

Marcadores de supervivencia pretrasplante del donante y del receptor

Enrique Luna¹, Ángel Alonso Hernández², Ana Ramos Verde³, Francisco Manuel González Roncero⁴, Marisa Agüera⁵, Antonio Franco Esteve⁶, Teresa García Álvarez⁷, Gonzalo Gómez Marqués⁸, Francisco Llamas Fuentes⁹, Ana Fernández¹⁰, Alicia Mendiluce Herrero¹¹, Miguel Ángel Muñoz Cepeda¹², Carmen de Gracia Guindo¹³

¹Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

²Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña

³Fundación Jiménez Díaz. Madrid

⁴Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁵Hospital Reina Sofía. Córdoba

⁶Hospital General de Alicante. Alicante

⁷Hospital Puerta del Mar. Cádiz

⁸Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

⁹Hospital General de Albacete. Albacete

¹⁰Hospital Ramón y Cajal. Madrid

¹¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

¹²Hospital Virgen de la Salud. Toledo

¹³Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):37-67

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el método de tratamiento de la insuficiencia renal terminal que confiere mayor supervivencia y mejor calidad de vida respecto a la diálisis. Después de la pérdida del injerto renal aumenta de forma importante el riesgo de mortalidad comparado con aquellos pacientes que mantienen el injerto funcionando.

La supervivencia a corto plazo del injerto renal (en el primer año) ha mejorado en las últimas décadas gracias a la menor incidencia de rechazo agudo y las nuevas terapias inmunosupresoras. El registro de trasplante renal muestra una mejoría de la supervivencia precoz de un 10% a los 6 y 12 meses entre 1980 y 2010.

Correspondencia: Enrique Luna

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

trasplante_hic@yahoo.es

Sin embargo, la supervivencia a largo plazo no ha mejorado de forma tan importante. La supervivencia media del injerto de donantes de cadáver ha mejorado ligeramente de 7,9 a 9,2 años, y la supervivencia media en la caso de los injertos procedentes de donación de vivo queda inalterada.

Se han implicado numerosos factores, desde mayor uso de donantes con criterios expandidos así como aumento de lista de espera con potenciales receptores con mayor edad y mayor comorbilidad. Sin embargo, cuando se ha analizado la supervivencia del injerto de población de bajo riesgo (receptor < 45 años y donante < 45 años) se ha encontrado también una mejoría moderada en los últimos tiempos (2 años) en la supervivencia media respecto a cohortes históricas en el caso de injertos de donantes cadáver. Probablemente, fenómenos inmunológicos subclínicos pueden favorecer que la mejoría de la incidencia de rechazo agudo, no se traslade a una mejoría de la supervivencia a largo plazo.

Numerosos factores pretrasplante inciden en la supervivencia del injerto tras el trasplante. Las causas principales de pérdida del injerto a largo plazo son la muerte con injerto funcionante (40%) y la nefropatía crónica del injerto (25%). En el registro UNOS se observa que un 25 % de los pacientes analizados han fallecido tras el trasplante y de estos un 75% lo hizo con injerto funcionante.

La muerte de causa cardiovascular es la principal causa de fallecimiento en la población trasplantada siendo un 32% de los pacientes que murieron con injerto funcionante¹.

Es importante evaluar la implicación de estos factores en la supervivencia del injerto mediante estudios censurados por muerte del receptor, dado el alto impacto que tiene la supervivencia del propio paciente en el análisis del injerto. Hay importantes diferencias cuando la supervivencia del injerto para una determinada variable se analiza de forma cruda a cuando se hace mediante estudios censurados¹. Dado que la mayoría de las variables que queremos analizar pueden estar sesgadas por las propias comorbilidades del receptor que inciden en la muerte del paciente con injerto funcionante, nuestro criterio ha sido seleccionar fundamentalmente los estudios donde se hace un análisis de la supervivencia censurada por la muerte del paciente.

La supervivencia de forma global, según el registro de la UNOS, muestra una diferencia en la media de supervivencia de 3 años entre la supervivencia censurada por muerte del receptor con injerto funcionante y la supervivencia global¹.

Asimismo es constatable una mejoría de la supervivencia de injerto censurada por muerte respecto a cohortes históricas. Esta mejoría, según la era del trasplante, se ha puesto de manifiesto en el registro americano, tanto para la supervivencia a corto como a largo plazo. La supervivencia censurada del injerto al año del trasplante es casi un 12 % mayor en los pacientes trasplantados entre 2006-2011 frente a los trasplantados entre 1988-1993. En esta mejoría de la supervivencia precoz se han implicado mejoría en las tasas de rechazo agudo¹. Estas diferencias son prácticamente insignificantes en los análisis no censurados, lo que indica que la muerte del paciente sigue

siendo un punto importante que hay que resolver, aunque no hay que olvidar que en la lista de espera actual existe un porcentaje cada vez más importante de pacientes > 60 años y con mayores comorbilidades cardiovasculares, por tanto, receptores de mayor riesgo. En las últimas 2 décadas ha aumentado el porcentaje de pacientes obesos, diabéticos e hipertensos, lo que ha convertido el trasplante en un proceso con mayor riesgo¹.

Avances farmacológicos, no solo en inmunosupresión sino de antibioterapias y medicaciones que actúan sobre el riesgo cardiovascular han permitido un mejor cuidado de aspectos inmunológicos y no inmunológicos asociados al trasplante.

Es importante considerar las diferencias de resultados propias de cada área geográfica que vienen dadas por diferencias raciales, socioeconómicas, tipo de sanidad y comorbilidades de los pacientes, que hacen que trasladar las conclusiones de forma estricta sobre la supervivencia no es lo más adecuado, como demuestran estudios comparativos entre países².

METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda mediante palabras clave en PubMed, se desestimaron las publicaciones con escaso número de pacientes, escaso seguimiento en los estudios de supervivencia y, en algunos casos, ausencia de censura por muerte del receptor.

Al no tratarse de variables de intervención, la inmensa mayoría de los estudios se basan en estudios retrospectivos, por lo que hemos intentado aumentar la fuerza de la recomendación utilizando publicaciones de grandes registros, así como aquellos con mayor fortaleza por estudios de regresión Cox con adecuados ajustes por variables de confusión e intervalos de confianza estrechos.

En la reunión del grupo Prometeo consensuamos que se daría un nivel de evidencia *alta* a los aspectos analizados basados en grandes registros y *moderada* en estudios de cohortes con un número importante de pacientes y adecuados ajustes de riesgo por covariables de confusión, com-

paración de grupos emparejados por variables y estudios de casos-control.

CLASIFICACIÓN DE VARIABLES

Inicialmente realizamos una división entre variables dependientes del receptor y del donante, con un apartado para el trasplante en receptor pediátrico.

1. Variables dependientes del receptor.

- Variables demográficas.
 - Edad.
 - Sexo.
 - Raza.
- Factores físicos.
 - Peso, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal (SC).
- Comorbilidades cardiovasculares.
 - Diabetes mellitus.
 - Control glucémico.
 - Enfermedad cardiovascular pretrasplante.
 - Marcadores biológicos de daño cardiovascular.
- Comorbilidades infecciosas.
 - Infección por virus de la hepatitis B (VHB).
 - Infección por virus de la hepatitis C (VHC).
 - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Otras comorbilidades.
 - Valores de fósforo pretrasplante.
 - Valores de hormona paratiroidea (PTH), calcio y fosfatasa alcalina pretrasplante.
 - Resistencia a factores eritropoyéticos (EPO) pretrasplante.
- Factores relacionados con la diálisis.
 - Trasplante anticipado.
 - Modalidad de diálisis.
 - Tiempo en diálisis.
- Factores inmunológicos.
 - Incompatibilidades HLA.
 - Sensibilización pretrasplante/panel de anticuerpos reactivos (PRA).
 - Desensibilización.
 - Trasplante ABO incompatible.
- Enfermedad renal del receptor.

- Segundo y sucesivos trasplantes.
- Trasplante en el receptor pediátrico.

2. Variables dependientes de donante.

- Edad del donante.
- Trasplante de donante vivo frente al de cadáver.
- Causa de muerte.
- Trasplante en asistolia.
- Raza del donante.
- Hipertensión arterial (HTA) en donante.
- Donante con criterios expandidos frente a donante con criterios estándar.
- Biopsia de injerto pretrasplante.
- Trasplante doble de riñones de donantes con criterios expandidos.
- Trasplante en bloque pediátrico.

Variables dependientes del receptor

Variables demográficas

Edad del receptor. En los últimos años se ha observado un aumento de trasplantes en receptores > 60 años sobre grupos de edad más jóvenes, debido a la mejor evaluación de estos receptores para su inclusión en lista de espera, el uso cada vez más habitual de donantes con criterios expandidos y la política de trasplantes de «old for old». La edad > de 60 años del receptor tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto en los estudios no censurados debido a las comorbilidades asociadas respecto a los otros grupos de edad.

Estas diferencias entre grupos de edad en la supervivencia media no censurada son incluso más ostensibles en el caso de injertos procedentes de donantes vivos³.

Esto es evidente cuando se estudian las curvas de supervivencia del propio receptor, donde la edad tiene una manifiesta diferencia por estratos. Pero, sin embargo, cuando el análisis de la supervivencia del injerto se realiza mediante estudios de supervivencia censurando por muerte, la supervivencia del injerto es incluso mayor en los receptores de > 60 años que en los de la cohorte de < 35 años¹. Se especula que estas diferencias pueden estar relacionadas con mayor

inmunorreactividad y más necesidades metabólicas en esta población joven respecto a la de los receptores > 60 años.

En cualquier caso, también hay diferencias relacionadas con el emparejamiento de edad donante-receptor, donde se implican fenómenos de mayor inmunorreactividad en receptores más jóvenes y mayor inmunosenescencia en receptores mayores, con mejor o peor reserva funcional de injertos según la edad del donante. De este modo, algunos autores han analizado las diferencias de supervivencia de injerto según combinaciones por edad y han establecido un gradiente entre la edad del receptor y del donante. De forma general, el emparejamiento por edad de peor supervivencia de injerto es el donante mayor/receptor joven, con una supervivencia de injerto censurada a 10 años del 69% frente al 85% en el grupo donde el donante es más joven que el receptor. La mejor supervivencia censurada a 10 años se observa cuando el receptor es 20 años más joven respecto al donante, aunque las diferencias no son significativas entre una diferencia > 20 años y 20-1 año de diferencia (el 86 frente al 83%)⁴. Algunos autores incluso lo han relacionado con una mayor incidencia de nefropatía crónica del injerto⁵. Similares resultados se han observado en otros estudios con análisis de supervivencia a 5 años en trasplantados de donantes vivos⁶.

Sexo del receptor. Un estudio en más de 600 trasplantados analizó la supervivencia a largo plazo según las distintas combinaciones de sexo entre donante y receptor.

El sexo del receptor influye según el emparejamiento, siendo la peor combinación donante mujer/receptor varón, con supervivencia no censurada de injerto a 5 años del 75% frente al 85% en otras combinaciones de emparejamiento. Estas diferencias son más ostensibles en esta combinación donante/receptor cuando la donante es de edad elevada⁶. Se ha especulado en una teoría de hiperfiltración para explicar estos resultados, con una menor masa nefronal en los riñones de donantes mujeres respecto a la de los varones. De hecho, se ha observado de media una diferencia de peso del injerto de un 10-20% menor que en los varones.

Raza del receptor. Diferencias raciales se han objetivado en el registro americano UNOS en la supervivencia global del injerto, siendo mejor en la raza asiática y menor en la afroamericana.

Así, en la supervivencia media no censurada del injerto de donante cadáver en los receptores afroamericanos frente al resto de razas es de 6,7 frente a 9,7 años y en injertos de donante vivo es de 9,8 frente a 15,2 años³.

Se han implicado diferencias socioculturales, mayor IMC y obesidad pretrasplante en la raza negra, lo que implicaría más comorbilidad cardiovascular y por tanto más muerte con injerto funcionante. Asimismo, hay variables del registro americano que pueden sesgar estos hallazgos, como que los receptores afroamericanos reciben más donantes de muerte encefálicas (respecto a injertos procedentes de donantes vivos) que otros grupos étnicos. En la población de raza asiática se ha visto una menor incidencia de diabetes pretrasplante, menor IMC y un nivel de estudios mayor⁷. Un nivel educacional más elevado se ha relacionado con mejores autocuidados, estilos de vida saludables y cumplimientos terapéuticos.

En cualquier caso, el análisis censurado por muerte del paciente ha demostrado que se mantienen las diferencias raciales¹.

Factores físicos

La teoría de la hiperfiltración predice un paulatino y progresivo declive de la función renal. La hiperfiltración es un fenómeno de adaptación a la falta de las nefronas necesarias para suplir de forma normal las demandas metabólicas del organismo, que generan a largo plazo retención de sodio, hipertensión, proteinuria y progresiva insuficiencia renal crónica. El trasplante renal se convierte en un escenario de esta situación dado que supone un solo riñón para un organismo, el daño de la isquemia-reperfusión, así como un deterioro estructural previo provocado por la edad cada vez más elevada de los donantes. Por tanto, tenemos injertos con menos reserva funcional para una población en lista de espera que cada vez tiene IMC más elevados. Esta situación va a generar hiperfiltración y posteriormente HTA, proteinuria, lo que genera un daño paulatino y progresivo que compromete la supervivencia del injerto.

Así, en un estudio en 776 receptores de trasplante vivo se analizó la desproporción entre el peso del donante y el del

receptor, y en el grupo en que el receptor tenía un peso \geq 9% respecto al del donante fue donde se relacionaba con más hipertensión, proteinuria, nefropatía crónica del injerto y peor supervivencia a 5 y 10 años. El problema de este estudio es que en este grupo había una mayor proporción de pacientes que fallecían con injerto funcionando, y no hay constancia en la metodología que el análisis de supervivencia del injerto fuera censurado por dicho aspecto⁸. A corto plazo, estudio como el de Kasiske et al⁹ no ha podido demostrar que la desproporción de peso entre donante/receptor tenga un efecto sobre los resultados a corto plazo (4 meses)⁹.

De forma general, un IMC elevado se asocia a menor riesgo de mortalidad en la población en diálisis. Sin embargo, esta situación cambia cuando el paciente es trasplantado. Tanto la obesidad (IMC > 30) como el bajo peso (IMC < 18-20) se asocian a peor supervivencia del paciente comparada con IMC normal o sobrepeso¹⁰. Asimismo, la ganancia de peso durante el trasplante tiene un efecto negativo sobre la supervivencia a largo plazo^{11,12}. El grupo de Meier-Kriesche estudió si los cambios de IMC durante la lista de espera previo al trasplante tenían influencia en el pronóstico tras el trasplante. Usando los datos del registro USRDS se objetivó que la supervivencia global del injerto no estuvo influenciada por la pérdida o ganancia de peso durante la estancia en lista de espera para cada uno de los grupos (obesos, sobrepesos, normal o bajo peso). En los modelos ajustados de Cox, sí se objetivó que tanto la ganancia como la pérdida de peso en pacientes no obesos en lista de espera se asoció con mayor riesgo de pérdida de injerto, aunque esto pueda estar más relacionado con una pérdida involuntaria secundaria a procesos inflamatorios intercurrentes. Sin embargo, en la población obesa, una pérdida de peso no se asocia a mejoría del riesgo de pérdida del injerto, lo que estaría de acuerdo en que las comorbilidades que presenta esta población no son modificables con el cambio de peso durante su corto tiempo en lista de espera. Asimismo, se encontró una relación inversa entre la pérdida de peso durante la lista y una ganancia de este durante el primer año del trasplante. Por tanto, no hay una clara evidencia de que la pérdida agresiva de peso durante la lista de espera mejore el pronóstico a largo plazo tras el trasplante, e incluso en pacientes no obesos una rápida pérdida de peso se asociaba a peor pronóstico postrasplan-

te. La cuestión de este estudio basado en un registro es qué parte de la pérdida de peso es voluntaria y qué parte debida a una enfermedad intercurrente.

El porcentaje de pacientes obesos que se trasplantan ha aumentado de forma importante en la última década en el registro americano de trasplante, y casi un 40% de los pacientes trasplantados tienen un IMC > 35%. Estos pacientes sufren de importante comorbilidad cardiovascular, por lo que la influencia en la supervivencia no censurada es manifiesta, dada la supervivencia del receptor. En los estudios de supervivencia censurados se objetiva, en el registro de la UNOS, una peor supervivencia del injerto, tanto en los pacientes muy obesos (IMC > 35) como los de bajo peso (IMC < 18)^{1,13,14}, probablemente en estos últimos traduciendo fenómenos inflamatorios asociados antes del trasplante.

La desproporción de tamaño entre donante y receptor es especialmente interesante en el caso de trasplante de donantes cadáver con criterios expandidos, donde aún más se presupone una menor reserva funcional y, por tanto, los fenómenos de hiperfiltración pueden ser más acusados. Estudios histopatológicos han demostrado que los riñones de donantes > 50 años tenían más glomérulos esclerosados e hipertrofia de los glomérulos restantes¹⁵. Aunque no existe una técnica validada que nos diga qué número de nefronas tiene un órgano, hay evidencias en estudios de autopsias que han correlacionado la masa nefronal con el número de glomérulos. Incluso algunos estudios han relacionado la superficie corporal (SC) con la masa renal y, a su vez, con la “dosis” nefronal^{16,17}.

Un estudio del registro de SRTR americano en más de 69.000 pacientes, con amplio seguimiento (14 años) y que fundamentalmente incluyó pacientes de la época moderna de la inmunosupresión, analizó la influencia de la disparidad de la SC donante/receptor sobre la supervivencia del injerto, que tuvo poco valor en el caso de la población trasplantada estándar, pero sí una clara influencia en el caso de donante con criterios expandidos comparando 5 grupos atendiendo a la ratio de SC receptor/donante (R/D), y se observó que la supervivencia censurada del injerto era significativamente peor a los 10 años en el grupo de elevada discrepancia de SC (ratio SC R/D > 1,38). En estudios

ajustados de regresión de Cox, el riesgo de pérdida del injerto era un 18% mayor de la disparidad severa R/D (en la población sin criterios expandidos con un 15% más de riesgo)¹⁸.

Hallazgos similares se han encontrado en un estudio pediátrico sobre la diferencia de SC entre donante y receptor, donde una ratio < 0,68 estaba relacionada con peor supervivencia a 5 años¹⁹.

Un reciente estudio ha objetivado que un IMC > 30 se asocia a mayor riesgo de retraso de función de injerto (*odds ratio* [OR]: 1,92), mientras que un IMC > 35 se asocia a mayor riesgo de rechazo agudo confirmado por biopsia (OR: 2,43)²⁰. En este caso se ha asociado a una probable peor biodisponibilidad y farmacocinética de los anticalciuréticos por su carácter lipofílico y, por tanto, con una mayor distribución en el tejido graso. También se especula con un mayor síndrome de isquemia-reperusión debido a una mayor isquemia templada ocasionada por la complejidad técnica y valores bajos de adiponectina.

En resumen, la obesidad (IMC > 30) y el bajo peso (IMC < 18) se han asociado a peor supervivencia censurada del injerto (evidencia alta), con un riesgo relativo (RR) mediante estudios ajustado de regresión de Cox (RRa) de 1,34 y 1,32 respectivo a una categoría de referencia IMC normal.

La desproporción severa de SC donante/receptor, teniendo el receptor una SC un 35% mayor que el donante, se relaciona con peor supervivencia del injerto a 10 años, con un riesgo un 15% mayor de pérdida de injerto. Esta asociación es espacialmente importante en el caso de injertos procedentes de donantes con criterios expandidos (evidencia moderada).

Comorbilidades cardiovasculares

Diabetes mellitus. En estudios no censurados del registro americano, la supervivencia media del injerto en los receptores diabéticos de donante cadáver fue de 6,8 frente a 9,5 años en receptores no diabéticos. Estas diferencias son más intensas en el caso de injerto de donantes vivos (10,1 frente a 16,3 años)³. Asimismo, la combinación diabetes

en receptor + rechazo agudo empeora de forma dramática la supervivencia no censurada del injerto³. Sin embargo, en estudios de supervivencia de injerto censurados por la muerte del paciente estas diferencias son mínimas, lo que implica el importante papel que ejerce la comorbilidad del receptor sobre la supervivencia del paciente trasplantado¹.

Otro estudio realizado sobre el registro UPTN/UNOS puso de manifiesto, en una cohorte de más de 37.000 pacientes, aunque con un seguimiento en torno a 3 años, que la diabetes pretrasplante respecto a pacientes no diabéticos tenía un riesgo mayor de pérdida de injerto global (RR: 1,29). En el caso del riesgo de pérdida de injerto censurado por muerte del paciente no existían diferencias significativas en el riesgo respecto a la población sin diabetes pretrasplante²¹.

El riesgo de mortalidad de cualquier causa o de mortalidad cardiovascular en los receptores diabéticos pretrasplante era mayor respecto a la población no diabética pretrasplante (RR: 1,7 y 2,08, respectivamente)²¹. Estos hallazgos se dieron tanto en la población trasplantada de donante cadáver como de vivo. El mayor riesgo de mortalidad cardiovascular se observó en la población trasplantada con diabetes pretrasplante y que tuvo un rechazo agudo postrasplante²¹.

De forma resumida, la diabetes mellitus (DM) pretrasplante se asocia a más mortalidad global y cardiovascular a corto y largo plazo (evidencia alta).

La supervivencia del injerto censurada por muerte en receptores diabéticos es similar a la de los no diabéticos (evidencia alta).

Control glucémico. Molnar analizó el papel del control glucémico en la población diabética en diálisis y la supervivencia del paciente y del injerto postrasplante. Para ello tomó los datos del registro americano SRTR, y estudió a los pacientes diabéticos y con al menos un control de hemoglobina glucosilada (HbA1c) 90 días antes del trasplante (n = 2.872). Un deficiente control glucémico pretrasplante (HbA1c ≥ 8%) se asoció a mayor riesgo de mortalidad global (RR: 2,06) y cardiovascular (RR: 1,78) respecto a la categoría de referencia (HbA1c 6-7%). No se encontró relación estadística entre el control glucémico y la supervi-

vencia del injerto censurada, aunque el seguimiento quizás fue corto para estudiar este evento²². Asimismo, los pacientes diabéticos excluidos por no disponer de mediciones de HbA1c tenían el doble de pérdida de injerto que en el grupo incluido, por lo que podría existir un sesgo de selección. Es posible que la medición de HbA1c como marcador de control glucémico puede no ser adecuada debido a la menor supervivencia de los hematíes en la población con enfermedad crónica terminal, así como por el efecto del uso interindividual de factores eritropoyéticos sobre los valores de HbA1c²³.

De forma resumida, un deficiente control glucémico pretrasplante (HbA1c > 8%) se han asociado a mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular (evidencia moderada).

No hay diferencias en la supervivencia del injerto censurada por muerte según controles de HbA1c pretrasplante del receptor (evidencia moderada).

Enfermedad cardiovascular pretrasplante. Un trabajo exhaustivo del registro USRDS con más de 35.000 pacientes analizó tanto los factores de riesgo de infarto de miocardio (IAM) postrasplante como el riesgo de mortalidad y de pérdida de injerto tras este. Los pacientes con enfermedad cardiovascular pretrasplante, concretamente IAM pretrasplante, tienen más riesgo de IAM postrasplante (RR: 3,77) y muerte postrasplante. El trasplante disminuye, respecto a la diálisis, el riesgo de IAM²⁴. El riesgo en los pacientes con IAM pretrasplante para nuevo IAM postrasplante se diluye con el tiempo a ritmo de un 30% por cada año de trasplante. Sin embargo, la mortalidad a 2 y 5 años post-IAM en el trasplante son muy elevadas^{25,26}.

Factores de riesgo pretrasplante dependientes del receptor para IAM postrasplante son la edad del receptor, el sexo masculino, la historia previa de cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica y la diabetes pretrasplante. Esta última aumenta el riesgo de IAM postrasplante un 19% por cada año del trasplante y el riesgo es todavía mayor si existe una coexistencia entre DM pretrasplante y que esta sea la causa de la insuficiencia renal crónica terminal, lo que incrementa el riesgo en un 50%²⁴.

El riesgo de muerte con injerto funcionante tras un IAM es muy elevado en las primeras semanas (RR: 18,9), pero va descendiendo tras el primer mes (RR: 2,72)²⁴.

El riesgo ajustado de pérdida de injerto censurado por muerte tras IAM postrasplante durante las primeras semanas es muy elevado (RR: 4,24), pero disminuye a partir del primer mes (RR: 1,61).

El tabaquismo también aumenta el riesgo por año de hábito, tanto de muerte del paciente como de pérdida de injerto censurada y no censurada²⁴.

De forma resumida, los pacientes con enfermedad cardiovascular pretrasplante tienen más riesgo de episodio cardiovascular grave y muerte postrasplante.

La supervivencia del injerto censurada es menor tras un evento postrasplante (evidencia moderada).

Marcadores biológicos de daño cardiovascular. La troponina T pretrasplante elevada aumenta el riesgo de episodios cardíacos mayores y de mortalidad postrasplante (evidencia moderada).

Comorbilidades infecciosas

Infección por virus de hepatitis B. Antiguamente, la infección por VHB se consideraba una contraindicación relativa para trasplante renal, pues se suponía que la inmunosupresión podría suponer un aumento de la replicación del virus favoreciendo el fallo hepático. Asimismo, la glomerulonefritis (GMN) secundaria que suelen padecer algunos de estos pacientes tiene un alto riesgo de recidiva en el injerto o de desarrollarse de novo^{27,28}.

Algunos estudios han comunicado una mayor mortalidad y peor supervivencia de injerto en los pacientes VHB²⁹, aunque en la última década, la introducción de nuevos antivirales, primero lamivudina²⁹ y posteriormente adefovir, entecavir y tenofovir³⁰, así como el uso juicioso de la inmunosupresión, ha permitido establecer una mayor seguridad para paciente e injerto.

Un estudio observacional del registro americano de trasplante (UNOS) comparó 2 cohortes de los trasplantes desde 2000 a 2007 según la presencia o no pretrasplante de serología positiva al antígeno de superficie del VHB. Se compararon 75.681 negativos frente a 1,346 positivos. No se encontraron diferencias en la función retrasada del injerto (FRI), rechazo en el primer año ni recurrencia de enfermedad glomerular. El riesgo ajustado de fallo hepático durante el período de seguimiento fue 5 veces mayor en la población VHB+, aunque la incidencia a los 5 años fue solo del 1,29%. La supervivencia censurada del injerto a los 5 años fue similar en ambas cohortes, e incluso en el modelo ajustado de regresión para otras covariables se confirmó que no era un factor de riesgo para la pérdida del injerto la positividad al VHB, tanto para el trasplante vivo como el cadáver. Hallazgos similares se encontraron al analizar la supervivencia del receptor³¹.

Un análisis posterior de épocas anteriores al año 2000, sí mostró diferencias significativas en la supervivencia del injerto y receptor, sobre todo en la cohorte entre 1987 y 1994. Se ha especulado con la introducción de antivirales, una mayor frecuencia de raza asiática en la cohorte de VHB+ (que ha demostrado tener menor riesgo cardiovascular y mejor supervivencia del injerto), así como un mejor acceso al trasplante hepático en la era a partir del 2000, lo que podría influir en la mejor supervivencia en esta época actual³¹.

De forma resumida, la infección por VHB en el receptor pretrasplante no se relaciona con peor supervivencia del injerto en los últimos años. Las terapias inmunosupresoras individualizadas y los nuevos antivirales han mejorado la supervivencia de estos pacientes (evidencia moderada).

Infección por virus de hepatitis C. La infección crónica por VHC+ incrementa la morbilidad y mortalidad de la población en diálisis. Los pacientes trasplantados VHC+ tienen un peor pronóstico que los VHC-, aunque mucho mejor que si se compara con la población en diálisis VHC+³²⁻³⁶. El riesgo de muerte comparado con la población que permanece en diálisis VHC+ es menor³⁷, aunque disminuye sobre todo a partir a partir del sexto mes³⁸. El trasplante puede realizarse en estos pacientes, pero con

una adecuada valoración pretrasplante y, si es posible, es recomendable biopsia hepática y tratamiento con interferón (IFN) gamma para intentar controlar la replicación viral pretrasplante. Los pacientes VHC+ que reciben tratamiento previo al trasplante con negativización de replicación viral por reacción en cadena de la polimerasa parecen tener un bajo riesgo de reactivación postrasplante³⁹. Aún no hay evidencias claras del uso de los nuevos inhibidores de la proteasa en pacientes en diálisis y/o trasplante, cuyos resultados en población sin insuficiencia renal han conseguido respuesta viral sostenida de casi un 95%⁴⁰. El problema reside en que son potentes inhibidores del citocromo P450 3A4, por lo que su uso en pacientes trasplantados se debería evaluar con cautela⁴¹.

La valoración hepática pretrasplante es importante para evaluar la posibilidad de un trasplante renal simple o un trasplante hepatorenal si las lesiones de fibrosis hepática son importantes y se confirma cirrosis^{42,43}. Existe un riesgo de progresión de la lesión hepática provocado por la inmunosupresión, aunque algún trabajo con biopsias de seguimiento no encontró aumento del estadio de las lesiones hepáticas tras 5 años de seguimiento³⁸.

La supervivencia del paciente es peor en los pacientes VHC+ frente a los de serología negativa, y las principales causas de muerte son la cardiovascular, las neoplasias y el fallo hepático. Estudios basados en el registro americano de trasplante y usando métodos de regresión con ajustes para otras covariables han determinado que el RRA de mortalidad del paciente VHC+ es de 1,24, al igual que el riesgo de pérdida de injerto censurado por muerte del paciente (RRA: 1,2).

Un metaanálisis de 2011 sobre 16 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos, objetivó que el RR ajustado de muerte del paciente fue de 1,69 y para la pérdida de injerto de 1,56⁴⁴.

No se ha encontrado que la seropositividad a VHC sea un factor de riesgo independiente de rechazo agudo⁴⁵. Hay complicaciones postrasplante que incrementan la morbilidad de estos receptores VHC+, como una mayor tasa de diabetes de novo postrasplante (15-20% en el primer año), sepsis y GMN de novo postrasplante. Dentro de este daño

cabe destacar GMN membranoproliferativas, glomerulopatía del trasplante y nefropatía crónica del injerto⁴⁶⁻⁵⁰. El tratamiento con IFN pretrasplante puede disminuir la incidencia de estas complicaciones, sobre todo en los casos de respuesta viral sostenida^{41,51,52}. El uso de IFN postrasplante esta desaconsejado dada la alta incidencia de rechazo agudo.

La supervivencia de receptores VHC+ trasplantados de donantes VHC + han mostrado similar supervivencia y un riesgo ajustado de muerte similar a los que reciben el injerto de donante VHC⁻⁵². Algunos autores hablan de la posibilidad de una superinfección si el genotipo es distinto, sobre todo en el caso del genotipo I, más agresivo y resistente a terapia.

De forma resumida, los pacientes VHC+ tienen peor supervivencia del injerto censurada por muerte (evidencia moderada).

Infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Con las nuevas terapias antirretrovirales altamente activas han conseguido mejorar de forma importante la supervivencia de los pacientes VIH+. Es por ello que dichos pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) pueden acceder al trasplante renal siempre que presenten determinados condicionantes, como estabilidad de su recuento linfocitario con cifras > 200 células/ μ l, valores indetectables de ARN viral y ausencia de otras comorbilidades. Los primeros indicios se encontraron en 2010 en un estudio americano prospectivo, multicéntrico, en unos 150 pacientes, donde se analizó una supervivencia a 1 y 3 años de receptor e injerto, y se comparó con la supervivencia de los pacientes del registro SRTR americano, tanto para la cohorte completa como para la de los receptores > 65 años, y se encontró una supervivencia del receptor similar a la de la cohorte global y mejor que la de los > 65 años⁵³.

En el caso de la supervivencia del injerto, esta fue similar a la de los injertos trasplantados en > 65 años y, por tanto, menor que en la cohorte global del registro. En gran parte se debía a la existencia de una incidencia acumulada de rechazo al primer año de un 31% en los pacientes VIH+, situación que se ha comprobado por numerosos

autores^{50,54,55}. Otros análisis, sin embargo, han encontrado que la serología VIH+ no se ha relacionado como factor de riesgo independiente para pérdida de injerto censurada (RRa: 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48-1,51)⁴⁵. Probablemente, el uso de dosis más bajas de anticalcineurínicos debido a la interacción con los antirretrovirales condicionó esta elevada incidencia de rechazo agudo causada por una menor exposición a estos fármacos. Otros autores han analizado la importante interacción de ambos medicamentos, reconociendo que los valores basales de estos pacientes se correlacionan mal con el área bajo la curva de los anticalcineurínicos, lo que hace que la exposición al tacrolimus estuviera seriamente comprometida^{56,57}. Otros autores han encontrado una incidencia elevada de rechazo agudo mixto (celular y humoral), aunque esta evidencia se encontraba en pacientes VIH+ con una base de tratamiento inmunosupresor basado en CsA + sirolimus⁵⁴.

Asimismo, el trasplante en receptores VIH se ha asociado a una mayor incidencia de FRI, como se demuestra en el estudio multicéntrico español, con supervivencia del paciente similar a la población VIH- con similares características demográficas, pero con supervivencia del injerto censurada menor⁵⁵. La serología VIH+ se presenta como una variable independiente de desarrollo de FRI. Esto se podría explicar por el mayor tiempo en diálisis de estos pacientes VIH+, mayores problemas vasculares que condicionan tiempos de revascularización más alargados, así como un mayor sufrimiento por isquemia-reperfusión con relación a un elevado estrés oxidativo de estos pacientes VIH+. También se ha especulado en la toxicidad tubular generada por los anticalcineurínicos junto a los retrovirales como tenofovir u otros. En este estudio se encontraron diferencias en la tasa de rechazo agudo a 1 y 3 años. En otros estudios con pacientes VIH con uso de sirolimus como inmunosupresión basal, la tasa de FRI es aun mayor y significativamente más importante que en la cohorte VIH⁻⁵⁸.

La coinfección VIH+ y VHC+ empeora la supervivencia de injerto censurada por muerte del paciente, sobre todo a partir del segundo año. La coinfección VHC+ implica una mayor riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte con un RRa de 2,33.

Estos pacientes tienen una mayor incidencia de DM pretrasplante y de postrasplante de novo. No se encontró que la coinfección fuera un factor de riesgo independiente para rechazo agudo. Asimismo, el riesgo ajustado sobre la supervivencia del paciente también es más elevado (RRA: 2,88) respecto a la población VIH+ VHC⁻⁴⁵. La coinfección en algún estudio observacional se ha relacionado con mayor fibrosis hepática, lo que implica una nueva comorbilidad sobreañadida, debido a la más rápida progresión a cirrosis hepática⁵⁹.

De forma resumida, los pacientes VIH+ que se trasplantan tienen unas supervivencias de injerto y paciente similares a las de los pacientes VIH-. La tasa de rechazo agudo y la FRI son, en general, más elevadas, aunque las nuevas combinaciones de antivirales ha mejorado la incidencia de rechazo agudo (evidencia moderada).

La coinfección VHC empeora el pronóstico de supervivencia del paciente y el injerto (evidencia moderada).

Otras comorbilidades

Valores de fósforo pretrasplante. Las cifras plasmáticas de fósforo sérico en la población con o sin ERC se han relacionado con morbimortalidad global y cardiovascular^{60,61}. También se ha observado una mayor progresión de la insuficiencia renal crónica^{62,63}. Algunos autores han intentado dilucidar el papel de los valores pretrasplante sobre el pronóstico del paciente y del injerto. Tomando datos del registro americano de trasplante SRTR y combinándolos con datos pretrasplante del registro de diálisis en más de 9.800 pacientes, se analizó el papel de los valores de fósforo respecto a una categoría de referencia (3,5 a < 5,5 mg/dl). Mediante estudios de regresión multivariante se determinó que el riesgo ajustado de muerte del receptor de cualquier causa fue de 2,44 y de muerte cardiovascular de 3,63 para valores de fósforo pretrasplante $\geq 9,5$ mg/dl.

El riesgo ajustado por múltiples covariables para la supervivencia del injerto censurada por muerte de paciente fue de 1,42 para valores entre 7,5-9,5 mg/dl y de 2,36 para fósforo pretrasplante $\geq 9,5$ mg/dl⁶⁴. La curva que presenta la relación entre los valores cuantitativos de fósforo y la supervi-

encia global o la cardiovascular tiene una morfología en «U», de modo que los valores de fósforo < 3,5 mg/dl tenían un mayor riesgo de mortalidad, aunque los intervalos de confianza del riesgo ajustados no eran significativos. Probablemente, el seguimiento medio que no supera 3 años puede condicionar estos resultados, incluso para valores más moderados de fósforo, entre 5,5 y 7,5 mg/dl.

La fosfaturia en pacientes con ERC se ha asociado a lesión tubular y progresión de ERC. No se ha encontrado una relación de la hiperfosforemia con FRI fruto de la fosfaturia.

Valores de hormona paratiroidea, calcio y fosfatasa alcalina pretrasplante. Se sabe que el hiperparatiroidismo en diálisis es factor de riesgo independiente para patología cardiovascular y mortalidad, y que está relacionado con la aterogénesis y las calcificaciones vasculares. Algunos autores, también han relacionado los valores de PTH pretrasplante con el riesgo ajustado de pérdida de injerto censurado por muerte, no encontrándose relación con el rechazo agudo ni con la supervivencia del receptor, aunque el número bajo de pacientes estudiados puede hacer que se necesiten estudios con más casos para validar dichas conclusiones⁶⁵.

Sin embargo, un estudio más reciente basado en una importante cohorte de más 11.000 pacientes de registro SRTR americano, donde se valoraron distintos marcadores de metabolismo óseo pretrasplante, determinaron que la fosfatasa alcalina estaba relacionada de forma lineal con mayor riesgo de muerte del paciente censurada por pérdida de injerto; sin embargo, no se encontró una asociación significativa con pérdida de injerto, FRI o rechazo agudo. El efecto ajustado sobre la supervivencia respecto a una categoría de referencia de 80 a 120 U/l de fosfatasa alcalina determinó que hay un riesgo aumentado y significativo para valores de 120-160 y > 160 U/l (RRA: 1,49 y 1,64, respectivamente). En el caso de muerte cardiovascular censurada por pérdida de injerto, el riesgo también fue más elevado respecto a la referencia (RRA: 2,11 y 2, respectivamente). Hallazgos similares se encontraron cuando se excluyeron del análisis a pacientes con enfermedad hepática.

Como variable continua, no se encontró una relación entre PTH y mortalidad, ni con pérdida de injerto. Solo cate-

gorizando la PTH y tomando como referencia valores de iPTH entre 150 y 300 pg/ml pretrasplante hubo un aumento del riesgo ajustado por otras covariables para mortalidad cardiovascular con cifras > 800 (RRa: 2,21).

En el caso del calcio pretrasplante y tomando como categoría de referencia 8,4-9,5 mg/dl se encontró un menor riesgo de pérdida de injerto censurada para concentraciones de 9,5-10,2 y > 10,2 mg/dl (RRa: 0,74 y 0,60, respectivamente). En este caso no se dispone de valores de vitamina D ni uso de quelante, aunque los autores especulan sobre el probable papel inmunomodulador de la vitamina D en pacientes que recibieran suplementos⁶⁶.

Resistencia a factores eritropoyéticos. Numerosos estudios han relacionado la resistencia a la EPO y derivados con la mortalidad global y cardiovascular en la población con ERC^{67,68}. Se ha especulado que pueden subyacer fenómenos inflamatorios en la resistencia a la acción de la EPO y se desconoce si estos permanecen posteriormente tras el trasplante, así como las consecuencias de esta. Esta inflamación crónica tiene efectos adversos sobre el pronóstico vital y del injerto tras el trasplante⁶⁹.

Varios estudios de grandes cohortes han relacionado la hiporrespuesta a EPO con mayor riesgo de mortalidad y fallo de injerto a 5 años en receptores de trasplante renal^{70,71}. No se puede excluir el probable efecto directo del uso de dosis altas de EPO sobre la activación de la cascada de la coagulación, trombocitosis, disfunción endotelial con alteración de la producción de óxido nítrico e hipertensión, que genera un clima favorable para episodios cardiovasculares.

La resistencia a factores eritropoyéticos, calculada como la dosis de EPO/(peso medio × hemoglobina media), en un análisis del registro SRTR americano con un seguimiento medio de 2 años, dividido en 4 cuartiles, se comprobó que respecto al cuartil más bajo de resistencia, el resto tenía un RR de mortalidad ajustado por múltiples variables de 1,68, 1,76 y 2,35, respectivamente. En la muerte cardiovascular se obtuvieron resultados similares, aunque en los modelos más ajustados no se obtuvo significación estadística. En el caso del riesgo de pérdida de injerto ajustado, también hubo un aumento de riesgo (RRa: 1,57, 1,98 y 1,58, res-

pectivamente) respecto a la categoría de referencia. No se encontró relación con la FRI ni con el rechazo agudo⁷².

Un estudio más reciente y con una cohorte más contemporánea y mucho mayor número de pacientes pertenecientes al registro USRDS americano (n > 36.000 pacientes), se estudió el efecto de la resistencia a factores eritropoyéticos sobre el pronóstico de receptor y de injerto. Sin embargo, la definición que se tomó fue la dosis > 75.000 unidades mensuales y un hematocrito < 30% durante al menos 3 meses pretrasplante. Asimismo se estudió si la hiporrespuesta se mantenía durante 3 o 6 meses tras el trasplante. En los modelos ajustados de Cox se concluyó que el riesgo de pérdida era al menos un 39% mayor respecto a los pacientes que no presentaban hiporrespuesta (RRa: 1,39), pero que se incrementaba a un RR de 1,59 si persistía la hiporrespuesta 6 meses tras el trasplante. El RRa de mortalidad de cualquier causa fue 1,61, pero que se incrementaba a un RR de 1,85 si persistía la hiporrespuesta 6 meses postrasplante⁷³.

De forma resumida, valores de fósforo $\geq 9,5$ mg/dl pretrasplante se han asociado a un riesgo de mortalidad 2,4 veces mayor respecto a valores entre 3,5-5 mg/dl. El riesgo de mortalidad cardiovascular es 3,6 veces mayor (evidencia moderada).

Valores de fósforo $\geq 7,5$ mg/dl se han asociado a mayor riesgo de pérdida del injerto censurada por muerte, con un riesgo 1,4 veces mayor (evidencia moderada).

La resistencia a factores eritropoyéticos pretrasplante se asocia a peor supervivencia del injerto y receptor (evidencia moderada).

Factores relacionados con la diálisis

Trasplante anticipado. Está claramente demostrado que el trasplante anticipado en el donante vivo mejora la supervivencia del injerto ajustada por otras covariables incluyendo el rechazo agudo con RRa de 0,18 a partir del segundo año de trasplante, respecto a los trasplantes donde el receptor se trasplanta desde diálisis⁷⁴. Kasiske encontró, en un análisis en más de 38.000 pacientes del

registro UNOS, con un 13% de trasplantes anticipados y con seguimiento medio de 4 años, mejor supervivencia del injerto y receptor tanto en trasplante anticipado de donante vivo (RRA: 0,73 y 0,69, respectivamente) como en trasplante anticipado de donante cadáver (RRA: 0,75 y 0,84, respectivamente)^{75,76}.

Otros autores, sin embargo, no han encontrado diferencias entre los trasplantes anticipados de cadáver con la cohorte de trasplante no anticipado de cadáver respecto a la supervivencia de injerto y receptor a los 2 años. Tampoco en la incidencia de FRI ni de rechazo agudo⁷⁷.

Tampoco se han encontrado diferencias de supervivencia a 5 años del injerto y el receptor en un estudio multicéntrico francés, con una cohorte moderna (años de inclusión 2000-2004) de más de 1.500 pacientes trasplantados de cadáver entre anticipado y no anticipado, aunque sí se han observado 3 veces más FRI en los pacientes con diálisis pretrasplante⁷⁸.

De forma resumida, el trasplante anticipado se asocia a una menor FRI y una mejor supervivencia a largo plazo del injerto (evidencia moderada).

Modalidad de diálisis. En numerosos estudios de supervivencia del injerto, no se han observado diferencias entre la estancia en diálisis peritoneal (DP) y la estancia en hemodiálisis (HD) previa al trasplante⁷⁷. Un estudio, cuyo objetivo primario fue el analizar diferencias entre los 2 tipos de diálisis en cuanto a la supervivencia de injerto y del receptor, se encontraron similares supervivencias a 1 y 5 años, aunque el estudio estaba sometido a algunos sesgos que no fueron ajustados como mayor frecuencia en el grupo de HD de pacientes VHB+ o una pérdida de seguimiento de pacientes de casi el 20%⁷⁹. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de rechazo agudo y FRI, aunque este último aspecto es más controvertido. Snyder et al no encontraron diferencias en la supervivencia del paciente ni del injerto de forma global (no censurada), pero sí en el riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte (RRA: 1,15 mayor en DP). La mayoría de este riesgo fue atribuible a los 3 primeros meses y fundamentalmente relacionado con una mayor incidencia de trombosis de injerto respecto a los pacientes

que procedían de HD⁸⁰. La FRI fue menor en la cohorte de los pacientes en DP.

Un estudio basado en el registro CTS con una cohorte de 60.000 pacientes trasplantados de donante cadáver encontró, al contrario que en los resultados de los registros americanos, un riesgo mayor de muerte en los pacientes procedentes de HD, sobre todo debido a un mayor riesgo de muerte cardiovascular (RRA: 1,27) a 5 años⁷⁶. Esta diferencia de supervivencia del paciente fue más manifiesta en el subgrupo pacientes con donante con criterios expandidos y receptores de edad avanzada, diabéticos o con elevada comorbilidad pretrasplante. Esta situación en este subgrupo de pacientes de riesgo con beneficio de los provenientes de DP, ocurre a pesar de un riesgo cardiovascular similar y de tener incluso más pacientes diabéticos, por lo que los autores especulan que la supervivencia a largo plazo podría estar relacionada con una función renal residual (FRR) mayor antes del trasplante, que podría influir en la morbilidad cardiovascular antes y después del trasplante. Esta variable no se estudió ni entró a formar parte de las covariables en los estudios de regresión⁸¹. El riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte fue similar entre ambas técnicas.

Hallazgos similares al CTS se han encontrado por Molnar et al en el estudio del registro SRTR americano con 14.000 pacientes seleccionados, donde tras ajustes por numerosas covariables el RRA sobre mortalidad global en pacientes DP (frente a HD) fue 0,57 y sobre mortalidad cardiovascular 0,34. No hubo diferencias en la supervivencia del injerto censurada por muerte y ajustada⁸².

Un estudio más reciente, del Hospital Clínico de Madrid, exploró la supervivencia de injerto y receptor a 10 años entre ambas modalidades⁸³. Mediante ajustes por regresión de Cox se objetivó un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes en HD (frente a DP), con RRA de 2,62. Estos hallazgos de mejor supervivencia de los receptores que provienen de DP son concordantes con los datos de estudios basados en el registro USRDS americano. Se especula con una probable relación con mejores autocuidados de estos pacientes, pero probablemente también con el mantenimiento de la FRR de los pacientes en DP.

Hay varios estudios que apoyan estas diferencias, aunque hay otros que no. Existe la posibilidad de que las características distintas en ambos grupos puedan suponer un sesgo en los análisis que haga difícil la comparación de ambas modalidades en cuanto a la mortalidad del receptor.

Otros estudios sí han demostrado diferencias en cuanto a menor supervivencia a corto plazo del injerto en los pacientes procedentes de DP, fruto de una mayor incidencia de trombosis vasculares⁸⁴.

Otro interesante análisis, basado en más de 90.000 pacientes del registro USRDS americano⁸⁵, analizó también las diferencias entre la terapia usada justo antes del trasplante, y la DP (frente a HD) tuvo un RRa de 0,97 para la supervivencia del injerto y un RRa de 0,96 para la supervivencia del paciente.

Cuando las técnicas habían sido varias se estudió la modalidad predominante considerando > 50% del tiempo de estancia en terapia sustitutiva (comparando con HD en terapia única como referencia), el riesgo en la supervivencia de injerto y receptor para DP fue RRa de 0,97 y 0,96, respectivamente; para el trasplante previo como modalidad predominante fue de 0,86 y 0,82, respectivamente.

Asimismo se objetivó que numerosos cambios en terapias sustitutivas estaban relacionados con peor supervivencia de injerto y receptor (RRa: 1,04 y 1,11, respectivamente, por cada modalidad extra usada).

Duración de la diálisis. Varios análisis basados en grandes cohortes han analizado el papel de la duración en diálisis como un factor pronóstico negativo, tanto para la supervivencia de paciente como la del receptor⁸⁵.

Un estudio basado en una importante cohorte del registro USRDS americano con más de 80.000 pacientes estudió la supervivencia, tanto del receptor como del injerto, con relación al tiempo de estancia en diálisis, pero de una forma más exhaustiva, desde el supuesto que, dado que empeora la comorbilidad conforme aumenta la estancia en diálisis de estos pacientes, esto tiene que tener una implicación cuando el paciente se trasplante⁷⁷. Se ha especulado sobre la importancia de la pérdida de la FRR conforme avanza el

tiempo de estancia en diálisis como un factor extra de comorbilidad. Así, como variable continua ajustada a otras covariables, se asoció a un riesgo de un 2% de pérdida del injerto por cada año que aumenta la estancia en diálisis (RRa: 1,02).

Este efecto fue válido tanto para trasplante de cadáver como de vivo. Pero cuando se categoriza la variable, el RR ajustado de pérdida de injerto censurado por muerte comenzó a ser estadísticamente significativo solo cuando la duración de la diálisis fue > 6 meses (RRa: 1,25), incrementándose linealmente desde el primer al tercer año a partir del cual no se incrementaba más el riesgo.

La supervivencia del receptor disminuyó cuando la variable se analizó de forma continua, con un RRa de 1,04 por año en diálisis. Como variable categórica, el riesgo estadísticamente significativo comenzó al primer año (RRa: 1,35), con un incremento lineal y progresivo conforme aumentaba el número de años en diálisis.

De forma resumida, la duración de la diálisis previo al trasplante tiene una influencia negativa en la supervivencia del injerto a partir del sexto mes de duración, con un RR de 1,25 aumentando el riesgo por año hasta los 3 años (RR: 1,4).

El riesgo de mortalidad del receptor es significativo desde el primer año de diálisis (RR: 1,3) aumentando progresivamente por cada año de diálisis (evidencia moderada).

Factores inmunológicos

Incompatibilidades HLA. Tradicionalmente, y desde los inicios del trasplante, la inmunocompetencia es el principal lastre para el éxito del trasplante renal, no solo a corto plazo sino también a largo plazo. Los grandes esfuerzos realizados en controlar la respuesta inmune frente al injerto es lo que ha ayudado a mejorar la supervivencia del injerto. La compatibilidad HLA es uno de los principales aspectos inmunológicos que influyen en el pronóstico del injerto.

Un análisis exhaustivo del registro UNOS con más de 170.000 pacientes ofrece datos importantes sobre el papel

del número de incompatibilidades sobre la supervivencia del injerto. Cero incompatibilidades tuvo mejor supervivencia a corto plazo (1 año) incluso que 1 incompatibilidad, aunque estas diferencias eran más manifiestas a largo plazo y conforme se avanzaba en el tiempo de seguimiento.

Sin embargo, la mejoría paulatina de la inmunosupresión se ha traducido en una mejora de la supervivencia del injerto censurada a los 5 años, no existiendo diferencias tan ostensibles en la última década, aunque siendo significativas en los 5 grupos de incompatibilidades¹. A largo plazo, la compatibilidad HLA-DR se ha observado como un factor de protección para la supervivencia del injerto.

Sensibilización pretrasplante/panel de anticuerpos reactivos. El PRA pretrasplante del receptor también juega un papel importante en la supervivencia del injerto.

En el registro UNOS desde 2004 distinguen entre PRA de clase I y clase II. Hasta 2004 hubo diferencias de supervivencia de injerto censurada, con peores resultados a mayor PRA (el 0% frente al 1-19% frente al 20-79% frente a > 80%). Estas diferencias de supervivencia son menores a partir de 2004, sobre todo en el caso del PRA clase I, donde las diferencias fueron aún más discretas pero significativas¹.

Otros análisis previos del registro UNOS han analizado el papel del PRA sobre la supervivencia del injerto no censurada a 10 años, pero dividiéndolo en 3 categorías (< 10, 10-50 y > 50%), y han encontrado mejor supervivencia en el grupo de 10-50%. Los propios autores comentan que este grupo tuvo terapias inmunosupresoras más potentes al percibir un mayor riesgo inmunológico⁷.

Otro análisis observacional, realizado por Terasaki, del registro UNOS con los pacientes trasplantados entre 2000-2009 estudió más en profundidad el papel del PRA y su relación con la terapia de inducción e inmunosupresión recibida. Así se objetiva que, pese a un descenso de transfusiones, embarazos y retrasplantes respecto a la década de los noventa, a partir del año 2000 la sensibilización medida con PRA aumenta debido a la aparición de métodos diagnósticos más sensibles como la citometría de flujo y Luminex[®].

El PRA se asocia positivamente a mayor incidencia de rechazo agudo entre las distintas categorías (0, 1-49 y > 50%), sobre todo entre el 0% y el resto de categorías. Hay diferencias de supervivencia a 5 años en esta cohorte «moderna» de trasplantados entre todas las categorías, que es mejor en PRA 0%, aunque estas diferencias de supervivencia son menores en el primer año, probablemente gracias a las terapias de inducción que son más potentes y se usan con mayor frecuencia. Asimismo, los pacientes más sensibilizados usaron terapias de mantenimiento triples y basadas en tacrolimus + micofenolato de mofetilo⁸⁶.

Los nuevos métodos de determinación de anticuerpos, como el Luminex[®], han permitido analizar que los pacientes que se trasplantaban con prueba de citotoxicidad negativa mediada por complemento (CDC), tras analizar dichos sueros pretrasplante con esta técnica y detectar títulos bajos de anticuerpos donante específicos (DSA), aquellos pacientes con DSA+ en clase I con valor medio de intensidad de la fluorescencia (MFI) > 100 o clase II con MFI > 200 se asociaban a mayor incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RMA); aunque la mayoría de estos estudios no han tenido un seguimiento muy prolongado (2 años) para objetivar diferencias de supervivencia, sí existen evidencias de aquellos con DSA para DR con MFI > 1.000⁸⁷. Otros estudios similares encontraron que los pacientes con CDC negativa pero con Luminex[®] DSA+ con MFI > 1.000 presentaban un mayor riesgo de pérdida de injerto (OR: 2,4) a 5 años. Si los DSA eran frente a antígenos en clase II, el OR fue de 2,6⁸⁸.

Desensibilización. En pacientes con anticuerpos preformados frente a antígenos del donante, el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos (RMA) es muy elevado. En algunos casos se recurre a la terapia de desensibilización pretrasplante y algunos autores han comunicado una mayor incidencia de RMA postrasplante y una peor supervivencia a medio plazo (2 años) —respecto a pacientes no sensibilizados—, sobre todo en aquellos con títulos elevados de DSA pretrasplante (RR: 7,2).

Asimismo, valores bajos de DSA pretrasplante se asociaron a más riesgo de glomerulopatía de trasplante o RMA que aquellos con citometría de flujo negativa⁸⁹.

Trasplante ABO incompatible. El trasplante ABO incompatible es una modalidad que permite el trasplante de donantes vivos incompatibles en grupo sanguíneo. Un análisis del registro SRTR con pacientes desde 1995 a 2010 comparó la supervivencia de los trasplantes ABO incompatibles ($n = 738$) frente a los ABO compatibles (> 70.000) de similares características. En ABO incompatible, la supervivencia del injerto fue significativamente inferior en las 2 primeras semanas del trasplante (RR: 2,34), aunque no posteriormente, a pesar de ser pacientes con un perfil de mayor riesgo inmunológico. No se encontraron diferencias en la supervivencia del paciente⁹⁰.

Enfermedad renal

El registro americano UNOS ha mostrado que la DM tipo 2 ha aumentado en los últimos años como una de las principales causas de ERCT y secundariamente de trasplante. Similares hallazgos se han encontrado con la nefropatía hipertensiva.

En los estudios de supervivencia del injerto global (no censurada por muerte), los pacientes con nefropatía diabética como enfermedad renal primaria tienen una supervivencia a 10 años mucho menor que los pacientes, por ejemplo, con glomerulopatías (GMN).

Sin embargo, y dada la importante comorbilidad de estos receptores, y por tanto, la mayor posibilidad de fallecimiento con injerto funcionando, los estudios censurados por muerte del paciente han demostrado que la supervivencia a 10 años de los pacientes con diabetes tipos 1 y 2 (el 47 y el 52%, respectivamente) fue muy similar a la supervivencia de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (49%) o GMN (54%).

De hecho existen importantes diferencias de supervivencia del receptor según la causa de ERCT en las curvas de Kaplan-Meier a 10 años, y los de peor supervivencia son los receptores con diabetes como causa de ERCT¹ (evidencia alta).

Los pacientes con LES tienen supervivencia del injerto y receptor a 1 y 5 años, similares a otras causas de enfermedad renal, con un riesgo muy bajo de recidiva en el injerto renal⁹¹.

En el caso de la amiloidosis existen resultados dispares, con numerosos estudios pero con escasos participantes. En uno de los que el diseño fue mejor se analizó la viabilidad del trasplante renal con buenos resultados en un estudio de casos y controles de donantes de vivo, aunque el grupo de la amiloidosis era heterogéneo, ya que dos tercios de los casos fueron fiebre mediterránea familiar y un tercio fue primaria (aunque en la actualidad este diagnóstico es controvertido), con similares supervivencias tanto del injerto como del receptor a 5 y 10 años. Es importante un manejo juicioso de la inmunosupresión dada la mayor incidencia de infecciones graves en estos pacientes, así como descartar patología amiloidea en el corazón.

En estudios de grandes cohortes de trasplantados se ha demostrado que la recurrencia de cualquier tipo de glomerulopatía sobre el injerto renal empeora el pronóstico de supervivencia del injerto renal⁹²⁻⁹⁴.

Un análisis más reciente realizó un estudio de casos-control para comparar la supervivencia a 15 años de pacientes con GMN IgA frente a controles con nefropatía no diabética. La supervivencia del paciente fue del 88 frente al 82%, sin diferencias significativas; sin embargo, la supervivencia de injerto censurada por muerte fue del 62 frente al 72% ($p < 0,05$)⁹⁵.

El RR de pérdida de injerto fue de 1,47 en el caso de tener GMN IgA. Los pacientes con GMN IgA pero sin recidiva tuvieron la misma supervivencia del injerto que los controles. En la última década se ha observado una disminución de la tasa de recurrencias, probablemente relacionada con el uso de nuevos inmunosupresores.

No todas las publicaciones han conseguido demostrar, en el caso de la IgA, una peor supervivencia del injerto respecto a otro grupo control^{96,97}. De hecho parece que estas diferencias de supervivencia se objetivan a partir de los 10 años, por lo que es importante un seguimiento a largo plazo para encontrar diferencias de supervivencia⁹⁷. Parece que estar con una triple terapia y el uso de micofenolato de mofetilo son factores protectores para el desarrollo de recidiva.

En cuanto a la púrpura de Schonlein-Henoch, un estudio basado en el registro americano UNOS, y dada la baja in-

ciencia de esta enfermedad, realizó un análisis de casos controles con «*matching*» en relación 1:3. Así se objetivó que la supervivencia del injerto censurada por muerte fue del 80 y el 58% a los 5 y 10 años respectivamente y sin diferencias respecto al grupo control.

En un subanálisis que comparó esta cohorte con un grupo de pacientes con nefropatía IgA (*matching* 1:1), no hubo diferencias significativas en la supervivencia del injerto censurada a los 5 y 10 años, al igual que en la frecuencia de recidiva⁹⁸.

De forma resumida, el registro UNOS ha demostrado una mejor supervivencia del injerto no censurada en receptores con nefropatía lúpica y poliquistosis; intermedia con nefropatía IgA/Schonlein-Henoch y glomerulosclerosis, y las de peor supervivencia son la nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva (evidencia alta).

En receptores con nefropatía diabética, la supervivencia del injerto censurada por muerte es similar a aquellos con GMN (evidencia alta).

Segundo y sucesivos trasplantes

En Estados Unidos, la quinta causa de acceso a un trasplante es la pérdida de un trasplante previo.

Un estudio observacional del registro americano de la UNOS ha demostrado, sobre una importante cohorte de más de 250.000 pacientes, una mejor supervivencia a 10 años del injerto no censurada en el caso del primer trasplante cuando se compara con los retrasplantados. Asimismo se objetivó de forma general, que los pacientes con retrasplante tenían significativamente valores pretrasplante de PRA más elevados y la incidencia de rechazo agudo también fue mayor⁷.

En estudios no censurados del registro americano, la supervivencia media en el caso de los receptores de donante cadáver fue de 8,9 años en receptores de primer injerto renal, frente a 8,4 años en receptores de segundo o sucesivos trasplantes. Estas diferencias son más ostensibles en el caso de injerto de donantes vivos (14,4 frente a 12,6 años)³.

El retrasplante mejora la supervivencia de los pacientes respecto a permanecer en diálisis^{99,100}. Asimismo, los pacientes que pierden un injerto y pasan a diálisis tiene peor supervivencia que los pacientes incidentes en diálisis.

La supervivencia del injerto a largo plazo ha mejorado en las últimas décadas.

Se ha debatido mucho la supervivencia de los segundos trasplantes comparada con la del primer trasplante, y estas dudas vienen dadas por las diferencias importantes entre ambos grupos, que hace que el análisis este influenciado por numerosas variables de confusión.

El principal hándicap de estos pacientes son los anticuerpos preformados con PRA elevados, que implican una mayor posibilidad de inmunorreactividad. Sin embargo, las mejoras de las terapias de inmunosupresión en los últimos años han permitido que los resultados de los segundos trasplantes sean mejores, aunque los resultados son contradictorios^{101,102}, con seguimiento cortos y ajustes por pocos factores de confusión.

Con este fin, y basado en el registro francés de trasplantes, se compararon ambas cohortes (n = 3.103) basadas en terapias modernas de inmunosupresión. Para evitar problemas derivados de factores de confusión inmunológicos y no inmunológicos se realizaron ajustes muy completos por métodos de regresión. La supervivencia cruda del injerto a 5 y 10 años fue menor en el segundo trasplante. Se encontraron resultados similares en la supervivencia censurada por muerte. No hubo diferencias en la supervivencia del receptor. En los estudios de regresión ajustados, el RRA de pérdida de injerto censurada fue de 2,18 (respecto al primer trasplante), pero esta situación se daba a partir del cuarto año, y no existieron diferencias de riesgo durante los 4 primeros años. No se encontraron diferencias de riesgo para rechazo agudo entre ambas cohortes¹⁰³.

Recientes publicaciones han analizado el pronóstico de un segundo trasplante cuando este se hace de forma anticipada sin pasar por diálisis tras el fallo del primer injerto. Para ello se analizaron más de 18.000 pacientes del USRDS entre 1995 y 2007; se compararon los segundos trasplantes anticipados frente a los no anticipados, y se encontró un

menor riesgo de pérdida de injerto global (RRa: 0,88) y de muerte con injerto funcionante (RRa: 0,76).

Asimismo, no se encontraron diferencias en el riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte (RRa: 0,98). Sin embargo, si la duración del primer trasplante era < 1 año, el riesgo de pérdida de injerto censurada por muerte aumentaba de forma muy importante.

En los segundos trasplantes anticipados se encontró una menor incidencia de rechazo agudo y de FRI¹⁰⁴.

Estudios previos han ido en contra de estas conclusiones con menor supervivencia censurada por muerte en los pacientes con segundo trasplante anticipado, estuvieron basados en una población muy heterogénea (pediátricos, dobles trasplantes, etc.) y con una cohorte excesivamente histórica (1990-2000)¹⁰⁵.

Hay evidencia de que terceros y sucesivos trasplantes se han relacionado con peor supervivencia.

Un grupo francés analizó la supervivencia de un tercer trasplante y la comparó con la de los primeros y segundos trasplantes, y no encontró diferencias de supervivencia del injerto entre los 3 grupos a los 5 y 10 años, aunque estos resultados son especialmente buenos cuando los terceros trasplantes se hicieron próximos a la última década, probablemente traduciendo una mejor selección de estos pacientes y mejoras en la inmunosupresión¹⁰⁶.

De forma resumida, la supervivencia del injerto censurada por muerte en receptores con segundo trasplante es peor que en receptores de un primer trasplante (evidencia alta).

Esta disminución de supervivencia también se ha observado en terceros y sucesivos trasplantes (evidencia moderada).

Trasplante en el receptor pediátrico

En las últimas décadas ha mejorado la supervivencia a corto plazo de los injertos trasplantados a receptores pediátricos y algo menos a medio plazo.

El trasplante renal es la modalidad de tratamiento sustitutivo con mejor supervivencia del paciente pediátrico (> 95% a los 10 años para todas las edades) y del injerto (supervivencia global del injerto del 70% a los 10 años para todas las edades [registros americano, europeo y español])¹⁰⁷ (evidencia alta).

El trasplante renal de donante vivo ofrece una mejor supervivencia del injerto a medio y largo plazo que el de cadáver (el 92 frente al 79% a los 5 años y el 79 frente al 66% a los 10 años)¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Las causas de pérdida del injerto dependen de la edad del receptor; las causas vasculares son las más frecuentes en receptores menores de 5 años y las inmunológicas en adolescentes, relacionadas con no adherencia al tratamiento.

Las principales causas de pérdida del injerto en el período de menos de 3 meses son: rechazo agudo, no función primaria y trombosis¹¹¹.

El riesgo de complicaciones vasculares y supervivencia del injerto aumenta con donantes menores de 6 años¹⁰⁸.

Los factores que influyen en un mal pronóstico a largo plazo del injerto son:

- Edad del receptor inferior a 2 años.
- Receptores adolescentes.
- Receptores con glomerulosclerosis segmentaria y focal de causa no genética. El riesgo de recidiva de la enfermedad primaria es del 50 al 80%.

No hay diferencias en la supervivencia del paciente si el trasplante se hace prediálisis, ni con el tipo de diálisis, ni con la duración de esta.

La supervivencia del injerto de donantes vivos a los 5 años es mejor en el grupo prediálisis, algo menos en DP y menor en HD. Estas diferencias no se observan en donante cadáver¹¹². A más tiempo de diálisis peor supervivencia del injerto.

En los trasplantes vivos pediátricos, si la donación está relacionada genéticamente se asocia (frente a no relacio-

nados) con menos tasa de rechazo agudo y mejor supervivencia a largo plazo¹¹³ (evidencia moderada).

Variables dependientes del donante

Edad del donante

La edad del donante es uno de los principales y más importantes factores pretrasplante que influyen en la supervivencia del injerto. Es objetivo un deterioro paulatino y una menor reserva funcional de los riñones a partir de los 40 años, así como la influencia de las comorbilidades del propio donante (HTA, DM, etc.) que afectan de forma sustancial al parénquima, generando fenómenos de fibrosis, esclerosis glomerular y alteraciones vasculares que van a hacer a estos órganos más sensibles a los daños de isquemia-reperusión, nefrotoxicidad e inmunológicos.

El estudio más reciente y con mayor evidencia es el del registro de la UNOS publicado en 2012¹ sobre más de 170.000 trasplantes renales de donante cadáver, que además realiza estudios censurados por muerte del receptor y encuentra diferencias de supervivencia a 20 años entre las cohortes conforme se incrementa la edad del donante (< 34, 35-49, 50-59 y > 60 años). En cualquier caso, se ha demostrado que la supervivencia de los receptores mayores es mejor tras el trasplante de donantes mayores que permanecer en diálisis¹¹⁴. Meier-Kriesche et al demostraron una estrecha relación entre la edad del donante y el desarrollo de nefropatía crónica del trasplante¹¹⁵.

Gjertson realizó un exhaustivo análisis de múltiples variables que influyen en la supervivencia de injerto comparando trasplantados de donante vivo, donantes estándar y con criterios expandidos del registro UNOS entre 1998 y 2003 en más de 94.000 trasplantados, y encontró peor supervivencia tanto a corto (1 año) como largo plazo (5 años) en los procedentes de criterios expandidos con una vida media (50% de supervivencia) de 16, 10,3 y 6,7 años para trasplantes vivos, estándar y criterios expandidos, respectivamente. El principal factor imputable a la supervivencia a largo plazo fue la edad del donante para cualquiera de los grupos¹¹⁶.

Otro estudio observacional basado en registro UNOS sobre una cohorte moderna (2000-2005) de más de 10.000 pacientes trasplantados de > 50 años, que comparó los resultados de aquellos injertos > 70 años frente a injertos 50-69 años con criterios expandidos. De forma global hubo una alta incidencia de FRI (60%) pero sin diferencias entre grupos. Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de rechazo. Hubo diferencias en la supervivencia del injerto no censurada y en la de los receptores; sin embargo, en la supervivencia del injerto censurada por muerte a los 3 y 5 años no hubo diferencias. El estudio de regresión de Cox ajustado por múltiples variables determinó que existía un mayor riesgo para la mortalidad del receptor (RRa: 1,37) y para pérdida de injerto censurada (RRa: 1,32) en el grupo de trasplantados de donantes > 70 años. Sin embargo, no hubo diferencias de riesgo para la supervivencia del injerto censurada cuando se comparó con los trasplantes de donantes entre 60-69 años.

Un subanálisis analizó el riesgo ajustado para los receptores más jóvenes, con edades entre 41-60 años, sobre la supervivencia del injerto y receptor a los que se trasplantaban estos injertos > 70 años (respecto a injertos entre 50-69 años) (RRa: 1,48 para supervivencia de injerto censurada por muerte y RRa: 1,48 para supervivencia del receptor)¹¹⁷. Estas diferencias no se observaron cuando se analizó en receptores > 60 años, lo que implica, como se ha comunicado en otros artículos, que no deben trasplantarse injertos de edad elevada en receptores más jóvenes¹¹⁸.

Probablemente, los fenómenos de inmunosenescencia que ocurren en receptores > 60 años los hacen menos inmunoreactivos a estos injertos de edad elevada¹¹⁹. Ya demostró Meier-Kriesche, que en estos receptores > 60 años un riesgo de rechazo agudo mucho más bajo que en los receptores de 18-29 años (RRa: 0,6)¹²⁰ para estos injertos subóptimos. Asimismo, el impacto del rechazo agudo es más importante en injertos de mayor edad que en el injerto de donante joven¹²¹.

Dos estudios han analizado en exclusiva la edad del donante para los trasplantes de vivo. Un estudio japonés con 1.100 trasplantados de donante vivo objetivó que la edad del donante > 60 años era el factor más importante sobre la supervivencia a largo plazo (> 5 años RR: 2,57) de los

injertos renales. Especialmente deletéreo sobre la supervivencia era la conjunción de edad > 60 años y rechazo agudo¹²².

En un estudio de la Clínica Mayo se analizó una cohorte de 1.060 trasplantados de vivo realizados entre 1980 y 2007. Dado que los trasplantes e injertos de donantes de mayor edad se realizan en receptores también más mayores puede que los estudios de supervivencia censurada por muerte del paciente sobrestimen la supervivencia de estos injertos, ya que su seguimiento es más corto que las de los injertos de menor edad. Se objetivó que el filtrado pretrasplante fue menor en los donantes vivos mayores de 60 años y que la recuperación tras el trasplante fue más lenta. Asimismo comunicaron una pendiente negativa del filtrado glomerular entre el primer y el quinto año respecto a los trasplantados de donantes más jóvenes. También se asoció con cifras de presión arterial sistólica elevadas y proteinuria al año. La supervivencia del injerto se vio muy influenciada por la supervivencia de receptor, como es comprensible dada la importante correlación entre edad de donante y receptor, de manera que en el estudio de la supervivencia del injerto censurada se observó un incremento del riesgo a partir de los 40 años del donante (40-60 años RR: 1,7, y > 60 años RR: 2,6).

Para estudiar el efecto de la relación de edad entre donante y receptor se conformaron 3 grupos según si la edad del donante respecto al receptor era > 5 años o < 5 años o entorno a 5 años (grupo de referencia). Se encontró que el riesgo era mayor en los jóvenes que recibían un injerto de un donante 5 años mayor que el receptor (RR: 2,2) y los que recibían un injerto al menos 5 años más joven tenían menos riesgo (RR: 0,6). Estas diferencias entre edad de donante y de receptor fueron especialmente importantes en los receptores < 50 años (RR: 1,017 por cada año de diferencia), pero no tuvieron ningún efecto estadístico en el caso de receptores > 50 años.

Por tanto, la selección de un donante por criterios de edad tiene menos trascendencia para receptores de edad elevada.

Estas diferencias de edad se estudiaron mediante ajustes en varios modelos de regresión para covariables pretrasplante y postrasplante, y permaneció como factor de

riesgo esta diferencia de edad donante/receptor sobre la supervivencia del injerto.

Asimismo se constató que las diferencias de supervivencia por mayor edad del donante se constatan a partir del cuarto año en curvas de Kaplan-Meier, por tanto se precisa de un tiempo prolongado de seguimiento para encontrar diferencias de supervivencia^{123,124}. Es importante este dato, ya que un estudio del registro UNOS puso de manifiesto que a los 4 años no existían diferencias de supervivencia de injertos de donantes vivos jóvenes o mayores de 55 años, aunque sí respecto a los trasplantes de cadáver estándar (SCD) o con criterios expandidos (ECD)¹²⁵.

Similares hallazgos se han publicado en un estudio del registro neozelandés (ANZDATA), pero en este caso se analizó el papel de la edad de donante para trasplante de vivo *no* anticipados —sino de la lista de espera en diálisis— respecto a SCD y ECD con distintos tiempos de isquemia fría (CIT) > o < de 12 h. La FRI fue menor en los trasplantes de donantes vivos. La supervivencia censurada de los injertos —respecto a los trasplantes de injertos de SCD con isquemia fría < 12 h— de donantes vivos > 60 años y de injertos de cadáver ECD con CIT < 12 h fue menor (RRa: 2,01 y 2, respectivamente)¹²⁶.

De forma resumida, la edad del donante influye de forma muy importante en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo, lo que es especialmente evidente en el caso de la edad avanzada en donantes cadáver (evidencia alta).

La edad > 60 años, tanto en donantes de cadáver como de donante vivo, se ha relacionado con: *a*) más incidencia de FRI; *b*) peor función a corto y largo plazo, y *c*) más desarrollo de proteinuria (evidencia moderada).

Trasplante de vivo

El trasplante de vivo tradicionalmente se ha asociado a mejor supervivencia del injerto, implicándose tanto factores quirúrgicos, al ser un cirugía programada con un buen estudio tanto del donante como del receptor, así como períodos de isquemia fría mínimos que influyen en la isquemia-reperusión.

En el anterior apartado ya se han comentado varios aspectos con relación a la edad del donante vivo en comparación con donantes SCD y ECD.

Un estudio observacional del registro UNOS, que incluyó más de 90.000 pacientes y que estudió la supervivencia no censurada del injerto al primer y quinto años, puso de manifiesto que la supervivencia era mejor al año respecto a los trasplantes de donante cadáver estándar (el 94,8 frente al 90,6%) e igual que la supervivencia media (16 frente a 10 años)¹¹⁶.

En general, el parentesco tiene cada vez menos influencia debido a la terapias de inducción y a la inmunosupresión actual más potente. Algunos estudios sí han objetivado a largo plazo una menor supervivencia en los trasplantes de padres a hijos que de hijos a padres, y hay un mayor riesgo de hijo a madre, especulándose con una posible inmunización HLA durante el embarazo¹²⁷. Un análisis del registro americano UNOS demostró que los trasplantes no relacionados, ya sea de esposos u otros han demostrado similar supervivencia a 5 años, con respecto a los trasplantes de donante vivo relacionados de padres a hijos. De forma conjunta, tenían entre un 10-15% de mayor supervivencia a 5 años respecto a los trasplantes de cadáver¹²⁸.

Se ha estudiado la influencia de la técnica de extracción sobre la supervivencia del injerto, comparando la nefrectomía laparoscópica frente a la nefrectomía abierta. Inicialmente, la técnica laparoscópica se asoció a trombosis y complicaciones ureterales. Estudios iniciales demostraron resultados controvertidos, con una mayor incidencia de FRI con la técnica laparoscópica, especulándose que podría estar relacionada con una disminución de flujo cortical renal secundario a la presión por el aire utilizado con esta técnica, así como el posible espasmo vascular arterial secundario a la disección perivascular con la laparoscopia.

En un estudio observacional del registro UNOS, que incluye todas las nefrectomías realizadas para trasplante vivo entre noviembre de 1999 y diciembre del 2000 con más 5.000 trasplantes de vivo, se encontró una ligera peor función renal al alta en la nefrectomía laparoscópica, que no se mantiene en el seguimiento a 6 meses y 1 año. La incidencia de FRI es similar, al igual que la supervivencia a 1 año

(el 94,4 frente al 94,1%), aunque no existen estudios ajustados ni se estudia la supervivencia a más largo plazo¹²⁹.

Causa de muerte

Los injertos procedentes de donantes con muerte encefálica tienen peores resultados que los procedentes de donante vivo.

Es conocido que tras la muerte encefálica, y en concreto con la hipertensión intracraneal, se producen una serie de alteraciones en el medio interno con liberación del gran cantidad de citocinas y catecolaminas, que generan un estrés oxidativo, una vasoconstricción grave y una disfunción endotelial, así como mayor expresión de moléculas de adhesión, lo que se traduce en un peor comportamiento de estos injertos tras la reperfusión¹³⁰. Para analizar cómo las distintas causas de muerte encefálica podían influir en el pronóstico de estos injertos se tomaron los datos del registro OPTN/UNOS americano con más de 80.000 pacientes trasplantados con muerte encefálica. En general, los donantes con traumatismo craneoencefálico (TCE) fueron más jóvenes y los de accidente cerebrovascular (ACV) fueron más mayores y con más factores de riesgo vascular. Respecto a la categoría de referencia (TCE), el AVC y la anoxia cerebral estuvieron relacionadas con un RR mayor de pérdida de injerto (1,4 y 1,1, respectivamente)¹³¹.

De forma resumida, se ha evidenciado una peor supervivencia de los injertos procedentes de donantes fallecidos por ACV frente a TCE (evidencia moderada).

Trasplantes en asistolia

Numerosos artículos que han comparado los trasplantes en asistolia con aquellos en muerte encefálica han demostrado similar supervivencia del injerto a corto y medio plazo, ya sea en estudios con «*matching*» de variables respecto al grupo control o tras ajustes por regresión para otras covariables.

Se ha comprobado un mayor riesgo de FRI, pero esta no influye en la supervivencia a largo plazo ni en la función

renal. La supervivencia de los receptores también ha sido parecida¹³².

Hallazgos similares se encontraron con datos del registro americano (UNOS) que comparó más de 40.000 pacientes trasplantados desde 1998 con casi 1.200 pacientes con trasplante en asistolia controlada. En este caso, la supervivencia a 5 años de injerto (que no fue censurada, aunque los receptores tenían similares edad y comorbilidad) fue similar entre trasplante en asistolia y muerte cerebral (el 67 frente al 66%) y también en la supervivencia del paciente (el 81,3 frente al 80,8%)¹³³. En el estudio de regresión de Cox con ajustes por covariables para las que había diferencias iniciales en los grupos se encontró un RRa de 1,13, pero sin significación estadística. No se encontraron diferencias de riesgo de pérdida de injerto por mayor o menor isquemia fría, aunque no estaba ajustado por otras covariables. Hubo una mayor incidencia de FRI en el grupo de asistolia, pero no de rechazo agudo.

Un reciente metaanálisis de 4 ensayos clínicos controlados y aleatorizados analizó las diferencias entre preservación en frío estática o con bomba pulsátil para la donación en asistolia, y encontró una importante reducción del riesgo de FRI en la máquina pulsátil frente a la conservación en frío (OR: 0,56), pero no se encontraron diferencias en la supervivencia al año de injerto y receptor¹³⁴.

De forma resumida, los injertos procedentes de donantes en asistolia tienen más FRI, aunque posteriormente la función renal se iguala a la de los injertos de donantes estándar. Estos resultados pueden ser diferentes entre donantes controlados y no controlados (evidencia moderada).

A pesar de una mayor función renal retrasada, la supervivencia a medio y largo plazo del injerto es similar a la de los donantes estándar (evidencia moderada).

Raza del donante

La raza negra se ha asociado a más incidencia de ERC avanzada. Se ha especulado, por tanto, que los injertos de donantes de raza negra —concretamente afroamericanos

en la mayoría de los estudios americanos— podrían conferir un mayor riesgo sobre la supervivencia del injerto.

Se han identificado factores genéticos que pudieran aumentar el riesgo para ERC, como polimorfismos en el gen de la cadena pesada 9 de miosina no muscular (*MYH9*) con una fuerte asociación con ERC avanzada de causa no diabética en afroamericanos. Hallazgos similares se han comunicado con alteraciones en el gen *APOL 1*¹³⁵. Estas alteraciones genéticas son fruto de una selección natural que protegería a estos individuos de infecciones endémicas de África.

Un estudio observacional en más de 70.000 pacientes del registro UNOS ha comprobado peor supervivencia del injerto en los trasplantes de donantes afroamericanos sobre receptores blancos o negros¹³⁶.

Otros estudios, sin embargo, han comprobado que el trasplante de injertos de donantes en asistolia de raza negra supone un menor riesgo de pérdida de injerto¹³⁷.

Un estudio observacional basado en registro SRTR, con más de 13.000 pacientes de una cohorte moderna (> 2000) y con análisis de riesgo ajustados por varios modelos de regresión, encontró que el RRa de pérdida de injerto censurado por muerte fue de 1,3 a los 6 años de seguimiento. También se asocia a un mayor riesgo de mortalidad del receptor. Sin embargo, en la subcohorte de donante de raza negra/receptor blanco se constataba un RRa de 2,24. La raza no afroamericana del donante se asoció a un menor riesgo ajustado (RRa: 0,83)¹³⁸.

Una interesante publicación ha analizado la supervivencia de injertos de donantes afroamericanos portadores de 2 variantes de riesgo del gen *APOL 1* y ha demostrado que tenían una supervivencia mucho menor que aquellos que solo tenían 1 o ninguna¹³⁹. Esta raza, también se ha asociado con unos valores circulantes de TGFβ 1 mayores, citocina implicada en mecanismos de fibrogénesis en la ERC¹⁴⁰.

Hipertensión arterial en el donante

La HTA se ha descrito como una causa importante de ERC, aunque también es una consecuencia de esta. En los donan-

Revisiones

tes con muerte encefálica, la HTA supone uno de los criterios mayores para definir, junto a otros, a los ECD, en virtud de un análisis de aumento de riesgo de pérdida de injerto ($RR > 1,7$) respecto a una población estándar de referencia basado en el registro UNOS^{141,142}.

La HTA en cohortes anteriores al año 2000 del registro americano fue comunicada por Ojo et al, donde se observó en estos pacientes una menor supervivencia cruda del injerto a 3 años, sobre todo en los donantes con historia de HTA > 10 años¹⁴³.

No se ha analizado el papel de la HTA en los donantes estándar de cadáver de forma exhaustiva. Un estudio observacional analizó el papel de la HTA en donantes estándar fallecidos de muerte encefálica sobre el pronóstico en el trasplante, y en unos 300 trasplantes estándar se encontró que la supervivencia global de injerto y censurada por muerte fue a los 5 años menor en los trasplantes procedentes de donantes con HTA (RRa: 2,2)¹⁴⁴. También se ha encontrado, como en otras publicaciones, una mayor incidencia de rechazo agudo y FRI¹⁴⁵ hipotetizando con un probable daño endotelial que facilitaría la respuesta inmune, así como más lesiones histológicas en parénquima, que harían más difícil la restitución tras el daño de isquemia-reperfusión.

De forma resumida, la HTA de al menos 5 años previa a la donación es un factor de riesgo de pérdida de injerto a 5 años, FRI y peor función del injerto (evidencia moderada).

Donante con criterios expandidos

Mediante el análisis de los datos del registro americano y con el fin disminuir la tasa de rechazos de órganos para trasplante, se usaron métodos de regresión de Cox para evaluar los factores que de forma independiente tenían más riesgo de pérdida de injerto respecto a una población de trasplantados con donantes de bajo riesgo. Así se definió el termino de donantes con criterios expandidos, que comprendía la edad del donante, la muerte con ACV, HTA, insuficiencia renal expresada como creatinina (Cr) > 1,5 mg/dl. Estos criterios superaban un $RR > 1,7$ de forma independiente (respecto a una categoría de refe-

rencia entre 10-40 años y sin ninguno de estos factores) y así se definió como ECD a los donantes > 60 años y donantes entre 50-60 años con al menos 2 de estos factores de riesgo (HTA, Cr > 1,5 mg/dl, fallecimiento por ACV). Estos injertos tienen peor supervivencia, tanto en receptores jóvenes como mayores. La supervivencia del injerto al comparar los injertos SCD frente a ECD en este estudio a los 3 años fue del 79 frente al 68%. Asimismo, los resultados de supervivencia son mejores cuando se acorta el tiempo de isquemia fría^{146,147}.

Un estudio realizado en Reino Unido analizó la supervivencia de los injertos de ECD frente a SCD y objetivó que, a pesar de mayor riesgo de FRI y peor función renal, la supervivencia censurada por muerte a los 5 años fue similar (el 79 frente al 80,1%, respectivamente). Cuando estos injertos se trasplantaban a donantes < 60 años la supervivencia fue similar, pero cuando el receptor era de edad avanzada (> 60 años) la supervivencia fue peor (72%) en ECD, pero sin significación estadística respecto a SCD¹⁴⁸.

Se ha demostrado que, a pesar de peores resultados de los injertos de ECD, la supervivencia es mejor que en diálisis; asimismo, al disminuir la estancia en diálisis y reducir el tiempo de isquemia mejora la supervivencia de estos receptores e injertos tras el trasplante¹⁴⁹.

Biopsia de injerto renal

El incremento de edad de los donantes, así como sus comorbilidades, hace que cada vez más se disponga de injertos procedentes de donantes calificados como subóptimos o marginales, en los que hay que encuadrar, según los criterios de la UNOS como criterios expandidos (ECD), tanto a los > 60 años como a aquellos entre 50 y 60 años con unas determinadas características.

Remuzzi et al apoyaron la necesidad de una biopsia de estos injertos de donantes mayores para evaluar la viabilidad de estos injertos y el pronóstico tras el trasplante. El *score* está basado en la observación de 4 compartimientos (glomérulo, arteriolas, intersticio y túbulos) en un *score* de 0-3. Según la cuantificación de *score* se trasplanta un solo injerto (*score*

≤ 4) o doble (*score* 5-7), y se desechan aquellos con *scores* muy elevados. Consideró válidos para el estudio a los trasplantados con biopsia a donantes > 60 años que recibieron un injerto simple o doble, y se les comparó prospectivamente con los injertos > 60 años sin biopsia y otra subcohorte no biopsiada y con edad < 60 años.

Se constata que a un seguimiento de 2 años el riesgo de pérdida de injerto era mayor en los no biopsiados >60 años que en los biopsiados (RR: 3,68)¹¹³.

Otros sistemas de puntuación de biopsia han sido el MAPI —que es complejo para una práctica en hospitales sin alto nivel, ya que precisa de análisis morfométricos de pared y luz vasculares¹⁵⁰—, el *score* de lesión crónica del donante¹⁵¹ y el de lesiones crónicas de Banff¹⁵², que fundamentalmente se ha usado en donantes en asistolia.

Posteriormente, el comité de trasplante renal de la UNOS aprobó un *score* clínico del donante basado en el índice KDPI, numerado desde el 1 al 100 y a su vez basado en un índice de riesgo (KDRI) que representa el RR de pérdida de injerto de un determinado tipo de donante cadáver respecto a la media de los donantes, y que se creó con la finalidad de evitar la pérdidas de injerto por excesivo descarte de los estos injertos en Estados Unidos¹⁵³. El KDRI se basa en variables de donante cadáver como edad, peso, altura, creatinina, raza, HTA, DM, causa de muerte, positividad al VHC y donante en asistolia¹⁵⁴.

Un grupo italiano estudió recientemente si el sistema de biopsia basado en el *score* de Remuzzi, para descartar o aceptar injertos, podía detectar los injertos con KDPI en el rango alto y que podrían ser útiles para trasplante. De hecho, del porcentaje de injertos descartados en Estados Unidos, solo un pequeño porcentaje se hizo por criterios basados en biopsia. Así, cuando aplicaron este *score* KDPI a injertos biopsiados con *score* para trasplante simple o doble y que presentaban puntuaciones muy elevadas de KDPI, el riesgo de pérdida de injerto a un mediana de seguimiento de 3 años fue similar a los injertos procedentes de donantes estándar. Por tanto concluyen que el criterio basado en biopsia permitiría evitar el descarte de injertos procedentes de donantes subóptimos calificados de alto riesgo por KDPI¹⁵⁵.

En este mismo sentido, recientemente se han comunicado estudios que evalúan cómo la supervivencia de injerto de donante subóptimo se puede evaluar adecuadamente con la biopsia y de forma independiente a las características clínicas del donante. Este grupo realizó biopsia preimplantación, tanto a los injertos procedentes de SCD como de ECD. Tomando un *score* sobre lesiones crónicas en los 4 compartimientos, los injertos fueron clasificados como con lesiones leves, moderadas o graves. Los injertos de SCD tenían con más frecuencia lesiones leves o moderadas, mientras los ECD tenían más frecuentemente moderadas a graves. Tanto en los trasplantados con ECD como con SCD, las lesiones crónicas graves son las que más afectaban a la supervivencia del injerto a 5 años, con un riesgo de pérdida RRA de 3,13 y 2,42, respectivamente, sin diferencias de supervivencia en las lesiones moderadas o leves. Asimismo, este riesgo tras ajuste por covariables del donante apenas se modificaba, por lo que era independiente de las características del donante¹⁵⁶.

Un grupo belga ha realizado un *score* basado en lesiones histológicas más la edad del donante aumentando en valor predictivo sobre la supervivencia del injerto largo plazo¹⁵⁷.

Sin embargo, algunos autores han comentado la posibilidad de la variabilidad interobservador, la cual podría condicionar los resultados.

De forma resumida, la biopsia de injertos de donantes con criterios expandidos ayuda a definir, junto a otros criterios clínicos, la viabilidad de dicho injerto en el momento del trasplante e incluso si deben ser trasplantados de forma individual o doble (evidencia moderada).

La biopsia valora un índice según valores no uniformes de fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular, hialinosis arteriolar y diámetro de luz vascular. Existe variabilidad interobservador (evidencia moderada).

La edad del donante se correlaciona con lesiones histológicas más graves (evidencia moderada).

La gravedad histológica se correlaciona con la FRI y la peor supervivencia del injerto en biopsia de protocolo pretrasplante (evidencia moderada).

Trasplante doble frente a trasplante simple

Remuzzi et al ya comunicaron los excelentes resultados del trasplante doble o simple de donante > 60 años basados en un *score* histológico pretrasplante¹⁵⁸.

Se han analizado comparativamente 3 grupos de trasplante (estándar, simple de ECD y doble de ECD cuando el filtrado glomerular era de entre 65 y 40 ml/min), que mediante emparejamiento por caso se estudiaron las diferencias en supervivencia. No hubo diferencias significativas durante un seguimiento de 2 años, que parece corto para encontrar diferencias de supervivencia. La función renal al año en el doble fue muy parecida al simple con criterios expandidos¹⁵⁹.

Un análisis más reciente del registro UNOS tomó una importante cohorte de pacientes entre 2000-2005 con más de 14.000 pacientes trasplantados de donantes > 50 años. Comparó los trasplantados de donante estándar con los que tenían criterios expandidos y los dobles trasplantes. No hubo diferencias en la supervivencia global y censurada del injerto a los 4 años entre doble y simple ECD. La FRI y los rechazos agudos fueron menores en el doble respecto a los de los trasplantes simple ECD.

El hecho de una menor FRI, a pesar de mayores tiempos de isquemia fría, puede ser compensado por una mayor masa nefronal. El RRA de pérdida de injerto censurada respecto a los trasplantados estándar fue de 1,25 y 1,29 para doble y simple ECD, respectivamente¹⁶⁰.

De forma resumida, la definición de donantes con criterios expandidos es, según criterios de UNOS, donante 60 años o entre 50 y 60 años con al menos 2 de estas características: HTA, Cr > 1,5 mg/dl o fallecimiento por ACV.

Comparados con los injertos de donantes estándar tienen más FRI y peor función a corto y largo plazo (evidencia moderada).

Se ha demostrado una peor supervivencia del injerto a largo plazo (evidencia moderada).

El trasplante doble es una opción para los injertos con criterios expandidos y lesiones en biopsia pretrasplante importantes.

La supervivencia a largo plazo es similar a la de los simples de criterios expandidos, pero menor que la de los donante estándar (evidencia moderada).

Trasplante doble de riñones pediátricos

En el trasplante de riñones pediátricos hay 2 hándicaps: por un lado, la discrepancia de IMC donante y receptor que puede conllevar fenómenos de hiperfiltración e hipertensión intratable y, por otro, la proteinuria por los fenómenos de hiperfiltración y los problemas técnicos, con mayor frecuencia de trombosis vasculares.

Un grupo alemán publicó los resultados de 56 trasplantes dobles pediátricos emparejados para determinadas características con receptores de trasplante estándar. Para evitar problemas vasculares recurrieron a una sutura vascular aórtica baja. Se tomaron donantes de entre 6 meses y 4 años, el ratio de peso donante/receptor tenía que ser al menos 1:10. Se objetivó una peor supervivencia a 5 años en los trasplantes dobles pediátricos (el 70 frente al 75%), aunque fue fundamentalmente a costa de los que procedían de donantes < 12 meses, en los primeros 3 meses y por complicaciones trombóticas. No hubo diferencias de rechazo agudo ni de FRI. La función renal a los 5 años fue mejor en trasplantes dobles pediátricos¹⁶¹.

En 2009 se publicó un estudio que hizo un análisis retrospectivo de hasta 20 años de seguimiento con una media de casi 10 años entre 78 trasplantes dobles en bloque pediátrico y 78 pacientes trasplantados estándar, mediante emparejamiento para determinadas covariables para dar uniformidad a ambos grupos. Los trasplantes se colocaron en posición paraaórtica. Hubo una pérdida mayor de injertos en el grupo de trasplante pediátrico, sobre todo en los primeros 6 meses y en el subgrupo de donantes < 12 meses, fundamentalmente por trombosis o no función primaria.

La supervivencia de injerto tras 1-5 y 10 años fue del 83, 76 y 74% en los trasplantes en bloque y de 89, 78 y 57%, respectivamente, en los trasplantes estándar. La supervivencia de los receptores a los 10 años fue similar. Las cifras de Cr a 1, 5 y 10 años fueron mejores en el grupo

de trasplante en bloque. El control tensional fue incluso mejor y se necesitaron menos fármacos antihipertensivos en el grupo de trasplante doble pediátrico. La proteinuria fue mayor durante el primer año, pero a los 5 y 10 años no hubo diferencias, lo que se podría explicar por un fenómeno de hiperfiltración inicial con acomodación posterior¹⁶².

De forma resumida, los trasplantes en bloque de donante pediátrico (especialmente < 1 año) tienen peor supervivencia a corto plazo respecto a injertos de donantes adultos (evidencia moderada).

A partir del sexto mes postrasplante, la función renal suele ser mejor que la de donantes estándar (evidencia moderada).

A largo plazo, la supervivencia del injerto supera a la de donantes de cadáver estándar (evidencia moderada).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhu D, Everly MJ. Deceased donor kidney transplantation in the United States from 1988 to 2011: an analysis of the OPTN/UNOS registry. *Clin Transpl.* 2012;1:1-12.
- Schwenger V, Döhler B, Morath C, Zeier M, Opelz G. The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26:3761-6.
- Amico P. Evolution of graft survival in kidney transplantation: an analysis of the OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl.* 2010;1:1-15.
- Shin M, Moon HH, Kim JM, Park JB, Kwon CH, Joh JW, et al. Implication of donor-recipient age gradient in the prognosis of graft outcome after deceased-donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45:2907-13.
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation.* 2000;70:306.
- Kwon OJ, Kwak JY. The impact of sex and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:2040-2.
- Goh A. Graft survival trends in kidney transplants: an analysis of the UNOS database. *Clin Transpl.* 2009;41-54.
- El-Agroudy AE, Hassan NA, Bakr MA, Foda MA, Shokeir AA, Shehab el-Dein AB. Effect of donor/recipient body weight mismatch on patient and graft outcome in living-donor kidney transplantation. *Am J Nephrol.* 2003;23:294-9.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2152-9.
- Scholda JD, Srinivasa TR, Guerraa G. A 'Weight-listing' paradox for candidates of renal transplantation? *Am J Transplant.* 2007;7:550-9.
- Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant.* 2005;5:2922-8.
- El Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation.* 2004;77:1381-5.
- Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:357-63.
- Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999;68:1294-7.
- Tan JC, Workeneh B, Busque S, Blouch K, Derby G, Myers BD. Glomerular function, structure, and number in renal allografts from older deceased donors. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:181-8.
- Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110:55.
- Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992;232:194.
- Goldberg RJ, Smits G, Wiseman AC. Long-term impact of donor-recipient size mismatching in deceased donor kidney transplantation and in expanded criteria donor recipients. *Transplantation.* 2010;90:867-74.
- Giuliani S, Gamba PG, Chokshi NK, Gasparella P, Murer L, Zanon GF. The effect of donor/recipient body surface area ratio on outcomes in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009;13:290-9.

20. Curran SP, Famure O, Li Y. Increased recipient body mass index is associated with acute rejection and other adverse outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97:64-70.
21. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:1127-39.
22. Molnar MZ, Huang E, Hoshino J, Krishnan M, Nissenson AR, Kovesdy CP, et al. Association of pretransplant glycemic control with posttransplant outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Diabetes Care*. 2011;34:2536-41.
23. Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K, Adler S. Assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes: glycosylated hemoglobin or glycated albumin? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1520-2.
24. Lentine. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:496-506.
25. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on longterm dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339:799-805.
26. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of renal transplant recipients in the United States after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:145-52.
27. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*. 1999;29:257-3.
28. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee WD, Hollomby DJ, et al. The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1984;37:461-6.
29. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: Metaanalysis of observational studies. *Am J Transplant*. 2005;5:2913-21.
30. Carey I, Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:1655-6.
31. Reddy PN, Sampaio MS, Kuo HT, Martin P, Bunnapradist S. Impact of pre-existing hepatitis B infection on the outcomes of kidney transplant recipients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1481-7.
32. Sezer S, Ozdemir FN, Akcay A, Arat Z, Boyacioglu S, Haberal M. Renal transplantation offers a better survival in HCV-infected ESRD patients. *Clin Transplant*. 2004;18:619-23.
33. Kliem V, Van den Hoff U, Brunkhorst R, Tillmann HL, Flik J, Manns MP, et al. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation*. 1996;62:1417-21.
34. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1998;53:1374-81.
35. Bloom RD, Sayer G, Fa K, Constantinescu S, Abt P, Reddy KR. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant*. 2005;5:139-44.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008;(109):S1-99.
37. Bloom RD, Sayer G, Fa K, Constantinescu S, Abt P, Reddy KR. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant*. 2005;5:139-44.
38. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1152-60.
39. Nicot F, Kamar N, Mariamé B, Rostaing L, Pasquier C, Izopet J. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA negative kidney-transplant patients. *Transplant Int*. 2010;23:594-601.
40. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: The best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014;34:69-78.
41. Carbone M, Mutimer D, Neuberger J. Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation. *Transplantation*. 2013;95:779-86.
42. Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation*. 2000;69:1479-84.
43. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132:1261-9.
44. Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM, Bieraghdar F, Jahani Y, Einollahi B. The impact of hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcome: a systematic review of 18 observational studies. *Hepat Mon*. 2011;11:247-54.
45. Xia Y, Friedmann P, Yaffe H, Phair J, Gupta A, Kayler LK. Effect of HCV, HIV and coinfection in kidney transplant recipients: mate kidney analyses. *Am J Transplant*. 2014;14:2037-47.

46. Roth D, Ciocco R, Zucker K, Ruiz P, Viciano A, Burke G, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus infected renal allograft recipients. *Transplantation*. 1995;59:1676-82.
47. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S, Colak T, Haberal M. De novo glomerulonephritis in renal allografts with hepatitis C virus infection. *Transplant Proc*. 2006;38:492-5.
48. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Muñoz MA, Andres A, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation*. 1997;63:1634-9.
49. Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, Sally ST, El-Baz M, El-Sawy E, et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. *Nephron Clin Prac*. 2005;100:c133-9.
50. Baid-Agrawal S, Farris AB 3rd, Pascual M, Mauviyedi S, Farrell ML, Tolloff-Rubin N, et al. Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2011;80:879-85.
51. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol*. 2008;49:613.
52. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B, Andrés A, Esforzado N, Oppenheimer F, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:2453-62.
53. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363:2004-14.
54. Malat GE, Ranganna KM, Sikalas N, Liu L, Jindal RM, Doyle A. High frequency of rejections in HIV-positive recipients of kidney transplantation: a single center prospective trial. *Transplantation*. 2012;94:1020-4.
55. Mazuecos A, Fernández A, Zarraga S, Andrés A, Rodríguez-Benot A, Jiménez C, et al. High incidence of delayed graft function in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2013;26:893-902.
56. Jain AKB, Ventakataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Pottard S, Bonham CA, et al. Interaction between tacrolimus and antiretroviral agents in human immunodeficiency virus-positive liver and kidney transplantation patients. *Transplant Proc*. 2002;34:1540-1.
57. Van Maarseveen EM, Van Zuilen AD, Mudrikova T. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2011;364:683; author reply, 684.
58. Simon JF, Swanson SJ, Agodoa LYC, Cruess DF, Bowen EM, Abbott KC. Induction sirolimus and delayed graft function after deceased donor kidney transplantation in United States. *Am J Nephrol*. 2004;24:393-401.
59. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus—Related liver disease. *Ann Intern Med*. 2013;158:658-66.
60. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607-17.
61. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2712-21.
62. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijkens YW, Van Manen JG, et al; Group tPS. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2909-16.
63. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:825-31.
64. Sampaio MS, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, et al. Association of pretransplant serum phosphorus with post-transplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2712-21.
65. Roodnat JI, Van Gorp EA, Mulder PG, Van Gelder T, De Rijke YB, De Herder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:362-7.
66. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Salusky IB, Kalantar-Zadeh K. Association of pre-kidney transplant markers of mineral and bone disorder with post-transplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1859-71.
67. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:866-76.
68. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:1146-55.
69. Abedini S, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, et al; ALERT study group. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1246-54.

70. Campise M, Mikhail A, Quaschnig T, Snyder J, Collins A. Impact of pre-transplant anaemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 8:viii8-12.
71. Gómez-Alamillo C, Fernández-Fresnedo G, Ortega F, Campistol JM, Gentil MA, Arias M; Investigators of ARES Study. Erythropoietin resistance as surrogate marker of graft and patient survival in renal transplantation: 3-year prospective multicenter study. *Transplant Proc*. 2010;42:2935-7.
72. Molnar MZ, Bunnapradist S, Huang E, Krishnan M, Nissenson AR, Kovesdy CP, et al. Association of pre-transplant erythropoiesis-stimulating agent responsiveness with post-transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3345-51.
73. Costa NA, Kshirsagar AV, Wang L, Detwiler RK, Brookhart MA. Pretransplantation erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness is associated with increased kidney allograft failure and mortality. *Transplantation*. 2013;96:807-13.
74. Mange. Effect of the use or non use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001;344:
75. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1358-64.
76. Schwenger V, Döhler B, Morath C, Zeier M, Opelz G. The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transpl*, 2011;26:3761-6.
77. Pérez-Flores I, Sánchez-Fructuoso A, Calvo N, Marques M, Anaya S, Ridao N, et al. Preemptive kidney transplant from deceased donors: an advantage in relation to reduced waiting list. *Transplant Proc*. 2007;39:2123-4.
78. Kessler M, Ladriere M, Giral M, Souillou JP, Legendre C, Martinez F, et al. Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network. *Transpl Int*. 2011;24:266-75.
79. Yang Q, Zhao S, Chen W, Mao H, Huang F, Zheng Z, et al. Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. *Clin Nephrol*. 2009;72:62-8.
80. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:1423-30.
81. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2186-94.
82. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M, et al. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:332-41.
83. López-Oliva MO, Rivas B, Pérez-Fernández E, Ossorio M, Ros S, Chica C, et al. Pretransplant peritoneal dialysis relative to hemodialysis improves long-term survival of kidney transplant patients: a single-center observational study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:825-32.
84. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:1423-30.
85. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Stat MS, Alfred K, et al. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:537-49.
86. Cai J, Terasaki PI. The current trend of induction and maintenance treatment in patient of different PRA levels: a report on OPTN/UNOS Kidney Transplant Registry data. *Clin Transpl*. 2010:45-52.
87. Singh N, Djamali A, Lorentzen D, Pirsch JD, Levenson G, Neidlinger N, et al. Pretransplant donor-specific antibodies detected by single-antigen bead flow cytometry are associated with inferior kidney transplant outcomes. *Transplantation*. 2010;90:1079-84.
88. Kanter Berga J, Sancho Calabuig A, Gavela Martinez E, Puig Alcaraz N, Beltran Catalan S, Avila Bernabeu A, et al. Pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single antigen bead flow cytometry: risk factors and outcomes after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:2529-31.
89. Gloora JM, Wintersb JL, Cornell LD. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:582-9.
90. Montgomery JR, Berger J, Warren D, James N, Montgomery RA, Segev D. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93:603-9.
91. Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Transplantation*. 1998;66:1000-3.
92. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002;347:103-9.
93. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, et al; Genome Canada biomarkers in transplantation group. Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:843-51.

94. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation*. 1999;68:635-41.
95. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G, et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1305-14.
96. Kim YS, Moon JI, Jeong HJ, Kim MS, Kim SI, Choi KH, et al. Live donor renal allograft in end-stage renal failure patients from immunoglobulin A nephropathy. *Transplantation*. 2001;71:233-8.
97. Chandrakantan A, Ratanapanichkitch P, Said M, Barker CV, Julian BA. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1214-21.
98. Samuel JP, Bell CS, Molony DA, Braun MC. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch-Schonlein purpura. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2034-40.
99. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*. 2006;82:669-74.
100. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation*. 1998;66:1651-9.
101. Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, Barry JM, Norman DJ. Long-term kidney re- graft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center. *Transplantation*. 2008;86:1084-9.
102. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007;7:1424-33.
103. Trebern-Launay K, Foucher Y, Giral M. Poor long-term outcome in second kidney transplantation: a delayed event. *PloS One*. 2012;7:e47915.
104. Johnston O, Rose CL, Gill JS. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;95:705-10.
105. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Baird BC, Stoddard G, Wang Z, Scandling JD, et al. The role of preemptive re- transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1355-64.
106. Loupy A, Anglicheau D, Suberbielle C. Long-term outcome of third kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2693-700.
107. Alonso Melgar A. Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica y Terminal. Estudio REPIR I. Estudio observacional no EPA. Código AENP 2014-00. Promotor Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Disponible en: <https://www.repir.es>
108. Estudio REPIR. Informe anual del Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica y Terminal. Análisis de supervivencia. Primeros Trasplantes 2002-2013.
109. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, et al; ESPN/ERA-EDTA registry. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:2403-10.
110. Harambat J, Van Stralen KJ, Verrina E ;ESPN/ERA-EDTA Registry. Likelihood of children with end-stage kidney disease in Europe to live with a functioning kidney transplant is mainly explained by nonmedical factors. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:453-9.
111. Hwang AH, Cho YW, Ciccirelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy BE. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation*. 2005;80:466-70.
112. Butani L, Perez RV. Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants. *Transplantation*. 2011;91:447-51.
113. Gheith O, Sabry A, El-Baset SA, Hassan N, Sheashaa H, Bahgat S, et al. Study of the effect of donor source on graft and patient survival in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2075-9.
114. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:945-51.
115. Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, et al. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:14-7.
116. Gjertson DM. Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors. *Clin Transpl*. 2004;303-14.
117. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation*. 2008;85:1573-9.
118. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294:2726-33.

119. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:167-81.
120. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69:885-9.
121. Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation.* 2007;84:285-91.
122. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Shimizu T, Shimamura H. Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts: donor age is a crucial risk factor for long-term graft survival more than 5 years after transplantation. *Transplantation.* 2001;72:940-7.
123. Noppakuna K, Cosio FG, Deanc PG, Taler SJ, Wauters R, Grande JP. Living donor age and kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11:1279-86.
124. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:565-73.
125. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch G, Gjertson D, Gill JS, Cecka M. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:541-52.
126. Lim WH, Clayton P, Wong G, Campbell SB, Cohny S, Russ GR, et al. Outcomes of kidney transplantation from older living donors. *Transplantation.* 2013;95:106-13.
127. Choi JY, Kwon OJ, Kang CM. The effect of donor-recipient relationship on long-term outcomes of living related donor renal transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44:257-60.
128. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int.* 2000;58:491-9.
129. Troppmann C, Ormond DB, Perez R.V. Laparoscopic (vs open) live donor nephrectomy: a UNOS database analysis of early graft function and survival. *Am J Transplant.* 2003;3:1295-301.
130. Bos EM, Leuvenink HG, Van Goor H, Ploeg RJ. Kidney grafts from brain dead donors: inferior quality or opportunity for improvement? *Kidney Int.* 2007;72:797-805.
131. Singhal AK, Sheng X, Drakos SG, Stenlik J. Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis. *Transplant Proc.* 2009;41:3539-44.
132. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK, Balupuri S, El-Sheikh MA, Robertson H, et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: a single-center experience. *Transplantation.* 2002;74:664-9.
133. Doshia MD, Hunsicker LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant.* 2007;7:122-9.
134. Deng R, Gu G, Wang D, Tai Q, Wu L, Ju W, et al. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e56368.
135. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, Appel GB, Katz A, Bernhardt AJ, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int.* 2010;78:698-704.
136. Callender CO, Cherikh WS, Traverso P, Hernandez A, Oyetunji T, Chang D. Effect of donor ethnicity on kidney survival in different recipient pairs: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplant Proc.* 2009;41:4125-30.
137. Locke JE, Warren DS, Dominici F, Cameron AM, Leffell MS, McRann DA, et al. Donor ethnicity influences outcomes following deceased-donor kidney transplantation in black recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2011-9.
138. Molnar M, Kovesdy CP, Bunnapradist S. Donor race and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2013;27:37-51.
139. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11:1025-30.
140. Suthanthiran M, Gerber LM, Schwartz JE, Sharma VK, Medeiros M, Marion R, et al. Circulating transforming growth factor-beta1 levels and the risk for kidney disease in African Americans. *Kidney Int.* 2009;76:72-80.
141. Cho YW. Expanded criteria donors. *Clin Transpl.* 1998:421-36.
142. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114-25.
143. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, et al. Impact of preexisting donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:153-9.
144. Singh RP, Farney AC, Rogers J. Hypertension in standard criteria deceased donors is associated with inferior outcomes following kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25:E437-46.
145. Di Paolo S, Stallone G, Schena A, Infante B, Gesualdo L, Paolo Schena F. Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. *Transplantation.* 2002;73:623-7.
146. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with re-

- duced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74:1281-6.
147. Metzgera RA, Delmonico FL, Feng S. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4: 114-25.
148. Fraser S, Rajasundaram R, Aldouri A. Acceptable outcome after kidney transplantation using «expanded criteria donor» grafts. *Transplantation*. 2010;89:88-96.
149. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:589-97.
150. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, et al. The Maryland aggregate pathology index: A deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*. 2008;8:2316-24.
151. Lopes JA, Moreso F, Riera L, Carrera M, Ibernón M, Fulladosa X, et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*. 2005;67:1595-600.
152. Snoeijs MG, Buurman WA, Christiaans MH, Van Hooff JP, Goldschmeding R, Van Suylen RJ, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. *Am J Transplant*. 2008;8:1844-51.
153. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88:231-6.
154. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocationcalculators.asp?index=81>
155. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *Am J Transplant*. 2014;14:2515-25.
156. Hofer J, Regele H, Böhmig GA. Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation*. 2014;97:426-32.
157. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1913-23.
158. Remuzzi GR, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al; Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006;354:343-52.
159. Moore PS, Farney AC, Sundberg AK, Rohr MS, Hartmann EL, Iskandar SS, et al. Dual kidney transplantation: a case-control comparison with single kidney transplantation from standard and expanded criteria donors. *Transplantation*. 2007;83: 1551-6.
160. Gill J, Cho YW, Danovitch GM, Wilkinson A, Lipshutz G, Pham PT, et al. Outcomes of dual adult kidney transplants in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*. 2008;85:62-8.
161. Strey C, Grotz W, Mutz C, Pisarski P, Furtwaengler A, Bluemke M, et al. Graft survival and graft function of pediatric en bloc kidneys in paraaortal position. *Transplantation*. 2002;73: 1095-9.
162. Thomusch O, Tittelbach-Helmrich D, Meyer S, Drognitz O, Pisarski P. Twenty-year graft survival and graft function analysis by a matched pair study between pediatric en bloc kidney and deceased adult donors grafts. *Transplantation*. 2009;88:920-5.