



Revisión

Registros en trasplante renal: ¿cómo optimizar su utilidad?

Domingo Hernández^{a,*}, Emilio Sánchez^b y Ana María Armas-Padrón^c

^a Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Instituto Biomédico de Investigación de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, REDinREN (RD16/0009/0006), Málaga, España

^b Área de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias, REDinREN (RD16/0009/0021), Oviedo, Asturias, España

^c Centro de Atención Primaria La Cuesta, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Trasplante renal
Registros científicos
Supervivencia de injerto
Supervivencia del paciente
Comorbilidad
Mortalidad

R E S U M E N

Los registros (RE) científicos en trasplante (Tx) renal son muy útiles dado que nos permiten identificar factores de riesgo en esta población y facilitan contrastar la información con otros registros nacionales e internacionales, pudiendo contribuir a establecer estrategias que mejoren los resultados en términos de supervivencia. Constituyen un sistema organizado y planificado que utiliza métodos observacionales y procesos sistemáticos estandarizados, incluyendo modelos ajustados de riesgo, para evaluar esencialmente resultados de supervivencia. Los RE científicos se complementan con los ensayos clínicos aportando evidencia científica, pero necesitan inexcusablemente análisis estadísticos adecuados para generar datos clínicos fehacientes que contribuyan a optimizar el pronóstico de la población trasplantada. Asimismo, los RE científicos proporcionan información valiosa sobre el rendimiento de los programas de Tx y ayudan a generar índices pronósticos, que redundarán en la mejoría de la supervivencia. Con estas premisas, esta revisión profundizará en los siguientes aspectos relacionados con los RE científicos en el Tx: 1) el concepto y la importancia de implementar los RE en Tx; 2) las medidas que se necesitan para la correcta ejecución de los RE científicos; 3) los beneficios, la calidad y las limitaciones de los RE; 4) las herramientas estadísticas para el adecuado análisis de la supervivencia, y 5) la utilidad de los RE en la evaluación de la calidad, el rendimiento y las expectativas de los programas de Tx y la generación de índices de comorbilidad.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kidney transplant registries: How to optimise their utility?

A B S T R A C T

The scientific Registries (RE) in renal transplantation (Tx) are very useful since they allow us to identify risk factors in this population and facilitate contrasting the information with other national and international registries, contributing to establishing strategies which

Keywords:

Renal transplantation
Scientific registries

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingoherandez@gmail.com (D. Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.11.008>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Graft survival
 Patient survival
 Comorbidity
 Mortality

improve outcomes in terms of survival. They constitute an organised and planned system that uses observational methods and standardised systematic processes, including adjusted risk models, to essentially evaluate survival outcomes. The scientific RE are complemented with clinical trials providing scientific evidence, but inexcusably need adequate statistical analysis to generate reliable clinical data that contribute to optimising the prognosis of the transplant population. In addition, scientific RE provide valuable information on the performance of Tx programmes and help generate prognostic indexes, which could contribute to improving survival. Under these prerequisites, this review will assess the following aspects related to the scientific RE in the Tx: 1) the concept and importance of implementing RE in Tx; 2) the measures that are needed for the correct execution of the scientific RE; 3) the benefits, quality and limitations of RE; 4) the statistical tools for the adequate analysis of survival; and 5) utility of RE in the evaluation of performance, quality and surveillance of transplant programmes and the generation of comorbidity indices.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Durante los últimos años ha proliferado una ingente cantidad de registros (RE) y estudios poblacionales en diferentes áreas de la Medicina, incluyendo el campo de los trasplantes (Tx) de órganos, con fines básicamente organizativos, epidemiológicos o asistenciales. Pero, ¿aportan evidencia a nuestros conocimientos?; ¿son realmente útiles?, o ¿solo representan meras bases de datos inaccesibles e ininteligibles con escaso interés para la comunidad científica?

Como parte de los estudios observacionales (EO), los RE aportan datos clínicos y epidemiológicos esenciales para conocer el estado de salud de la población y la calidad y el coste de los servicios médicos, orientando a los gestores sanitarios a establecer prioridades y estrategias específicas en la planificación sanitaria de diferentes entidades clínicas, incluido el Tx¹⁻⁷. Indudablemente, esto puede mejorar los resultados en términos de supervivencia. En esta línea, muchos países de nuestro entorno, incluida España, han apostado por los RE científicos para aumentar el conocimiento y mejorar los resultados en diferentes entidades clínicas como el Tx.

La Sociedad Española de Nefrología ha promocionado desde su inicio el desarrollo del RE de pacientes renales en tratamiento renal sustitutivo de la función renal (disponible en www.senefro.org). De hecho, este RE ha estado operativo en España desde el año 1979 y siempre ha estado estrechamente relacionado con el Registro de la European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)^{7,8}.

Aunque el Tx es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, tras el Tx se sigue observando una pérdida crónica de injertos, aún en las mejores condiciones de partida como el Tx con donante vivo, debida fundamentalmente a la muerte del paciente y a la disfunción del injerto^{9,10}. Indudablemente, esto conlleva un importante consumo de recursos sanitarios y económicos, lo que obliga a un análisis detallado a través de los RE para conocer y mejorar nuestra práctica médica habitual en el campo del Tx. Para alcanzar este objetivo, los RE científicos

necesitan análisis estadísticos adecuados que generen datos clínicos sólidos y fehacientes.

Con estas premisas, en esta revisión profundizaremos en los siguientes aspectos: a) el concepto y la importancia de implementar los RE en Tx; 2) las medidas que se necesitan para la correcta ejecución de los RE; 3) los beneficios, la calidad y las limitaciones de los RE; 4) las herramientas estadísticas para el adecuado análisis de la supervivencia, y 5) la utilidad de los RE: rendimiento de los programas de Tx y generación de índices de comorbilidad (IC).

Concepto e importancia de los registros en trasplantes

Conceptualmente, los RE constituyen un sistema organizado y planificado que utiliza métodos observacionales para recoger datos clínicos y epidemiológicos con la intención de evaluar resultados de una población definida, especialmente la supervivencia, con propósitos científicos, clínicos o administrativos¹¹. En efecto, los RE permiten conocer el estado de salud de la población, proporcionan datos clínicos y epidemiológicos esenciales para analizar y comparar resultados con otros RE nacionales e internacionales, y ayudan a profundizar en los indicadores de calidad y salud, orientando a los gestores sanitarios a identificar prioridades y establecer estrategias específicas. Al mismo tiempo, pueden incrementar el nivel de evidencia complementándose con los ensayos clínicos (EC), los cuales tienen en ocasiones importantes limitaciones de índole poblacional (escaso tamaño muestral, población muy seleccionada, corto periodo de seguimiento, etc.) para proporcionar conclusiones contundentes. A título de ejemplo, a partir del Registro Científico Americano de Receptores de Trasplantes (Scientific Registry Transplant Receptor [SRTR]) y de los factores de riesgo de la comunidad (obesidad, tabaco, inactividad física, pobreza, etc.) (disponible en <http://www.countyhealthrankings.org>), que tienen un impacto negativo sobre la supervivencia, se pueden detectar pacientes en lista de espera para Tx que están en riesgo de muerte¹². Asimismo, se ha observado que los receptores

Tipos de estudio	Nivel de evidencia
• Ensayo clínico controlado, aleatorizado de gran tamaño muestral o meta-análisis de ensayos aleatorizados	↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑
• Ensayo clínico aleatorizado de pequeño tamaño muestral	↑↑↑↑↑↑↑↑
• Ensayo clínico no controlado	↑↑↑↑↑↑↑↑
• Ensayo prospectivos de cohortes	↑↑↑↑↑↑↑↑
• Ensayo de casos y controles	↑↑↑↑↑↑
• Ensayo transversales	↑↑↑↑↑
• Ensayo de vigilancia epidemiológica y descriptivos basado en registros	↑↑↑↑
• Ensayo de series de casos	↑↑
• Ensayo de un caso	↑

Figura 1 – Tipos de estudios en investigación clínica y nivel de evidencia científica.

de Tx con mayor número de factores de riesgo de la comunidad tienen una disminución significativa de la supervivencia¹³.

Aunque en la escala jerárquica de la evidencia los RE ocupan posiciones inferiores (fig. 1), proporcionan datos clínicos y epidemiológicos muy valiosos para su implementación en la práctica clínica, especialmente cuando se complementan con EC^{6,14,15}. Para alcanzar este objetivo se requiere inexcusablemente conocer y contestar las siguientes cuestiones: 1) la dimensión del RE con objetivos claros y precisos; 2) a quién van dirigidos; 3) saber extraer información útil y fiable del RE; 4) obtener información integrada del RE (donación, lista de espera y Tx), y 5) analizarlos e interpretarlos correctamente. Una apropiada respuesta a estas cuestiones y necesidades contribuirá, sin duda, a que los RE no sean meras bases de datos inaccesibles e ininteligibles, sino que generen información de interés general en el ámbito del Tx. En otras palabras, la aplicación de un procedimiento estandarizado redundará en que los RE en Tx aporten datos fehacientes que nos ayuden a modificar y mejorar nuestra práctica clínica (fig. 2).

Ejecución de los registros. Procedimiento sistemático estandarizado

Existen RE internacionales y nacionales de Tx de órganos sólidos (TOS) en varios países del mundo que proporcionan una información muy útil sobre el número de pacientes en lista de espera, las características de los donantes o el volumen de Tx realizados, pero pocos RE proporcionan información pormenorizada de los resultados del Tx en términos de supervivencia o sobre el rendimiento de los programas de Tx. Estos últimos tienen en común que han sido desarrollados como procesos sistemáticos estandarizados (PSE), los cuales incluyen modelos ajustados de supervivencia, así

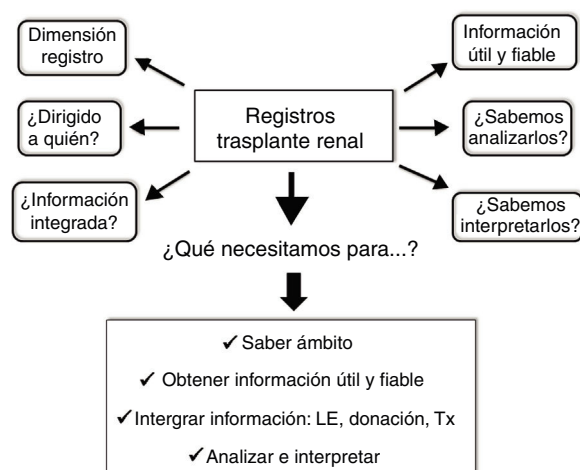


Figura 2 – Cuestiones y conceptos a tener en cuenta de los registros a la hora de implementarlos en la práctica clínica.

como análisis de las expectativas de los programas de Tx para alcanzar tales objetivos^{5,16-18}. A modo de ejemplo, el SRTR americano mantiene en la actualidad 43 modelos de ajuste de riesgo para evaluar la supervivencia en diferentes TOS (disponible en <http://www.srtr.org/csr/current/modtabs.aspx>), que se renuevan cada 6 meses. La generación y la difusión de PSE a lo largo del mundo para la creación de modelos de riesgo pudieran ayudar a otros países a desarrollar o mejorar sus RE nacionales, facilitando comparaciones internacionales para incrementar la calidad asistencial y los resultados del Tx¹⁹. En la tabla 1 se muestra información general sobre algunos de los RE de Tx con mayor impacto sociosanitario.

Con estas premisas, los PSE deben contemplar inicialmente un plan director que incluya objetivos claros y precisos, una población diana bien identificada, una adecuada definición de las variables y un conocimiento apropiado del ámbito del RE. Un RE debe reflejar la realidad de lo que ocurre en un determinado ámbito médico, teniendo en cuenta que a medida que aumenta la dimensión del RE, disminuye la viabilidad y sostenibilidad del mismo.

Los PSE requieren un mínimo de requisitos para permitir que los RE científicos proporcionen una información fiable y creíble a la comunidad científica y a la población general^{5,6,17,18,20}: 1) elección adecuada de la cohorte (p. ej., Tx donante vivo vs. donante fallecido, adulto vs. pediátrico, Tx simple vs. múltiple, etc.); 2) un número adecuado de eventos por cada factor de riesgo analizado (en general 10 por cada factor de riesgo); 3) elección apropiada de las variables principales y secundarias por el comité de expertos; 4) imputación adecuada de los valores *missing*; 5) construir el mejor modelo de riesgo con el menor número de variables evitando el sobreajuste (modelo parsimonioso); 6) valorar interacciones por expertos clínicos; 7) validar el RE mediante la discriminación y la calibración; 8) aplicación de los modelos de riesgo en la propia cohorte de estudio y en otras cohortes similares o más recientes, y 9) garantizar la custodia y vigilancia del RE, así como mantener sus sostenibilidad (tabla 2). Una guía muy útil para la creación de RE se encuentra disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945055>.

Tabla 1 – Algunos de los registros de trasplantes con mayor impacto socio-sanitario

Registro/base de datos	Información de órganos	Contenido y recogida de datos	Dirección electrónica
UNOS Scientific Registry Transplant Database (EE. UU.)	Datos de donación y trasplantes de órganos sólidos en EE. UU.	Datos clínico-demográficos basales, 6 meses y cada año hasta muerte o pérdida del injerto	www.unos.org
USRDS, US Renal Data System	Enfermos renales de EE. UU.	Datos clínico-demográficos cada 6 meses	www.usrds.org
SRTR/OPTN (Scientific Registry of Transplant Recipients)	Trasplantes de órganos sólidos de EE. UU.	Basal, 6 meses y cada año hasta muerte o pérdida del injerto	www.ustransplant.org
ERA-EDTA Registry Registro de enfermos renales de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes Collaborative	Enfermos renales de países europeos	Datos clínicos, demográficos y epidemiológicos anuales	www.era-edta-reg.org
Transplant Study (CTS). Coordinado por la Universidad de Heidelberg	Riñón, hígado, páncreas, corazón y pulmón de enfermos europeos	Basal, 3, 6 y 12 meses post-trasplante.	www.ctstransplant.org
Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA)	Enfermos renales de Australia y Nueva Zelanda	Basal y cada 6 meses	www.anzdata.org
NAPRTCS The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study	Riñón. Enfermos de EE. UU.	Datos del trasplante y el crecimiento	http://spitfire.emmes.com/study/pe
European Liver Transplant Registry	Hígado. Enfermos europeos	Datos demográficos, clínicos y epidemiológicos	www.eltr.org
ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation	Órganos torácicos. Enfermos de EE. UU. y europeos	Comparte datos con la UNOS, Eurotransplant y UK Registry	www.isHLT.org/regist.htm
The UK Renal Registry	Enfermos renales del Reino Unido	Datos clínicos y demográficos	www.renalreg.com
ONT, Organización Nacional de Trasplante	Enfermos renales de España	Datos clínicos y demográficos de donación y trasplante	www.ont.es
REER, Registro Español de Enfermos Renales	Enfermos renales de España	Datos clínicos y demográficos de diálisis y trasplante	www.senefro.org www.registrorenal.es

Por todo ello, para la ejecución de los RE en Tx necesitamos el concurso de un comité científico que agrupe expertos clínicos en la materia de estudio, epidemiólogos y bioestadísticos con conocimientos y experiencia en el desarrollo de RE. Esto facilitará la creación de bases de datos en un entorno informático «amigable» para minimizar los errores de transcripción, definiendo bien los *end-points* y las medidas subordinadas. El empleo de herramientas estadísticas potentes permitirá análisis sensatos, minuciosos y potentes para evitar los sesgos inherentes a los propios RE. Con ello, se responderá adecuadamente a las preguntas y a los objetivos planteados en el RE. Saber exactamente qué se registrará y para qué.

El desarrollo de un RE de Tx mediante esta estrategia nos proporcionará datos sobre incidencia, prevalencia, modalidades terapéuticas, resultados de supervivencia e indicadores clínicos de riesgo, lo que permitirá comparaciones epidemiológicas entre comunidades autónomas u otros países. Sin duda, esto representa una acertada inversión de tiempo, siempre que se acojan a las normas de calidad establecidas para los mismos y se empleen PSE para su desarrollo. En este sentido, una reciente publicación del SRTR americano mostraba que una gran proporción de los usuarios que solicitan información sobre el proceso de Tx, las tasas de supervivencia y los programas de Tx, son candidatos a Tx,

Tabla 2 – Requisitos de los procesos sistemáticos estandarizados para la elaboración de registros científicos

Elección adecuada de la cohorte
Número mínimo de eventos (10 por cada factor de riesgo)
Decisión de los datos que serán incluidos en los modelos de riesgo
Elección apropiada las variables: comité expertos
Imputación adecuada de los valores missing
Construcción del mejor modelo de riesgo (parsimonioso)
Valorar interacciones por expertos
Validarlo: discriminación y calibración
Aplicación en cohorte de estudio y otra más reciente
Vigilancia y mantenimiento

familiares de candidatos o aquellos individuos relacionados con Tx de donante vivo y profesionales sanitarios²¹.

Beneficios, limitaciones y calidad de los registros

Aunque los EC constituyen un instrumento esencial para comprobar determinadas hipótesis que se plantean en la investigación biomédica, algunas razones de peso justifican la necesidad de desarrollar grandes RE y EO en cualquier disciplina médica, incluido el Tx. La [tabla 3](#) muestra algunas diferencias más importantes entre los EC y los EO que nos ayudarán a comprender las ventajas y las limitaciones de los mismos⁶. En efecto, los EC tienen también sus propias limitaciones derivadas de sus condiciones de estudio y de su incapacidad para detectar pequeñas pero notorias diferencias entre las cohortes que se analizan. El tamaño de la muestra y la duración de los EC es notoriamente menor que en los EO, los cuales analizan miles de pacientes durante un largo seguimiento (generalmente > 10 años). Los EC pueden carecer del poder estadístico suficiente para detectar diferencias en las tasas de supervivencia ante determinadas intervenciones terapéuticas. Esto se hace más patente en el campo del Tx donde muchas veces se emplean variables finales intermedias como la tasa de rechazos agudos o recidivas obviando como objetivo primario la supervivencia del paciente o injerto. Asimismo, los EC se realizan en pacientes muy seleccionados y en condiciones muy rigurosas, lo que pudiera alejarnos de la realidad en la práctica clínica habitual y llevarnos a una engañosa generalización de sus resultados. De hecho, en circunstancias diferentes del propio EC, la eficacia de un determinado tratamiento pudiera debilitarse. Por el contrario, los RE basados en métodos observacionales analizan la efectividad en condiciones habituales de la vida cotidiana. Los EO retrospectivos pueden llegar a confirmar si los efectos testados previamente en los EC son aplicables a otras poblaciones y en otras circunstancias. Con todo, la investigación biomédica en el campo del Tx descansa mayoritariamente en los EO. De estos argumentos se deduce que el EO y el EC deben complementarse y aunar sus conclusiones para escalar niveles de evidencia y lograr el máximo rendimiento en la aplicación de sus resultados en pacientes con Tx.

Sin embargo, existen numerosas limitaciones de los RE y EO que debemos conocer. Algunos hallazgos médicos que nacieron de EO no fueron confirmados posteriormente por EC rigurosos, lo que denota que los EO y los RE son muy

vulnerables a factores de confusión («*confounding factors*»), principalmente por la visión retrospectiva inherente al propio RE. En efecto, los RE y los EO tienen importantes limitaciones derivadas de grandes sesgos en sus análisis, especialmente la supervivencia. Estos sesgos incluyen la inadecuada definición de los *end-point* o la elección de medidas subordinadas (*surrogate measures*) inapropiadas, la recogida imprecisa de la información, el análisis de poblaciones muy heterogéneas, la falta de aleatorización de los grupos de estudio o la presencia de variables de confusión^{3,18,22-24}. Afortunadamente, existen potentes herramientas estadísticas, como los análisis de regresión, que minimizan esta situación y proyectan los EO y los grandes RE a niveles más altos en la escala jerárquica de la evidencia. Un documento de consenso sobre la calidad y la vigilancia de los RE de Tx aportó una serie de recomendaciones sobre los modelos estadísticos a utilizar y los oportunos ajustes a realizar para evitar el sobreajuste y las imprecisiones en los análisis de supervivencia en pacientes lista de espera y post-Tx²⁵.

A pesar de estas medidas, es esperable que aún se cometan errores. Por ello, grandes RE con importante impacto sanitario necesitan controles de calidad o auditorías externas que, independientemente, confirmen la veracidad y la precisión de los datos recogidos. Pero, ¿cómo se puede asegurar la calidad de los RE? En general, la calidad de los RE depende de la inclusión de un grupo de pacientes representativo y de la veracidad de los datos recogidos. Esto implica que los datos sean completos, precisos y fiables^{26,27}. Independientemente de un buen diseño del RE con una selección adecuada de variables y una correcta recogida de la información, existen básicamente 2 métodos para asegurar la calidad de los datos. El primero consiste en analizar la calidad de los datos dentro de la misma base de datos (validez interna). Con ello, inicialmente detectaremos los valores perdidos (valores *missing*) y los valores incongruentes, los cuales son más preocupantes que los primeros ya que pueden afectar más a los resultados de un estudio epidemiológico que los valores perdidos. El segundo método para garantizar y validar la calidad de los datos descansa en reproducir exactamente la recogida de datos de una parte de la muestra inicial y compararla con la muestra original (validez externa). El grado de acuerdo o concordancia entre las variables categóricas de las 2 muestras será determinado por el índice *kappa*. Un índice *kappa* que se acerque a la unidad indicará una gran similitud entre las muestras y avalará, por tanto, la calidad de los datos. Dado que estos métodos no evitan por completo la generación de errores, en ocasiones se recurre a las auditorías externas para comprobar la veracidad de los RE, comparando los datos contenidos en las bases de datos con las historias clínicas de los pacientes. Un estudio previo sobre el control de calidad del RE europeo de Tx hepático, en el que se auditaron aleatoriamente las bases de datos de 21 centros en 12 países europeos, comprobó que los datos en su gran mayoría eran fiables (1,5% de datos incongruentes y 5% de valores *missing*), así como los resultados científicos derivados de los mismos²⁸. Estos hallazgos apuntaban la fiabilidad de este RE, lo que puede servir de modelo para garantizar la calidad de otros RE, incluidos los del territorio nacional.

Al margen de estas consideraciones técnicas, la integración de los RE de Tx en una comunidad científica de un país

Tabla 3 – Diferencias más relevantes entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales y registros

Característica	Ensayos clínicos	Estudios observacionales y registros
Objetivo	Miden la eficacia en condiciones controladas	Miden la eficacia en condiciones de vida real
Población de estudio	Muy seleccionada. Criterios de inclusión estrictos	Condiciones de vida real. Criterios de inclusión más laxos
Criterios de inclusión/aleatorización	Previos a la obtención de los datos	Posteriores a la obtención de los datos
Tamaño muestral	En general, 50-200 por grupo de tratamiento	En general, miles de pacientes en cada grupo
Duración del estudio	Generalmente 6-12 meses. A veces necesita estudio extensión	En general ≥ 10 años
Obtención de datos	Global y riguroso	Menos datos por paciente. Enviados por otros centros
Datos de costes	En general, puede ser recogido	Solo disponible en algunos estudios
Tipo de análisis	Análisis de variables finales (end-points) predefinidas	Análisis de regresión que miden el efecto en tiempos concretos independiente de variables pronósticas
Accesibilidad	Generalmente, solo disponibles para los líderes de los ensayos clínicos	Más fácilmente disponibles (páginas webs, registros, etc.)

con diferentes RE pudiera incrementar también la calidad y la veracidad de los mismos. En otras palabras, cuestiones de carácter sociosanitarias o administrativas que conlleven la fragmentación de los RE científicos de un país, pudieran debilitar la validez y contundencia de los mismos. El empleo de sistemas diferentes o incompatibles en la recogida de información y un ingente consumo de tiempo y recursos apoyan la debilidad de esta estrategia y no garantizan la precisión ni la cumplimentación de los datos. Actualmente, en nuestro ámbito contamos con RE muy valiosos, como el RE de Donación y Trasplante de la ONT, los RE científicos de Tx de diferentes sociedades científicas y los RE autonómicos de diálisis y Tx. Idealmente, sería más razonable y operativo la integración de todos los RE de Tx de España en un solo RE científico que aunase toda la información disponible del registro de la ONT, de los RE autonómicos y de los RE de las sociedades científicas (incluida la Sociedad Española de Nefrología), para que fuera compartido por todos de una manera transparente. Esto pudiera incrementar la precisión de los datos y el nivel de conocimiento en esta población. A modo de ejemplo, la comparación reciente de los datos de cáncer entre los pacientes trasplantados del RE americano de Tx (SRTR/Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN]) y los RE individuales de diferentes tipos de cánceres, demostró que solo el 36% de los cánceres estaban en ambos RE, indicando que los datos incompletos o pocos precisos pueden limitar la utilidad del RE para fines asistenciales y de investigación²⁹. De manera similar, también se ha reportado una discordancia entre la incidencia de linfomas post-Tx entre los datos de la OPTN y los datos del RE Medicare americano³⁰.

Actualmente, existe una pléyade de ejemplos de grandes publicaciones científicas en todo el mundo derivada de RE, especialmente del RE americano SRTR, que identifican problemas de salud y factores de riesgo para la supervivencia de injertos y pacientes con Tx^{3-5,24,31-35}. En nuestro entorno, el empleo del RE andaluz de diálisis y Tx con más de 22.000 pacientes incluidos en desde 1984 hasta la actualidad nos ha permitido el análisis de la supervivencia en pacientes en lista de espera para Tx y los factores de riesgo de

mortalidad de esta población, lo cual pudiera mejorar el cuidado de nuestros enfermos candidatos a Tx³⁶⁻³⁹.

Herramientas estadísticas para el análisis de supervivencia en los registros de trasplantes

La elección de modelos estadísticos apropiados es otro paso crucial para el análisis de los RE y el estudio de la supervivencia en el Tx. Los EO y los RE son muy vulnerables a factores de confusión y carecen de la asignación aleatoria que se produce en los EC, lo que evita el sesgo de selección o de susceptibilidad. Básicamente, existen 3 métodos para controlar este sesgo en los estudios de RE y EO: estratificación-estandarización, los modelos de regresión y el índice de propensión. Sin embargo, estas herramientas solo controlan la confusión provocada por características observadas, a diferencia de la aleatorización, que controla por las observadas y no observadas. En cualquier caso, estas medidas minimizan el efecto de las variables de confusión en la interpretación de los resultados de los RE y EO^{6,17,18}.

Un primer paso para el conocimiento de los resultados del Tx de un RE lo constituyen los análisis de supervivencia. Estos análisis representan un conjunto de técnicas diseñadas para estudiar una variable conocida como el «tiempo hasta un evento» (muerte, fallo del injerto, rechazo, etc.) y las asociaciones entre dicha variable y potenciales variables explicativas.

La variable «tiempo al evento» es determinada a través de 2 probabilidades que están relacionadas: la función de supervivencia, que indica la probabilidad de que un individuo sobreviva en un tiempo $\geq t$, y la función de riesgo (*hazard*), que representa la probabilidad instantánea (por unidad de t) de que un paciente en un tiempo t tenga el evento^{18,40}. Por tanto, los análisis de supervivencia tienen 3 objetivos: estimar e interpretar curvas de supervivencia, comparar curvas (p. ej., 2 tratamientos) o estimar la relación de factores de riesgo con la supervivencia. La probabilidad de supervivencia puede ser estimada con métodos no paramétricos a partir del tiempo de supervivencia observado, usando el análisis de Kaplan-Meier. Sin embargo, estos análisis pueden tener puntos críticos en

Tabla 4 – Análisis de regresión más empleados en investigación clínica en los trasplantes de órganos sólidos

Tipo de análisis	Tipo de respuesta. Variable dependiente (end-point)	Variables predictoras o independientes (surrogate end-point)	Ejemplos clínicos	Ecuación de predicción ^a
Regresión múltiple	Continua	Continuas y dicotómicas (0,1)	Creatinina sérica, edad donante	$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i + \text{error residual}$
Regresión logística	Dicotómica (presente/ausente)	Continuas y dicotómicas	Rechazo (sí/no) Diabetes (sí/no)	$\text{Ln} \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots + \beta_i X_i$
Análisis de regresión de Cox (riesgos proporcionales)	Tiempo al evento (modelos de supervivencia)	Continuas y dicotómicas	Tiempo a la muerte. Tiempo al fallo del injerto	$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots + \beta_i X_i)$

^aDonde β_0 es el valor teórico de Y cuando X_i es igual a cero (*intercept*) y $\beta_1, \beta_2 \dots \beta_i$ son los coeficientes de regresión. Regresión logística, el valor de p es la probabilidad de respuesta y X_i son las variables predictoras y β_i son los coeficientes de regresión. Análisis de regresión de Cox, donde la función de riesgo $h(t)$ es dependiente o determinada por las covariables ($X_1, X_2 \dots X_i$), cuyo impacto es estimado por el tamaño de los coeficientes de regresión ($\beta_1, \beta_2 \dots \beta_i$). El término h_0 es la función de riesgo basal y es el valor del riesgo si todas las X_i son igual a cero.

la estimación de la variable «tiempo al evento», originando imprecisiones en su determinación. Estos puntos críticos son: 1) asunción de que las censuras (pérdida de seguimiento, finalización del estudio sin eventos y aparición de eventos competitivos) no aportan información pronóstica; ante eventos competitivos, habría que emplear modelos de riesgos competitivos^{18,41-43}; 2) imprecisión en el cálculo de la mediana de tiempo de seguimiento cuando no se hayan producido suficientes eventos; esto puede traducirse en estimaciones ficticias de la supervivencia tras la asunción de otros modelos^{43,44}, y 3) no aportar la precisión de las estimaciones del efecto a través del intervalo de confianza del 95% o la tabla de los individuos en riesgo. Abaira et al. mostraron que menos del 50% de los análisis de supervivencia publicados de diferentes áreas de conocimiento mostraban la descripción de las censuras o la mediana de tiempo de seguimiento⁴⁵. Asimismo, solo el 50% de los mismos mostraba datos sobre la precisión de las estimaciones de los efectos⁴⁵, lo cual deja abierta un área de mejora en la calidad de estos análisis.

El análisis de Kaplan-Meier pretende conocer la influencia individual de una variable con la supervivencia, pero ignora el impacto de otros factores. Por ello, son vulnerables a los factores de confusión y no cuantifican el efecto sobre la supervivencia. Por tanto, los análisis de Kaplan-Meier deben seguirse de la estimación del nivel de incertidumbre a través de los modelos de regresión, los cuales permiten cuantificar el efecto (*hazard ratio*) y conocer la contribución independiente de varios factores de riesgo sobre la supervivencia. En la tabla 4 se muestran los tipos de análisis de regresión más empleados en los TOS y sus características más importantes. Estos modelos de regresión permiten además comparar curvas, testar interacciones y generar modelos predictivos. El modelo de Cox es el más utilizado y proporciona el riesgo relativo del pronóstico en cuestión (variables dependiente), en función de posibles factores explicativas o de confusión (variables independientes), asumiendo que, a medida que transcurre el tiempo, el riesgo de los 2 grupos es constante.

El siguiente paso para desarrollar un modelo de regresión es establecer una apropiada estrategia de modelización acorde con el objetivo del estudio, teniendo en cuenta que debe haber, al menos, 10 eventos por cada factor de riesgo

que queramos analizar^{17,18,40,46}. Básicamente, estas estrategias son: 1) estrategia *backward* o «hacia detrás» (recomendada en estudios predictivos), introduciendo el máximo número de variables que interese analizar y quitando de una en una en función del menor grado de significación estadístico (mayor valor de p) o en función de que sean o no «confundentes» (objetivo estimativo); 2) estrategia *forward* o «hacia delante»: partiendo de una única variable (la de menor valor de p) se van introduciendo todas las demás variables hasta conseguir el modelo definitivo; 3) estrategia *stepwise* o «paso a paso»: es una modificación de la anterior para evitar que una estrategia «hacia delante» quede con variables no significativas, y 4) selección automática de variables mediante el método Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO): es útil ante variables muy relacionados que tienen coeficientes de regresión muy grandes⁴⁷. Asimismo, debemos testar la «confusión» y la «interacción» entre las variables para evitar imprecisiones en las estimaciones siempre que el objetivo del modelo sea estimativo. Hay confusión cuando la relación entre la variable en estudio y el pronóstico difiere (*hazard ratio* cambia > 10%) después de introducir otra variable. Existe interacción cuando la relación entre la variable en estudio y el pronóstico (muerte o fallo del injerto) varía acorde con los diferentes niveles de otra variable (p. ej., diabético vs. no diabético). Sin embargo, los modelos de regresión tienen puntos críticos que conducen a errores e imprecisiones en sus resultados. Brevemente, estos puntos críticos son: 1) asunción de la proporcionalidad del modelo a lo largo del tiempo, la cual debemos comprobar visualmente o buscando la interacción de la variable en estudio con el tiempo; 2) colinealidad entre variables muy relacionadas (p. ej., glucemia y HbA1c), que pudiera sobrestimar el modelo; 3) análisis y búsqueda de variables tiempo-dependientes (variables que varían con el tiempo o efectos diferentes con el tiempo); 4) riesgos competitivos ante eventos que compitan con el evento de interés (p. ej., Tx en el estudio de la mortalidad en lista de espera)^{36,39,42}; 5) comprobar la bondad de ajuste; 6) manejo adecuado de los valores *missing*; 7) existencia de variables confusoras por indicación que permitirían una mayor probabilidad a la exposición (p. ej., ser diabético y recibir inhibidores de la enzima convertora de angiotensina) en los

Tabla 5 – Valoración de los puntos críticos (checklist) para realizar los análisis de regresión y la evaluación de la supervivencia

1. Descripción del objetivo del estudio	11. Considerar el empleo de índices de propensión
2. Identificar las variables empleadas y mostrar un análisis estadístico descriptivo de las mismas	12. Definir la estrategia de modelación (forward, backward, etc.)
3. Confirmar que se cumplen las asunciones (p. ej., proporcionalidad)	13. Describir el coeficiente de regresión de cada variable, la hazard ratio, los intervalos de confianza y el valor de p
4. Explicar el motivo de las censuras	14. Proporcionar la bondad de ajuste
5. Proporcionar la probabilidad de supervivencia estimada con sus intervalos de confianza, el número de pacientes en riesgo y la mediana de supervivencia en cada grupo	15. Especificar si el modelo fue validado y cómo fue validado
6. Especificar cómo fueron tratados los datos missing	16. Considerar mostrar los resultados gráficamente para los análisis de regresión lineal simple, curvas de Kaplan-Meier o análisis de Cox
7. Mostrar la ecuación de regresión	17. Especificar el paquete o programa estadístico utilizado
8. Reportar el nivel α usado en los análisis univariados	
9. Documentar la presencia de colinealidad, confusión e interacción	
10. Considerar la presencia de eventos competitivos o variables tiempo-dependientes	

RE y EO; en este caso, se aplicarían análisis de propensión⁴⁸⁻⁵⁰; 8) análisis de la validación del modelo mediante la calibración (concordancia entre lo estimado y lo observado) y la discriminación (capacidad de distinguir entre pacientes de alto y bajo riesgo), y 9) aplicación de métodos «frecuentistas» a partir de cálculos de resultados observados y esperados frente a métodos bayesianos, los cuales emplean probabilidades basadas en asunciones previas al evaluar la trayectoria de los programas de Tx^{17,18,51,52}. La **tabla 5** muestra los puntos que deberíamos testar a modo de *checklist* para evitar errores en el desarrollo de los modelos de regresión y la valoración de la supervivencia a partir de los EO y RE.

Utilidad de los registros: evaluación de la calidad y las expectativas de los programas de trasplante e índices de comorbilidad

En general, los RE científicos y epidemiológicos tienen la obligación de proporcionar información sobre la trayectoria de los programas de Tx y los datos de supervivencia, evitando controversias derivadas de publicaciones específicas de algunos programas²⁵. Con estas premisas, los informes de RE de Tx pueden ser utilizados con garantías y credibilidad por agencias reguladoras, centros de Tx, compañías de seguros, asociaciones de pacientes e instituciones sanitarias. Todos los centros de Tx deberían emplear herramientas que facilitasen la valoración de la calidad sus propios programas de Tx y la mejoría en el rendimiento de los mismos. Recientemente, el SRTR americano ha incorporado métodos «bayesianos»

basados en la probabilidad de eventos en lugar de los métodos «frecuentistas» para estimar las expectativas, la calidad y la evolución de los programas de Tx²⁵. En esta línea, los RE pueden ser muy útiles para identificar si los programas de Tx que aceptan injertos de peor calidad (p. ej., Kidney Donor Profile Index [KDPI] > 80%) tienen peores resultados de supervivencia que aquellos que solo aceptan injertos de buena calidad. Un interesante estudio mostró que el uso de donantes con un KDPI elevado no aumentaba el riesgo de muerte ni de pérdida de injerto cuando se emplean apropiados modelos ajustados basados en métodos bayesianos⁵³.

Por otra parte, la aplicación de medidas de calidad en los RE, basados en un concepto conocido en economía como *benchmarking*, puede también ayudar a identificar los mejores hospitales en procesos donación, utilizando indicadores o variables del propio proceso como describieron Matesanz et al.⁵⁴. En esencia, el *benchmarking* representa un proceso de evaluación continuo y sistemático para analizar y comparar los procesos de una organización respecto a otras consideradas líderes, obteniendo la información necesaria para mejorar una práctica o actividad. Se trata, por tanto, de establecer una metodología estructurada de investigación para la identificación de mejores prácticas a partir de RE. Obviamente, este método de trabajo conlleva la necesidad de describir el proceso en el que se quiere aplicar dicha metodología, construir unos indicadores del resultado del proceso, identificar las unidades de estudio con mejores indicadores (referencias o *benchmarks*) e investigar y describir las prácticas que pueden justificar esos resultados de excelencia, favoreciendo posteriormente su implementación adaptada. Dada la buena experiencia en la aplicación del *benchmarking* en el proceso de donación en muerte encefálica en España, esta metodología puede ser de gran utilidad para reimpulsar otras actividades en los TOS, como el Tx con donante vivo.

Actualmente, el SRTR americano emplea también la herramienta de la suma acumulativa (CUSUM) para valorar el rendimiento y calidad de los programas de Tx⁵⁵. Una descripción estadística detallada de este método está más allá del alcance de esta revisión, pero en esencia es un proceso estadístico que acumula datos en el tiempo a medida que el proceso se desarrolla, utilizando modelos ajustados de riesgo proporcionales de Cox y tasas observadas y esperadas. Este método puede identificar fluctuaciones de las tasas de eventos de un programa de Tx a lo largo del tiempo. Esto confirma la potencial variabilidad de los programas de Tx⁵⁵.

El Tx se asocia a un incremento de la morbimortalidad con respecto a la población general de similar edad y sexo⁵⁶. Por tanto, predecir la mortalidad y la comorbilidad puede ser crucial para establecer las medidas terapéuticas más apropiadas y prolongar la supervivencia en estos enfermos. En los pacientes con Tx se necesita la aplicación de IC que incluyan factores de riesgo comórbidos y medidas subordinadas de la supervivencia, para estimar con precisión la supervivencia y tomar las decisiones terapéuticas más acertadas^{18,24}. Con estas premisas, se infiere que los EO y los grandes RE representan los pilares de los diferentes IC. Básicamente, esto lo consiguen por el importante número de pacientes que incluyen durante un largo periodo de seguimiento.

En general, el rendimiento predictivo de los IC que se apoyan en los RE o grandes bases de datos depende de varios factores: 1) las condiciones clínicas incluidas en el IC y sus pesos estadísticos relativos; 2) la distribución de las condiciones comórbidas en la población de estudio; 3) la variable final primaria (*end-point*) del estudio, y 4) la precisión de los datos recogidos⁵⁷. Dado que la aplicación de IC utilizados en la población general (p. ej., puntuación de Framingham) subestiman el riesgo en los pacientes con Tx^{58,59} y que los factores clásicos de riesgo no explican bien la elevada mortalidad en esta población, un desarrollo apropiado de un IC en estos pacientes debería de incluir factores tradicionales y no tradicionales de riesgo cardiovascular, factores relacionados con el Tx, más indicadores de salud de la comunidad¹⁸. Durante los últimos años, se han elaborado diferentes índices pronósticos de mortalidad y comorbilidad en los pacientes con Tx^{60,61}. Asimismo, se han desarrollado diferentes recursos electrónicos para predecir el riesgo en estos pacientes derivado de estos IC⁶² (p. ej., www.transplantscore.com, www.transplantmodels.com, www.renalmed.co.uk/risk-calculator). Algunos de estos índices se basan en scores de riesgo aplicados a población general⁶³⁻⁶⁶, mientras que otros también incluyen variables de riesgo pre-Tx y post-Tx⁶¹. En general, todos estos IC predicen con precisión el riesgo de muerte o de aparición de comorbilidades. La mayoría han sido validados internamente usando principalmente datos de RE y otros han sido validados externamente en estudios prospectivos. En este sentido, la creación de PSE para el desarrollo de modelos de riesgo, usando datos de RE nacionales, podría ayudar a los equipos de Tx y facilitar las comparaciones internacionales para mejorar los resultados del Tx¹⁷. Con todo, muy pocos modelos han evaluado exclusivamente la supervivencia en pacientes de edad avanzada^{65,67-74}. Como consecuencia, actualmente no hay consenso sobre la predicción de la mortalidad en receptores de Tx de edad avanzada. Mientras tanto, los médicos de Tx deben implementar el modelo de riesgo más útil de acuerdo con su propio centro de Tx o características de los pacientes.

Conceptos clave

- Los RE científicos de Tx son muy útiles porque nos permiten identificar factores de riesgo en esta población y facilitan contrastar la información con otros RE nacionales e internacionales, pudiendo contribuir a establecer estrategias que mejoren los resultados en términos de supervivencia.
- Los RE científicos se complementan con los EC incrementando el nivel de evidencia científica para mejorar el rendimiento de nuestras decisiones clínicas.
- Los RE científicos en Tx constituyen un sistema organizado y planificado que utiliza métodos observacionales y PSE, incluyendo modelos ajustados de riesgo, con la intención de evaluar resultados de supervivencia.
- Los RE científicos en Tx necesitan inexcusablemente análisis estadísticos adecuados y potentes en aras de generar datos clínicos fehacientes y optimizar el pronóstico de la población trasplantada.

- A partir de RE científicos en Tx, se puede estimar la calidad y la trayectoria de los programas de Tx y generar IC, lo cual pudiera optimizar los resultados del Tx.

Financiación

Este estudio fue financiado en parte por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España del Instituto de Salud Carlos III (FIS ICI14/00016 y FIS PI17/02043), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER, RETICS (REDINREN, RD16/0009, RD16/0009/0006, RD16/0009/0021).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con los contenidos de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amenabar JJ. [Health registries, a current necessity]. *Nefrologia*. 2002;22:104-5.
2. Magaz A, Rivas A, Cleries M, et al. [Organization of the autonomous registries of renal patients in replacement treatment in Spain]. *Nefrologia*. 2000;20 Suppl 5:17-22.
3. Locatelli F, Tentori F, Del Vecchio L, Pontoriero G. Application of dialysis and transplant registries to clinical practice: the Lombardy Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:iii2-4.
4. Lorenzo V, Sanchez E, Vega N, Hernandez D. Renal replacement therapy in the Canary Islands: demographic and survival analysis. *J Nephrol*. 2006;19:97-103.
5. Leppke S, Leighton T, Zaun D, et al. Scientific Registry of Transplant Recipients: collecting, analyzing, and reporting data on transplantation in the United States. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27:50-6.
6. Hernandez D, Pascual J, Abreira V, Lorenzo V, Quereda C. Estudios observacionales y registros como fuentes de evidencia en el trasplante renal. *Nefrologia*. 2006;26 supl. 5:67-76.
7. Amenabar JJ. Registros de diálisis, trasplante. una asignatura pendiente en España. *Nefrologia*. 1999;19:200-2.
8. Amenabar JJ, Barrio V, Botella J, et al. [History of the Registry Committee of the Spanish Society of Nephrology]. *Nefrologia*. 2000;20 Suppl 5:2-6.
9. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002;346:580-90.
10. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med*. 2004;164:1373-88.
11. Gliklich RE, Bibeau K, Eisenberg F, et al. Registry of Patient Registries Outcome Measures Framework: Information Model Report. methods Research Report In: Rockville MA:HaQF, ed. AHRQ Publication No 17(18)-EHC012-EF. 2018/04/27 ed: (Prepared by L&M Policy Research, LLC, under Contract No 290-2014-0000C); 2018.
12. Schold JD, Heaphy EL, Buccini LD, et al. Prominent impact of community risk factors on kidney transplant candidate processes and outcomes. *Am J Transplant*. 2013;13:2374-83.
13. Schold JD, Buccini LD, Kattan MW, et al. The association of community health indicators with outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Arch Surg*. 2012;147:520-6.

14. Hornberger J, Wrona E. When to base clinical policies on observational versus randomized trial data. *Ann Intern Med.* 1997;127:697-703.
15. Michels KB, Braunwald E. Estimating treatment effects from observational data: dissonant and resonant notes from the SYMPHONY trials. *JAMA.* 2002;287:3130-2.
16. Gliklich RE, Leavy MB, Karl J, Campion DM, Levy D, Berliner E. A framework for creating standardized outcome measures for patient registries. *J Comp Eff Res.* 2014;3:473-80.
17. Snyder JJ, Salkowski N, Kim SJ, et al. Developing Statistical Models to Assess Transplant Outcomes Using National Registries: The Process in the United States. *Transplantation.* 2016;100:288-94.
18. Hernandez D, Muriel A, Abraira V. Current state of clinical end-points assessment in transplant: Key points. *Transplant Rev (Orlando).* 2016;30:9-92.
19. Ojo AO, Morales JM, Gonzalez-Molina M, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:213-20.
20. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15:361-87.
21. Schaffhausen CR, Bruin MJ, Chesley D, et al. What patients and members of their support networks ask about transplant program data. *Clin Transplant.* 2017:31.
22. van der Meulen JH, Jacob M, Copley L. Assessing the quality of the data in a transplant registry: the European Liver Transplant Registry. *Transplantation.* 2003;75:2164-7.
23. Zurriaga O, Bosch A, Garcia-Blasco MJ, Cleries M, Martinez-Benito MA, Vela E. [Methodological aspects of the registries for renal patients in replacement therapy]. *Nefrologia.* 2000;20 Suppl 5:23-31.
24. Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol.* 2000;29:891-8.
25. Kasiske BL, McBride MA, Cornell DL, et al. Report of a consensus conference on transplant program quality and surveillance. *Am J Transplant.* 2012;12:1988-96.
26. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Overview of large database analysis in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:1052-6.
27. Klabunde CN, Warren JL, Legler JM. Assessing comorbidity using claims data: an overview. *Med Care.* 2002;40:IV 26-35.
28. Karam V, Gunson B, Roggen F, et al. Quality control of the European Liver Transplant Registry: results of audit visits to the contributing centers. *Transplantation.* 2003;75:2167-73.
29. Yanik EL, Nogueira LM, Koch L, et al. Comparison of Cancer Diagnoses Between the US Solid Organ Transplant Registry and Linked Central Cancer Registries. *Am J Transplant.* 2016;16:2986-93.
30. Kasiske BL, Kukla A, Thomas D, et al. Lymphoproliferative disorders after adult kidney transplant: epidemiology and comparison of registry report with claims-based diagnoses. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:971-80.
31. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and 6 national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1120-9.
32. Cecka JM. The OPTN/UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl.* 2004:1-16.
33. McDonald SP, Russ GR, Kerr PG, Collins JF. ESRD in Australia and New Zealand at the end of the millennium: a report from the ANZDATA registry. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1122-31.
34. Kasiske BL, Asrani SK, Dew MA, et al. The Living Donor Collective: A Scientific Registry for Living Donors. *Am J Transplant.* 2017;17:3040-8.
35. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2018;18 Suppl 1:18-13.
36. Hernandez D, de la Nuez PC, Muriel A, et al. Clinical assessment of mortality risk in renal transplant candidates in Spain. *Transplantation.* 2014;98:653-9.
37. Hernandez D, Castro de la Nuez P, Muriel A, et al. Peripheral Vascular Disease and Death in Southern European Kidney Transplant Candidates: A Competing Risk Modeling Approach. *Transplantation.* 2017;101:1320-6.
38. Hernandez D, Castro-de la Nuez P, Muriel A, Ruiz-Esteban P, Alonso M. Mortality on a renal transplantation waiting list. *Nefrologia.* 2015;35:18-27.
39. Hernandez D, Muriel A, Castro de la Nuez P, et al. Survival in Southern European patients waitlisted for kidney transplant after graft failure: A competing risk analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0193091.
40. Abraira V. Supervivencia del injerto a largo plazo: métodos estadísticos de medida. *Nefrologia (Sup Ext).* 2015;6:25-36.
41. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer.* 2003;89:232-8.
42. Noordzij M, Leffondre K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2670-7.
43. Hart A, Salkowski N, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Beyond "Median Waiting Time": Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. *Transplantation.* 2016;100:1564-70.
44. Seron D, Moreso F, Arias M, et al. Estimation of renal allograft half-life: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3013-8.
45. Abraira V, Muriel A, Emparanza JI, et al. Reporting quality of survival analyses in medical journals still needs improvement. A minimal requirements proposal. *J Clin Epidemiol.* 2013;66: 1340-6 e5.
46. Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1495-501.
47. Tibshirani R. The lasso method for variable selection in the Cox model. *Stat Med.* 1997;16:385-95.
48. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:437-47.
49. Hernandez D, Muriel A, Abraira V, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:417-22.
50. Muriel A, Hernandez-Marrero D, Abraira V. Longitudinal observational studies and causality. *Nefrologia.* 2012;32:12-4.
51. Salkowski N, Snyder JJ, Zaun DA, et al. A scientific registry of transplant recipients bayesian method for identifying underperforming transplant programs. *Am J Transplant.* 2014;14:1310-7.
52. Salkowski N, Wey A, Snyder JJ, Orlowski JP, Israni AK, Kasiske BL. The clinical relevance of Organ Procurement and Transplantation Network screening criteria for program performance review in the United States. *Clin Transplant.* 2016;30:1066-73.
53. Snyder JJ, Salkowski N, Wey A, et al. Effects of High-Risk Kidneys on Scientific Registry of Transplant Recipients Program Quality Reports. *Am J Transplant.* 2016;16:2646-53.
54. Matesanz R, Coll E, Dominguez-Gil B, et al. Benchmarking in the process of donation after brain death: a methodology

- to identify best performer hospitals. *Am J Transplant*. 2012;12:2498-506.
55. Snyder JJ, Salkowski N, Zaun D, et al. New quality monitoring tools provided by the Scientific Registry of Transplant Recipients: CUSUM. *Am J Transplant*. 2014;14:515-23.
 56. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:S112-9.
 57. Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *Am J Epidemiol*. 2001;154:854-64.
 58. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1735-43.
 59. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92:183-9.
 60. Hernandez D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia*. 2013;33:171-80.
 61. Hernandez D, Alonso-Titos J, Armas-Padron AM, et al. Mortality in Elderly Waiting-List Patients Versus Age-Matched Kidney Transplant Recipients: Where is the Risk? *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:256-75.
 62. Bergler T, Hutchinson JA. Tools for Predicting Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2017;101:1958-9.
 63. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:136-42.
 64. Wu C, Evans I, Joseph R, et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3437-44.
 65. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, et al. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation*. 2009;87:1045-51.
 66. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, et al. A High Comorbidity Score Should Not be a Contraindication for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016;100:400-6.
 67. Grams ME, Kucirka LM, Hanrahan CF, Montgomery RA, Massie AB, Segev DL. Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1-7.
 68. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, et al. Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:841-8.
 69. Iordanous Y, Seymour N, Young A, et al. Recipient outcomes for expanded criteria living kidney donors: the disconnect between current evidence and practice. *Am J Transplant*. 2009;9:1558-73.
 70. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Foss A, Midtvedt K. Risk variables associated with the outcome of kidney recipients >70 years of age in the new millennium. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2706-11.
 71. Chen LX, Josephson MA, Hedeker D, Campbell KH, Stankus N, Saunders MR. A Clinical Prediction Score to Guide Referral of Elderly Dialysis Patients for Kidney Transplant Evaluation. *Kidney Int Rep*. 2017;2:645-53.
 72. Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, Gonzalez-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation*. 2005;79:337-43.
 73. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E, et al. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2005;68:345-51.
 74. Moers C, Kornmann NS, Leuvenink HG, Ploeg RJ. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation*. 2009;88:542-52.