiente distribución: estenosis del uréter 13,5% (17 pacientes); acodamiento del uréter 4% (5 pacientes). Fístulas 12,7% (16 pacientes).

En cuanto a los tipos de fístulas que se presentaron; fístulas de orina fueron 4,8% (6 pacientes); fístulas de linfa 9,5% (12 pacientes).

Presentaron estenosis de arteria renal 0,8% (1 paciente).

	Frecuencia	Porcentaje
Colecciones Total	14	11,1
Linfoceles	9	7,1
Hematoma	3	2,4
Urinocele	4	3,2
Uropatía Obstructiva	21	16,7
Estenosis del ureter	17	13,5
Acodamiento del ureter	5	4
Fístulas total	16	12,7
Fístula Orina	6	4,8
Fístula Linfa	12	9,5
Estenosis de la arteria renal	1	0,8

Tabla 36. Incidencia de Complicaciones Quirúrgicas de la vía urinaria

Analizamos la presencia de al menos una complicación de la vía urinaria en relación con la etiología de la *ERC de base*: glomerulonefritis, causa no filiada, DM2; nefroangiosclerosis, N. tubulointersticial; HTA; E. poliquística del adulto y otras causas, no se halló relación entre las variables estadísticamente significativa.

2.3.2.4.1. COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA SEGÚN LA ETIOLOGÍA DE BASE

Etiología de la ERC de base	Complicación de la vía urinaria				
	Si		No		
	%	Fcia	%	Fcia	P valor
Glomerulonefritis	41,9	13	58,1	18	ns
No filiada	47,4	9	52,6	10	ns
DM2	31,3	5	68,8	11	ns
Nefroangiosclerosis	16,7	1	83,3	5	ns
N. Tubulointersticial	43,8	7	56,3	9	ns
HTA	28,6	4	71,4	10	ns
E. poliquística del adulto	38,9	7	61,1	11	ns
Otras	33,3	2	66,7	4	ns

Tabla 37. Incidencia de Complicaciones de la vía urinaria según etiología de ERC

2.3.2.4.2. OTROS FACTORES ASOCIADOS A LAS COMPLICACIONES
DE LA VÍA URINARIA

Relacionamos también a las complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria las con las variables edad del donante, edad del receptor, sexo del receptor, estado nutricional, tiempo en diálisis, técnica de depuración extrarrenal y tiempo de isquemia fría:

2.3.2.4.2.1. Complicaciones de la vía urinaria y edad del donante

Complicaciones de la vía urinaria	Edad del donante				P
	≤ 60		>60 años		
	%	Fcia	%	Fcia	
Complicaciones de la vía urinaria	38,8	26	37,3	22	ns
Colección linfocele	6	4	8,5	5	ns
Colección hematoma	3	2	1,7	2	ns
Colección urinocele	1,5	1	5,1	3	ns
Uropatía Obstructiva	10,4	7	23,7	14	0,046
Estenosis del ureter	9	6	18,6	1,1	ns
Fístulas total	13,4	9	11,9	7	ns

Tabla 38. Incidencia de Complicaciones de la vía urinaria según edad del donante

2.3.2.4.2.2. Complicaciones de la vía urinaria y edad del receptor

Complicaciones de la vía urinaria	Edad del receptor				P
	≤ 60		> 60 años		
	%	Fcia	%	Fcia	
Complicaciones de la vía urinaria	37,1	23	39,1	25	ns
Colección linfocele	4,8	3	9,4	6	ns
Colección hematoma	3,2	2	1,6	1	ns
Colección urinocele	1,6	1	4,7	3	ns
Uropatía Obstructiva	8,1	5	25	16	0,011
Estenosis del ureter	9	6	18,6	11	ns
Fístulas total	12,9	8	12,5	8	ns

Tabla 39. Incidencia de Complicaciones de la vía urinaria según edad del receptor

2.3.2.4.2.3. Complicaciones de la vía urinaria y sexo del receptor

Complicaciones de la vía urinaria	Sexo receptor				P valor
	Mujer		Hombre		
	%	Fcia	%	Fcia	
Complicaciones de la vía urinaria	37,5	21	38,6	27	ns
Colección linfocele	5,4	3	8,6	6	ns
Colección hematoma	1,8	1	2,9	2	ns
Colección urinocele	1,8	1	4,3	3	ns
Uropatía Obstructiva	14,3	8	18,6	13	ns
Estenosis del ureter	10,7	6	15,7	11	ns
Fístulas total	8,9	5	15,7	11	ns

Tabla 40. Incidencia de Complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria según sexo del receptor

2.3.2.4.2.4. Complicaciones de la vía urinaria y estado nutricional

Estado nutricional al ingreso	Complicaciones de la vía urinaria				
	Si		No		P valor
	%	Fcia.	%	Fcia	
Normopeso	36	18	64	32	ns
Sobrepeso	40	22	60	33	ns
Obesidad	33,3	5	66,7	10	ns

Tabla 41. Incidencia de Complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria según estado nutricional al ingreso

Encontramos asociación estadísticamente significativa entre edad del donante y edad del receptor $p=0,046$ y $0,011$ respectivamente.

2.3.2.4.2.5. Complicaciones de la vía urinaria y técnica de depuración extrarrenal

Complicaciones quirúrgicas urológicas	Técnica de depuración extrarrenal				P valor
	Hemodiálisis		Diálisis peritoneal		
	%	Fcia	%	Fcia	
Complicaciones urológicas total	38,6	32	38,1	16	ns
Colección linfocele	7,2	6	7,1	3	ns
Colección hematoma	1,2	1	4,8	2	ns
Colección urinocele	2,4	2	4,8	2	ns
Uropatía Obstructiva	18,1	15	14,3	6	ns
Estenosis del ureter	13,3	11	14,3	6	ns
Fístulas total	10,8	9	16,7	7	ns

Tabla 42. Incidencia de Complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria según técnica de depuración extrarrenal

2.3.2.4.2.6. Complicaciones de la vía urinaria y tiempo de diálisis

Complicaciones quirúrgicas urológicas	Tiempo en diálisis				P valor
	≤ 6 meses		> 6 meses		
	%	Fcia	%	Fcia	
Complicaciones urológicas total	38,7	24	38,1	24	ns
Colección linfocele	4,8	3	9,5	6	ns
Colección hematoma	1,6	1	3,2	2	ns
Colección urinocele	3,2	2	3,2	2	ns
Uropatía Obstructiva	19,4	12	14,3	9	ns
Estenosis del ureter	12,9	8	12,7	8	ns
Fístulas total	16,1	10	11,1	7	ns

Tabla 43. Incidencia de Complicaciones quirúrgicas urológicas según tiempo en diálisis.

2.3.2.4.2.7. Complicaciones de la vía urinaria y tiempo de isquemia fría

		Complicaciones quirúrgicas urológicas				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	55,9	38	44,1	30	ns
	> 12 horas	31	18	69	40	
	Total	61,9	78	38,1	48	

Tabla 44. Incidencia de Complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria según tiempo de isquemia fría

2.3.2.4.2.7.1. Complicaciones de la vía urinaria: (Colecciones: de linfa o linfocele, de sangre o hematoma y de orina u urinocele) y tiempo de isquemia fría

2.3.2.4.2.7.1.1. Tiempo de isquemia fría y Linfocele

		Linfocele				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	88,2	60	11,8	8	0,038
	> 12 horas	98,3	57	1,7	1	
	Total	92,9	117	7,1	9	

Tabla 45. Incidencia de linfocele según tiempo de isquemia fría

2.3.2.4.2.7.1.2. Tiempo de isquemia fría y Hematoma

		Hematoma				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	97,1	66	2,9	2	ns
	> 12 horas	98,3	57	1,7	1	
	Total	97,6	123	2,4	3	

Tabla 46. Incidencia de hematoma según tiempo de isquemia fría

2.3.2.4.2.7.1.3. Tiempo de isquemia fría y Urinocele

		Urinocele				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	95,6	65	4,4	3	ns
	> 12 horas	98,3	57	1,7	1	
	Total	96,8	122	3,2	4	

Tabla 47. Incidencia de urinocele según tiempo de isquemia fría

2.3.2.4.2.7.2. Tiempo de isquemia fría y uropatía obstructiva

		Uropatía obstructiva				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	79,4	54	20,6	14	ns
	> 12 horas	87,9	51	12,1	7	
	Total	83,3	105	16,7	21	

Tabla 48. Incidencia de alopátia obstructiva según tiempo de isquemia fría

2.3.2.4.2.7.3. Tiempo de isquemia fría y Estenosis de uréter

		Estenosis del uréter				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	83,8	57	16,2	11	ns
	> 12 horas	89,7	52	10,3	6	
	Total	86,5	109	13,5	17	

Tabla 49. Incidencia de estenosis del uréter según tiempo de isquemia fría

2.3.2.4.2.7.4. Tiempo de isquemia fría y Fístulas

		Fístulas				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	83,8	57	16,2	11	ns
	> 12 horas	91,4	53	8,6	5	
	Total	87,3	110	12,7	16	

Tabla 50. Incidencia de fístulas según tiempo de isquemia fría

2.3.2.5. RETRASO DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO

Presentaron Retraso de la función del injerto 34,1% (43 pacientes) y no presentaron RFI 64,3% (81 pacientes).

De la siguiente tabla podemos decir:

El 36,4% de pacientes cuyo donante tenía 60 años o menos tuvo RFI; y el 32,8% de pacientes cuyo donante era mayor de 60 años tuvo RFI ($p=0,674$) La incidencia de RFI en pacientes cuyo donante falleció por ACV es de 37% así como en el 18,2% de los es la incidencia de RFI en los pacientes cuyo donante falleció por traumatismo ($p=0,093$).

El 36,1% de los receptores con edad menor o igual a 60 años tuvo RFI frente al 33,3% de receptores mayores de 60 años tuvieron RFI ($p= 0,749$).

El 38,6% de receptores hombres tuvieron RFI frente al 29,6% de receptores mujeres tuvieron RFI ($p=0,300$).

El 33,8% de pacientes cuyo donante tuvo TIF menor o igual a 12 horas tuvo RFI frente al 35,7% de incidencia de RFI en pacientes cuyo donante tuvo TIF mayor a 12 horas ($p=0,826$).

La incidencia de RFI en pacientes que estuvieron dializándose un tiempo menor o igual a 18 meses es de 23,3% frente a los pacientes que se dializaron por más de 18 meses, cuya incidencia de RFI es de 46% ($p=0,008$).

La incidencia de RFI en pacientes que realizaron hemodiálisis como tratamiento sustitutivo renal es de 39,5% frente a pacientes que se realizaron diálisis peritoneal cuya incidencia es de 26,2 ($p=0,142$).

Los pacientes cuya causa de ERC de base fue diabetes tienen una incidencia de 43,8% de RFI frente a los pacientes cuya causa de ERC de base fue glomerulonefritis que presentan una incidencia de 41,9 ($p=0,677$).

Los pacientes con estado nutricional normal en el momento del ingreso para trasplante renal tienen incidencia de 34% de RFI frente al 16,7% de incidencia de RFI que presentan los pacientes con obesidad en el momento del ingreso al hospital para el trasplante ($p=0,780$).

Retraso en la función del Injerto		%		%	P valor
Edad del Donante	< 60	36,4	> 60	32,8	ns
Causa de Muerte del Donante	≤ ACV	37,0	Trauma	18,2	ns
Edad del Receptor	≤ 60	36,1	> 60	33,3	ns
Sexo del Receptor	Hombres	38,6	mujeres	29,6	ns
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 horas	33,8	> 12 horas	35,7	ns
Tiempo en Diálisis	≤ 18 meses	23,3	> 18 meses	46	0,008
Tipo de Tratamiento Sustitutivo Renal	Hemodiálisis	39,5	Diálisis Peritoneal	26,2	ns
Causa de Enfermedad Renal Crónica	Diabetes	43,8	Glomerulonefritis	41,9	ns
Estado nutricional	Normal	34	Sobrepeso, Obesidad	16,7	ns

Tabla 51. Factores predictores del retraso en la función del injerto.

Etiología de la ERC	Retraso en la función del injerto				
	Si		No		P valor
	%	Fcia	%	Fcia	
Glomerulonefritis	41,9	13	58,1	18	ns
No filiada	22,2	4	77,8	14	ns
DM2	43,8	7	56,3	9	ns
Nefroangiosclerosis	16,7	1	83,3	5	ns
N. Tubulointersticial	37,5	6	62,5	10	ns
HTA	23,1	3	76,9	10	ns
E. poliquística del adulto	33,3	6	66,7	12	ns
Otras	50	3	50	3	ns

Tabla 52. Incidencia de retraso en la función del injerto según etiología de ERC de base

La incidencia de complicaciones urológicas en pacientes que presentaron RFI fue del 60,5 %; esta asociación resultó ser estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Tabla 53).

		Complicación quirúrgica de la vía urinaria				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	74,1	60	25,9	21	0,000
	Si	39,5	17	60,5	26	
	Total	62,1	77	37,9	47	

Tabla 53. Complicaciones urológicas en función del retraso en la función del injerto renal

Estudiamos cada uno de los tipos de complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria para determinar la incidencia en pacientes que presentaron retraso en la función del injerto.

El 11,6% de los pacientes con retraso en la función del injerto presentó complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria.

El 2,3% de los pacientes con retraso en la función del injerto presentaron hematomas asimismo el 2,3 % de los pacientes con retraso en la función del injerto presentaron urinocele; el 20,9% presentaron uropatía obstructiva y el 18,6% presentaron fístulas. No encontramos asociación estadísticamente significativa.

		Linfocele				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	95,1	77	4,99	4	ns
	Si	88,4	38	11,6	5	
	Total	92,7	115	7,3	9	

Tabla 54. Presencia de Linfocele y retraso en la función del injerto renal

		Hematoma				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	97,5	79	2,5	2	ns
	Si	97,7	42	2,3	1	
	Total	97,6	121	2,4	3	

Tabla 55. Presencia de hematoma y retraso en la función del injerto renal

		Urinocele				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	96,3	78	3,7	3	ns
	Si	97,7	42	2,3	1	
	Total	96,8	120	3,2	4	

Tabla 56. Presencia de urinocele y retraso en la función del injerto renal

		Uropatía Obstructiva				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	85,2	69	14,8	12	ns
	Si	79,1	34	20,9	9	
	Total	83,1	103	16,9	21	

Tabla 57. Presencia de uropatía Obstructiva y retraso en la función del injerto renal

		Estenosis del uréter				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	88,9	72	11,1	9	ns
	Si	81,4	35	18,6	8	
	Total	86,3	107	13,7	17	

Tabla 58. Presencia de estenosis del ureter y retraso en la función del injerto renal

		Fístula total				P valor
		No		Si		
		%	Fcia	%	Fcia	
Retraso en la función del injerto	No	90,1	73	9,9	8	ns
	Si	81,4	35	18,6	8	
	Total	87,1	108	12,9	16	

Tabla 59. Fístula y retraso en la función del injerto renal

2.3.3. REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Tuvieron necesidad de reintervención quirúrgica 10,3% (13 pacientes); y el motivo de la reintervención quirúrgica fue el siguiente: trasplantectomía 7,9% (10 pacientes); dehiscencia de la unión ureterovesical 0,8% (1 paciente); dehiscencia más eventración de la herida 0,8% (1 paciente).Otros: 0,8% (1 paciente) (Tabla 60).

Motivo de la Reintervención Quirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Trasplantectomía	10	7,9
Dehiscencia de la unión ureterovesical	1	0,8
Dehiscencia +Eventración de la herida	1	0,8
Otros	1	0,8
No reintervención quirúrgica	113	89,7
Total	126	100

Tabla 60. Motivo de la Reintervención Quirúrgica

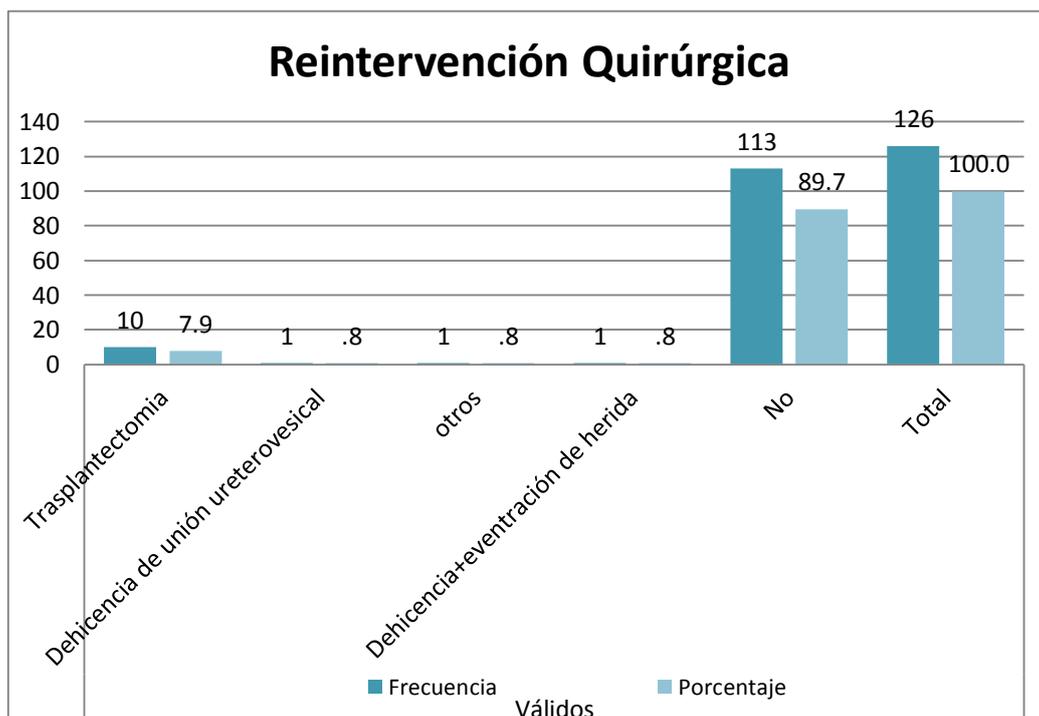


Figura 9. Motivo de Re intervenciones Quirúrgicas

2.3.3.1. TRASPLANTECTOMÍAS

Se realizaron 10 trasplantectomías, correspondiendo al 7,9% de los pacientes, y se debieron a causas vasculares (trombosis y sangrado no controlado postbiopsia del injerto)

En cuanto a las Trombosis estas fueron: trombosis de vena renal 4% (5 pacientes); trombosis de arteria renal 2,4% (3 pacientes); trombosis de arteria y de vena renal a la vez 0,8% (1 paciente); sangrado postbiopsia del injerto 0,8% (1 paciente).

Trasplantectomías	%	Fcia
TVR	4	5
TAR	2,4	3
TVR+TAR	0,8	1
Sangrado Post-biopsia del Injerto	0,8	1
No trasplantectomizado	92,1	116

Tabla 61. Motivo Trasplantectomía

Relacionamos además trasplantectomías con las variables y encontramos que:

La incidencia de trasplantectomías según edad del receptor: en menores de 60 años fue del 11,3% frente al 4,7 % de trasplantectomías en mayores de 60 años ($p=0,202$).

En cuanto al sexo, la incidencia de trasplantectomías en hombres es de 7,1% frente al 8,9 % de trasplantectomías en el grupo de las mujeres. ($p=0,750$).

Respecto a la incidencia de trasplantectomías según tiempo en diálisis, observamos que, los que permanecieron un tiempo menor o igual de 6 meses en diálisis tuvieron una incidencia de trasplantectomías de 6,5% en comparación al 9,5% de pacientes que permanecieron en diálisis más de 6 meses ($p=0,744$).

Respecto a la técnica de depuración extrarrenal que se utilizó, apreciamos que los pacientes que habían recibido como tratamiento sustitutivo renal diálisis peritoneal previo al trasplante, presentaron una incidencia de trasplantectomías de 2,4% frente a un 10,8%, en los pacientes que había estado en hemodiálisis, sin encontrar diferencias significativas ($p=0,162$).

Los receptores que tuvieron como causa de ERC la diabetes, tuvieron una incidencia de 6,3% frente al 6,5% de pacientes con glomerulonefritis como etiología de la ERC de base ($p=0,614$).

Del grupo de pacientes que no presentó obesidad, un 10% tuvo que someterse a trasplantectomía y ningún paciente con obesidad fue trasplantectomizado ($p=0,532$). (Tabla 62).

Trasplantectomías		%		%	P valor
Edad del Receptor	≤60	11,3	>60	4,7	0,202
Sexo del receptor	Hombres	7,1	mujeres	8,9	0,750
Tiempo en Diálisis	≤ 6 meses	6,5	>6 meses	9,5	0,744
Técnica de depuración extrarrenal	Hemodiálisis	10,8	Diálisis Peritoneal	2,4	0,162
Causa de Enfermedad Renal Crónica	Diabetes	6,3	Glomerulonefritis	6,5	0,614
Estado nutricional	Normal	10	obesidad	0	0,532

Tabla 62. Factores de riesgo de Trasplantectomía

3. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR

Al analizar los 126 pacientes, se tuvieron en cuenta 7 eventos (muertes) analizando solo a 119 pacientes. La supervivencia global del paciente al año y a los dos años es de 94% con una supervivencia media de $34,482 \pm 0,741$ (33,03-35,94).

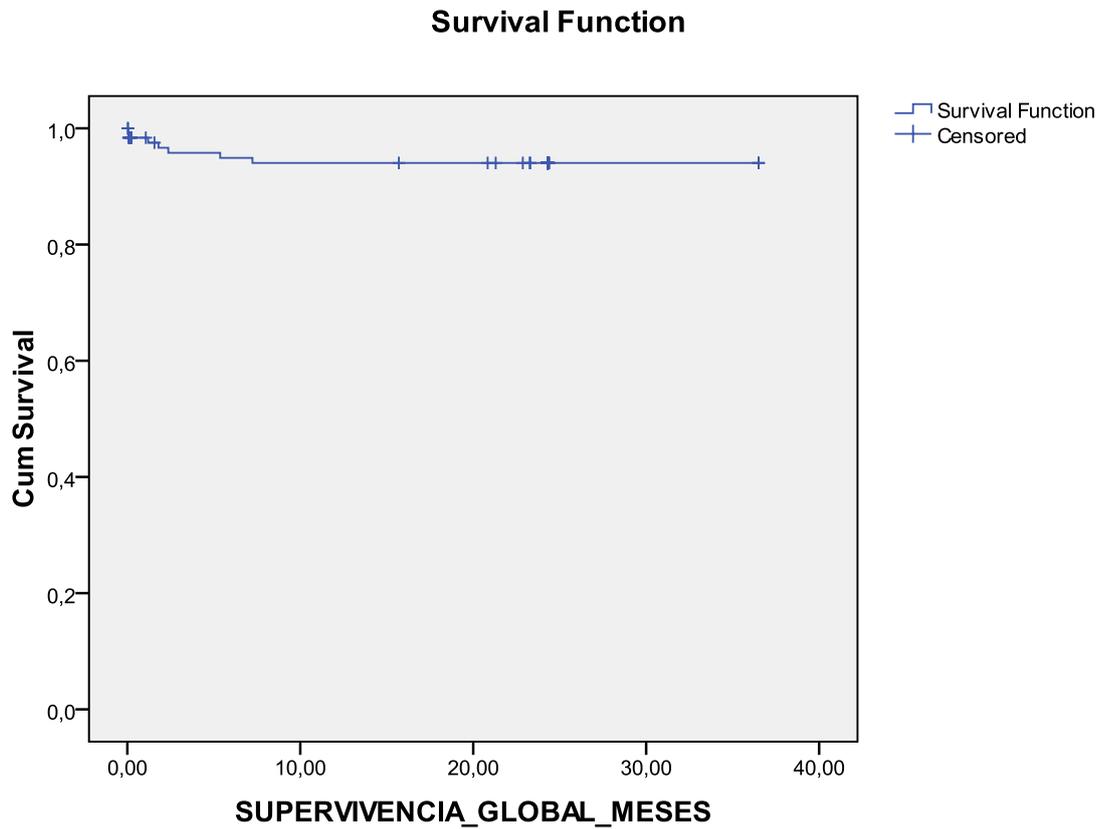


Figura 10. Supervivencia del Global del receptor (meses)

MORTALIDAD

Durante el estudio murieron 5,6% (7 pacientes) de los cuales murieron por causa relacionada a la cirugía 1,6% (2 pacientes), los otros restantes murieron por causas médicas.

Dentro de las causas médicas consideramos muerte por causa infecciosa, causa cardiovascular, causa neoplásica y otras causas. Dentro de las cuales la muerte por causa infecciosa fue la primera causa 3,2% (4 pacientes).

Nº total	Nº de eventos	Nº	Porcentaje
126	7	119	94,4%

Tabla 63. Incidencia de mortalidad Global del Receptor

Se estudió también la *supervivencia global del paciente* en relación a edad del donante, edad del receptor, el sexo, tiempo en diálisis, tipo de técnica de depuración extrarrenal, complicaciones de la vía urinaria, tiempo de isquemia fría, trombosis y retraso en la función del injerto.

También se estudió la *asociación* de la supervivencia del paciente con algunas variables que pensamos que podrían estar relacionadas como edad del donante; edad del receptor, el sexo, tiempo en diálisis, tipo de técnica de depuración extrarrenal, complicaciones de la vía urinaria, etiología de la ERC de base, tiempo de isquemia fría, trombosis y retraso en la función del injerto.

3.1. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE

En nuestra serie la supervivencia de los receptores con injertos procedentes de donantes con edad menor o igual a 60 años la supervivencia a los 12 meses es del 96,7% y a los 24 meses también es 96,7% con una vida media de 35,42 meses \pm 0,75 meses y rango de (33,95 - 36,90).

En cuanto a la supervivencia de los receptores con injertos procedentes de donantes mayores de 60 años la supervivencia a los 12 meses es de 91,1% y a los 24 meses también es de 91,1% con una vida media de 22,41 \pm 22,672 meses y un rango de (20,74 - 24,08 meses) ($p=0,195$).

El riesgo muerte de los de los receptores con injertos procedentes de donantes mayores de 60 años es de 2,82 veces superior que en receptores con injertos procedentes de donantes con edad menor o igual a 60 años ($p = 0,215$).

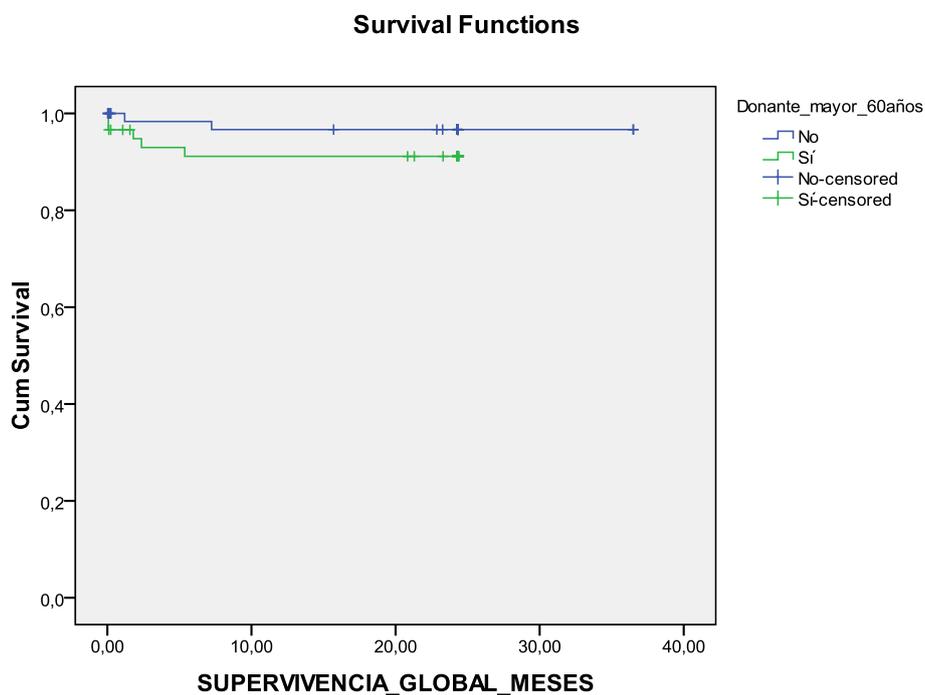


Figura 11. Supervivencia del receptor en función de la edad de la edad del donante

3.2. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LA CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE

La supervivencia de los receptores cuyo injerto procedía de un donante fallecido por ACV a los doce meses y a los veinticuatro meses es de 93,2% frente a receptores cuyo injerto procedía de un donante fallecido por trauma cuya supervivencia a los doce meses y a los veinticuatro meses es de 95,2% ($p=0,719$).

El riesgo muerte es 1,49 veces más para receptores con injertos procedentes de donantes fallecidos por ACV en relación a los receptores con injertos procedentes de donantes fallecidos por traumatismos ($p = 0,712$).

3.3. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE SU EDAD

En receptores con edad menor o igual a 60 años la supervivencia a los doce meses es de 98,2% y a los veinticuatro meses también es de 98,2% con una vida media de 35,86 meses $\pm 0,64$ meses y rango de (34,61 - 37,11).

En receptores con edad mayor a 60 años la supervivencia a los doce meses es de 90,2% y a los veinticuatro meses también es 90,2% con una vida media de 22,289 meses $\pm 0,82$ meses y rango de (20,68 - 23,90) ($p=0,069$).

El riesgo muerte de los receptores con edad mayor a 60 años es de 5,68 veces superior que en receptores con injertos procedentes de donantes con edad menor o igual a 60 años ($p = 0,108$).

3.4. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE SU SEXO

En nuestra serie la supervivencia a los doce meses en receptores mujeres es de 92,4%, y a los veinticuatro meses de 92,4% con una vida media de 33,88 meses \pm 1,26 meses y rango de (31,40 - 36,35).

En varones la supervivencia a los doce meses es de 95,4% y a los veinticuatro meses también es de 95,4% con un tiempo de vida media de 34,98 meses \pm 0,86 meses y un rango de (33,30 - 36,67) ($p=0,461$).

El riesgo muerte de los de los receptores varones es de 1,75 veces más que para mujeres ($p = 0,467$).

3.5. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE DIÁLISIS

Según nuestros resultados, la supervivencia del receptor con tiempo de diálisis menor o igual a 18 meses es de 98,2% a los 12 meses y también a los 24 meses con tiempo de vida media de 35,88 \pm 0,61 meses y rango de 34,68 – 37,08 meses.

Por otro lado, en receptores con tiempo de diálisis mayor a 18 meses la supervivencia a los 12 meses es de 89,8 % y a los 24 meses también de 89,8% con una vida media de 22,22 \pm 0.85 meses y rango de 20,55 – 23,88 meses. Existiendo diferencia estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.047$).

El tiempo de haber estado en diálisis no implica mayor o menor riesgo de muerte ($p = 0,143$).

3.6. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

En nuestros datos observamos que la *supervivencia* del receptor en los pacientes con diálisis peritoneal a los doce y a los veinticuatro meses es de 97,6%, con un tiempo de vida media de $35,67 \pm 0,82$ meses y un rango de 34,06-37,28 meses. Por otro lado, la supervivencia del receptor en el grupo de pacientes que recibieron hemodiálisis es tanto a los doce meses como a los veinticuatro meses de 92,1% con una vida media de $22,68 \pm 0,68$ meses y un rango de 21,35 – 24,01 meses. No existiendo diferencia estadísticamente significativa según el tipo de depuración extrarrenal ($p=0,229$).

El riesgo muerte de los de los receptores procedentes de diálisis peritoneal es de 3,39 veces superior a los receptores que recibieron hemodiálisis ($p = 0,259$).

3.7. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA

La supervivencia de receptores con complicaciones de la vía urinaria a los doce meses y a los veinticuatro meses también es de 92,3%. La vida media es de 23,79 meses $\pm 0,602$. IC (22,61-24,97)

Respecto a la supervivencia de pacientes sin complicaciones de la vía urinaria; la supervivencia a los doce meses y a los veinticuatro meses es de 97,4%. La vida media es de 33,91 meses $\pm 1,02$. IC (31,91-35,91). ($p=0,270$)

El riesgo muerte de los de los receptores que presentaron alguna complicación de la vía urinaria es de 0,32 en relación a los que no la presentaron ($p = 0,296$).

3.8. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

En los pacientes cuyo tiempo de isquemia fría del injerto es menor o igual a doce horas la supervivencia es de 95,4% a los doce y 24 meses, con un tiempo de vida media de $35,02 \pm 0,84$ meses y rango de 33,3 – 36,66 meses. Por otro lado, la supervivencia en el grupo de receptores cuyo tiempo de isquemia fría del injerto es

mayor a 12 horas es de 92,3 % a los doce y a los veinticuatro meses, con una vida media de $33,80 \pm 1.30$ meses y un rango de 31,26 – 36,35 meses. No existiendo diferencia estadísticamente significativas según el tiempo de isquemia fría ($p=0.478$).

El riesgo muerte de los receptores cuyo tiempo de isquemia fría del injerto fue mayor a doce horas es de 1,15 veces en relación a los receptores cuyo tiempo de isquemia fría del injerto fue menor o igual a doce horas ($p = 0,374$).

3.9. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

VASCULARES

La supervivencia de los receptores sin complicaciones vasculares es de 94,7% tanto a los doce como a los veinticuatro meses, con un tiempo de vida media de $34,72 \pm 0,70$ meses y un rango de 33,34 - 36.11 meses. Por otro lado, la supervivencia en el grupo de pacientes con complicaciones vasculares es a los doce y veinticuatro meses del 90% con un tiempo de vida media de $21,91 \pm 2,31$ meses y un rango de 17,39 – 26,42 meses.

No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con y sin complicaciones vasculares y la supervivencia del injerto renal ($p=0,079$).

El riesgo muerte de los de los receptores que presentaron complicaciones vasculares es de 6,05 veces superior que en receptores que no presentaron complicaciones vasculares ($p = 0,122$).

3.10. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

La supervivencia en los pacientes sin retraso en la función del injerto es de 97,5% tanto a los doce como a los veinticuatro meses, con un tiempo de vida media de $35,64 \pm 0.60$ meses y un rango de 34,46 – 36,82 meses. Por otro lado, la supervivencia en pacientes con retraso en la función del injerto fue tanto a los 12 como a los veinticuatro meses de 88,8% con un tiempo de vida media de $22,07 \pm 1,10$ meses y un rango de (19,90 – 22,24 meses).

Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y la supervivencia del injerto renal ($p=0,048$).

El riesgo muerte de los de los receptores que presentaron retraso en la función del injerto 4,74 veces superior en relación a los receptores que no presentaron retraso en la función del injerto. ($p = 0,005$).

		12 meses %	24 meses %	Supervivencia media	p
Edad donante	≤ 60	96,7	96,7	35,42	0,195
	> 60	91,1	91,1	22,42	
Edad receptor	≤ 60	98,2	98,2	35,86	0,569
	> 60	90,2	90,2	22,29	
Sexo receptor	mujer	92,4	92,4	33,88	0,461
	hombre	95,4	95,4	34,98	
Tiempo en diálisis	≤ 18 meses	98,2	98,2	35,88	0,047
	>18 meses	89,8	89,8	22,22	
Tipo de tratamiento	DP	97,6	97,6	35,67	0,229
	Hemodiálisis	92,1	92,1	22,68	
Tiempo de isquemia fría	≤ o igual 12 h	95,4	95,4	35,02	0,48
	>12 h	92,3	92,3	33,80	
Retraso en la función injerto	No	97,5	97,5	35,64	0,048
	Si	88,8	88,8	22,07	
Trombosis vasculares	No	94,7	94,7	34,72	0,079
	Si	90	90	21,91	
Complicaciones urológicas	No	92,3	92,3	33,91	0,270
	Si	97,4	97,4	23,79	
Causa muerte del donante	ACV	93,2	93,2	33,58	0,719
	Trauma	95,2	95,2	35,56	

Tabla 64. Factores predictores de la Supervivencia del paciente

Supervivencia al año	Hazard Ratio	IC 95% Hazard Ratio		Sig. P.valor
		Inf	Sup	
Edad donante (>60 vs ≤ 60)	2,82	0,55	14,54	0,215
Causa Muerte (trauma vs ACV)	0,67	0,81	5,58	0,712
Edad receptor (>60 vs ≤60)	5,68	0,68	47,21	0,108
Sexo receptor (M vs H)	0,57	0,13	2,56	0,467
Complicación urológica Si/No	0,32	0,04	2,69	0,296
Complicaciones vasculares Si/No	6,05	0,62	59,09	0,122
Tiempo Diálisis (> 18 meses vs ≤ 18 meses)	1,00	1,00	1,00	0,143
Tipo de Diálisis (DP vs HD)	3,39	0,41	28,15	0,259
Tiempo de Isquemia Fría (≤12 horas vs >12 horas)	1,15	0,85	1,56	0,374
Retraso en la función del Injerto Si/No	4,74	0,87	25,91	0,005

Tabla 65. Factores asociados a la supervivencia del paciente a los 2 años (Regresión de Cox)

4. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Según se muestra en la tabla, la incidencia de pérdida del injerto fue del 11,1% (14 pacientes); siendo la causa más frecuente de pérdida del injerto renal las trombosis, con igual frecuencia tanto las trombosis arteriales como las venosas (4% cada una); tuvimos un caso de trombosis arterial y trombosis venosa a la vez lo cual correspondió a un 0,8%; un caso de pérdida del injerto postbiopsia del injerto (Otras causas quirúrgicas) que corresponde al 0,8% y dos pérdidas del injerto debido a causas médicas.

Incidencia Pérdida del Injerto				
	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
No	112	88,9	88,9	88,9
Si	14	11,1	11,1	100,0

Tabla 66. Incidencia de pérdida del injerto renal

Causa de Pérdida del injerto				
Perdidos:	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
Trombosis de vena renal	5	4,0	4,0	4,0
Trombosis de arteria renal	5	4,0	4,0	8,0
Trombosis de vena + arteria renal	1	0,8	0,8	12,8
Otras Causas Quirúrgicas	1	0,8	0,8	13,6
Otras Causas Médicas	2	1,6	1,6	15,2
No perdidos	112	88,9	88,9	100,0

Tabla 67. Causa de pérdida del injerto renal

La supervivencia del injerto a los doce meses en nuestra serie fue de 91,2%; a los veinticuatro meses de 88,6%; con un tiempo de vida media estimada de 32,881 meses \pm 0,941 meses con un intervalo de confianza de (31,036 – 34,725).

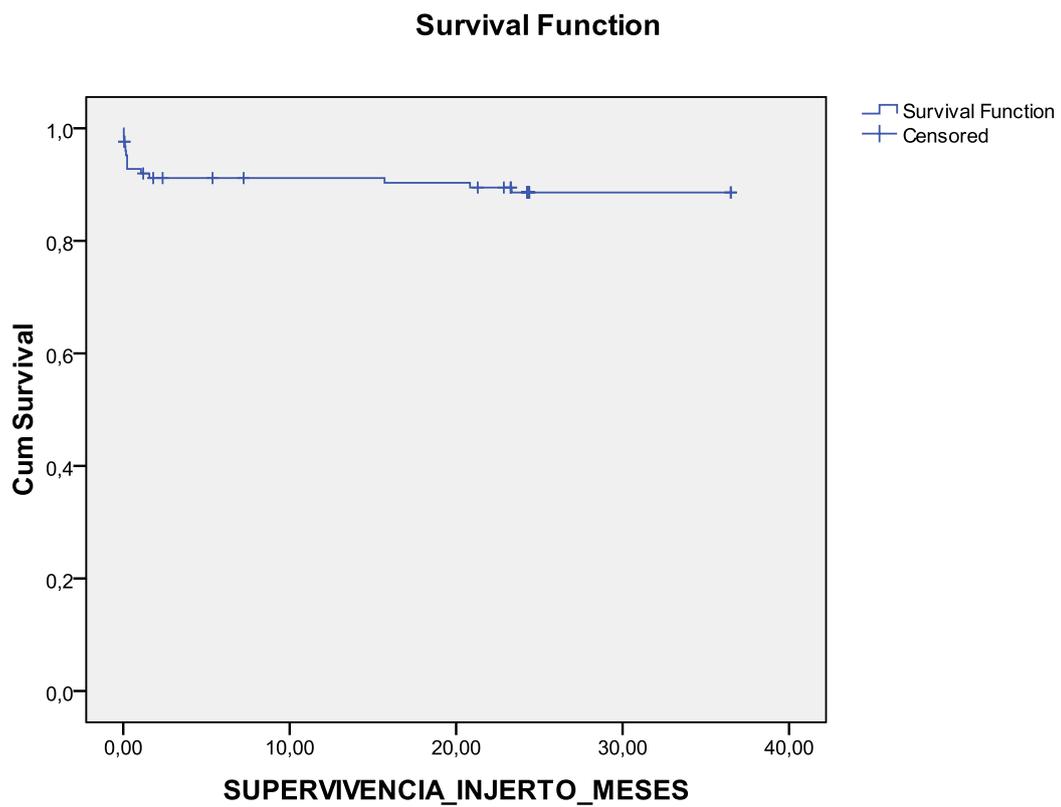


Figura 12. Supervivencia global del injerto

A continuación estudiamos la supervivencia del injerto con algunas variables con las que pensamos, podría tener relación: edad del donante, la causa de muerte del donante; edad del receptor, el sexo, tiempo en diálisis, tipo de técnica de depuración extrarrenal, complicaciones de la vía urinaria, tiempo de isquemia fría, trombosis y retraso en la función del injerto.

4.1. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE

En nuestra serie la supervivencia de los injertos procedentes de donantes con edad menor o igual a 60 años la supervivencia a los doce meses es del 89,6% y a los veinticuatro meses de 88% con un tiempo de vida media de 32,379 meses $\pm 1,383$ meses y un rango de (29,668-35,089).

Y la supervivencia de los injertos procedentes de donantes mayores de 60 años a los 12 meses es de 91,1% y a los veinticuatro meses del 88,3% con una supervivencia media de 22,67 meses $\pm 22,67$ y un rango de (21,10 - 24,24) ($p=0,751$).

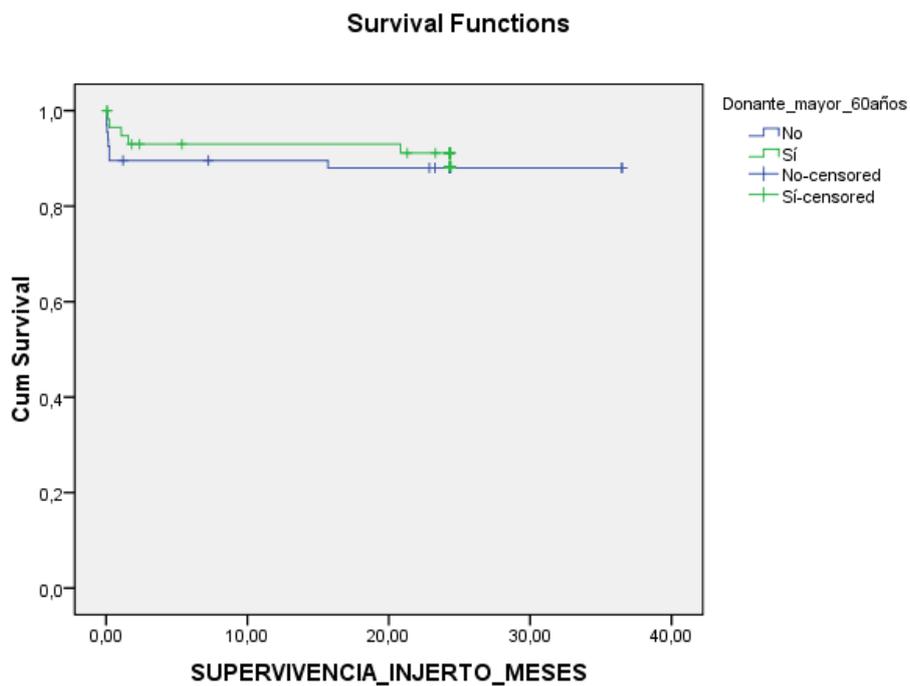


Figura 13. Supervivencia del injerto según la edad del donante

4.2. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL RECEPTOR

En receptores con edad menor o igual a 60 años la supervivencia a los doce meses es de 88,7% y a los veinticuatro meses de 87,1% con un tiempo de vida media de 32,05 meses \pm 1,485 meses y un rango de (29,14 -34,96).

En receptores mayores de 60 años la supervivencia a los doce meses es de 93,5% y a los veinticuatro meses de 90,0% con un tiempo de vida media de 22,79 meses \pm 1,38 meses y un rango de (21,34 - 24,24) (p=0,532).

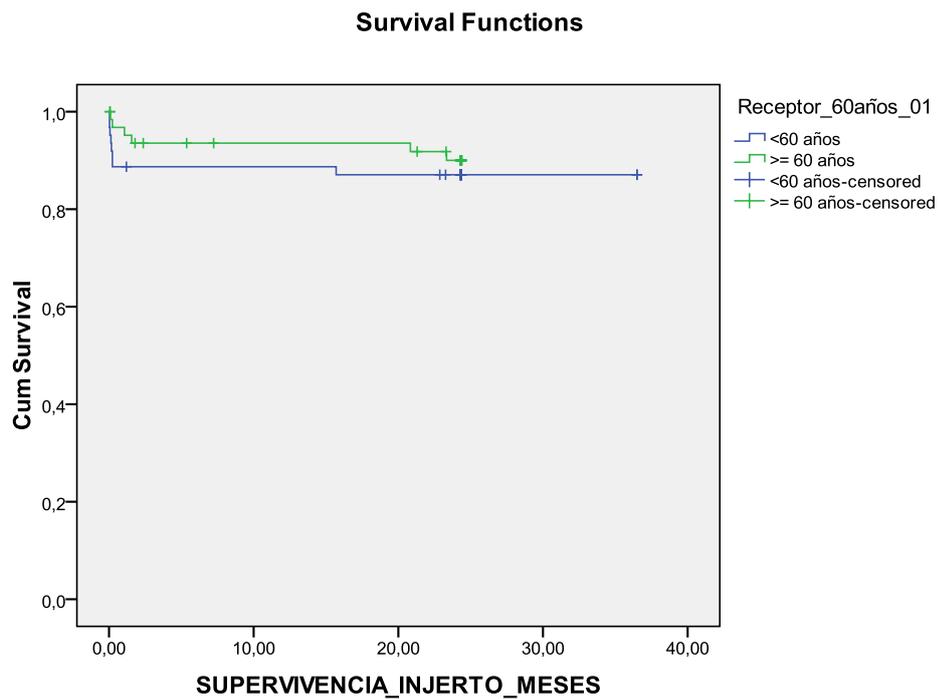


Figura 14. Supervivencia del injerto según la edad del receptor

4.3. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL SEXO DEL RECEPTOR

En nuestra serie la supervivencia a los doce meses en mujeres fue de 88,9%, y a los veinticuatro meses de 87% con un tiempo de vida media de 32,12 meses \pm 1,56 meses y un rango de (29,06 - 35,19).

En varones la supervivencia a los doce meses fue 92,9% y a los veinticuatro meses de 89,8% con un tiempo de vida media de 33,467 meses \pm 1,15 meses y un rango de (31,22 - 35,71) (p=0,619).

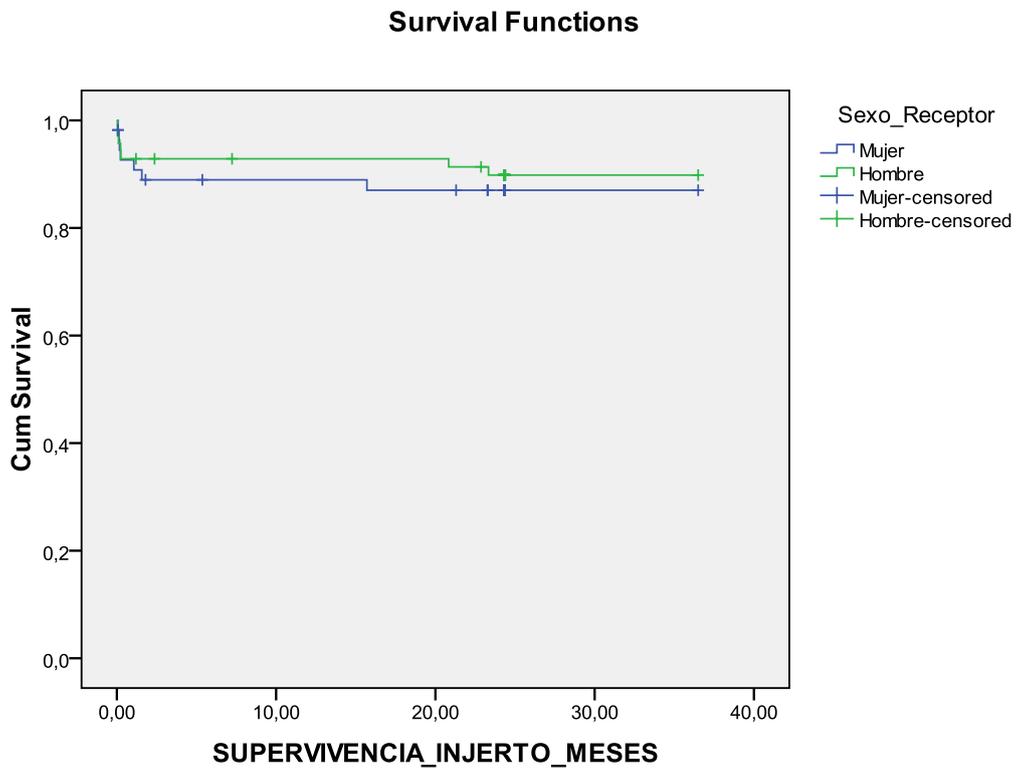


Figura 15. Supervivencia del injerto en función del sexo del receptor

4.4. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO EN DIÁLISIS

Según nuestros resultados, la supervivencia del injerto en los pacientes con un tiempo de diálisis menor o igual a 18 meses fue del 93,5% y 90,3% a los 12 y 24 meses respectivamente, con tiempo de vida media de $33,55 \pm 1,19$ meses y un rango de 31.22 – 35,89 meses. Por otro lado, la supervivencia del injerto en el grupo de pacientes con un tiempo de diálisis mayor a 18 meses fue a los 12 meses de 88,6% y a los 24 meses de 86,7% con una vida media de $21,65 \pm 0,97$ meses y un rango de 19,74 – 23,55 meses. No existiendo diferencia estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.552$).

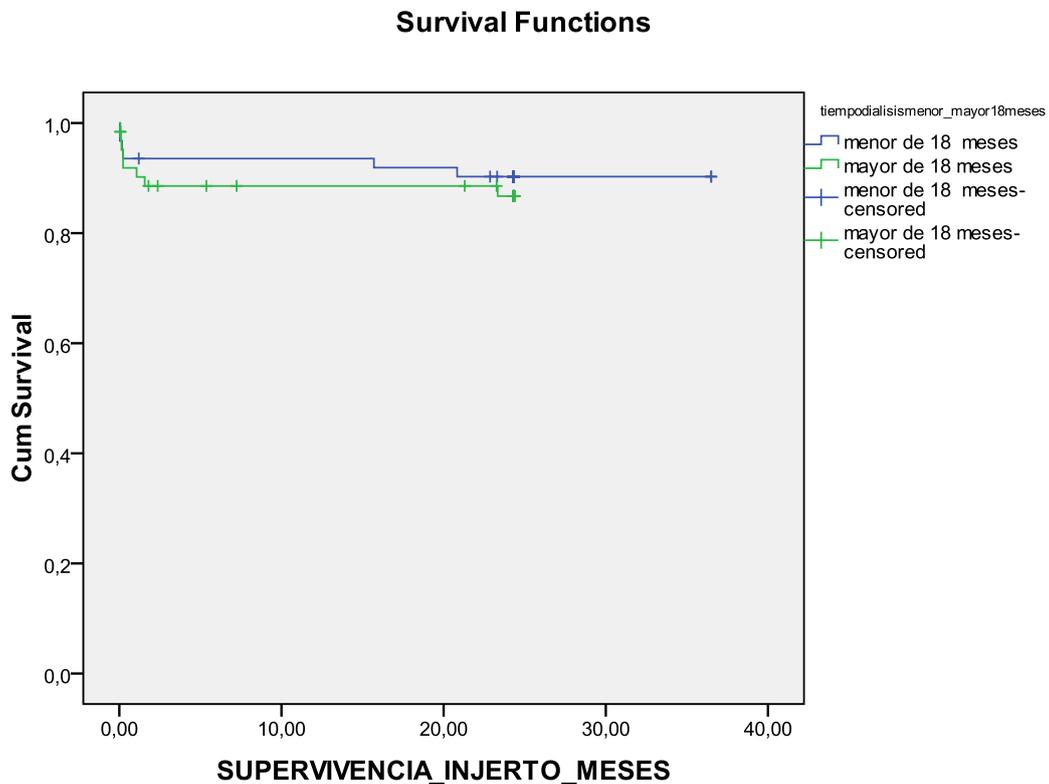


Figura 16. Supervivencia del injerto en función del tiempo en diálisis

4.5. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE DEPURACIÓN

EXTRARRENAL

En nuestros datos observamos que la supervivencia del injerto en los pacientes con diálisis peritoneal fue del 97,6% y 92,7% a los doce y veinticuatro meses respectivamente, con un tiempo de vida media de $34,81 \pm 1,02$ meses y un rango de 32,81 - 36.81 meses. Por otro lado, la supervivencia del injerto en el grupo de pacientes que recibieron hemodiálisis es a los doce meses de 87,7% y a los veinticuatro meses de 86,4% con una vida media de $21,40 \pm 0,87$ meses y un rango de 19,69 – 23,12 meses. No existiendo diferencia estadísticamente significativas según el tipo tratamiento de depuración extrarrenal ($p=0,270$).

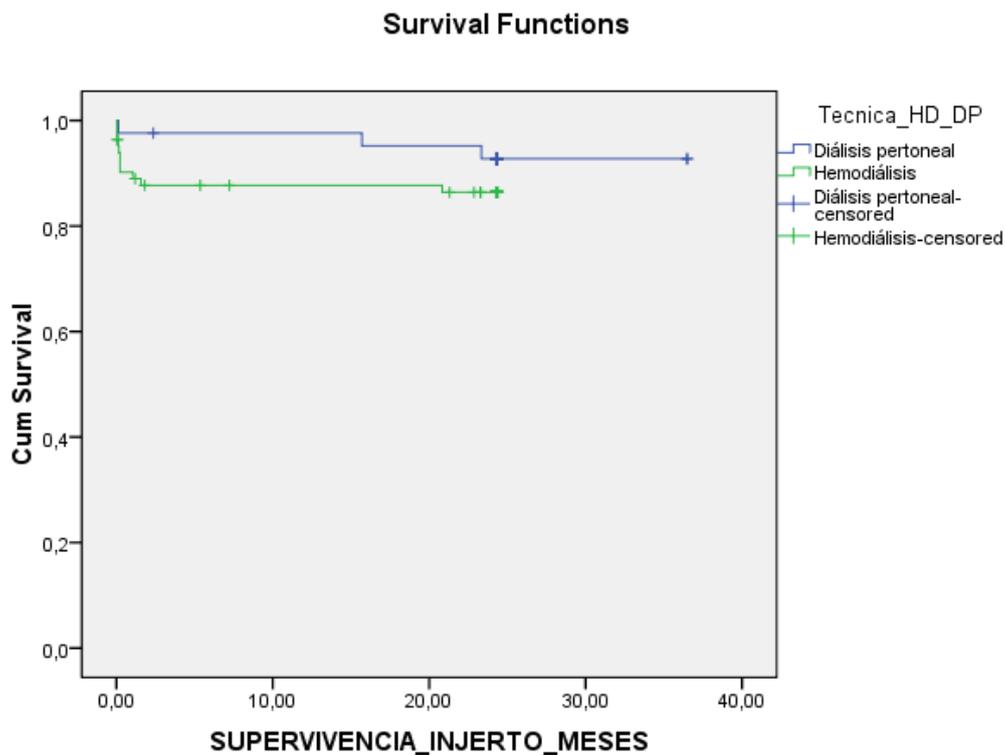


Figura 17. Supervivencia del injerto en función del tipo de tratamiento de depuración extrarrenal

4.6. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

En los pacientes donde el tiempo de isquemia fría fue menor o igual a doce horas el injerto renal presentó una supervivencia del 94 % y 89,4% a los doce y veinticuatro meses respectivamente, con un tiempo de vida media de $33,60 \pm 1,10$ meses y un rango de 31,43 – 35,76 meses. Por otro lado, la supervivencia del injerto renal en el grupo de pacientes con un tiempo de isquemia fría mayor a doce horas es, a los doce meses de 87,8% y a los veinticuatro meses de 87,8% con una vida media de $32,06 \pm 1,57$ meses y un rango de 28,98 – 35,14 meses. No existiendo diferencia estadísticamente significativa según el tiempo de isquemia fría. ($p=0.657$).

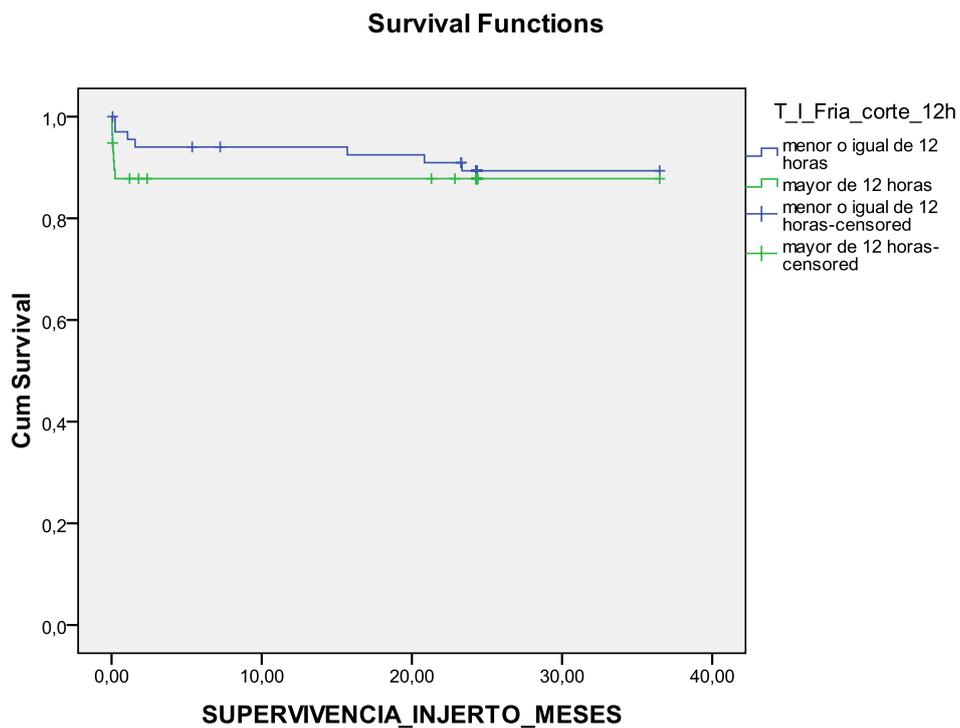


Figura 18. Supervivencia del injerto en función del tiempo de isquemia fría

4.7. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

En nuestros datos observamos que la supervivencia del injerto renal en los pacientes sin retraso en la función fue del 98,8% y del 96,2% a los doce y veinticuatro meses respectivamente, con un tiempo de vida media de $35,62 \pm 0,54$ meses y un rango de 34,56 – 36,67 meses. Por otro lado, la supervivencia del injerto en el grupo de pacientes con retraso en la función es a los doce meses de 78,6% y a los veinticuatro meses de 76% con un tiempo de vida media de $19,18 \pm 1,51$ meses y un rango de (16,21 – 22,14 meses).

Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y la supervivencia del injerto renal ($p=0.000$).

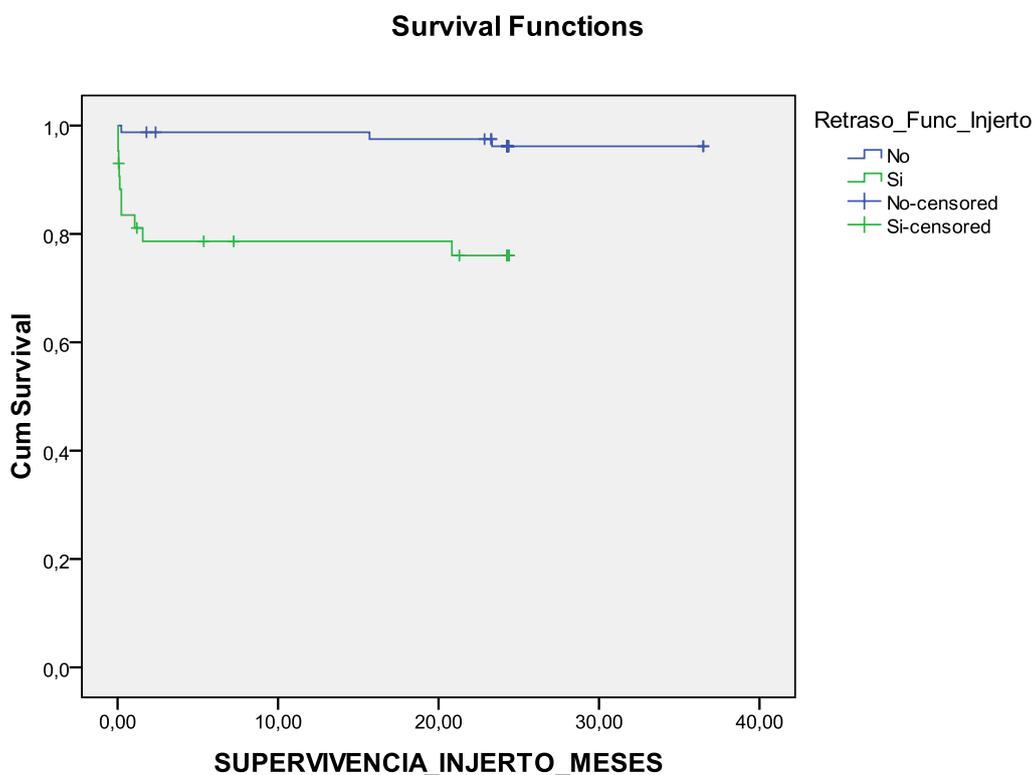


Figura 19. Supervivencia del injerto en función al retraso en la función del injerto

4.8. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

VASCULARES

La supervivencia del injerto renal en los pacientes sin complicaciones vasculares fue de 99,1% y de 96,3% a los doce y veinticuatro meses respectivamente, con un tiempo de vida media de $35,72 \pm 0,41$ meses y un rango de 34,92 - 36,52 meses. Por otro lado, la supervivencia del injerto renal en el grupo de pacientes con complicaciones vasculares fue a los doce y veinticuatro meses de 9,4% con un tiempo de vida media de $2,54 \pm 2,15$ meses y un rango de (0 – 6,75 meses).

Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con y sin complicaciones vasculares y la supervivencia del injerto renal ($p=0,000$).

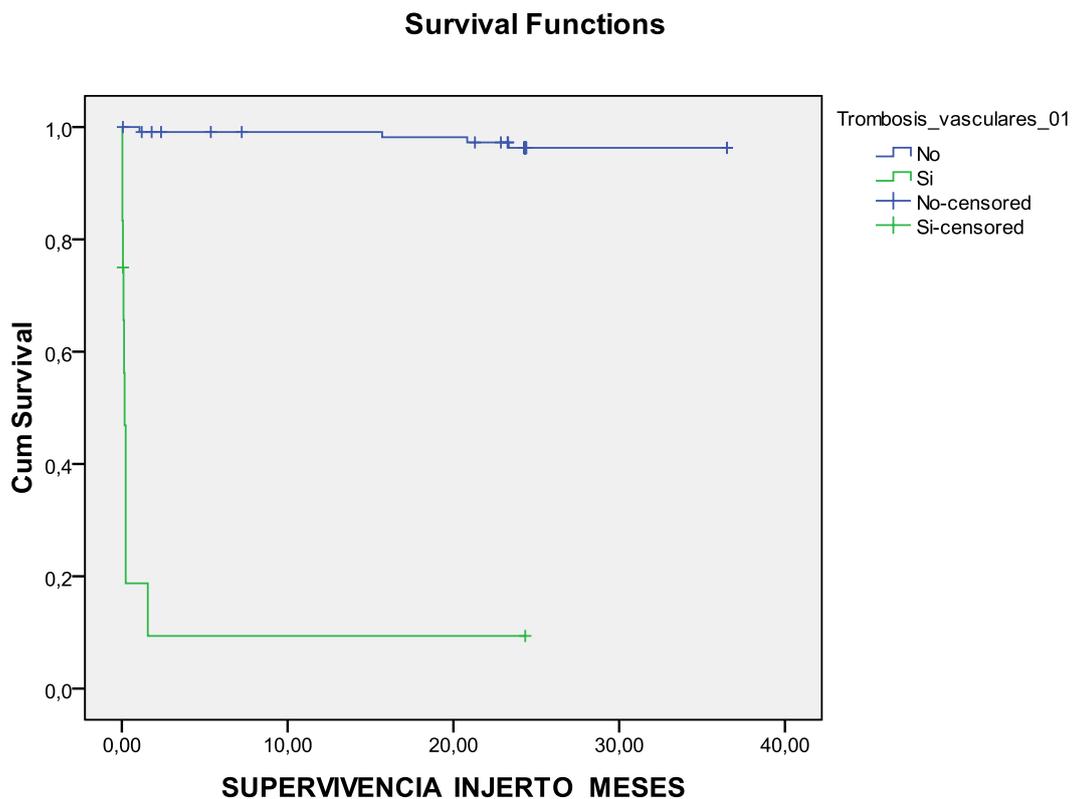


Figura 20. Supervivencia del injerto en función de las complicaciones vasculares

4.9. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA

La supervivencia del injerto renal en el grupo de pacientes con complicaciones de la vía urinaria fue a los doce meses de 77 % y a los veinticuatro meses de 70,5%. La vida media es de 18,59 meses \pm 1,45 IC (15,74-24,43).

En el grupo de pacientes que no presentaron complicaciones de la vía urinaria, tampoco observamos el evento de pérdida del injerto. La supervivencia del injerto fue del 100%.

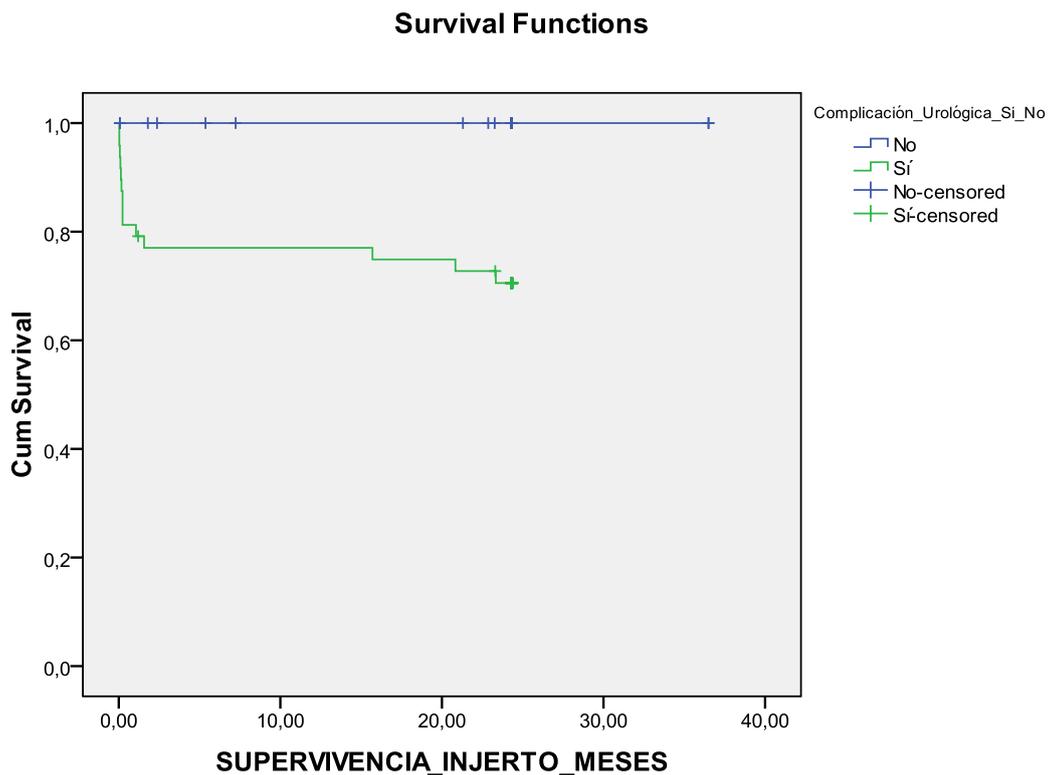


Figura 21. Supervivencia del injerto en función de las complicaciones de la vía urinaria

4.10. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE

Los receptores cuyo injerto procedió de un donante fallecido por ACV tienen una supervivencia a los doce meses de 93,5 % y a los veinticuatro meses de 89,9 % con tiempo de vida media de 33,54 meses \pm 0,98 meses y rango de (31,616 - 35,465) frente a receptores cuyo injerto procedió de un donante fallecido por traumatismo cuya supervivencia a los doce meses es de 91,3% y a los veinticuatro meses de 91,3% con tiempo de vida media de 22,29 meses \pm 1,38 meses y rango de (10,37 - 23,96). (p=0,104).

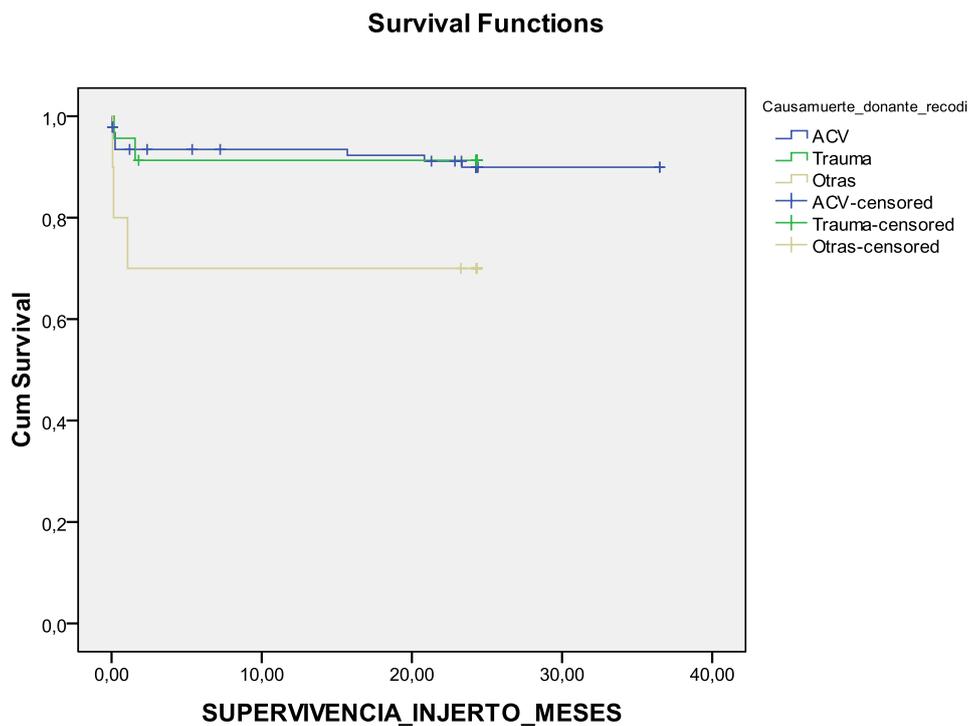


Figura 22. Supervivencia del injerto en función de la causa de muerte del donante

		12 meses	24 meses	Supervivencia	p
		%	%	media	
Edad donante	≤ 60	89,6	88	32,05	0,751
	>60	91,1	88,3	22,67	
Edad receptor	≤ 60	88,7	87,1	32,05	0,532
	>60	93,5	90	22,79	
Sexo receptor	mujer	88,9	87	32,12	0,619
	hombre	92,9	89,8	33,47	
Tiempo en diálisis	≤ 18 meses	93,5	90,3	33,55	0,552
	>18 meses	88,6	86,7	21,65	
Tipo de tratamiento	DP	97,6	97,7	34,81	0,270
	Hemodiálisis	87,7	86,4	21,40	
Tiempo de isquemia fría	≤ 12 h	94	89,4	33,53	0,657
	> 12 h	87,8	87,8	32,06	
Retraso en la función injerto	No	98,8	96,2	36,67	0,000
	Si	78,6	76	22,14	
Complicaciones vasculares	No	99,1	96,3	35,72	0,000
	Si	9,4	9,4	2,542	
Complicaciones urológicas	No	-	-	-	
	Si	77	70,5	18,59	
Causa muerte del donante	ACV	93,5	89,9	33,54	0,104
	Trauma	91,3	91,3	22,29	

Tabla 68. Factores predictores de la supervivencia del Injerto

VII.- DISCUSIÓN

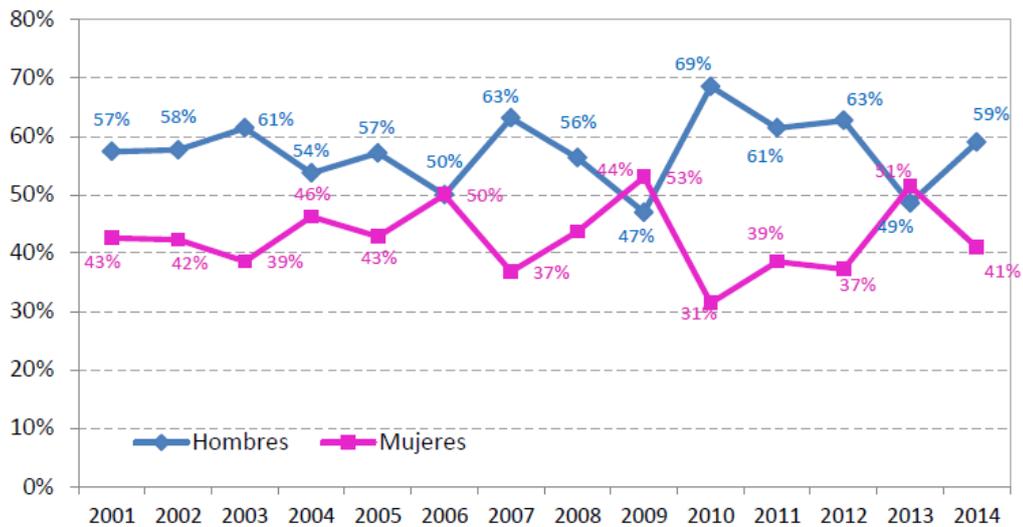
1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

En nuestro estudio la edad media de los donantes fue de 57,41 + 13,95 años, el 46,8% de los donantes fueron mayores de 60 años (59 donantes); al respecto podemos afirmar que, en la actualidad se continúan produciendo cambios en la donación de órganos, cada día se realiza más trasplante con órganos procedentes de DCE, de esta forma la edad del donante es cada vez de mayor edad debido además a que a pesar de un peor pronóstico en relación a los receptores de riñones procedentes de DCS, el uso de los riñones de DCE está plenamente justificado desde que se demostró que la supervivencia del receptor de uno de estos injertos era mayor que si permanecía en lista de espera; el aumento de donantes mayores también podría explicarse a que en los grupos de población joven susceptible de donar determinados órganos hay mejor detección de enfermedades transmisibles (Ej.: el VIH y los virus B y C), lo que resta el número de potenciales donantes (208).

Tal y como la media de edad de los donantes ha ido aumentando en los distintos estudios como en el de Clèries y cols. también lo ha hecho en nuestro centro.

Respecto al sexo de los donantes el 61,1% de los donantes fueron varones (77 donantes varones) frente al 38,9 % de mujeres (49 donantes mujeres); al igual que en los registros españoles predominan los donantes hombres, según la memoria de donación y trasplante del 2014; el 59 % de donantes renales de cadáver fueron varones y el 41 % fueron mujeres.

En el siguiente gráfico podemos apreciar el sexo que ha predominado en los donantes desde el año 2001, por ejemplo, en el año 2011, en Castilla y León; el 61 % de donantes fueron varones y el 39% fueron mujeres; cifras muy similares a la población que estudiamos en nuestro hospital.

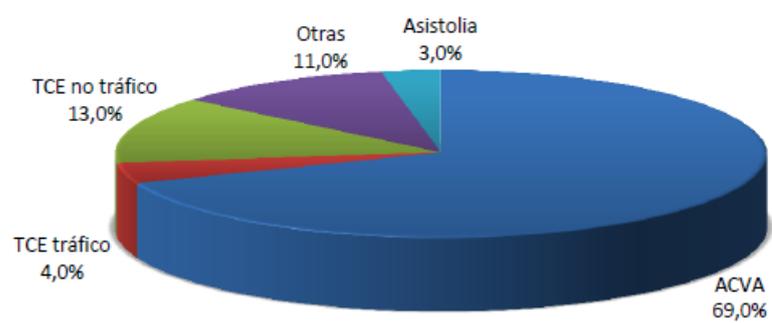


Fuente: Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León

Figura 23. Evolución de la distribución porcentual del sexo de los donantes renales cadáver. Año 2001-2014. Memoria de Donación Trasplantes de Castilla y León Año 2014.

En cuanto a las causas de fallecimiento del donante fueron en orden decreciente accidente cerebrovascular en un 73,8% seguido de traumatismo craneoencefálico en un 15,9% y accidente de tráfico 2,4 %. Al respecto podemos afirmar que el ACV es la principal causa de muerte en nuestro medio. Este dato va de la mano con el hecho de que pesar de un descenso de la mortalidad cardiovascular en Europa de casi un 50 % en las últimas tres décadas, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo, responsables del 42 % de los fallecimientos en varones y del 52 % de los acontecidos en mujeres (209-210).

Es también un hecho notable que, en España existe disminución de la mortalidad por accidentes de tráfico como consecuencia de la mayor seguridad vial lo cual es muy relevante para la donación de órganos.



Fuente: Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León

Figura 24. Distribución de las causas de muerte de los donantes renales. Año 2014.
Memoria de Donación Trasplantes de Castilla y León Año 2014.

2. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

En cuanto a las características del receptor, la edad media de los receptores ha ido incrementándose año a año, y los pacientes de nuestra serie no están exentos de ese incremento, tal es así que, la media de los 3365 pacientes reclutados por el Grupo Español de Nefropatía Crónica del Trasplante (15) fue de 47 años; posteriormente, a diferencia de nuestra serie, la edad media de los receptores fue de $58,21 \pm 12,81$ años. Como podemos apreciar en nuestro trabajo, entre los años 2009 y 2011, esta media se ha incrementado.

La distribución por sexos de nuestros pacientes, 55,6 % de varones y 44,4% de mujeres, fue similar a la encontrada en otras series.

En cuanto a la etiología de la enfermedad renal de base en nuestra serie fue, en orden decreciente, glomerulonefritis crónica en un 31%, causa no filiada 19%, enfermedad poliquística del adulto 18%, nefropatía tubulointersticial en 16%, diabetes mellitus 15,1%, HTA 14%, nefroangiosclerosis 6% y otras causas 2,4%.

Si comparamos con los datos del Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León del año 2013, la prevalencia por orden de frecuencia fueron la diabetes 16,7%, causas vasculares 13,6%, glomerulonefritis 17,9%, no filiada 26,5%, otras 9,8%, quísticas 26,5% y hereditarias 9%. Con respecto a nuestros resultados, la causa más frecuente de ERC de los pacientes trasplantados fue la glomerulonefritis, a diferencia de la causa más frecuente recogida del Registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León del año 2013, en el cual es diabetes mellitus con 13,6% de prevalencia, al respecto debemos tener en cuenta que algunos de los pacientes que inician una técnica de depuración extrarrenal no son incluidos en lista de espera de trasplante renal por diversas causas, entre ellas por las complicaciones que pudieran presentar a causa de la diabetes mellitus. La baja prevalencia de nefropatía diabética y como etiología de enfermedad renal de base en nuestros pacientes trasplantados, se podría explicar por el hecho de que su diagnóstico es clínico y no requiere de biopsia renal, por lo que su diagnóstico muchas veces es presuntivo y en otras ocasiones se considera a la ERC de causa "No filiada". De esta manera podemos infraestimar el

número de casos, pudiendo quedar muchas de ellas incluidas en el grupo ERC de causa “No filiada”.

2.1. TÉCNICA DE SUSTITUCIÓN RENAL

Según nuestros resultados, antes de trasplantarse se encontraban en hemodiálisis el 65,9 % de pacientes; en diálisis peritoneal el 33,3%; y en situación de prediálisis 1 paciente (0,8%); es decir, al momento del trasplante, el 99,2% de los pacientes se hallaba desarrollando alguna técnica de sustitución renal y sólo el 0,8% de pacientes aún no comenzaba. Al igual que en los demás hospitales de España la técnica de depuración extrarrenal más utilizada es la hemodiálisis; en nuestra serie los pacientes trasplantados procedentes de la técnica de DP ha aumentado con respecto a otros años, esto podría explicarse porque la DP como opción terapéutica está aumentando discretamente. En España, según el informe de diálisis y trasplante del 2013 del Registro Español de Enfermos Renales, los pacientes que optan por la DP como opción terapéutica inicial aumenta con una tendencia ya establecida, hasta 21,2 pmp (17,07 %) al igual que el trasplante anticipado igualmente continúa su tendencia aumentando ya por encima de 1100 pmp.

El siguiente gráfico ha sido extraído del Registro de diálisis y trasplante de Castilla y León año 2013; incluye a todos los pacientes que se encontraban en tratamiento sustitutivo renal, incluyendo a los trasplantados, refleja la distribución de los pacientes prevalentes según el tratamiento que reciben; como podemos apreciar, proporcionalmente son más los pacientes que se encuentran en hemodiálisis, asimismo en las listas de espera predominan los pacientes en hemodiálisis, por lo tanto los pacientes que con más frecuencia se trasplantan son los que proceden de hemodiálisis.

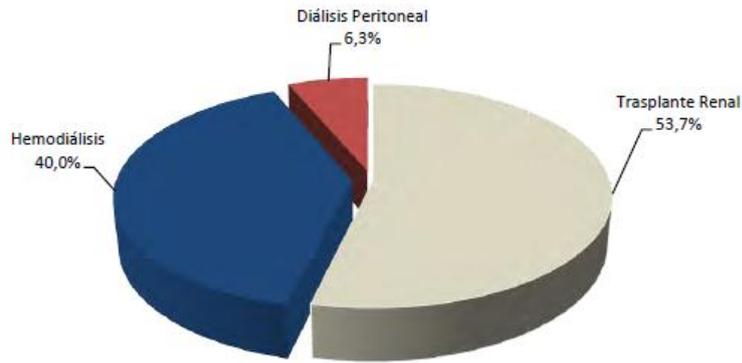


Figura 26. Prevalencia según el tipo de tratamiento. Fuente: Registro de diálisis y trasplante renal de Castilla y León 2013

Las tasas de supervivencia postrasplante son similares para ambas hemodiálisis y pacientes de diálisis peritoneal (211).

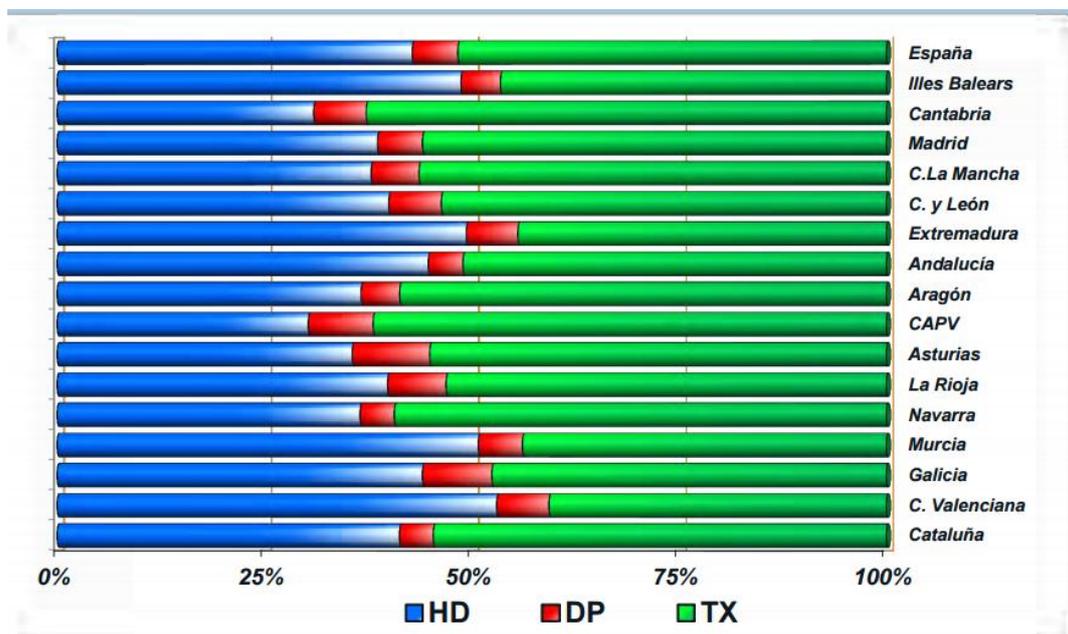


Figura 27. Comparaciones de prevalencia por comunidades autónomas según tratamiento renal sustitutivo. Fuente: Informe de Diálisis y Trasplante 2013 (Registro Español de Enfermos Renales).

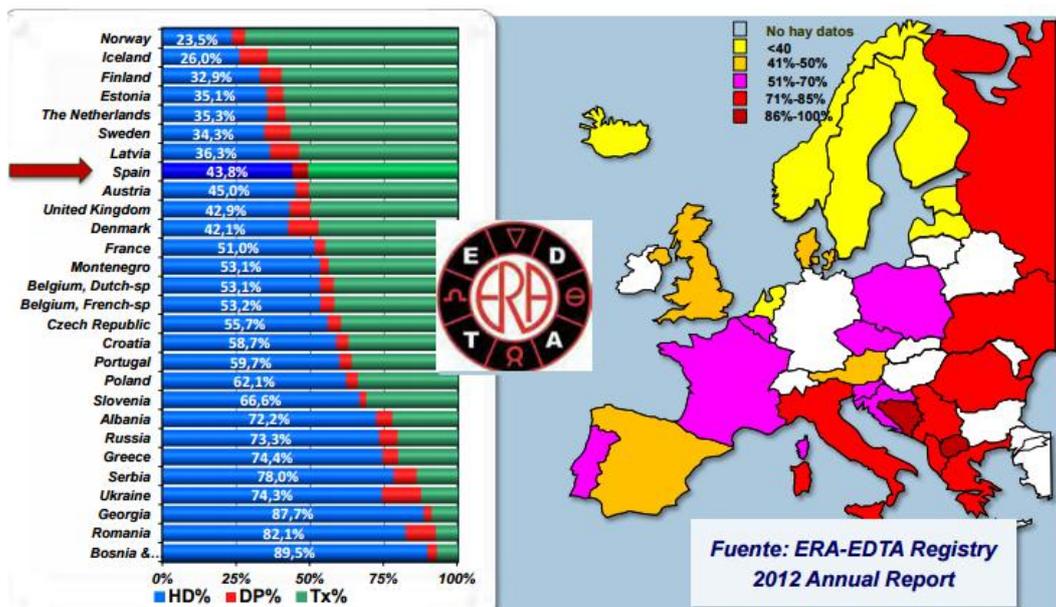


Figura 28. Comparación internacional de prevalencia según tratamiento real sustitutivo. Fuente: Informe de Diálisis y Trasplante 2013 (Registro Español de Enfermos Renales).

2.2. TIEMPO EN DIÁLISIS

Permanecieron en diálisis durante seis meses o menos el 17,6% y más de 6 meses el 82,4%.

Como podemos apreciar, la mayoría de nuestros pacientes permanecen en diálisis más de 6 meses, al contrastar este dato con lo literatura debemos mencionar que el tiempo en diálisis se considera factor de riesgo comparable a la edad y a la diabetes para caso de trasplantados, porque condiciona una mayor frecuencia de infecciones, de hipertrofia ventricular izquierda y mayor exposición a las toxinas urémicas (87, 212,213). Debido a este hecho procuramos que el paciente ingrese lo más pronto que se pueda a la lista de espera para que se trasplante con las mejores expectativas posibles.

3. CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN

3.1. RETRASPLANTES

El número de retrasplantes en nuestro hospital ha crecido en relación a los últimos años, y aunque en la mayoría de los casos (86,5%) se trató de un primer trasplante, el porcentaje de un segundo trasplante fue de 11,1% de pacientes y de un tercer trasplante fue de 2,4%. Como podemos apreciar, el número de pacientes trasplantados por segunda y tercera vez va en aumento; actualmente en España el 20 % aproximadamente de los trasplantes renales son segundos o terceros trasplantes. El incremento en el porcentaje de retrasplantes, condiciona una mayor incidencia de necrosis tubular aguda lo que conlleva una peor recuperación de la función renal.

3.2. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

Con respecto al tiempo medio de isquemia fría en nuestra serie fue de $12,51 \pm 2,59$; rango entre 1 y 19 horas y una mediana de doce horas. Tomamos como punto de corte doce horas de isquemia fría porque fue el promedio en nuestro estudio. Este dato ha mejorado desde los últimos años; hasta hace cinco años la media era de 14 horas, dicha mejora es atribuible a la coordinación de trasplantes en nuestra comunidad, y al trabajo en equipo entre el servicio de nefrología y urología de nuestro hospital lo cual se ve reflejado en buenos resultados. Mejorar la viabilidad de los órganos de los donantes de cadáver implicaría una mejora en la supervivencia a largo plazo. J. Barba y cols. estudiaron la relación del TIF con la supervivencia del injerto y buscaron el mejor punto de corte concluyendo que el TIF menor de 18 horas no parece afectar negativamente la supervivencia del injerto; a pesar de lo publicado por J. Barba y cols. la mayoría de estudios coinciden en que, cuanto menor sea el TIF, menor es el riesgo de NTA severa. Según J. Barba y cols. cada hora de isquemia fría incrementa un 10% el riesgo de retraso en la función del injerto a partir de las 18 horas.

3.3. COMPLICACIONES

De acuerdo con nuestros resultados el 51,6% de pacientes tuvo algún tipo de complicación quirúrgica, en comparación a los resultados de J. Barba Abad y cols. (220) analizaron las complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal y su influencia en la supervivencia del injerto en 216 trasplantados renales españoles, de los cuales el 38% tuvo algún tipo de complicación quirúrgica. Esta diferencia de los resultados se debe probablemente a que no existe un consenso en la clasificación de estas complicaciones ni una definición común de los criterios que permiten encuadrar a un paciente en el concepto de “complicación quirúrgica”, provocando su infra o sobreestimación. Por ejemplo algunas clasificaciones incluyen entre las complicaciones quirúrgicas del trasplante a las complicaciones generales, es decir a las complicaciones inherentes a todo acto de cirugía mayor y otras sólo a las que tienen que ver con la vía urinaria.

3.3.1. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS VASCULARES

La incidencia de trombosis en nuestra serie fue de 8,7% (11 casos) similar a lo publicado en otras series (0,5 - 8%) (4). Esta cifra se ha mantenido constante a lo largo del tiempo según los estudios revisados.

En general las complicaciones vasculares arteriales se dice que son más frecuentes que las venosas; en nuestro estudio presentaron la misma frecuencia; esto podría deberse a la gran actitud médico-quirúrgica dirigida a la prevención de las trombosis arteriales cuidando al máximo la técnica quirúrgica de la extracción y del implante como se hace por ejemplo en pacientes con antecedentes de trombosis de accesos vasculares múltiples o de trasplantes previos con profilaxis postoperatoria con heparina de bajo peso molecular.

Las trombosis vasculares constituyen una de las entidades más graves y nefastas en el postrasplante precoz ya que en la mayoría de ellas el paciente acaba perdiendo el injerto y en trasplantectomía debido a la pérdida indefectible de su función por un tiempo prolongado de isquemia. En nuestra serie observamos relación estadísticamente significativa entre el retraso en la función del injerto y las trombosis. Esta relación se debe probablemente a la falta de funcionamiento renal y a la instauración de NTA que se observó en todos los pacientes que presentaron trombosis,

aunque esto puede ser considerado factor de confusión ya que la instauración de la NTA es parte del proceso desencadenado por períodos de isquemia prolongados.

En cuanto a los factores más importantes de las trombosis vasculares, son los problemas derivados de la técnica quirúrgica como estenosis de la anastomosis, debido a suturas difíciles, torsión, pliegues; o compresiones venosas por colecciones, etc. Al respecto es importante el trabajo en equipo con el servicio de urología en cuanto se realicen cirugías de banco difíciles en la preparación tanto de la arteria como de la vena renal para el implante y así tomarlas en cuenta y no sumar factores de riesgo en pacientes en los cuales se asumen ya cirugías más laboriosas como por ejemplo las cirugías en pacientes obesos y así no sumar factores de riesgo que contribuyan a un desenlace irreversible.

Relacionamos las complicaciones quirúrgicas vasculares con distintas variables, como edad del donante, causa de muerte del donante, edad del receptor, sexo del receptor, tiempo en diálisis, técnica de depuración extrarrenal, etiología de la ERC de base, estado nutricional y tiempo de isquemia fría, con las cuales no encontramos relación significativa y si con el retraso en la función del injerto.

3.3.2. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DE LA VÍA URINARIA

La incidencia de complicaciones de la vía urinaria publicadas en otros trabajos oscila entre el 20 y 32 %, en el nuestro hallamos un 38,1 %. Esta variabilidad se debe a que los estudios no son comparables por tener diferentes sistemas de clasificación de las complicaciones.

La complicación más frecuente fue la alopátia obstructiva que se presentó en un 16,7%, y dentro de ella las estenosis de uréter ocuparon el primer lugar (13,5%). La segunda complicación más frecuente fueron las fístulas en un 12,7% y en tercer lugar las colecciones con un 11,1% coincidiendo con la gran mayoría de publicaciones al respecto; aunque, hay que destacar que en algunos trabajos las colecciones están consideradas como parte de las uropatías obstructivas (ya que si son grandes las pueden causar); es por eso difícil hacer comparaciones sin tener un sistema de clasificación de complicaciones de la vía urinaria uniforme; sin embargo, en lo que sí

están de acuerdo los autores es en que la colección más frecuente son los linfocitos así como que las fístulas más frecuentes son las linfáticas.

En cuanto al implante ureteral, el equipo de urólogos de nuestro hospital usa casi en un 90% la técnica de implante ureterovesical tipo Paquín, si bien otros hospitales realizan la de Taguchi con muy buenos resultados, aunque con una mayor incidencia de hematuria, la diferencia en la incidencia de complicaciones quirúrgicas podría deberse también al uso de diferentes técnicas operatorias que determinan distintos tipos de complicaciones, que serán en mayor o menor número dependiendo de qué tipo de complicaciones se recojan en los estudios.

Se hace, por tanto, necesario acordar unos criterios comunes sobre este punto para todas las unidades que nos dedicamos al trasplante renal.

En cuanto a las complicaciones quirúrgicas urológicas las relacionamos también con las distintas variables como edad del donante, edad del receptor, sexo del receptor, estado nutricional, tiempo en diálisis, técnica de depuración extrarrenal y tiempo de isquemia fría.

Encontramos asociación estadísticamente significativa con edad del donante y edad del receptor ($p=0,046$ y $0,011$, respectivamente).

3.3.3. OTROS FACTORES ASOCIADOS

3.3.3.1. RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

En nuestro estudio, la incidencia de RFI fue de 34,1 % (43 pacientes). El RFI tiene un impacto estadísticamente significativo en la aparición de complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal. Hallamos que la incidencia de complicaciones quirúrgicas en total fue el 79,1% en pacientes que presentaron RFI, frente a los que no presentaron RFI, cuya incidencia de complicaciones quirúrgicas en total fue de 35,8%. Asimismo, de todas las complicaciones quirúrgicas estudiadas. Ésta tiene una relación significativa con las complicaciones urológicas.

4. SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR

El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna a la hora de proporcionar años de supervivencia con una elevada calidad de vida a pacientes con fallo renal irreversible.

El primer trasplante de órganos exitoso fue el de riñón, realizado entre gemelos idénticos en la ciudad de Boston (EE. UU.) en 1954, posteriormente se desarrolló la técnica del trasplante renal, entre 1965 y 1980 y la supervivencia de los pacientes mejoró hasta alcanzar el 90%. Actualmente aunque la supervivencia de los pacientes trasplantados es mejor que la de la población en diálisis, sigue siendo peor que la de la población general (212). Como resultado, el paciente de diálisis mayor no debe ser excluido como posible receptor de un trasplante en base a la edad solamente (214).

La supervivencia global del paciente al año del trasplante en nuestro estudio fue del 94%, siendo la misma a los dos años. Estos resultados son comparables a lo descrito en la literatura, pues en receptores no sensibilizados de un primer trasplante de riñón de donante fallecido o vivo tienen una expectativa de supervivencia al año de al menos un 95% (paciente) y un 90% (injerto) (215).

En un estudio español en 1416 pacientes a los que se le realizaron 1498 trasplantes entre 1998 y 2012; a los largo de 15 años de estudio, desde 1998 a 2015; según el registro de diálisis y trasplante renal de Castilla y León del 2013, se estimó que algo más de un 15% de los pacientes trasplantados fallecen dentro de los 15 años que dura el seguimiento, observándose que en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid a los 15 años de estudio, la probabilidad de sobrevivir de los pacientes trasplantados es del 78,0 % ($\pm 0,03$), independientemente de que el injerto haya funcionado o no. Al cabo de 1 año, la probabilidad de sobrevivir es de 95,6% ($\pm 0,01$) y al cabo de 5 años de 88,5% ($\pm 0,02$) (216,217).

Al analizar nuestros datos hallamos que los receptores con edad menor o igual a 60 años tienen una supervivencia mayor (98,2%) al año de trasplante en relación a los receptores mayores de 60 años (90,2%); en este sentido, el mayor riesgo de mortalidad asociado al receptor de edad avanzada obliga a una rigurosa selección del mismo y a una cuidadosa planificación del régimen inmunosupresor en cada caso.

En nuestro trabajo, hallamos que el tiempo que el paciente permanece en diálisis influye en la supervivencia, similar a la gran mayoría de publicaciones sobre el tema que afirman que el tiempo en diálisis se considera factor de riesgo comparable a la edad y a la diabetes, porque condiciona una mayor frecuencia de infecciones, de hipertrofia ventricular izquierda y mayor exposición a las toxinas urémicas (87, 212,213).

En cuanto a las complicaciones de la vía urinaria, no se demuestra en nuestro trabajo que las complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria influyan en la supervivencia del receptor aunque ésta es ligeramente más alta en los que no tuvieron complicaciones. Serían necesarios más estudios con mayores muestras para obtener resultados estadísticamente significativos de aquellos datos que hoy, en nuestro trabajo, parecen tener relación.

Con respecto al retraso en la función del injerto, en nuestro estudio hallamos una incidencia del 34,1 % y una relación estadísticamente significativa. Esta incidencia en nuestro hospital es inferior a otras series publicadas (101-104) que estiman que su incidencia es de 20-40 % (101-104).

La relación que existe entre RFI con la supervivencia del paciente y del injerto; está descrita en la mayoría de los estudios, ya que es una situación frecuente en el postoperatorio del trasplante renal y su importancia viene determinada porque crea más problemas en el manejo postoperatorio del paciente, prolonga su estancia hospitalaria y dificulta el diagnóstico del rechazo agudo. Además influye negativamente en la supervivencia a largo plazo del injerto.

En nuestra serie fallecieron el 5,6% de receptores (7 pacientes) antes de culminar nuestro estudio, debido a causas quirúrgicas (1,6%) y médicas (4%) y dentro de las médicas, las más frecuentes fueron las causas infecciosas en 3,2%, por encima de las causas cardiovasculares 0,8%. Según la literatura, datos epidemiológicos procedentes de registros nos confirman que la ECV representa la primera causa de muerte (30-40%) en la población trasplantada, seguida muy de cerca por las causas de origen infeccioso y neoplásico (111,112). En nuestro trabajo, el hecho de que la primera causa de mortalidad de origen médico haya sido infecciosa se explica tal vez porque los pacientes que fallecieron lo hicieron en el período de postrasplante precoz (durante el primer año) y son las infecciones las causas más frecuentes de muerte durante el primer año postrasplante. El CTS; mostró que la infección fue la principal causa de muerte durante el primer año seguida de la patología cardíaca, y a partir del 2º año, la patología cardíaca pasó a ser la primera causa de fallecimiento.

Complicaciones de la vía urinaria	Pérdida del injerto	Vivo	Fallecido
No	sí	0	0
	no	72	6
Sí	no	34	1
	sí	13	0

Tabla 69. Asociación entre complicaciones de la vía urinaria pérdida del injerto y riesgo de muerte

Al respecto podemos observar en la tabla que los pacientes que tuvieron complicaciones de la vía urinaria no aumentaron el riesgo de muerte, y del grupo que *no* tuvieron complicaciones de la vía urinaria fallecieron 6 pacientes, además apreciamos que, de los pacientes que *sí* presentaron complicaciones de la vía urinaria, 13 de ellos perdieron el injerto por distintas causas y de los que *no* presentaron complicaciones de la vía urinaria, ninguno perdió el injerto. Este resultado nos conduce a plantearnos que *existe un factor de confusión* respecto a nuestro resultado de *complicaciones de la vía urinaria como factor asociado a la supervivencia del paciente*

“El riesgo de muerte de los receptores que presentaron complicaciones de la vía urinaria es 0,32 (Factor de protección) en relación a los que no la presentaron” y creemos que es un factor de confusión porque, cómo podemos apreciar en la tabla, de los pacientes que presentaron complicaciones de la vía urinaria, 13 perdieron el injerto y tuvieron que salir del estudio, por lo tanto el evento muerte en ellos estaría disminuido.

5. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Se estudia el tiempo que ha durado el injerto desde que se les realizó el trasplante hasta su vuelta a diálisis (caso de haber vuelto), hasta su muerte (en su caso) o a dos años de seguimiento.

En nuestra serie se alcanza una tasa de supervivencia del injerto del 91,1% al año del trasplante y a los dos años 88,6% si se censura la muerte del paciente con injerto funcionante; nuestros resultados son similares a la mayoría de los estudios publicados.

Según una publicación del registro de Diálisis y Trasplante Renal de Castilla y León del 2013, con respecto a la supervivencia del injerto renal; se llevó a cabo un estudio en 1416 pacientes a los que se les realizaron 1498 trasplantes entre 1998 y 2012 durante 15 años de seguimiento, desde 1998 a 2015; y se comprobó que a los 15 años de estudio, la probabilidad de que el injerto realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid funcione fue del 77,8% ($\pm 0,021$). Al cabo de 1 año, la probabilidad de sobrevivir fue de 89,7% ($\pm 0,01$) y al cabo de 5 años de 83,3% ($\pm 0,02$). Se halló además que la supervivencia media del injerto en el período de 15 años fue de alrededor de doce años. En la actualidad, de los 622 injertos realizados en el periodo 1998-2012 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, se mantienen 518 injertos funcionantes, lo que supone el 83,3% del total de trasplantes (216).

Al analizar las curvas de supervivencia de los injertos renales se observa que, en el postrasplante precoz la tasa de pérdida de los injertos es mayor debido indudablemente a las complicaciones quirúrgicas de tipo vascular que se presentan, y aunque en los últimos años ha habido una disminución de las pérdidas de injertos renales a largo plazo, las pérdidas del injerto en el postrasplante precoz se han mantenido estables a lo largo del tiempo. A largo plazo existe una tasa de pérdida constante de los injertos a lo largo del tiempo.

En nuestro trabajo, llegaron a término del estudio 105 pacientes (83,3%), ya que 21 pacientes tuvieron que salir del estudio por diversas causas, obedeciendo éstas a pérdida del injerto por causas médicas y causas quirúrgicas (14 pacientes) y a muerte del paciente antes de terminar el estudio (7 pacientes); siendo la causa más importante de pérdida del injerto en el postrasplante precoz las complicaciones quirúrgicas vasculares y en el postrasplante tardío la muerte del paciente con injerto funcionando.

Nosotros también estudiamos los factores de riesgo para la pérdida del injerto los cuales comentaremos a continuación, sin embargo cabe mencionar que un estudio multicéntrico español con 2600 pacientes encontró que la edad del donante, el tiempo en diálisis, la necrosis tubular aguda, el rechazo agudo y la función renal a los 6 meses fueron factores de riesgo para la pérdida del injerto a largo plazo (28). Actualmente se habla de factores de riesgo clásicos y factores de riesgo emergentes, estando la función del injerto renal entre uno de los factores de riesgo emergentes.

Respecto a la influencia de la edad del donante en la supervivencia del injerto renal, una excelente supervivencia se ha comunicado con el trasplante de riñones de donantes mayores de 60 años con criterios histológicos indicativos de un aumento de la masa de nefronas funcionales demostrándose esto en un estudio prospectivo de cohortes en el que la supervivencia del injerto fue similar en ambos grupos, en casi dos años (73). Al respecto nuestros resultados son parecidos, es más hallamos una mejor supervivencia en pacientes cuyo donante era mayor de 60 años (91,1% al año) con respecto a los que tuvieron donantes menores de 60 años (89,6% al año); sin embargo, a largo plazo las supervivencias prácticamente se igualaron (88,3% en donantes mayores de 60 años y 88% en menores de 60 años).

La supervivencia a un año reportada en el registro de la UNOS es superior al 90%, sin embargo después de 5 años de seguimiento, alrededor del 30% de los pacientes trasplantados han perdido el injerto o han muerto con el injerto funcionando (13). Después de 10 años, la supervivencia estimada no es mayor del 50%. Según datos

del Collaborative Transplant Study, la vida media de los primeros injertos renales fue de 13 años y sólo un 31% sobrepasaba los 20 años (8).

5.1. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE DIÁLISIS

Si bien es cierto, que no obtuvimos resultados estadísticamente significativos, hallamos que en los pacientes que permanecieron menos tiempo en diálisis la supervivencia fue más alta que en los pacientes que permanecieron en diálisis mayor tiempo (a los doce meses 93,5% en los que se dializaron un tiempo menor o igual a dieciocho meses y 88,6% en los que se dializaron más de 18 meses) al año y a los dos años. Al respecto, tal vez si ampliamos nuestra muestra, esta tendencia se hubiera visto reflejada en resultados con significancia estadística.

5.2. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

Según datos del registro de trasplantes del Reino Unido, el tiempo de isquemia fría mayor a veinticuatro horas en comparación con un TIF mayor a doce horas se asoció con una disminución de la supervivencia del injerto en pacientes en los que se utilizaron órganos de donantes con criterio expandido. En nuestra serie hallamos resultados similares ya que se observó mejor supervivencia en los injertos con TIF menor a doce horas en comparación con los que presentaron TIF mayor a doce horas, tanto a los doce meses como a los veinticuatro meses; si bien es cierto que no encontramos diferencias estadísticamente significativas, la tendencia es clara.

La supervivencia del injerto renal en injertos procedentes de donantes con TIF menor a doce horas a los doce meses es de 94% y 87,8% en injertos procedentes de donantes con TIF mayor a 12 horas.

Según E. Gallego y cols. (219); los injertos de DCE tienen una supervivencia estimada a los tres meses, al año y a los tres años del 92,3 %; 84,5 % y 68 %, respectivamente, frente a los trasplantes efectuados con riñones de DCS, que tienen en los mismos períodos supervivencias del 94,6 %; 90,6 % y 79,4% (67).

Un factor importante se podría haber tomado en cuenta y es la procedencia del injerto según haya sido de DCS o DCE para poder comparar nuestros resultados con otras series publicadas.

5.3. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

La presencia de la función retrasada del injerto tiene un impacto adverso sobre la supervivencia del injerto a corto y largo plazo, y su frecuencia se estima entre 20-40%.

Nosotros hayamos resultados estadísticamente significativos sobre el impacto que ejerce el retraso en la función del injerto en la supervivencia del injerto, siendo la supervivencia al año en pacientes sin RFI de 98,8 % y con RFI de 78,6% y a los dos años 96,2% y 76% respectivamente. Nuestros resultados son comparables a lo publicado hasta este momento por la literatura, el análisis multivariado de un estudio de un solo centro con 518 pacientes, reveló que la función retrasada del injerto fue el principal factor que explicó la supervivencia renal al año (93); en comparación, el rechazo agudo, compatibilidad HLA, grado de sensibilización y retrasplante no afectaron significativamente la supervivencia a corto plazo.

Yarlagadda et al. (218) analizaron en total 27 estudios de cohortes concluyendo finalmente el impacto significativo que tiene una función retrasada del injerto en la supervivencia del mismo. Este efecto del retraso en la función del injerto en la supervivencia del injerto parece sólido y consistente ya que este estudio incluyó a 49334 pacientes entre los que predominaron pacientes procedentes de Norteamérica.

Posteriormente se repitió el mismo estudio pero excluyendo a la población norteamericana y, al hacer análisis global, dio los mismos resultados ya en una población mayoritariamente europea.

Los estudios informan que existe desde el año 2000 un aumento del impacto negativo del retraso de la función del injerto en la supervivencia de los injertos. Esto

se podría explicar por el aumento de la edad de los donantes con la evolución del trasplante.

Otra posible explicación podría ser el incremento en la incidencia de re-trasplantes, ya que condiciona una mayor incidencia de necrosis tubular aguda en el postrasplante inmediato y como consecuencia una mayor incidencia de retraso en la función del injerto.

5.4. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES

Con respecto a las causas más frecuentes de pérdida del injerto en el postrasplante precoz, en nuestra serie fueron las trombosis vasculares, encontrando diferencias significativas entre el grupo de pacientes con y sin complicaciones vasculares y la supervivencia del injerto renal.

Al respecto, los estudios reportan diferentes causas de pérdida del injerto renal como las más frecuentes; por ejemplo, Guirado y cols. (79) reportan como principal causa de pérdida del injerto a la muerte con injerto funcionante; para otros, las causas más frecuentes son el rechazo agudo, los problemas técnicos y el riñón no funcionante, si bien es cierto que las tasas de rechazo agudo han disminuido en las últimas dos décadas debido al progreso en la inmunosupresión y podría haber sido desplazada como primera causa de pérdida del injerto en el postrasplante precoz. A partir del primer año las causas de pérdida más frecuentes son debidas a nefropatía crónica del trasplante y a la muerte con injerto funcionante (10,11).

5.5. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA VÍA URINARIA

En lo que respecta a las complicaciones de la vía urinaria, la supervivencia del injerto renal en el grupo de pacientes con complicaciones de la vía urinaria fue a los 12 meses del 77 % y a los 24 meses 70,5% ($p < 0,005$). La vida media es de 18,59 meses \pm 1,45; IC (15,74 - 24,43).

En el grupo de pacientes que no presentaron complicaciones urológicas no observamos el evento de pérdida del injerto. La supervivencia del injerto fue del 100%.

Podemos observar que la supervivencia del injerto según complicaciones de la vía urinaria fue a los doce meses del 77 % y a los veinticuatro meses 70,5% a diferencia de la supervivencia general del injerto la cual fue 91,2% a los doce meses y a los veinticuatro meses 88,6%. La existencia de estas notables diferencias nos inclina a favor de que las complicaciones de la vía urinaria tienen un impacto negativo en la supervivencia del injerto renal.

5.6. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE

Al respecto, apreciamos en nuestros resultados que la supervivencia del injerto a los 2 años fue superior en los pacientes cuyo injerto procedía de un donante fallecido por traumatismo, 91,3% frente al 89,9% de supervivencia de pacientes con donantes fallecidos por ACV. Esta superioridad no la obtuvimos al año del trasplante, en que hallamos una supervivencia mayor en pacientes cuyo injerto procedía de un donante fallecido por ACV sin encontrar diferencias significativas. Al respecto, el análisis de supervivencia del injerto que realizó Puerto y cols. en 2005 concluía que ésta puede variar por la causa de muerte del donante o antecedentes de enfermedades comórbidas específicas (63,64). Por ejemplo, los injertos procedentes de donantes fallecidos por ACV tuvieron menor supervivencia al año del trasplante; en comparación con receptores cuyos donantes habían fallecido por otras causas (79 % frente a 84 %) (63). Dicha diferencia de resultados se puede justificar con los controles estrictos que siguen la gran mayoría de nuestros pacientes que, dicho sea de paso, la mayoría de ellos recibieron injertos procedentes de donantes fallecidos por ACV.

VIII.- CONCLUSIONES

1.- Las complicaciones quirúrgicas tienen impacto en la supervivencia global del paciente. En nuestro estudio, apreciamos que la muerte del paciente con injerto funcionante continúa siendo la segunda causa de pérdida del injerto, por lo que pensamos en la gran importancia de esfuerzos dirigidos a disminuirla, lo cual se verá reflejado en ir aumentando aún más la supervivencia en el postrasplante precoz.

2.- Las complicaciones de la vía urinaria están relacionadas con la edad del donante y del receptor, y ellas con el continuo y constante crecimiento del programa de trasplante renal; por lo tanto, el desarrollo de técnicas quirúrgicas debe de ir de la mano con el del programa.

3.- Las principales causas de pérdida del injerto en el postrasplante precoz tienen que ver con las complicaciones quirúrgicas de tipo vascular, principalmente las trombosis. Probablemente ello sea debido a cirugías laboriosas y complicadas en relación al estado de las arterias de los receptores, ya que en los últimos años, se acrecienta el número de personas de mayor edad. Desde nuestra perspectiva, debemos continuar el trabajo en equipo con el servicio de Urología de cara a seguir buscando estrategias para constantes mejoras.

4.- El retraso en la función del injerto está asociado con la aparición de complicaciones de la vía urinaria y es un factor predictor de la supervivencia del paciente. Nuestra sugerencia para intentar evitar el retraso de la función inicial del injerto es seguir intentando el acortamiento del tiempo de isquemia fría, sobre todo en aquellos pacientes con estancias más prolongadas en diálisis a los que se va a trasplantar un riñón procedente de un donante añoso.

5.- Existe una gran variabilidad de resultados en los estudios publicados sobre complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal debido a que no existe una definición exacta de las mismas ni tampoco un consenso en su clasificación, provocando su infra o sobreestimación; por lo cual pensamos que es necesario llegar a un consenso en la definición y clasificación de dichas complicaciones que nos permita desarrollar estudios comparables.

IX.- BIBLIOGRAFÍA

- 1 Otero González A, De Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalencia de la
insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio
EPIRCE. Nefrología 2010; Vol 30 (1), 78-86.
- 2 Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras
el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? Nefrología
2013; Vol 33 (1), 14-26.
- 3 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al.
Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis
awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N
Engl J Med 2007; 341:1725-1730.
- 4 McDonald SP, Russ GR. Survival of cadaveric kidney transplants
compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New
Zealand 1991-2001. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: (12) 2219-9.
- 5 Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ,
Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the
United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000; 342 (9):605- 12.
- 6 Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan D. Long-term renal allograft
survival: have we made significant progress or it is time to rethink our
analytic and therapeutic strategies? Am J Transplant. 2004; 4 (8):1289-
1295.
- 7 Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the survival benefit
of kidney retransplantation. Transplantation 2006; 82:669-674.
- 8 Collaborative Transplant Study www.cts.org
- 9 Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al. Tasa de riesgo y la
supervivencia del trasplante renal a largo plazo 1996, Terasaki PI (Ed),
UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1997 p.443.
- 10 Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. La dependencia
temporal de los factores que afectan la supervivencia del injerto renal. J
Am Soc Nephrol 2000; 11: 565-573
- 11 Amend WCJ, Vincenti F, and Tomlanovich SJ. The first three
postransplant months. In: Danovitch, editor. Handbook of kidney

- transplantation.4^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 212-223
- 12 Registre de malalts renals de Catalunya. Informe estadístic 2010. Barcelona: Servei Català de la Salut. Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT); mayo 2012.
 - 13 Cecka JM. The OPTN/UNOS renal transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, editors. Clinical transplants. Los Angeles (Calif): UCLA tissue typing laboratory, 2005. p 1-16 (capítulo 1)
 - 14 Denny RR, Sumrani N, Miles AMV et al Survival on hemodialysis versus renal transplantation following primary renal allograft failure. *Transplant Proc* 1997; 29:3602-3604.
 - 15 Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 4 (s7): 13-53, 2004.
 - 16 Domingo Hernández. Riesgo cardiovascular y trasplante renal. *Nefrología Sup Ext.* 2015;6(1):14-20
 - 17 Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset posttransplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006; 69:588-95.
 - 18 González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, Tamajón LP, Pérez JG, Maceira B, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant.* 2006; 20:650-8.
 - 19 Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:1071-81
 - 20 Moore R, Hernández D, Valantine H. Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf.* 2001; 24:755-66.

- 21 Renal Data System EE.UU. USRDS Datos del informe anual de 2014: Atlas de la Enfermedad Renal Crónica y Etapa Final de Enfermedad Renal en los Estados Unidos. Institutos Nacionales de Salud, Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales. Bethesda, MD 2014.
- 22 Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JI, Weimar W, Borm GF, De Fijter JW, et al. Associations between pre kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int.* 2008; 21:985-91.
- 23 Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Insuficiencia cardiaca congestiva de novo después de un trasplante de riñón: una condición común con pobres implicaciones pronósticas. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:720.
- 24 Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. La incidencia, predictores y resultados asociados de la fibrilación auricular después de un trasplante de riñón. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:288.
- 25 Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney Disease and End- Stage Renal Disease in the United States. USRDS. 2008. www.usrds.org.
- 26 Danovicht GM. Handbook of kidney transplantation. Lippincott Williams & Wilkins. 3º Ed. 2002.
- 27 Arias M, Campista HM, Morales JM. Manual de trasplante renal. Ed. Grupo 2 Comunicación Médica; 2005. 167-183.
- 28 Morales HM, Amado A, Gonzalez Y, Martínez MA. Trasplante renal: Indicaciones, contraindicaciones, resultados Cap. 10, p. 219 – 297.
- 29 Morales J, Marcen R, Valdés F. Actualización en trasplante renal. *Nefrología* 2010; Vol 30 (1), 85-96.
- 30 Campistol JM. Tratamiento inmunosupresor. Protocolos actuales. En Manual de trasplante renal. Madrid, Editorial rupo 2 Comunicación Médica.2005: 117-142.
- 31 Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM et al. Las infecciones en los receptores de trasplante renal que recibían micofenolato frente a la

- inmunosupresión basada en la azatioprina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21 (3):173-180.
- 32 Chen Y, Chu SH, Wei IDAD et al. ¿Aumenta el micofenolato mofetilo la incidencia de infecciones en los receptores de trasplante renal estable tratados inicialmente con un régimen de dos medicamentos? *Proc Trasplantes.* 2004; 36 (7):2122-2123.
- 33 Fortún J, Martín-Dávila P, Pascual J, Cervera C, Moreno A, Gavalda J, et al; RESITRA Red de Trasplantes. El tratamiento inmunosupresor y la infección tras el trasplante de riñón. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12 (5):397-405.
- 34 Serón D, Arias M, María Campistol J, María Morales J: The Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: changing scenario. *Transplantation* 76 (11): 1588 – 1594, 2003.
- 35 Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz, Morales JM. *Trasplante Renal.* Editorial Médica Panamerica. 2007.
- 36 Monaco AP; Burke JF, Jr, Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA y cols.: Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 33 (1): 150 – 160, 1999.
- 37 Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl J Med* 349 (24); 2326- 2333, 2003.
- 38 Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD: Delta analysis of post transplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation* 78 (3): 434-441, 2004.
- 39 Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen, Chapman JR: Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 78(2): 242-249, 2004.

- 40 Isoniemi HM, Krogerus L, Von Willebrand E, Taskinen E, Ahonen J, Hayry P: Histopathological findings in well – functioning, long- term renal allografts. *Kidney Int* 41 (1): 155-160, 1992.
- 41 Racusen LC; Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T y Cols. : The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55 (2): 713-23, 1999.
- 42 Serón D, Moreso F, Gulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyo JM: Realiability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int* 61 (2): 727 – 733, 2002.
- 43 Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL, Vanrenterghem Y: Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 78 (8): 1204- 1211, 2004.
- 44 Artz MA Hilbrands LB, Borm G, Assmann KJ and Wetzels JF: Blockade of the rennin angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 19 (11):2852-2867, 2004.
- 45 Rovelli M, Palmeri D, Vossler E y cols.: Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 21: 833-834, 1989.
- 46 Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S: Noncompliance in organ transplant recipient. *Transplantation* 49: 374-377, 1990.
- 47 Kiley DJ, Lam CS, Pollak R: A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 55 (1): 51-56, 1993.
- 48 Sketris I, Waite N, Grobler K y cols. Factors affecting compliance with cyclosporine in adult renal transplant patients. *Transplant Proc* 26 (5): 2538-2541, 1994.
- 49 De Geest S, Borgermans I, Gemoets H y cols. Incidence, determinants and consequences of subclinical noncompliance with

- immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 59 (3): 340-7, 1995.
- 50 Siegal BR, Greenstein SM: Postrenal transplant compliance from the perspective of african-americans, hispanic-americans and anglo-americans. *Adv Ren Replace Ther* 4 (1): 46-54, 1997.
- 51 Matesanz R. El Modelo Español de donación y trasplante de órganos: la ONT. *El Modelo Español de Coordinación y Trasplantes* 2ª ed. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008. p. 11- 26.
- 52 Núñez JR, Del Rio F. Técnica y logística de extracción de órganos a corazón parado. *El Modelo Español de Coordinación y Trasplantes*. 2ª ed. Madrid: Aula Medica. Edición 2008. p. 135- 147.
- 53 Portolés-Pérez J, Rubio-Muñoz JJ, Covarrubias-Lafuente O, Sánchez-Sobrino B, Carballido-Rodríguez J, Rodríguez-Reina G, Rengifo-Abadd D, Medina Carrizo A, Sanz-Moreno C, Fernández-Fernández J. Desarrollo de un programa de trasplante renal con órganos procedentes de donación tras asistolia controlada, tipo III de Maastricht. *Nefrología* 2012; 32 (6): 754- 9.
- 54 Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre. *Boletín Oficial del Estado*; N 313, Sec I, 29 de diciembre de 2012. p. 89315-48.
- 55 Documento de consenso de la ONT sobre donación en asistolia. Available at: [http://www.ont.es/infesp/Documentosdeconsenso/Donación En Asistolia En España. Situación Actual Y Recomendaciones](http://www.ont.es/infesp/Documentosdeconsenso/Donación%20En%20Asistolia%20En%20España.%20Situación%20Actual%20Y%20Recomendaciones). [Accessed: May 10, 2012].
- 56 Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, et al. Efecto de la edad del donante y el tiempo de almacenamiento en frío en los resultados en los receptores de riñones donados después de la muerte circulatoria en el Reino Unido: un estudio de cohorte. *Lancet* 2013; 381:727
- 57 Gjertson DW: A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years post-transplantation: 1996 UNOS Update. *Clin Transopl* 1996: 343-360,1996.

- 58 Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka HM, Takemoto S, Cho YW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 11 (5 Pt 1): 366- 372, 1997.
- 59 Randhawa PS; Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R y cols. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 69 (7): 1352 – 1357, 2000.
- 60 Halloran PF, Melk A, Barth C Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 10 (1): 167 – 181, 1999.
- 61 Cornell LD, Colvin RB: Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14 (3): 229 – 234, 2005.
- 62 Watson CJ, Johnson RJ, abedul R, et al. Un índice de riesgo de los donantes simplificado para predecir la evolución tras el trasplante de riñón de un donante fallecido. *Trasplante de 2012*; 93:314.
- 63 Puerto FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Tendencias y resultados para la donación y trasplante de órganos en los Estados Unidos, 2004 *Am J Transplant* 2005.; 5:843.
- 64 Ojo AO, Leitchman AB, Punch JD. Impacto de la hipertensión preexistente del donante y la diabetes mellitus en los resultados del trasplante renal de cadáver. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:153.
- 65 Trasplante de EE.UU. <http://www.ustransplant.org> (Consultado el 10 de febrero de 2010).
- 66 Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74:1281-6.
- 67 Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2:701-11.

- 68 Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD, et al. Riñones con criterios expandidos donantes: a un solo centro de análisis financiero clínica y de corto plazo - es motivo de preocupación en el retrasplante. *Trasplante de 2004*; 78:1670.
- 69 Woo YM, Gill JS, Johnson N, et al. La edad avanzada ha fallecido donante de riñón: resultados actuales y oportunidades futuras. *Kidney Int 2005*; 67:2407.
- 70 Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A Systematic Review of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors. *Am J Kidney Dis 2008*; 52:553-86.
- 71 Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS, et al. Intermediate term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: A spectrum or specter of quality? *Ann Surg 2006*; 243:594-601.
- 72 Baskin-Bey ES, Nyberg SL. Matching graft to recipient by predicted survival: can this be acceptable strategy to improve utilization of deceased donor kidneys? *Transplant Rew 2008*; 22:167-70.
- 73 Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al. El resultado a largo plazo del trasplante renal de donantes mayores. *N Engl J Med 2006*; 354:343.
- 74 Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. El amplio espectro de la calidad en los riñones de donantes fallecidos. *Am J Transplant 2005*; 5:757.
- 75 Chaib E. Non heart- beating- donors in England. *Clinics. 2008*; 63 (1): 121-34 22
- 76 Detry O, Le Dinh H, Nortedaeme T, De Roover A, Honoré P, Squifflet JP, Meurisse M. Categories of Donation After Cardio circulatory Death. *Transplantation proceedings. 2012*; 44: 1189 -95.
- 77 Zaltzman JS. Organ Donation after Cardiocirculatory Death: Allograft Outcomes. A working document prepared for the forum: Donation after cardiocirculatory determination of death. *Canadá. 2005. p. 1-20.*

- 78 Clèries M, Vela E y Bosch A: Evolución del trasplante renal en Cataluña. Período 1984-97. *Nefrología* 20 (Supl. 5): 55- 63, 2000.
- 79 Guirado L, Sola R, Agraz I y cols. Elderly donors (60 to 78 years) in renal transplantation: good results after 5 years. *Transplant Proc* 30: 2276, 1998.
- 80 Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
- 81 Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005; 18: 499-504.
- 82 Cacciarcelli TV, Sumrani N, Di Benedetto A, Hong JH, Sommer BG. Influence of length of time on dialysis before transplantation on long-term renal allograft outcome. *Transplant Proc* 1993; 25: 2474-2476.
- 83 Kaul H, Girndt M, Sester U, Sester M, Kohler K. Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 611- 616
- 84 Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJG. Wy do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 2004; 78: 873-879.
- 85 Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311-1317.
- 86 Montagnino G, Tarantino A, Cesana B. "Prognostic factors of long term allograft survival in 632 CyA-treated recipients of a primary renal transplant". *Transpl. Int.*, 10: 268, 1997.
- 87 Cosio F.G, Allamir A, Yim S. Patient survival after renal transplantation: the impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int*, 53: 767-772, 1998.
- 88 Strem S.B, Novick A.C, Steinmüller A.R. "Flank donor nephrectomy: efficacy in the donor and the recipient". *J. Urol.*, 141: 1099, 1989.

- 89 Hernández D, Estupiñán S, Pérez G, Rufino M, González-Posada JM, Luis D, et al. Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors. *Transplant Int* 2008;21:955-62
- 90 Bentas W, Jones J, Karaoguz A, Tilp U, Probst M, Scheuermann E, et al. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2043-51.
- 91 Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:715-21.
- 92 Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63:968-74.
- 93 Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1689-96.
- 94 Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transplant Int* 2008; 21:11-7.
- 95 Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, Van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7- 19.
- 96 Carter JT, Chan S, Roberts JP, Feng S. Expanded criteria donor kidney allocation: Marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *Am J Transplant* 2005; 5:2745-53.
- 97 Tilney NL: The early course of a patient with a kidney transplant. En *Kidney Transplantation*. Tercera Edición. Morris PJ (Ed). 1988 Saunders. Philadelphia. p. 263-283.
- 98 Moreso F, Seron D, Gil Vernet et al: Donor age and delayed graft function as a predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant*. 14 (4): 930-5. 1999.

- 99 Siddiqi N, Mcbride MA, Hariharan S: Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long-term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. 65(5): 1906-13, 2004.
- 100 Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation* 2012; 93:297-303.
- 101 Varghese Z, Scoblf JE, Chan MK, Wheeler D, Lui SF, Baillod RA, Fernando ON, Sweny P y Moorhead JF: Parathyroid hormone as a causative factor of primary non-functional in renal transplants. *Br Med J* 296:393, 1988.
- 102 Ferguson CJ, Williams JD, Silver A, Woodhead JS y Salaman JR: Effects of parathyroid hormone on delayed renal allograft function. *Br Med J* 303: 287-288, 1991
- 103 Martinek V, Lanska V, Tschernoster E y Kocandrle: The importance of early renal graft function. *Nephrol Dial Transplant* 8:361-366, 1993.
- 104 Oppenheimer F, Torregrosa JV, Montesinos M, Martínez de Osaba MJ, Campistol JM y Andreu J: Necrosis tubular aguda post-trasplante renal: Papel del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 13 (supl. 1):82, 1993.
- 105 Feldman HI, Berlin JA, Gayner R, Roth DA, Kusher S, Grossman RA y Brayman K: Predictors of delayed function of cadaveric renal allografts (abstract). *J Am Soc Nephrol* 4:933, 1993.
- 106 Traindl O, Lfingle F, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, Woloszczuk W y Kovarik J: Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 8:173-176, 1993.
- 107 Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004; 4:378-83.

- 108 Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011; 11:450-62.
- 109 U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011 [consultado 31-12-2013]. Disponible en: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>
- 110 The 34th Annual ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) Report 2013- Data to 2012 (Last updated 31-Dec-2012) [consultado 31-12-2013]. Disponible en: <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html>
- 111 Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010; 89:851-7.
- 112 Morales JM, Marcén R, Andrés A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008; 111:S94-9.
- 113 Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004; 4:1148-54.
- 114 Triñanes J, Salido E, Fernández J, Rufino M, González-Posada JM, Torres A, et al. Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation. *Diabetes Care.* 2012; 35:427-33.
- 115 Cañas L, Bayés B, Granada ML, Ibernón M, Porrini E, Benítez R, et al. Is adiponectin a marker of preclinical atherosclerosis in kidney transplantation? *Clin Transplant.* 2012; 26:259-66.

- 116 Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
- 117 Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cherikh WS, Bustami RM, Dyke DB: Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 4 (supl.9): 38 – 53, 2004.
- 118 Morales JM, Domínguez-Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *J Hyper* 2005; 23: 1609-1616.
- 119 Hernández D, Sánchez Fructuoso A, Serón D, Arias M. Campistol JM, Alonso A, Andrés A, del Castillo D. Grupo Español para el estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante. Tratamiento y prevención de la NCT. *Nefrología* 26 (suppl 1): 17 – 29. 2006.
- 120 Dumortier J, Gagnieu MC, Salandre J, Guillaud O, Guillem P, Adham M, Boillot O. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in liver transplant patients presenting gastrointestinal disorders: A pilot study. *Liver Transpl* 2006, 12:1342-6.
- 121 Gonzales Posada JM. Tendencias actuales de la inmunosupresión. *Nefrología*. 26: 3-9. 2006.
- 122 Wong Waichi, Venetz J-P, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005; 80: 289-296.
- 123 Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung C, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen R. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78; 557-565.
- 124 Diekmann F, Campistol JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 562-568
- 125 Peddi VR, Jensik S, Pescovitz M, Pirsch J, Adler SH et al. An open-label, pilot study evaluating the safety and efficacy of converting from calcineurin inhibitors to Sirolimus in established renal allograft

- recipients with moderate renal insufficiency. Clin Transplant 2005; 19: 130-136.
- 126 Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM et al. Sirolimus therapy after early ciclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 581-589
- 127 Tong CY, Bakran A, Peiris JS, Muir P, Herrington CS: The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. Transplantation 74 (4): 576- 578, 2002.
- 128 Singh N. terapia preventiva contra la profilaxis universal con ganciclovir por citomegalovirus en los receptores de trasplante de órgano sólido. Clin Infect Dis. 2001; 32 (5): 742.
- 129 Humar A y M. Michael en nombre del Grupo de Trabajo sobre Monitoreo AST Identificación de Enfermedades Infecciosas. Sociedad Americana de Trasplante de Recomendaciones para la detección, monitoreo y reporte de complicaciones infecciosas en los ensayos inmunosupresión en los receptores de trasplante de órganos. Am J Transplant 2006; 6: 262-274.
- 130 Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F et al. La eficacia y seguridad de 200 días valganciclovir citomegalovirus profilaxis en pacientes con trasplante renal de alto riesgo. Am J Transplant 2010; 10: 1228-1237.
- 131 Bao L, K Dunham, Stamer M, Mulieri KM, Lucas KG. Ampliación del citomegalovirus pp65 y IE-1 linfocitos T citotóxicos específicos para la inmunoterapia específica-citomegalovirus siguiente trasplante alogénico de células madre. Trasplante de Médula Ósea Biol. Blood 2008; 14:1156-62.
- 132 Morales JM, Dominguez – Gil B, Sanaz- Guajardo D, Fernández J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. Nephrol Dial Transplant 19 Supl. 3 III72-III76, 2004.

- 133 Lopez Hidalgo R, Gentil MA, Acosta D, Escobar MJ, Sánchez Ibáñez R, Astorga R: [Association between diabetes mellitus and hepatitis C in kidney transplant patients] – *Nefrología* 24 (6): 572- 578, 2004.
- 134 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2012; 2:337-414.
- 135 Ángel Alonso-Hernández. La hipertensión arterial como factor de riesgo en un trasplante renal. *Nefrología* 2009;29(5):456-463
- 136 Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial Hypertensión and renal allograft survival. *Jama* 283 (5): 633- 638, 2000.
- 137 Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Ronseberg ME: Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 52 (2): 239 – 244, 1991.
- 138 Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE; Henry ML, Eikhammas EA, Daies EA y cols.: Relationships between arterial hypertension and renal allograft survival in African – American.
- 139 Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 53 (1): 217 – 222, 1998.
- 140 Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC, Riggio RR, Tapia L, Stenzel KH y cols. Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long- term renal allograft survival. *Am H Hypertens* 2 (5 Pt. 1): 341- 348, 1989.
- 141 Francesc Moreso et al. Diabetes mellitus de novo postrasplante. *Nefrología Sup Ext.* 2015; 6(1):35-44
- 142 Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Hörl WH, Pascual J, Budde K, et al; European-New-Onset Diabetes After Transplantation Working Group. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:550-6.

- 143 Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4:175-86.
- 144 Pham PT, Edling KL, Chakkerla HA, Pham PC, Pham PM. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012; 5:379-87.
- 145 Yates CJ, Furlanos S, Hjelmessaeth J, Colman PG, Cohney SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-Changes and challenges. *Am J Transplant.* 2012;12:820-8
- 146 Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013; 36 Suppl 1:S1-66.
- 147 Diabetes mellitus posterior al trasplante renal: análisis de la evidencia y consenso de un grupo de trabajo. *Nefrología Suplemento Extraordinario.* 2010; 1:1-43.
- 148 Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation-2003;* 75:SS3-24.
- 149 Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:739-49.
- 150 De Vries AP, Bakker SJ, Van Son WJ, Homan Van der Heide JJ, The TH, de Jong PE y cols. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J. Kidney Dis* 41 (4): 859- 867, 2003.
- 151 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3 (2): 178 – 185, 2003.
- 152 Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, López- Rocafort L, Haider S y cols. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus

- among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 3 (5): 590- 598, 2003.
- 153 Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G: Post – Transplant Diabetes Mellitus and HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta- Analysis of Clinical Studies. *American Journal of Transplantation* 5 (10) : 2433-2440,2005
- 154 Bloom RD, Rao V, Weng F, Crossman RA, Cohen D, Mange KC: Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 13 (5):1374 -1380, 2002.
- 155 Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL; Kasiske BL, Larsen J y cols. : Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney* 44 (3): 529 – 542, 2004.
- 156 Massy ZA, Guijarro C, Wiederkerh MR., Ma JZ, and Kasiske BL: Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49 (2): 518 – 524, 1996.
- 157 Kasiske BL; Role of circulating lipid abnormalities in chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Supl.* 71: S28 – S30, 1999.
- 158 Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A: Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 62 (5): 1848 – 1854, 2002.
- 159 Alex Gutiérrez-Dalmau. Lípidos y trasplante renal. *Nefrología Sup Ext.* 2015;6(1):45-56
- 160 Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:1975-82.
- 161 Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo- Fernández R, et al. European cardiovascular disease statistics, 2008 edition. European Heart Network; 2008
- 162 The ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563- 74

- 163 Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84
- 164 AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365:2255-67.
- 165 Thongtang N, Lin J, Schaefer EJ, Lowe RS, Tomassini JE, Shah AK, et al. Effects of ezetimibe added to statin therapy on markers of cholesterol absorption and synthesis and LDL-C lowering in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2012; 225:388-96.
- 166 Türk TR, Voropaeva E, Kohnle M, Nürnberger J, Philipp T, Kribben A, et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:369-73.
- 167 Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004; 292:2585-90.
- 168 European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long –term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 17 Supl 4: 1-67, 2002.
- 169 Meier- Kriesche HU, Arndorfer JA, and Kaplan B: The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 73 (1) : 70 – 74, 2002.
- 170 Howard RJ, Tha VB, Patton PR, Hemming AW, Reed AI, Vanderwer WJ y cols. Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. *Transplantation* 7(1): 53- 55, 2002.
- 171 El-Agroudy AE, Wada EW, Gheith OE, Shehab el Dein AB, Ghoneim MA: Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 77 (9): 1381 – 1385, 2004.
- 172 Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11 (4): 753 – 759, 2000.

- 173 Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM: Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001. 71 (12): 1752- 1757.
- 174 Serón D, Moreso F, Arias M, Campistol JM, Curto J, Hernández D, et al. Estimation of renal allograft half life: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(9):3013-8. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(12):4153-4.
- 175 Hariharan S, Kasiske B, Matas A, Cohen A, Harmon W, Rabb H: Surrogate Markers for Long- Term Renal Allograft Survival. *AM J. Transplant* 4 (7): 1179 – 1183, 2004.
- 176 Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA; Jonhson CP. Post Traslant renal function in the first years predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*; 62: 311-318. 2002.
- 177 Pascual J, Marcen, Merino JL, et al. La creatinina sérica precoz como predictor de la supervivencia del injerto renal: análisis comparativo Tacrolimus vs Ciclosporina neoral. *Nefrología*2003. 23 (suppl 6) 102.
- 178 Ibernón M, Gonzales- Segura C, Moreso G, Goma M, Seron D, Gulladosa X, Torras J, García – Huete L. Gil – Vernet S, Cruzado JM, Carrera M, Duarte V, Grinyo JM. Donor structural and functional parametres are independt predictors of renal function at 3 month. *Trasp. Proc*; 39 (7): 2095-8. 2007.
- 179 Woo YM, Jardine AG, Clark AF, et al. La función del injerto precoz y la supervivencia del paciente después del trasplante renal de cadáver. *Kidney Int.* 1999; 55:692.
- 180 Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J, Cardella C, Chapman J, Cochat P, et al. A report of the Lisbon conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83:S1-S22.
- 181 Ángel Alonso-Hernández y cols. La Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en receptores de un trasplante renal. *Nefrología Sup Ext.* 2015;6(1):21-34

- 182 Poggio Ed, Batty Ds, Flechner SM. Evaluation of renal function in transplantation. *Transplantation* 2007;84 (2): 131 – 6.
- 183 Performance of creatinine- based estimates of GFR in Kidney transplant recipients: a systematic review. White Ca, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. *Am J Kidney Dis.* 2008;51 (6); 1005- 1015.
- 184 Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis W, Braun WE, et al. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:100-8.
- 185 Ibrahim HN, Rogers T, Tello A, Matas A. The performance of serum creatinine-based formulas in estimating GFR in former kidney donors. *Am J Transplant* 2006; 6:1479-85.
- 186 Ir AS, Chertow GM, Ventilador D, McCulloch CE, Hsu CY. La enfermedad crónica del riñón y los riesgos de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización. *N Engl J Med.* 2004; 351 (13): 1296-1305.
- 187 Matsushita K, van der Velde M, Astor C, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Asociación de la tasa de filtración glomerular estimada y la albuminuria con todas las causas y la mortalidad cardiovascular en cohortes de población general. *Lancet.* 2010; 375 (9731). 2073-2081
- 188 Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, et al. La mortalidad cardiovascular y los resultados de todas las causas: la exploración de la interacción entre ERC y enfermedad cardiovascular. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (3): 392-401.
- 189 Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. La enfermedad crónica del riñón como un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa: Un análisis combinado de los estudios basados en la comunidad. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (5): 1307-1315.
- 190 Khalkhali HR, Ghafari A. Prediction of long-term kidney failure in renal transplant with chronic dysfunction using stage-specific hazard rates. *Exp Clin Transplant* 2012;10:8-13

- 191 Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJG. The changes in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1636-42
- 192 Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19(sup 3): 47-51.
- 193 Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, Zubimendi JA, Ruiz JC, Arias M. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*. 2002; 73 (8): 1345-1348.
- 194 Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA: Management of glomerular proteinuria : commentary, *J Am Soc Nephrol* 14 (12): 3217-3232. 2003.
- 195 Reichel J, Zeier M, and Ritz E: Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2): 301 – 305, 2004.
- 196 Eddy AA: Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2): 277 – 281, 2004.
- 197 Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation*. 2001; 72 (3): 438-442.
- 198 Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaitzman JS: ACE inhibitors and angiotensin II antagonist in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 35 (1): 58 – 63, 2000.
- 199 Asberg A, Christensen J, Hartmann A, Carlson E, Molden E, Berg KJ: Pharmacokinetic interactions between microemulsion formulated cyclosporine A and diltiazem in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 55 (5): 383 – 387, 1999.

- 200 Rodríguez – Iturbe B, Mosquera J: disminución de la masa renal
funcionante y progresión de la insuficiencia renal. *Nefrología* 12: 6 – 14.
1992.
- 201 Marcén R, Pascual J, Tato AM et al. Renal transplant recipients outcome
after losing the first graft. *Transplant Proc* 2003; 35:1679-1681.
- 202 Coupel S, Giral-Clase M, Karam G et al. Ten-year survival of second
kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at
12 months. *Kidney Intern* 2003; 64:674-680.
- 203 Cecka JM, Cho L. Sensibilización. En: *Los trasplantes clínicos 1988*,
Terasaki PI (Ed.), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Ángeles 1989
p.365.
- 204 Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;
3:665-73.
- 205 Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve
A. El rechazo agudo y fallo tardío del trasplante renal: factores de riesgo
y pronóstico. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 3: iii38.
- 206 Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, et al. Mayor impacto del rechazo
agudo de insuficiencia crónica del injerto en la época
reciente. *Trasplante* 2000; 70:1098.
- 207 Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impacto de rechazo agudo y la
diabetes de nueva aparición en el injerto del trasplante a largo plazo y la
supervivencia del paciente. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:814.
- 208 Cuende N, Cañón JF, Miranda B. The organ donation process: a program
for its evaluation and improvement. *Organs and Tissues* 2002; 5 (2):
109-118.
- 209 Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular
disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013;34:3028-34
- 210 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.
Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the
American Heart Association. *Circulation* 2013;127:6-245

- 211 Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. Una comparación de los resultados del trasplante en pacientes peritoneales y hemodiálisis. *Kidney Int* 2002; 62: 1423
- 212 McDonad S, Russ G: Survival of recipients of cadaveric Kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand. *Nephrol Dial Transplant* 17 (12) 2212-9. 2002
- 213 Meier- Kriesche HU and Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor of renal transplant outcomes. *Transplantation*: 74: 1377-81. 2003.
- 214 Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klausner R, et al. Paciente y la supervivencia del injerto en los receptores de trasplante de riñón de mayor edad: qué importa la edad? *J Am Soc. Nephrol* 2004; 15:1052.
- 215 Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011; 11(3):419.
- 216 Informe estadístico del Registro de diálisis y trasplante renal de Castilla y León. Año 2013.
- 217 Memoria de Donación y Trasplantes de Castilla y León 2012. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Gerencia Regional de Salud. Dirección General de Desarrollo Sanitario. Valladolid 2013.
- 218 Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED., Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1039-47.
- 219 E. Gallego Valcarce, A. Ortega Cerrato, F. Llamas Fuentes, J. Masiá Mondéjar, G. Martínez Fernández, E. López Rubio, A López Montes. El tiempo de isquemia fría corto optimiza los resultados de los trasplantes renales efectuados con donantes con criterios expandidos. *Nefrología* 2009; 29(5):456-463.
- 220 J. Barba Abad, A. Rincon Mayans, E. Tolosa Eizaguirre, L. Romero Vargas, D. Rosell Costa, J.E. Robles García, J. Zudaire Bergera. Complicaciones

quirúrgicas en el trasplante renal y su influencia en la supervivencia del injerto. ACTAS UROL ESP. 2010; 34(3): 266–273.