

INFLUENCIA DE LA ÉPOCA DEL TRASPLANTE Y DE LA FUNCIÓN PRECOZ DEL
INJERTO RENAL EN LOS RESULTADOS A MEDIO Y LARGO PLAZO DEL
TRASPLANTE RENAL

Programa de Doctorado de Biomedicina
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Memoria de Tesis presentada por D^a María Luisa Agüera Morales,
Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba,
para la obtención del grado de DOCTOR en Medicina.

Córdoba, Febrero 2012

TÍTULO: Influencia de la época del trasplante y de la función precoz del injerto renal en los resultados a medio y largo plazo del trasplante renal

AUTOR: María Luisa Agüera Morales

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2012
Campus de Rabanales Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

INDICE:

	Página
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
OBJETIVO 1: Capítulo 1 y 2	
Capítulo 1: “Análisis de la influencia de la época del trasplante en la evolución a medio y largo plazo del trasplante renal”	29
1.I. Definición de “época” del trasplante y caracterización de cada grupo.	
1.II. Análisis de supervivencia acumulada uni y multivariable.	
1.II.A. Supervivencia del paciente.	
1.II.B. Supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.	
1.II.C. Supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente.	
1.III. Análisis de supervivencia actuarial univariante y comparación con los registros.	
Capítulo 2: “La proyección de la vida media como método para estimar los resultados del trasplante renal”	94
OBJETIVO 2: Capítulo 3 y 4	

Capítulo 3: “Influencia de la función precoz del injerto renal en los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo”

113

- 3. I. Análisis descriptivo de la función del injerto renal.
 - 3.I.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.I.B. Estadía de IRCT (cualitativa).
- 3. II. Análisis comparativo de la evolución según año de trasplante.
 - 3.II.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.II.B. Estadía de IRCT (cualitativa).
- 3. III Análisis univariante de supervivencia según función del injerto renal.
 - 3.III.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.III.B. Estadía IRCT (cualitativa).
- 3. IV Análisis multivariante de supervivencia según función del injerto renal.
 - 3.IV.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.IV.B. Estadía IRCT (cualitativa).
- 3.V. Análisis como posibles factores confundentes otros parámetros analíticos - terapéuticos del periodo postrasplante precoz (6 y 12 meses)
 - 3.V.A. Selección de la muestra.
 - 3.V.B. Análisis descriptivo y comparativo de los periodos 6 y 12 meses.
 - 3.V.C. Análisis de supervivencia univariante.
 - 3.V.D. Análisis de supervivencia multivariante.

Capítulo 4: “Influencia de los factores previos al trasplante en los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo”

192

- 4.I. Selección de la muestra.
- 4.II. Análisis descriptivo de la muestra
 - 4.II.A. Variables clínico-demográficas cualitativas y cuantitativas.
 - 4.II.B. Variables analíticas cuantitativas.
 - 4.II.C. Variables terapéuticas cualitativas.
- 4.III. Análisis de Supervivencia Univariante
 - 4.III.A. Variables cuantitativas (Cox)
 - 4.III.B. Variables cualitativas (Kaplan-Meier)
- 4.IV. Análisis de Supervivencia Multivariante
 - 4.IV.A. Supervivencia del paciente
 - 4.IV.B. Supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.
 - 4.IV.C. Supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente.

CONCLUSIONES FINALES

230

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

232

INTRODUCCIÓN:

1. Opciones terapéuticas del paciente con Insuficiencia Renal Crónica Avanzada: El trasplante renal como tratamiento renal sustitutivo

Cuando la insuficiencia renal crónica evoluciona irremediablemente hacia una fase avanzada/terminal de la enfermedad, es preciso iniciar una terapia renal sustitutiva. Actualmente existen dos posibles opciones: diálisis y/o trasplante renal.

Ambas son técnicas de tratamiento renal sustitutivo y ambas se caracterizan por ser muy jóvenes, es decir, se desarrollaron mundialmente a mediados del siglo pasado. Concretamente, el 11 de Septiembre de 1945, Willen Kolff salvó la primera vida a través de la diálisis y el 23 de Diciembre de 1954 se llevó a cabo el primer trasplante renal con éxito en humanos (Dr Joseph Murray, Hospital Peter Bent Brigham de Boston, Estados Unidos). En este caso se trataba de un trasplante de donante vivo entre hermanos gemelos idénticos, Richard y Ronald Herrick. El primer trasplante de donante fallecido en humano (a "corazón latiente") con éxito tuvo que esperar al desarrollo de la inmunosupresión y se realizó en 1963 (Guy Alexandre en Lovaina, Bruselas).

A lo largo de estos 50-60 años, con los avances de la medicina, ambas técnicas se han ido perfeccionando progresivamente consiguiendo mejorar los resultados obtenidos inicialmente.

Sabemos que ambas técnicas son eficaces, pero ¿es una de ellas superior a la otra? La impresión clínica es que los resultados del trasplante renal pudiesen ser superiores a los de diálisis, pero, estadísticamente no siempre se ha confirmado esta impresión clínica.

En los primeros análisis de los registros (1), ajustados sólo por características demográficas, se confirmaba la supremacía del trasplante renal frente a la diálisis; sin embargo, los primeros análisis multivariantes, Burton et al (2) y Vollmer et al (3), no encontraron diferencias entre los resultados de ambas técnicas. Estos hallazgos se han justificado por dos posibles errores metodológicos: 1) la inclusión como grupo control de todos los pacientes en diálisis (y no sólo aquellos incluidos en lista de espera) y 2) reflejar el tiempo de supervivencia desde el momento del trasplante para los pacientes trasplantados y desde el inicio de diálisis para el grupo de pacientes en diálisis.

En los años 90, una vez subsanados ambos errores metodológicos, se confirman los resultados del univariante y se demuestra estadísticamente que existe una clara superioridad de los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo frente a los pacientes que permanecen en diálisis en lista activa de espera de trasplante renal. **Como ejemplo de ello, encontramos el artículo publicado por Port et al (4), en 1993, que analiza los 1569 pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal en Michigan entre Enero 1984 y Diciembre 1989, comparando los 770 que permanecieron en diálisis al final del estudio con los 799 que recibieron un injerto renal. Tras ajustar por edad, género, raza y etiología de la IRCT confirmaron el beneficio a largo plazo que conllevaba la recepción de un injerto renal.**

Seis años después, Wolfe et al (5) confirmaron estos hallazgos tras analizar los 23275 pacientes que reciben un injerto renal entre 1991 y 1997 en Estados Unidos (ver figura 1).

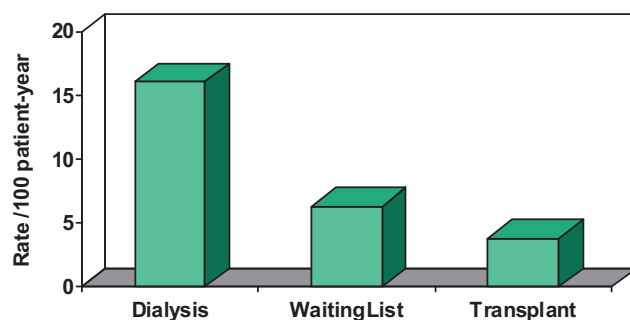


Figura 1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. "Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant". *New England Journal of Medicine* 1999, 342: 1725-1730.

Pero no sólo los resultados americanos han confirmado estos resultados. Dentro de los estudios europeos destacamos el de Oniscu et al (6) en el 2005 que analizaba la supervivencia de los pacientes incluidos en lista de espera activa en 1989 en Escocia y comparaba la supervivencia de aquellos que recibían un injerto renal con aquellos que tras once años de seguimiento permanecían en diálisis. Tanto la regresión de Cox tiempo-dependiente como la vida media proyectada era superior en los pacientes trasplantados renales a largo plazo (después del primer año de trasplante).

Por tanto, actualmente, queda claramente demostrada estadísticamente, tanto por estudios americanos como europeos, la impresión clínica de superioridad del trasplante renal frente a la diálisis. Esta superioridad se ha confirmado posteriormente incluso en determinadas subpoblaciones, como son la población de receptores más mayores (mayores de 65 años) utilizando "donantes añosos" o "donantes de criterio expandido" (descenso de la mortalidad del paciente frente a permanecer en diálisis de un 25% (7) o incluso de un 60% (8)) y la población de pacientes trasplantado antes de iniciar diálisis, es decir, aquellos con "trasplante renal anticipado" (9).

2. Algo más de cincuenta años de historia del trasplante renal: ¿mejor evolución con el paso de los años?

Los avances en la medicina en estos últimos 50-60 años han propiciado una mejoría progresiva de los resultados con ambas terapias sustitutivas. En el caso del trasplante renal, entre estos avances, destacan la inclusión de nuevos fármacos inmunosupresores, nuevas técnicas diagnósticas, los avances quirúrgicos y un mejor conocimiento de la inmunología del rechazo. Estos avances han permitido mejorar claramente las complicaciones a corto plazo (trombosis vascular, rechazos agudos) y por tanto los resultados a corto plazo (supervivencia del injerto y paciente y mejoría de la función del injerto renal precoz). Sin embargo, todavía hoy, existe cierta controversia sobre si realmente existe una mejoría de los resultados del trasplante renal a largo plazo. A este respecto, existen publicaciones contradictorias basadas incluso en la misma población de pacientes.

En el año 2000, Hariharan et al (10) publicaron en el *New England Journal of Medicine* un análisis de supervivencia en el que proyectando la vida media de los injertos comprueban que existe una teórica mejoría progresiva de la función del injerto renal a lo largo de los años tanto a corto como a largo plazo asociado fundamentalmente a un mayor control del rechazo agudo. Incluyeron 93934

pacientes trasplantados renales en 276 centros de Estados Unidos realizando un seguimiento hasta Noviembre 1998.

Dos años después, Meier Kriesche et al (11 y 12) incluyendo a 77937 trasplantados renales de este mismo registro pero ampliando el seguimiento hasta Julio 2003, demuestran, calculando la vida media real anual (en vez de la proyectada), que a pesar de existir un mayor control del rechazo agudo tanto en el primero como en el segundo año post-trasplante, no se objetivaba a lo largo de los años ninguna mejoría en la supervivencia del injerto renal a largo plazo, es más, incluso describen un posible empeoramiento de esta en los últimos años (ver figura 2 comparando los resultados de ambos estudios)

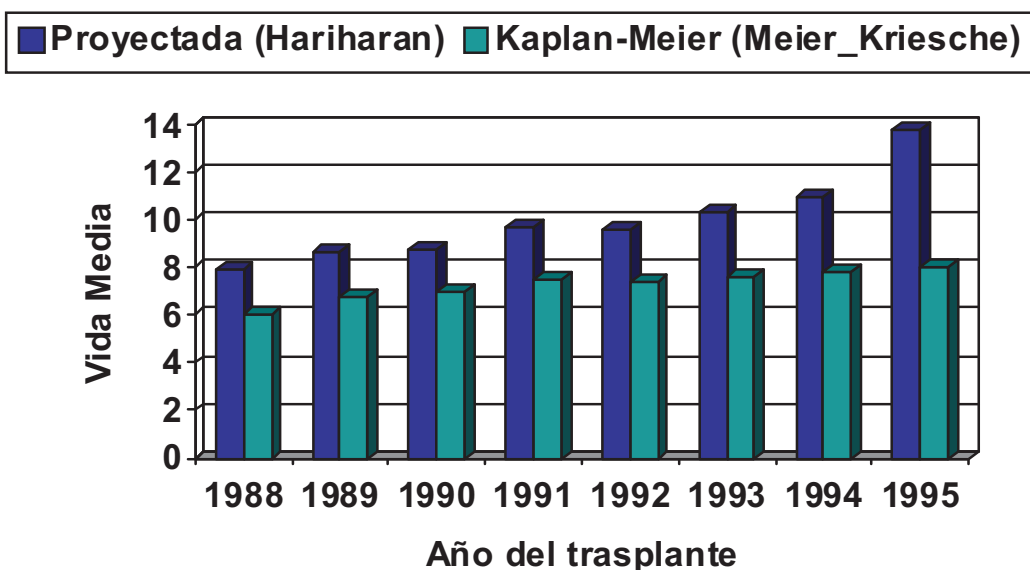


Figura 2. Comparación de los resultados obtenidos en la misma población de pacientes según la vida media proyectada (Hariharan et al, 10) y la vida media real calculada tras ampliar el seguimiento (Meier Kriesche et al, 11).

En la actualidad, todavía hoy, existen autores que describen una mejoría de la función del injerto renal (13) y otros autores que describen que tras la mejoría inicial (hasta 1983 en la Supervivencia del paciente y hasta 1995 en la Supervivencia del Trasplante), existe una estabilización actual de los resultados a largo plazo (14).

Ante esta controversia, en este trabajo, nos propusimos como primer objetivo analizar los resultados a largo plazo de nuestro programa de trasplante renal en función del momento (año o época) del trasplante para analizar si ha existido alguna mejoría de los resultados con el paso del tiempo.

3. Métodos estadísticos para comparar supervivencias

Existen diversos métodos estadísticos para comparar supervivencias. Algunos de ellos se basan en el cálculo de la supervivencia actuarial, como sería el porcentaje de pacientes que permanecen vivos en un momento determinado post-trasplante (al año, 5 años, 7 años, 10 años...). Este método es que se utiliza con más frecuencia en los registros. Otros métodos se basan en el cálculo de la supervivencia acumulada. El más conocido de ellos es el test de Kaplan-Meier. Este test permite además representar gráficamente la supervivencia acumulada y calcular la vida media real

del injerto renal que es el momento en el que se han perdido el 50% de los injertos renales.

Sin embargo, la principal limitación para comparar los datos de las épocas más recientes es que no contamos con el seguimiento mínimo necesario para objetivar la pérdida del 50% de los injertos, precisando incrementar el seguimiento de la muestra para conseguirlo. Para intentar compensar esta carencia han surgido diversos métodos estadísticos alternativos que intentan “proyectar” la vida media real calculando la “vida media proyectada”.

Remuzzi et al (15) en su artículo de donantes añosos, proyectaron la curva de supervivencia utilizando una ecuación de regresión lineal a partir de unos puntos observados y calcularon así la vida media proyectada del injerto renal.

Daniel Serón et al (16) planteaban que el mejor método para proyectar la vida media del injerto no es utilizar la ecuación lineal o exponencial de los datos observados, sino utilizar los diferentes modelos estadísticos elaborados para dicho fin: los modelos de probabilidad específicos o paramétricos, como son la distribución de Weibull, gamma, log-normal, log-logística. Realizando un ajuste de bondad de dichos modelos concluyó que aquel que más se acercaba a la realidad es el modelo de distribución log-logística sobre pacientes con injerto funcional al menos un año post-trasplante (tiempo de atrición).

Como nos habíamos propuesto como objetivo principal analizar la evolución de la supervivencia a largo plazo por diferentes métodos (supervivencia actuarial, supervivencia acumulada), nos propusimos como objetivo secundario estudiar la eficacia del método de proyección de la vida media según la ecuación que mejor se ajusta a los datos reales observados.

Para intentar evitar los sesgos intrínsecos que este último método conlleva, incrementamos el número de puntos reales en los que se basa la proyección; buscamos la ecuación matemática que mejor se ajustaba a esos puntos y realizamos dos análisis, incluyendo o no el tiempo de atrición. Posteriormente, confirmamos la precisión de este método, comparando la vida media proyectada con la vida media real en el intervalo de tiempo que se puede calcular (mayor seguimiento).

4. La función precoz del injerto renal

La función precoz del injerto renal es una variable que progresivamente ha ido adquiriendo importancia en el mundo del trasplante renal por su posible valor predictor de los resultados del trasplante a largo plazo. Sin embargo, no está claro si este valor predictor está relacionado o no con la evolución de esta variable con respecto al año/época del trasplante.

Con respecto a la influencia que el año/época del trasplante ejerce sobre la función precoz del injerto renal existe controversia. Unos autores hablan de estabilización de la función del injerto renal como S. Gourishankar et al (17) que realizaron un estudio unicéntrico que incluía 429 trasplantes de donante fallecido realizados entre 1990 y el año 2000; y otros autores, sin embargo, de mejoría de la función precoz del injerto renal a lo largo del primer año post-trasplante: Kasiske et

al (18), incluyeron un total de 10278 trasplantes consecutivos y objetivaron que la pendiente de pérdida del filtrado glomerular entre el primer, sexto y duodécimo mes post-trasplante mejoraba según el año del trasplante; Hariharan et al (19), analizando 105742 trasplantes renales realizados entre 1988 - 1998, comprobaron que la creatinina sérica al año en los trasplantes de donante fallecido mejoraba a lo largo de los años. El RR de pérdida del injerto ascendía a 1,63 por cada incremento de 1 mg/dl de creatinina sérica al año o a 2,26 por cada incremento de 0,5 mg/dl de "delta de creatinina" (6 meses - 1 año). Concluyen diciendo que la mejoría de la vida media a largo plazo del injerto renal podría estar relacionada con la mejoría de la función precoz del injerto renal a lo largo de los años.

En relación con la influencia de la función precoz del injerto renal en los resultados del trasplante renal, Kasiske et al (20) en un análisis de 101 trasplantes renales consecutivos concluyeron que el cambio de la función renal medido por el descenso o de la inversa de la creatinina o del aclaramiento de la creatinina medido por Cockcroft-Gault era mejor predictor de la supervivencia del injerto que los valores basales de función del injerto renal (primeros tres meses). Ellos mismos, unos meses después (21), confirmaron estos resultados tanto en 100 trasplantes renales en tratamiento con ciclosporina y posteriormente en un grupo de 1663 trasplantes renales consecutivos. En este segundo caso utilizaron el 30 por ciento de descenso de la inversa de la creatinina sérica.

Sin embargo el verdadero valor de estas variables en la supervivencia a largo plazo todavía hoy no está claramente definido. Magott-Procelewska et al (22) recientemente analizaron la influencia tanto de la función del injerto renal a los seis meses como la evolución posterior (entre los 6 y 24 meses) en la supervivencia del paciente y del injerto renal concluyendo que ambas variables pueden considerarse marcador independiente de la evolución del trasplante renal a largo plazo.

En nuestro segundo objetivo, nos propusimos analizar la evolución de la función del injerto renal según el año de trasplante y la influencia de la función renal precoz del injerto renal (a los 6 y 12 meses) en los resultados del trasplante renal a largo plazo.

5. Ecuaciones de medición de la función del injerto renal

Con respecto a la definición de función del injerto renal, son conocidas las limitaciones de la creatinina plasmática para ejercer como marcador de función del injerto renal por sí sola. La estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) utilizando cualquiera de las ecuaciones descritas en la literatura aumenta la precisión de los resultados aproximándose aún más a la verdadera tasa de filtración glomerular medida por radioisótopos.

Existen muchas y diversas ecuaciones para estimar TFG y en la población trasplantada renal y todavía no existe unanimidad sobre cuál de las ecuaciones estima con una mayor precisión la TFG en el mundo del trasplante renal. En la literatura actual existen varios artículos comparando varias de estas ecuaciones:

En el año 2005, Pöge et al (23) compararon la precisión de todas las ecuaciones derivadas del estudio MDRD concluyendo que todas ellas son seguras y fiables pero destacando en particular el valor de la ecuación MDRD-6 frente a las restantes. Esta conclusión no es compartida con los editorialistas de esta revista, Perico et al (24),

que basándose en datos propios publicados el año previo (25), defienden el valor de la ecuación MDRD-Abreviada y la ecuación de Walser frente al resto de las ecuaciones.

En este trabajo estimaremos la tasa de filtración glomerular del injerto a partir de cuatro de las ecuaciones descritas en la literatura actual: fórmula de Cockcroft-Gault, fórmula de MDRD-7, fórmula de MDRD-A y fórmula de Nankivell.

6. Factores habitualmente NO incluidos en los análisis multivariantes

Muchos de los estudios realizados por nefrólogos de trasplante no incluyen datos previos al trasplante por la dificultad en obtención de los datos o al no tener disponibilidad de ellos al ser simplemente centro trasplantador de referencia.

Existen algunas publicaciones aisladas que analizan la influencia de la anemia (26) o el metabolismo calcio-fósforo (27, 28 y 29) previa al trasplante en los resultados del trasplante renal, sin embargo, a nuestro entender, no existe ninguna publicación que analice la influencia de una adecuada diálisis (Kt/V) y/o el estado nutricional-inflamatorio durante la época de diálisis pretrasplante en la evolución del paciente e injerto renal después de la recepción de un injerto renal.

En este trabajo, por tanto, como objetivo secundario del segundo objetivo, nos propusimos analizar la influencia de diferentes variables pretrasplante en los resultados del trasplante renal. Este punto es una de las grandes innovaciones de nuestro estudio al haber interrelacionado las bases de datos del trasplante con las bases de datos de diálisis obteniendo datos del paciente tanto del periodo post-trasplante como del periodo pretrasplante, durante su etapa en diálisis. Todas estas variables se incluirán en un análisis multivariante para valorar la influencia de las variables pretrasplante en los resultados a largo plazo del trasplante renal, tanto en cuanto a supervivencia del paciente como del injerto renal.

7. El trasplante renal en el Hospital Universitario Reina Sofía.

El 7 de Febrero de 1979 se llevó a cabo el primer trasplante renal del programa del Hospital Universitario Reina Sofía que fue de un donante fallecido. Hubo que esperar nueve años hasta que se realizara el primer trasplante de donante vivo (5 de Marzo de 1985). Desde entonces y hasta la actualidad (2 de Octubre 2009) se han realizado un total de 1136 trasplantes, el 98.6% de ellos de donante fallecido (1120 trasplantes).

De estos trasplantes, la gran mayoría (89.2%) fueron trasplantes renales aislados (1013 trasplantes) y el resto fueron trasplantes múltiples simultáneos (páncreas-riñón, hígado-riñón, corazón-riñón o hígado-páncreas-riñón, ver figura 3)

Así mismo, dentro de los trasplantes renales aislados, algunos receptores contaban con algún otro trasplante de órgano sólido no-renal previo o lo reciben posteriormente al trasplante renal. Estos trasplantes son considerados trasplantes dobles o triples secuenciales e incluyen tantos órganos torácicos (corazón o pulmón) como otros órganos abdominales (páncreas y/o hígado). En la figura 4 se puede ver la distribución de estos trasplantes múltiples simultáneos y secuenciales.

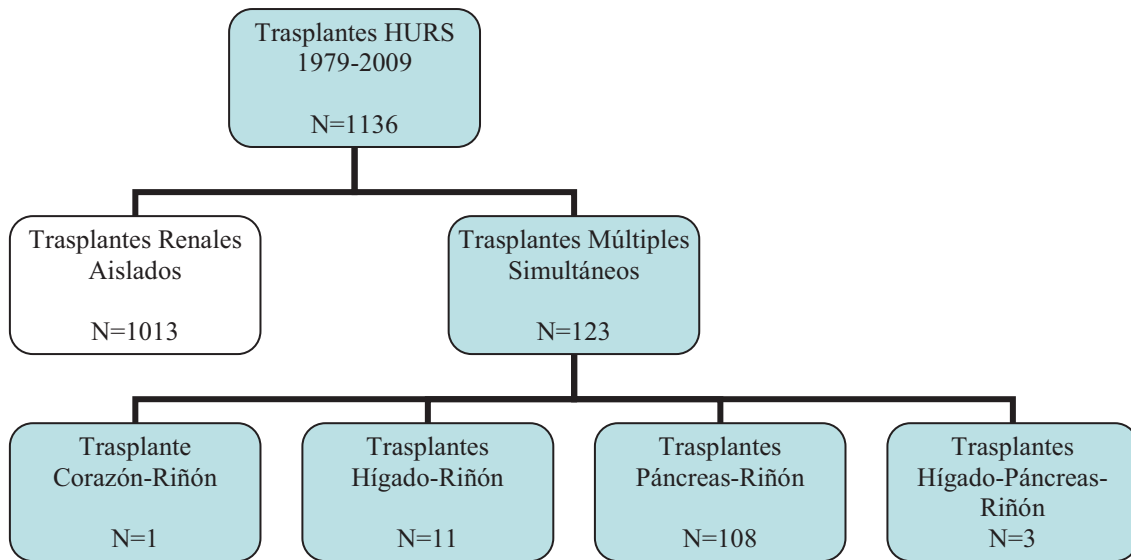


Figura 3. Actividad trasplantadora Hospital Universitario Reina Sofía 1979-2009.

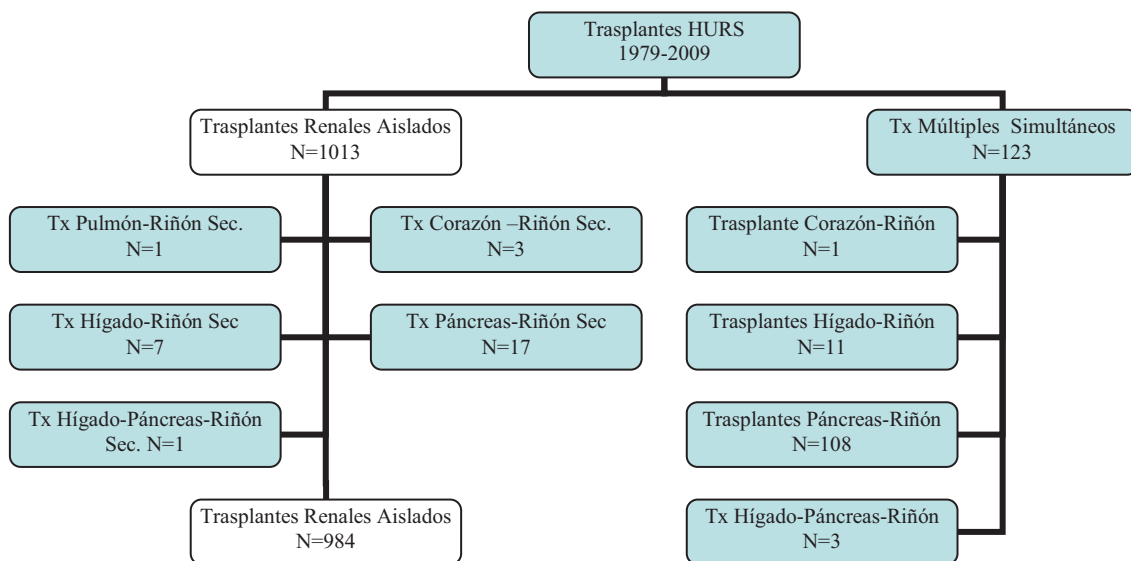


Figura 4. Actividad trasplantadora 1979-2009 (incluyendo los trasplantes múltiples secuenciales)

Estos datos son hasta el año 2009, pero en nuestro trabajo nos propusimos analizar la evolución a largo plazo de nuestro programa de trasplante renal. Para ello, seleccionamos los pacientes que reciben un injerto renal aislado desde el inicio de nuestro programa hasta el 31/Diciembre/2004, asegurándonos así un seguimiento mínimo a largo plazo.

En conclusión, con este trabajo, hemos querido encontrar la respuesta a dos cuestiones actualmente todavía muy polémicas en el mundo del trasplante renal: la influencia del año del trasplante y la influencia de la función precoz del injerto renal en los resultados a medio y largo plazo del trasplante renal.

OBJETIVOS

PRIMER OBJETIVO

Analizar la influencia de la **época del trasplante** en la evolución a medio y largo plazo del trasplante renal.

❖ Objetivo secundario:

- Proyección de la vida media como método matemático para estimar los resultados del trasplante renal.

SEGUNDO OBJETIVO

Analizar la influencia de la **función precoz del injerto renal** en los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo.

❖ Objetivo secundario:

- Analizar como posibles factores confundentes los parámetros analíticos - terapéuticos del periodo previo al trasplante (diálisis).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es un estudio de cohortes observacional con seguimiento prospectivo de carácter fundamentalmente estadístico. La metodología utilizada parte de la selección de la población de estudio y creación de la base de datos para posteriormente utilizar los test estadísticos apropiados confirmar las hipótesis nulas o alternativas planteadas.

1. Selección de la población de estudio.

2. Creación de la base de datos
 - Selección de las variables de estudio
 - Organización de los datos
 - Exportación de los datos desde la base de datos del Servicio de Nefrología del HURS.
 - Depuración de la base de datos manualmente completando los datos no recogidos y comprobando los datos “extremos”.

3. Análisis estadístico de la base creada con posterior traslación de los resultados a la práctica clínica y su discusión a la luz de la literatura actual vigente.

1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO: criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron en este análisis todos los pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) entre el 7 de Febrero de 1979 y el 31 de Diciembre de 2004 siguiéndolos hasta el 30 de Noviembre de 2007, para asegurarnos tres años mínimos de seguimiento de cada paciente.

Se consideró como un registro individual a cada trasplante realizado, es decir, la implantación de un injerto renal en un receptor determinado en una fecha determinada. De esta manera, se incluyen todos los trasplantes realizados independientemente de que se trate de un primer injerto o no.

Como un *primer criterio de calidad* que nos asegura la inclusión de todos los trasplantes realizados, hemos designado como variable principal de selección de la muestra a la variable compleja de receptor-fecha de trasplante ante la dificultad que conlleva que un mismo receptor reciba dos injertos renales diferentes en una misma fecha (ningún caso durante el periodo de estudio). Esta variable principal vinculará todas las bases de datos entre sí e identificará a cada uno de los registros.

Como un *segundo criterio de calidad* que nos asegura la inclusión sólo de aquellos trasplantes renales realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba, excluimos a los pacientes que:

- Durante la fecha del trasplante \pm 24 horas no pertenecían al HURS.
- No tenían registrados en nuestra base de datos informatizada ningún dato del donante (Donante 000000), ni del acto quirúrgico, ni del ingreso para la recepción del injerto renal.

Posteriormente se confirmaron manualmente que la implantación del injerto de estos pacientes no se había realizado en el HURS, sino en otros centros.

Criterios de exclusión:

- Trasplantes renales en receptores menores de 18 años (pediátricos).
- Trasplante renales múltiples (simultáneos o secuenciales):
 - *Trasplantes múltiples simultáneos*, es decir, trasplantes renales asociados simultáneamente con la implantación de un segundo o tercer órgano sólido. Se excluyen de esta forma los pacientes que recibieron un trasplante doble páncreas-riñón, hígado-riñón, corazón-riñón o un trasplante triple, hígado-páncreas-riñón. Estos pacientes se identifican por presentar un “código de implante” diferente a los trasplantes renales aislados.
 - *Trasplantes múltiples secuenciales*, es decir, trasplantes renales en pacientes portadores previamente o que reciben posteriormente un trasplante de órgano sólido diferente al riñón. En este caso la identificación de estos pacientes fue manual al compartir el mismo “código de implante” que los trasplantes renales aislados.

Población de estudio (ver Figura 5)

Se seleccionaron un total de 891 trasplantes renales realizados en HURS: todos los pacientes trasplantados renales recogidos en nuestra base de datos, 951 trasplantes renales, excluyendo los 60 trasplantes renales que se identificaron como no realizados en HURS.

De estos excluimos 71 casos al ser trasplantes múltiples simultáneos según la variable “código de implantación” (57 trasplantes páncreas-riñón, 10 trasplantes hígado-riñón, 1 trasplantes corazón-riñón y 3 triples trasplantes simultáneos, hígado-páncreas-riñón) quedándonos con 820 trasplantes renales aislados (13 de donante vivo y 807 de donante cadáver).

De los 820 trasplantados renales restantes, excluimos 17 trasplantes múltiples secuenciales (3 pacientes que se habían trasplantado de corazón previamente, 5 pacientes trasplantados de hígado previamente, 1 paciente trasplantado de hígado-páncreas previamente y 4 pacientes trasplantados de páncreas-riñón previamente. Así mismo se excluye un paciente que recibe un trasplante renal aislado en nuestro Centro y dentro del periodo de estudio recibe un injerto pancreático)

De los 803 trasplantes renales que quedan excluimos 25 trasplantes al tratarse de receptores menores de 18 años, es decir, pediátricos.

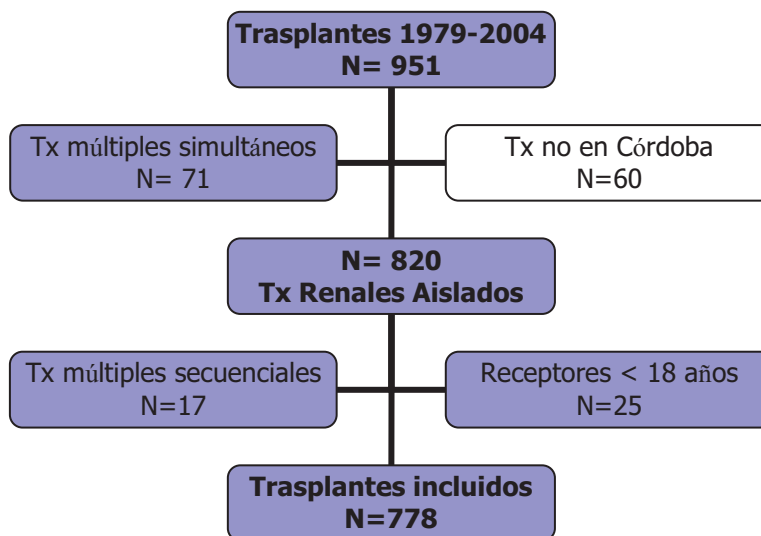


Figura 5. Algoritmo de selección de la población de estudio

De esta manera, se incluyen por tanto un total de 778 trasplantes renales, de los cuales, la mayoría de ellos, el 82% (637 trasplantes), fueron primeros injertos renales; el 8.2% (64 trasplantes) fueron segundos injertos renales; el 0.4% (3 trasplantes), terceros injertos renales y el 0.1% (1 caso) fue un cuarto injerto renal.

2. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS

2.1 SELECCIÓN DE LAS VARIABLES: Eventos finales, variables dependientes y variables independientes en estudio.

✚ Eventos finales estudiados:

Los eventos finales estudiados son fundamentalmente la supervivencia tanto del paciente como del injerto renal.

- Supervivencia del paciente

Existen tres posibles definiciones de la supervivencia del paciente en la literatura actual:

- ❖ La supervivencia del paciente considerando el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el fallecimiento del paciente independientemente de que el paciente reinicie diálisis en algún momento del seguimiento (hasta final de seguimiento en la base de datos de Nefrología) (30).
- ❖ La supervivencia del paciente considerando sólo el periodo en el que el paciente permanece con el injerto funcionante (es decir, “trasplantado renal”). Esta variable a su vez podría ser:
 - Estrictamente, la supervivencia del paciente mientras el injerto esté funcionante, es decir, hasta el momento de reinicio de tratamiento sustitutivo.
 - Incluyendo los primeros 90 días después de reiniciar tratamiento sustitutivo al poderse considerar un fallecimiento imputable a la técnica previa (es decir, al trasplante renal)

En este trabajo, hemos considerado esta última definición, es decir, define la mortalidad al final del seguimiento o en el caso haber fallecido, 90 días después de haber iniciado tratamiento renal sustitutivo con diálisis.

- Supervivencia del injerto renal

Así mismo, existen varias posibles definiciones de la supervivencia del injerto:

- ❖ Considerando el fallecimiento del paciente una de las posibles causas de pérdida del injerto (sin censurar), es decir, considerando fallo del injerto tanto al reinicio de terapia sustitutiva como al fallecimiento del paciente.
- ❖ Considerando el fallecimiento del paciente con injerto funcionante como pérdida del seguimiento y no como pérdida del injerto (censurando), es decir, considerando pérdida del injerto renal sólo a la necesidad de reiniciar terapia renal sustitutiva y no al fallecimiento del paciente.

En este trabajo hemos considerado ambas definiciones, recogiendo el estado del injerto renal en tres categorías: vivo, fallecido o perdido, y realizando dos análisis estadísticos diferentes, censurando y sin censurar por el fallecimiento del paciente.

🚧 Variables principales o variables dependientes estudiadas:

- **Año del trasplante** (capítulo 1-2) analizado como variable cuantitativa (año del trasplante) o como variable cualitativa (categorizando en épocas de trasplante lo más homogéneas posibles). (Ver capítulo 1)
- **Función del injerto renal** (capítulos 3) analizada según dos definiciones:
 - ❖ Según la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) mediante algunas de las ecuaciones matemáticas creadas para este fin. Al no existir unanimidad sobre cuál de ellas es más precisa estimando la función renal (31), en este trabajo hemos seleccionado cuatro de ellas: Cockcroft-Gault, Nankivell (32), MDRD-7 y MDRD-Abreviada (33).
 - ❖ Según el estadiaje de IRC-T basándonos en la estimación del filtrado glomerular según las ecuaciones previas.

Una vez calculada la función del injerto renal en diferentes puntos de seguimiento, analizaremos la influencia de la función precoz del injerto renal (a los 6 y 12 meses) y la evolución de esta función renal entre estos meses utilizando diferentes definiciones (ver material y métodos específicos de estos capítulos).

Las ecuaciones utilizadas para estimar la TFG son:

1. COCKROFT-GAULT (ml/min)

Ecuación = $[140 - \text{edad (años)}] \times \text{Peso (Kg)} / [72 \times \text{Cr (mg/dL)}]$ multiplicado por 0.85 si es mujer

2. NANKIVELL (ml/min): La ecuación incluye tanto la creatinina como la urea en mmol/L por lo que habrá que transformarla previamente o en la misma ecuación.

Ecuación: $6.7/\text{Cr (mmol/L)} + \text{Peso (Kg)}/4 - \text{urea (mmol/L)}/2 - 100/\text{talla (m)}^2 + 35$ [hombre] o 25[mujer]

Expresado en lenguaje SPSS:

Sexo=1 Fórmula: $(6.7 / \text{Creat_mmol_L}) + (\text{peso} / 4) - (100 / (\text{talla} ** 2)) + 35$

Sexo=2 Fórmula: $(6.7 / \text{Creat_mmol_L}) + (\text{peso} / 4) - (100 / (\text{talla} ** 2)) + 25$

Al utilizar en HURS como unidades de medida de creatinina y urea mg/dl, previamente a la realización del cálculo, hemos transformado estas variables a mmol/L.

- Transformación de la creatinina (según los factores de conversión; 1mg/dl : 88.4 $\mu\text{mol/L}$ y 1 $\mu\text{mol} = 10^{-6} \text{ mol} = 10^{-3} \text{ mmol}$)

Creatinina (mmol/L) = creatinina (mg/dl) x 88,4 / 1000 = creatinina (mg/dl) x 0,0884 (Expresado en SPSS: **creatinina * 0.0884**)

- Transformación de la urea (según el factor de conversión 1mg/dl :0.357mmol/L)

Urea (mmol/L) = urea (mg/dl) x 0,357 (Expresado en SPSS **urea * 0.357**)

La ecuación de Nankivell, adaptada a las unidades del SI, queda por tanto:

$$\text{Ecuación } 6.7 / (\text{Cr (mg/dl)} \times 0,0884) + \text{Peso (Kg)} / 4 - (\text{urea (mg/dl)} \times 0,357) / 2 - 100 / \text{talla (m)}^2 + 35 [\text{hombre}] \text{ o } 25 [\text{mujer}]$$

Expresado en SPSS:

Sexo=1 Fórmula: $(6.7 / \text{creatinina} * 0.0884) + (\text{peso} / 4) - ((\text{urea} * 0.357) / 2) - (100 / (\text{talla} ** 2)) + 35$

Sexo=2 Fórmula: $(6.7 / \text{creatinina} * 0.0884) + (\text{peso} / 4) - ((\text{urea} * 0.357) / 2) - (100 / (\text{talla} ** 2)) + 25$

3. MDRD-7 (ml/min/1.73m²): Previamente habrá que convertir la urea en BUN (BUN = Urea /2,14)

$$\text{Ecuación} = 170 \times \text{Cr (mg/dL)}^{(-0.999)} \times \text{Edad}^{(-0.176)} \times (0.762 \text{ si mujer}) \times (1.18 \text{ si afroamericano}) \times \text{BUN (mg/dL)}^{(-0.170)} \times \text{Alb(g/dL)}^{(0.318)}$$

Expresado en lenguaje SPSS:

Ecuación = $170 * ((\text{creatinina} ** (-0.999)) * ((\text{edad} ** (-0.176)) * ((\text{BUN} ** (-0.170)) * ((\text{albumina} ** (0.318))$

4. MDRD Abreviada (ml/min/1.73 m²)

$$\text{Ecuación} = 186 \times \text{Cr (mg/dL)}^{(-1,154)} \times \text{Edad}^{(-0,203)} \times (0,742 \text{ si mujer y/o } 1,210 \text{ si afroamericano})$$

Expresado en lenguaje SPSS:

Ecuación = $186 * ((\text{creatinina} ** (-1.154)) * ((\text{edad} ** (-0.203)) * 0.742$

Covariables o variables independientes (incluidas en el análisis multivariante):

Se analizaron todos aquellos factores que han descrito tener una influencia en la evolución a medio y largo plazo del injerto y/o paciente trasplantando renal, pudiendo ejercer un posible papel confundente en nuestros resultados.

Las variables incluidas están definidas en las tablas 1, 2 y 3 y se extienden desde características demográficas de los donantes y receptores, hasta características inmunológicas como el grado de histocompatibilidad, el estado de hipersensibilidad, el retrasplante renal y el número de episodios de rechazo agudo y características no inmunológicas previas y posteriores al trasplante como los factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia y DM), el estado anémico, el metabolismo calcio-fósforo, la época del trasplante, el arsenal terapéutico utilizado, el tiempo de hospitalización, la aparición de retraso en la función del injerto renal y los episodios de infecciones por CMV entre otros.

Como punto de innovación en este trabajo, no sólo se recogieron variables del momento del trasplante y posteriores al trasplante, sino también variables previas al trasplante (de la época en la que el paciente se encuentra dependiente de diálisis). Las variables recogidas pretrasplante están enumeradas en la tabla 2 y 3.

Tabla 1. Variables clínico demográficas incluidas en el análisis multivariante

Variables Cuantitativas	Variables Cualitativas
Edad Receptor	Tipo Diálisis pretrasplante (HD/DP)
Edad Donante	Serología Hepatitis pretrasplante (VHC, VHB, No) (a)
Diferencia Edad DR (N Absolutos)	Serología Hepatitis postrasplante (VHC, VHB, No) (b)
Diferencia Edad DR (N Enteros)	Serología Hepatitis global (VHC, VHB, No) (c)
Tiempo isquemia fría	Tipo Donante (Vivo/M Cerebral/Asistolia)
Último PARA	Sexo Receptor (Masculino/Femenino)
Máximo PRA PreTx	Sexo Donante (Masculino/Femenino)
Días (en TRS previo Tx)	Sexo Igual (Similar/Distinto)
Tiempo Lista de Espera	Sexo Ambos (Similar/Masculino/Femenino)
Compatibilidad DR	Sexo DR (FF, FM, MF, MM)
Compatibilidad B	Origen R_Córdoba (Si, No)
Compatibilidad A	Local_D (Si, No)
Incompatibilidad DR	Riñón Dcho/Izqdo
Incompatibilidad B	PrimerTx (Si, No)
Incompatibilidad A	Número_Tx (1°, 2°, 3°, 4°)
Total compatibilidades	Grupo ABO Donante (A, B, AB, 0)
Total incompatibilidades	Grupo ABO Receptor (A, B, AB, 0)
Tiempo hospitalización	Isogrupo DR (Compatibilidad DR)
Creatinina < 7 días	Número_IS (Doble, Triple, Cuadruple, Doble + Ac)
Creatinina 7-15 días	Inhibidor Calcineurina (CyA, FK, No)
Creatinina > 15 días	Antimetabolito (Aza, MMF, Ciego, No)
	mTOR (Si, No)
	AcInducción (Si, No)
	Función Atrasada (Si/No/Fallo Primario)
	Rechazo (Si, No)
	CMV _SN (d)
	PCR CMV (e)

^(a) *Serologías pretrasplante:* que son la primera determinación de serología realizada justo antes del trasplante (búsqueda retrospectiva a partir de la fecha del trasplante).

- **VHB.** Total: 8 positivos, 343 negativos y 428 sin datos. Encontramos 5 pacientes negativos justo antes del Trasplante y durante todo su seguimiento pero positivos en una determinación aislada previa (¿falsos positivos?).
- **VHC.** Total 30 positivos, 317 negativos y 432 sin datos. Existen 6 pacientes que aunque la serología más cercana al trasplante era negativa, previamente fueron positivos. Estos pacientes no se positivizan nuevamente posteriormente (¿falsos positivos?)

^(b) *Serologías post-trasplante:* pacientes que seroconvierten, es decir, que previamente contamos con una serología negativa y posteriormente se positivizan o que no la tenían determinada ninguna serología pretrasplante.

- **VHB.** Total 8 pacientes se positivizan de los 343 con serología negativa pretrasplante (destaca 1 paciente que fue positivo en 1999, negativo pretrasplante, 2001, y positivo post-trasplante, 2004). Existen 30 pacientes que son positivos post-trasplante pero no tienen determinación previa al trasplante.
- **VHC.** Total 7 pacientes se positivizan post-trasplante (de los 317 con serología previa negativa). Existen 116 pacientes que son positivos post-Trasplante pero no tienen ninguna determinación previa al trasplante (ni negativa ni positiva)

^(c) *Serologías globales:* busca alguna determinación positiva en algún momento de la evolución del paciente desde que inicia su seguimiento con nosotros hasta la actualidad (desde el principio hasta hoy).

- **VHB:** Total 43 positivos (de los cuales 13 son determinaciones pre-Trasplante y 30 post-Trasplante).
 - **VHC:** Total 152 positivos (de los cuales 36 son pretrasplante y 116 son post-Trasplante)
- Por otro lado, existen 5 trasplantes (4 pacientes) con el VHC con interrogación que tras realizar el test confirmatorio (MATRIX) obtuvimos: dos resultados indeterminados; uno negativo y uno positivo.

^(d) CMV_SN = PCR CMV positivo en algún momento post-trasplante y/o tratamiento antiCMV post-trasplante.

^(e) PCR CMV positivo en algún momento post-trasplante

Tabla 2. Parámetros analíticos recogidos pre-trasplante y/o post-trasplante incluidos en el análisis multivariante

Parámetros analíticos		
	Pre-Trasplante	Post Trasplante
Constantes vitales		
Peso (Kg)	Si	Si
Indice Masa Corporal (m2/Kg)	Si	Si
TA sistólica (mmHg)	Si	Si
TA diastólica (mmHg)	Si	Si
TA media (mmHg)	Si	Si
Presión de Pulso (mmHg)	Si	Si
Función Renal		
Urea (mg/dl)	Si	Si
Creatinina (mg/dl)	Si	Si
TFG (Cockcroft-Gault)	No	Si
TFG (MDRDA)	No	Si
TFG (MDRD7)	No	Si
TFG (Nankivell)	No	Si
Iones		
Potasio (mEq/L)	Si	Si
CO2 (mmol/L)	Si	Si
Sodio (mEq/L)	Si	Si
Cloro (mEq/L)	Si	Si
Magnesio (mg/dl)	Si	Si
Metabolismo Ca-P		
Calcio (mg/dl)	Si	Si
Fósforo (mg/dl)	Si	Si
Producto Calcio x Fósforo (mg/dl)	Si	Si
PTH (pg/ml)	Si	No
Fosfatasa Alcalina (U/L)	Si	Si
Nutrición Proteica		
Albúmina (g/dl)	Si	Si
Proteínas Totales (g/dl)	Si	Si
Función Hepática		
AST (U/L)	Si	Si
ALT (U/L)	Si	Si
GGT (U/L)	Si	Si
Amilasa (U/L)	Si	Si
Bilirrubina (mg/dl)	Si	Si

Parámetros analíticos		
	PreTx	Post-Tx
Inflamación		
Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	Si	Si
Proteína C Reactiva (mg/L)	Si	No
Riesgo Cardiovascular		
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	Si	Si
B2 microglobulina ($\mu\text{g/L}$)	Si	No
Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)	Si	No
Lipoproteína A (mg/dl)	Si	No
Síndrome Metabólico		
Ácido úrico (mg/dl)	Si	Si
Triglicéridos (mg/dl)	Si	Si
Colesterol Total (mg/dl)	Si	Si
Colesterol HDL (mg/dl)	Si	Si
Colesterol LDL (mg/dl)	Si	Si
Glucosa (mg/dl)	Si	Si
Anemia + Hierro		
Hematías ($10^6/\mu\text{L}$)	Si	Si
Hemoglobina (g/dl)	Si	Si
VCM (fl)	Si	Si
HCM (pg)	Si	Si
CHCM (g/dl)	Si	Si
Hierro (mcg/dl)	Si	Si
Ferritina (ng/ml)	Si	Si
Log ₁₀ Ferritina (ng/ml)	Si	Si
Transferrina (mg/dl)	Si	Si
Índice Saturación Transferrina (%)	Si	Si
Vitamina B12 (pg/ml)	Si	No
Ácido Fólico (ng/ml)	Si	No
Orina		
Diuresis 24 horas (ml)	Si	Si
Proteinuria (g/l)	Si	Si
Calciuria (mg/dl)	Si	Si
Proteinuria de 24h (g/ 24h)	Si	Si
Parámetros Diálisis		
K _{tv}	Si	No
Tasa de Catabolismo proteico (PCR)	Si	No
Tasa de Catabolismo proteico Normalizada (PCR _n)	Si	No
Concentración media de urea en el tiempo (TAC)	Si	No
Cociente de reducción de urea (URR)	Si	No
Agua corporal total estimada (60% Peso * 0.6)	Si	No
Duración de la sesión de diálisis (minutos)	Si	No

Tabla 3. Parámetros terapéuticos recogidos pre-trasplante y/o incluidos en el análisis multivariante

Parámetros terapéuticos		
	Pre-Trasplante	Post-Trasplante
Antihipertensivos		
IECA	Si	Si
ARA II	Si	Si
IECA o ARA II	Si	Si
Diurético	Si	Si
Otro Hipotensor	Si	Si
Cualquier Antihipertensivo	Si	Si
Suplementos		
Bicarbonato	No	Si
Magnesio	No	Si
Hiperparatiroidismo		
Vitamina D (a)	Si	Si
Suplementos de Calcio	No	Si
Suplementos de Fósforo	No	Si
Quelantes Aluminio	Si	Si
Quelantes Calcio	Si	Si
Sevelamer	Si	Si
Prevención Cardiovascular		
Antiagregantes	Si	Si
Síndrome Metabólico		
Hipouricemiantes (b)	Si	Si
Fibratos	Si	Si
Estatinas (c)	Si	Si
Antidiabéticos Orales (ADO)	No	Si
Insulina	Si	Si
ADO o Insulina	Si	Si
Anemia + Hierro		
Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (EPO)	Si	Si
Hierro (d)	Si	Si
Vitamina C (e)	Si	Si
Otros Tratamientos		
Antivirales (CMV) (f)	No	Si
Inmunosupresores	No	Si

^(a) Grupo de Vitamina D: sólo incluye pacientes en tratamiento con CALCITRIOL. Durante el periodo de estudio no se utilizaban otros análogos de la vitamina D (paricalcitol, calcifediol, hidrocolecalciferol...) así como tampoco se utilizaban los calcimiméticos.

^(b) Grupo de Hipouricemiantes: se incluyen tanto los fármacos inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol) como los fármacos uricosúricos (benziodarona), cuya comercialización fue restringida el 20 de Febrero de 2004 por la Agencia Española del Medicamento.

^(c) Hipercolesterolemia: en este grupo no se incluye ni el tratamiento con ésteres etílicos de ácido graso omega-3 ni con Ezetimibe (inhibidor de la absorción de lípidos) al no utilizarse todavía durante el periodo de estudio. Se incluye, por tanto, estatinas y fibratos.

^(d) Suplementos de Hierro: se incluyen tanto los suplementos por vía oral (pacientes en peritoneal y post-trasplante) como por vía intravenosa (pacientes en hemodiálisis y algún paciente aislado en peritoneal o post-trasplante). Para analizar la influencia del hierro

intravenoso en el estrés oxidativo (34) utilizaremos por tanto la cohorte de pacientes en hemodiálisis.

(e) Suplementos de Vitamina C: se incluyen tanto los suplementos intravenosos, fundamentalmente utilizados en hemodiálisis, como los suplementos orales (formando parte de polivitamínicos)

(f) Grupo de antiCMV: Incluye tanto ganciclovir como valganciclovir (según la época).

2.2 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS:

Se diseñaron seis tablas de datos Access vinculadas mediante una variable principal única compleja que identifica a cada uno de los trasplantes: la combinación del código del receptor y la fecha del trasplante.

Posteriormente se exportaron los datos de Access a tablas Excel, donde se seleccionan las variables necesarias para cumplir los objetivos particulares de cada capítulo y estas se traspasan a una base de datos SPSS para realización de la estadística.

Las seis tablas Access diseñadas fueron:

- ❖ Donantes
- ❖ Episodios
- ❖ Pacientes
- ❖ Analíticas post-trasplante
- ❖ Post-Trasplante
- ❖ Pretrasplante

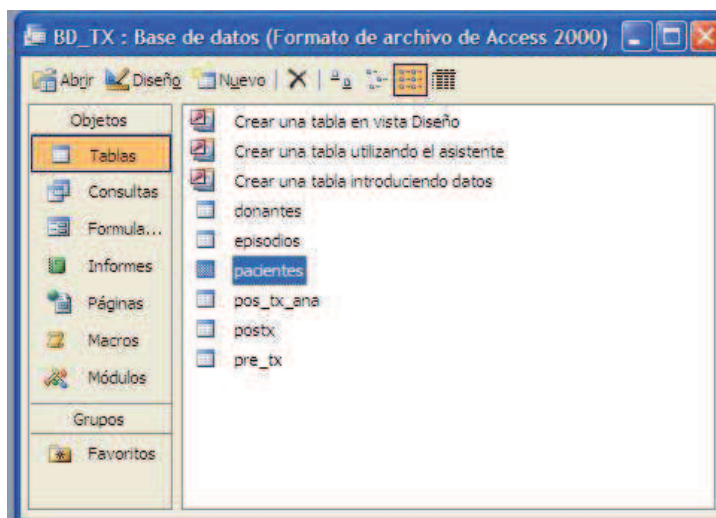


Figura 6. Base de datos de Access 2000 con las 6 tablas diseñadas para organizar los datos.

1. En la tabla **DONANTES** se recogen todos los datos posibles del donante y del momento del implante (ver tabla 1):
 - Código del donante asignado por el Servicio de Nefrología. El código del donante es uno de los “criterios” de seguridad exigidos que nos aseguran que sólo se han incluido pacientes trasplantados del HURS ya que los pacientes trasplantados fuera de Córdoba no tienen asignado ningún código al donante (000000).
 - Características clínicos-demográficas del donante (edad, sexo, procedencia, grupo sanguíneo ABO, tipaje)
 - Tipo de donante: vivo o muerto. Si es donante vivo se recoge el parentesco que los une así como en un caso de un donante cadáver en el que el donante fue un hermano del receptor. Si es donante fallecido, muerte cerebral, se recogerá la causa de la muerte.
 - Características del injerto a trasplantar (derecho o izquierdo) y del momento del trasplante (compatibilidad HLA donante-receptor y tiempo de isquemia fría).

2. En la tabla **EPISODIOS** se recogen los datos del post-trasplante inmediato como son:

- Tiempo de hospitalización del ingreso del trasplante, el número de ingresos post-trasplante a nuestro cargo y el sumatorio de todos los tiempos de hospitalización.
- Cada uno de los episodios de rechazo agudo considerando como tal sólo aquellos que poseen confirmación histológica. Para la obtención de estos datos hemos utilizado tanto la base de datos del Servicio de Nefrología como la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica, revisando uno a uno cada paciente. De cada rechazo agudo recogemos:
 - tratamiento inmunosupresor utilizado para su tratamiento
 - momento post-trasplante en el que se encontraba el paciente en el momento de la aparición del rechazo agudo.
- Estado del paciente y del injerto renal al final del seguimiento y tiempo transcurrido desde el trasplante. Se considera final de seguimiento la fecha del fallecimiento del paciente, fecha de reinicio de terapia renal sustitutiva (TRS) para el injerto renal, 90 días tras el inicio de TRS para el paciente o el 30 de Noviembre 2007 para ambos.
- Existencia o no de función renal atrasada del injerto, denominándose así inicialmente a aquellos pacientes que no presentando un fallo primario del injerto precisaron tratamiento sustitutivo durante la primera semana post-trasplante y posteriormente completamos manualmente este concepto incluyendo también a aquellos pacientes que presentaban una creatinina plasmática a los 7 días superior a 2.5 mg/dl (37???)
- Valores de creatinina a los 7 días post-trasplante. Esta variable se ha utilizado además de para redefinir el retraso de la función del injerto renal, para caracterizar la función precoz del injerto. De esta forma no excluimos a los pacientes que han precisado alguna diálisis aislada en el post-trasplante inmediato y posteriormente evolucionan adecuadamente. Esta variable sólo se incluye en aquellos pacientes que precisaron menos de 2 sesiones de diálisis en la primera semana post-trasplante.

3. En la tabla de **PACIENTES** aparecen recogidos:

- Datos demográficos del receptor (edad en el momento del trasplante, sexo, origen)
- Características clínicas del receptor (peso, IMC, grupo sanguíneo ABO, etiología de su patología renal de base y si posee registrada alguna enfermedad concomitante)
- Características propias del trasplante (número de orden del injerto, código del donante, año del trasplante, tratamiento inmunosupresor al alta del trasplante, tratamiento de inducción o no y el tipo de implante, que será siempre renal, al haber excluido los trasplantes combinados)

4. En la tabla **POST-TRASPLANTE** se recogen las características clínicas, analíticas y terapéuticas (ver tablas 1, 2 y 3) de los pacientes en la **primera revisión informatizada** en nuestras consultas externas una vez dado de alta del hospital.

Esta tabla está dividida en dos partes bien definidas:

- a. Una primera parte de la tabla que se encarga de seleccionar la verdadera muestra de estudio (datos de la primera revisión informatizada). Excluyendo aquellos pacientes que no cuenten con revisiones informatizadas recogidas en

nuestra base de datos o a aquellos que la primera revisión informatizada con la que cuenta no pertenece al primer mes después del alta del trasplante.

- b. Una segunda parte de la tabla recoge todos los datos de esta primera revisión informatizada: constantes clínicas (peso, TAS y TAD y Temperatura), parámetros analíticos tanto en sangre como en orina (ver tabla 2) y tratamiento farmacológico categorizado en los grupos creados para este propósito (ver tabla 3).
5. La tabla **POST-Tx-ANALÍTICA** recoge todos los datos anteriores (constantes clínicas, datos analíticos de sangre y orina y datos terapéuticos) pero en todas y cada una de las revisiones informatizadas que cada paciente ha realizado desde el momento del trasplante hasta la pérdida del seguimiento o final del seguimiento que en este caso es el 30 de Noviembre de 2007.

En esta tabla agrupamos los datos en 24 grupos de analíticas según el tiempo post-trasplante (0-6meses, 6-12meses, 12-24meses, 24-36meses, 36-48meses, 48-60meses, 60-72meses, 72-84meses, 84-96meses... y así sucesivamente, de manera anual, hasta los 23 años de seguimiento). La agrupación de las variables depende del tipo de variable:

- Cuantitativa: media de todos los valores que conforman cada uno de los intervalos. En el caso en particular de la TFG, esta se calculará previamente a agrupar en intervalos para posteriormente realizar la media de cada intervalo de tiempo.
 - Demográficas (edad y sexo): la primera determinación recogida
 - Cualitativa: tras realizar la media se obtiene un resultado numérico que posteriormente se agrupa en tres opciones: 1=SI (durante todo el intervalo), 2=NO (durante todo el intervalo) o IRREGULAR (tratamiento o positividad irregular, no continúa, durante todo el intervalo)
6. En la tabla **PRETRASPLANTE** se recoge la información del receptor durante su época de tratamiento sustitutivo previamente al trasplante, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, identificándolos posteriormente mediante la variable modalidad de tratamiento del paciente el día previo al trasplante. En aquellos pacientes que reciben un segundo o tercer injerto renal se recogen los datos del periodo de diálisis entre ambos trasplantes, es decir, que son diferentes en cada nuevo injerto.

Los datos que se recogen son:

- Tipo de tratamiento renal sustitutivo (Hemodiálisis, hospitalaria, domiciliaria, aprendizaje de hemodiálisis hospitalaria, Diálisis Peritoneal, CAPD, CCPD o domiciliaria). Existe un único paciente de los 820 que recibe el injerto renal (de donante vivo) sin llegar a precisar tratamiento sustitutivo (desde prediálisis)
- Tiempo que ha estado en dicha modalidad (mediante la fecha de inicio del tratamiento y la fecha del trasplante).
- Tiempo que el paciente ha permanecido en lista de espera (desde el momento que inicia cualquiera de las técnicas de tratamiento sustitutivo). En la literatura actual existen varias definiciones posibles de tiempo en lista de espera. En este trabajo hemos considerado tiempo en lista de espera como el tiempo que el paciente permanece dependiente de tratamiento renal sustitutivo (fecha del trasplante - fecha del inicio de tratamiento renal sustitutivo, independiente de la modalidad de inicio), siguiendo las indicaciones de Meier-Kriesche et al (9) pero contrariamente a Gill et al (35) que utilizaron el tiempo desde el momento en

que el paciente se activa en la lista de espera pero después en el análisis multivariado ajusta por el tiempo que está en diálisis hasta ser activado en lista de espera. Con respecto a los segundos, terceros y cuartos injertos, depuramos la base de datos manualmente para recoger la fecha de reinicio de diálisis tras perder el injerto previo en vez de la fecha de la primera diálisis.

- Porcentaje de Anticuerpos que Reaccionan frente al Panel (PRA). Se utilizaron dos definiciones: el último valor determinado previamente al trasplante y el valor máximo determinado previo a la recepción del injerto renal estudiado.
- Datos analíticos (Ver tabla 2) extraídos de la media de las tres últimas analíticas mensuales en su centro de tratamiento sustitutivo y datos terapéuticos (ver tabla 3) que el paciente tenía prescrito justo antes del trasplante valorando si en alguna ocasión durante los tres meses previos ha tomado alguno de los fármacos incluidos en cada grupo.
- Serología virus hepatitis B y C: En una primera exportación se incluyeron dos determinaciones: la realizada previamente al trasplante (en diálisis) y la última recogida en nuestra base de datos. Pueden existir pacientes que no tuvieran determinada la serología previamente al trasplante (previos a 1992) y los rescatamos con esta segunda determinación; y pacientes que eran negativos previamente al trasplante y a lo largo del seguimiento se han convertido (por lo que a la hora del análisis también los hemos considerado positivos). En la última exportación, para asegurarnos no perder ningún paciente positivo, añadimos una tercera variable que buscaba en todas las baterías de virus de la historia del paciente y señalaba si cualquiera de ellas era positivo (ver nota de tabla 2) (36).
- En nuestro programa hasta el año 2009 no se había realizado ningún trasplante de ningún paciente VIH positivo. Para confirmar que en nuestra base de datos no está incluido ningún VIH positivo, se ha recogido la serología del paciente a VIH previa al trasplante.

2.3. EXPORTACIÓN DE LOS DATOS DESDE LA BASE DE DATOS DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA.

Los datos recogidos en la Base de Datos del Servicio de Nefrología son exportados a las bases de datos de Access 2003 creadas para ese fin. Esta exportación la realizó la informática del Servicio (Patricia García-Velarde Morillo) desde la aplicación de gestión clínica, realizada en MS DOS y posteriormente en Visual Fox Pro.

Una vez exportados los datos, se depuraron manualmente para detectar posibles errores en el diseño de la base de datos, en la forma de presentar la información recopilada y/o errores mecanográficos en los datos exportados dentro de cada variable.

Cuando detectamos un error en el diseño de la base de datos, lo corregimos y volvemos a realizar nuevamente la exportación de los datos. De esta forma se llegaron a realizar hasta un total de 11 exportaciones para perfeccionar aún más la calidad de los datos exportados.

2.4. DEPURACIÓN DE LA BASE DE DATOS COMPLETANDO LOS DATOS NO RECOGIDOS Y COMPROBANDO LOS DATOS “EXTREMOS”.

Los datos no recogidos o “missing” y los datos extremos o “extraños” fueron comprobados manualmente en las historias clínicas de los pacientes o en las bases de datos de otros servicios del hospital (laboratorio, anatomía patológica, microbiología, inmunología, radiología...).

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA BASE CREADA

Para realizar la estadística hemos utilizado fundamentalmente el software informático SPSS 12.0. Para el cálculo de la vida media proyectada que hemos utilizado el software Microsoft Office Excel 2003 (ver capítulo 2 para más detalles).

En la mayoría de los casos el proceso ha sido el siguiente:

- ❖ Creación de una base de datos SPSS con las variables que son precisas para cada capítulo a partir de la base de datos Excel que surge de la unificación de las seis bases de datos Access creadas.
- ❖ Selección y utilización de los test estadísticos más adecuados para confirmar la hipótesis de cada uno de los capítulos (test descriptivos o analíticos, paramétricos o no paramétricos, de datos relacionados o de datos independientes):
 - Análisis descriptivo de los datos obtenidos representando las variables cuantitativas mediante una medida de tendencia central \pm una medida de dispersión y las variables cualitativas mediante porcentajes.
 - Caracterización de los pacientes en función del grupo del evento final al que pertenecen (vivos vs fallecidos) con comparación de los posibles factores influyentes incluyendo nuestras variables en estudio.
 - Análisis del estudio de cohortes a través de los subgrupos realizados en función de las dos variables en estudio. Tras comprobar básicamente las diferencias estadísticamente significativas, se estudiará la evolución de estos pacientes en función del subgrupo a que pertenecen, realizando el test de comparación tanto de las medias como de los porcentajes más adecuado.
 - Análisis de supervivencia de los pacientes e injertos en función de cada una de las variables en estudio mediante Kaplan-Meier y regresión de Cox incluyendo todas las posibles variables confundentes.

En cada capítulo se detallarán los tests estadísticos utilizados en cada caso particular.

RESULTADOS

Los resultados de esta tesis se han agrupado en 4 capítulos correspondiendo cada uno de ellos a uno de los objetivos (principal o secundario).

Capítulo 1: Intenta responder la hipótesis principal planteada en el primer objetivo: ¿influye el año del trasplante en los resultados del trasplante renal?

Capítulo 2: Pretende estudiar la hipótesis secundaria del primer objetivo: ¿es la proyección de la vida media un método eficaz y válido para estimar los resultados a largo plazo de los trasplantes que no cuentan con un seguimiento largo?

Capítulo 3: Trata de responder la hipótesis principal planteada en el segundo objetivo: ¿influye la función del injerto renal precoz en los resultados del trasplante renal?

Capítulo 4: Intenta estudiar la hipótesis secundaria del segundo objetivo: ¿influyen los parámetros previos al trasplante, durante su época en diálisis, en los resultados del trasplante renal?

Ante la gran amplitud y variedad de datos analizados y la aparición de resultados secundarios, hemos preferido incluir en cada capítulo, además de los resultados, una breve introducción, la descripción de los métodos específicos para ese capítulo, las conclusiones (en azul) y la discusión de los resultados a la luz de la literatura vigente (en cursiva).

CAPÍTULOS 1 Y 2

Estos capítulos van a intentar responder la hipótesis planteada en nuestro primer objetivo.

PRIMER OBJETIVO

Analizar la influencia de la **época del trasplante** en la evolución a medio y largo plazo del trasplante renal (CAPÍTULO 1)

❖ Objetivo secundario

- La **proyección de la vida media** como método matemático para estimar los resultados del trasplante renal (CAPÍTULO 2)

Capítulo 1: “Análisis de la influencia de la época del trasplante en la evolución a medio y largo plazo del trasplante renal”

En la literatura actual todavía no existe unanimidad en la evolución de los resultados a medio y largo plazo de los programas de trasplante renal, existiendo publicaciones que describen una mejoría progresiva (10,13) en la época actual y otras que describen una estabilización (12). Ante esto, nos propusimos analizar los resultados del programa de trasplante renal (supervivencia del paciente y del injerto renal) del Hospital Universitario Reina Sofía (H.U.R.S) según la época o el año del trasplante.

La variable de estudio de este capítulo es el **año de trasplante** como variable cuantitativa y la subdivisión en épocas del trasplante según el criterio que mayor homogeneidad otorgue a los diferentes grupos. El evento final será la supervivencia del paciente desde el momento del trasplante renal hasta 90 días después de haber reiniciado el tratamiento renal sustitutivo y la supervivencia del injerto renal tanto censurando como sin censurar por el fallecimiento del paciente.

Para intentar dar una respuesta a nuestra hipótesis analizamos la supervivencia en función del año y de la época del trasplante utilizando tanto test estadísticos en función de la supervivencia acumulada (Kaplan-Meier y regresión de Cox) como test estadísticos en función de la supervivencia actuarial (porcentaje de pacientes en determinados momentos post-trasplante). Como control de calidad de nuestros resultados, los compararemos con los resultados publicados en los registros europeos y americanos.

Por tanto, este trabajo lo hemos dividido en tres grandes apartados:

- 1.I. Definición de “época” del trasplante y caracterización de cada grupo.
- 1.II. Análisis de supervivencia acumulada uni y multivariable.
 - 1.II.A. Supervivencia del paciente
 - 1.II.B. Supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.
 - 1.II.C. Supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente.
- 1.III. Análisis de supervivencia actuarial univariante y comparación con los registros.

1. I. Definición de “época” del trasplante y caracterización de cada grupo.

Transformación de la variable “cuantitativa” año del trasplante en una variable cualitativa en función de diferentes criterios

En este trabajo se incluyeron un total de 778 pacientes trasplantados entre 1979 y 2004 siguiendo los criterios de inclusión y exclusión reflejados en el material y métodos (ver página 13-14). De ellos, el 67.3% se trasplantaron a partir de 1995 (ver figura 7 y tabla 4)

	Frecuencia	% Válido	% Acumulado
1979	7	,9	,9
1980	10	1,3	2,2
1981	5	,6	2,8
1982	3	,4	3,2
1983	9	1,2	4,4
1984	13	1,7	6,0
1985	26	3,3	9,4
1986	38	4,9	14,3
1987	30	3,9	18,1
1988	34	4,4	22,5
1989	23	3,0	25,4
1990	16	2,1	27,5
1991	21	2,7	30,2
1992	36	4,6	34,8
1993	31	4,0	38,8
1994	28	3,6	42,4
1995	33	4,2	46,7
1996	36	4,6	51,3
1997	40	5,1	56,4
1998	60	7,7	64,1
1999	62	8,0	72,1
2000	42	5,4	77,5
2001	48	6,2	83,7
2002	46	5,9	89,6
2003	40	5,1	94,7
2004	41	5,3	100,0
Total	778	100,0	

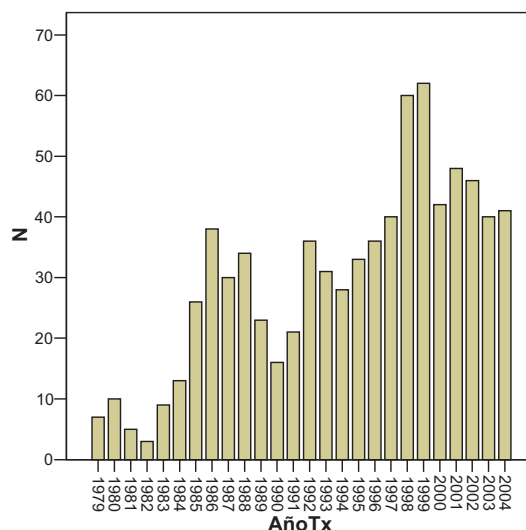


Tabla 4. Distribución de los trasplantes renales según el año del trasplante

Figura 7. Histograma de distribución de los trasplantes renales según el año de trasplante (1979-2004)

Se utilizaron varios criterios para seleccionar la estratificación en “época de trasplante” que mejor homogeneizaba a las diferentes categorías:

- 1) Categorización en quinquenios (la más utilizada en estadística poblacional)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Válido 1979-1989	198	25,4	25,4	25,4
1990-1994	132	17,0	17,0	42,4
1995-1999	231	29,7	29,7	72,1
2000-2004	217	27,9	27,9	100,0
Total	778	100,0	100,0	

2) Categorización según los grandes cambios de inmunosupresión

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Válido <1986 (Aza)	73	9,4	9,4	9,4
1986-1994 (CsA)	257	33,0	33,0	42,4
1995-1999 (FK)	231	29,7	29,7	72,1
>1999 (Rapa)	217	27,9	27,9	100,0
Total	778	100,0	100,0	

3) Categorización según el tamaño muestral en terciles

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Válido 07/02/1979-17/08/1992	259	33,3	33,3	33,3
01/09/1992-29/04/1999	260	33,4	33,4	66,7
05/05/1999-23/12/2004	259	33,3	33,3	100,0
Total	778	100,0	100,0	

4) Categorización según el tamaño muestral en cuartiles

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Válido 07/02/1979-13/09/1989	194	24,9	24,9	24,9
04/10/1989-11/09/1996	195	25,1	25,1	50,0
17/09/1996-25/08/2000	195	25,1	25,1	75,1
04/09/2000-23/12/2004	194	24,9	24,9	100,0
Total	778	100,0	100,0	

Elección de la subdivisión más “homogénea”

Con la finalidad de elegir la estratificación con mayor homogeneidad entre los grupos (ya que por concepto van a ser diferentes entre sí), analizamos las variables que mayor influencia han demostrado en los resultados de los trasplantes: el tratamiento inmunosupresor (1), el tiempo en lista de espera (2) y el tiempo de isquemia (3), la edad tanto del receptor (4) como del donante (5).

1) Con respecto a los avances del **tratamiento inmunosupresor** cronológicamente, en nuestro programa de trasplante han existido diferentes “épocas”

- Durante la época 1979-1985 sólo se utilizó Azatioprina + Prednisona.
- En 1986 aparece el primer inhibidor de la calcineurina (ICN): la ciclosporina, usándose en doble o triple combinación con las dos drogas existentes previamente: Ciclosporina ± Azatioprina ± Prednisona
- A partir de 1989 se utiliza por primera vez cuadruple-terapia, combinando a la triple terapia el tratamiento de inducción con Anticuerpos (Ac).
- A partir del año 1996 se inicia en nuestra unidad la utilización de dos fármacos nuevos: el Micofenolato Mofetilo (MMF) y el Tacrolimus (FK)
- A partir de 2000, la utilización de los mTOR junto con ICN o en sustitución de ellos, algún protocolo sin esteroides y la utilización nuevamente de Ac de

inducción en cuadruple terapia (2001) diversifican aún más el tratamiento inmunosupresor individualizado y personalizado para cada paciente.

Con respecto al resto de las variables, tiempo en lista de espera (T_WL), tiempo de isquemia fría, edad del receptor y edad del donante; al ser todas ellas cuantitativas, comprobamos previamente (figura 8 y tabla 5) si siguen una distribución normal para elegir los tests estadísticos más adecuados (paramétricos o no paramétricos).

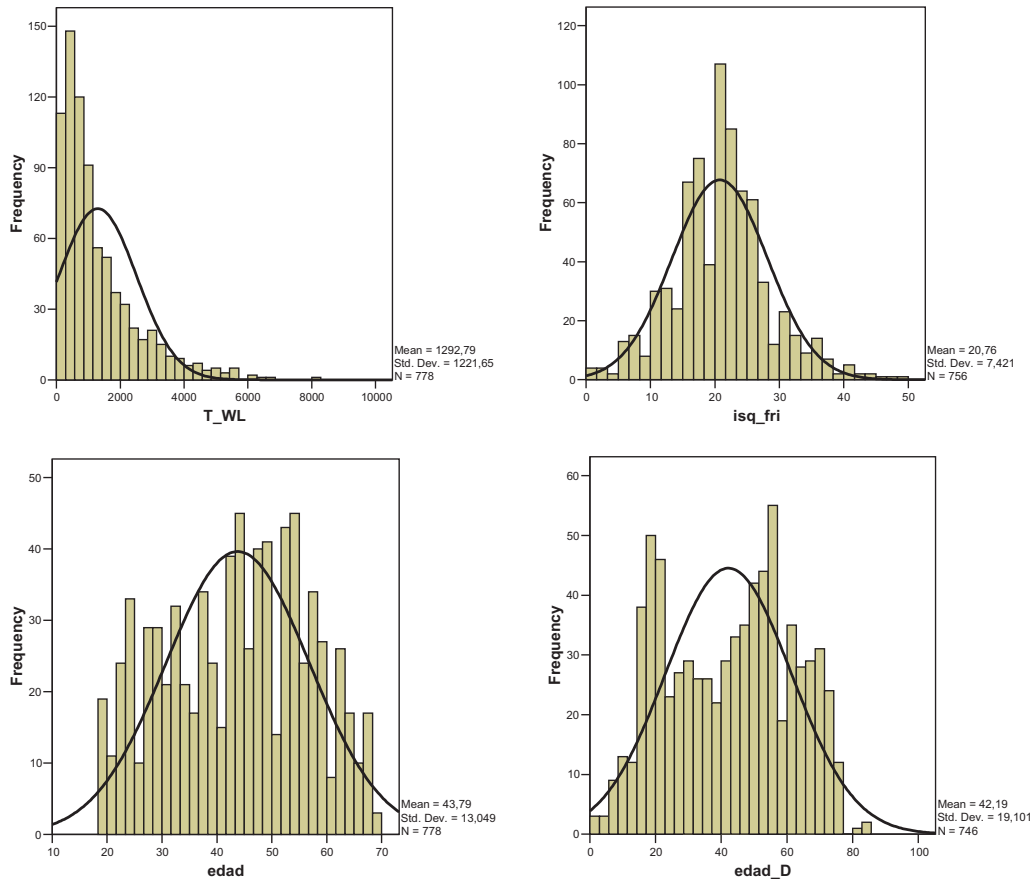


Figura 8. Comprobación gráfica de la distribución de los datos para confirmar si siguen una distribución normal.

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Edad	,064	734	,000	,971	734	,000
edad_D	,089	734	,000	,962	734	,000
Isq_fri	,079	734	,000	,983	734	,000
T_WL	,155	734	,000	,824	734	,000

a Lilliefors Significance Correction

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	edad	edad_D	isq_fri	T_WL	
N	778	746	756	778	
Normal Parameters(a)	Mean	43,79	42,19	20,76	1292,79
	Std. Deviation	13,049	19,101	7,421	1221,650
Kolmogorov-Smirnov Z	1,775	2,434	2,268	4,364	
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004	,000	,000	,000	

Tablas 5. Comprobación estadística de la normalidad de la distribución

Se comprueba que no siguen una distribución normal, por lo que para realizar la estadística (comparación de medias) utilizaremos test no paramétricos: Kruskal Wallis y Mann Whitney.

Comparación de todos los grupos entre sí (Kruskal Wallis):

	T_WL	isq_fri	edad_D	Edad
Chi-Square	7,121	114,188	151,915	92,178
Df	3	3	3	3
Asymp. Sig.	,068	,000	,000	,000

Grouping Variable: Cuartiles

Existen diferencias significativas entre todos los grupos en todas las variables excepto en el tiempo en lista de espera. Para determinar dónde se encuentran exactamente estas diferencias, comparamos los cuatro grupos 2 a 2 utilizando para ello el test de U de Mann-Whitney.

Comparando por parejas (U de Mann Whitney).

2. Tiempo en lista de espera

Se comparan dos a dos todos los cuartiles tanto estadísticamente (tabla 6) como gráficamente (figura 9) en función del tiempo en lista de espera medido en días y corregido por los segundos trasplantes (ver material y métodos página 24)

T_WL	Mediana (Rango)	Q1	Q2	Q3	Q4
Q1	995 (4873)	-	0.060	0.357	0.868
Q2	1067 (5643)	0.060	-	0.015	0.419
Q3	805 (6676)	0.357	0.015	-	0.067
Q4	853 (8073)	0.868	0.419	0.067	-

Tabla 6. Descripción del tiempo en lista de espera según el cuartil (expresado en mediana y rango) y comparación dos a dos de todos los cuartiles (en la tabla se expresa el nivel de significación). Sombreado en gris aparecen los resultados que son estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

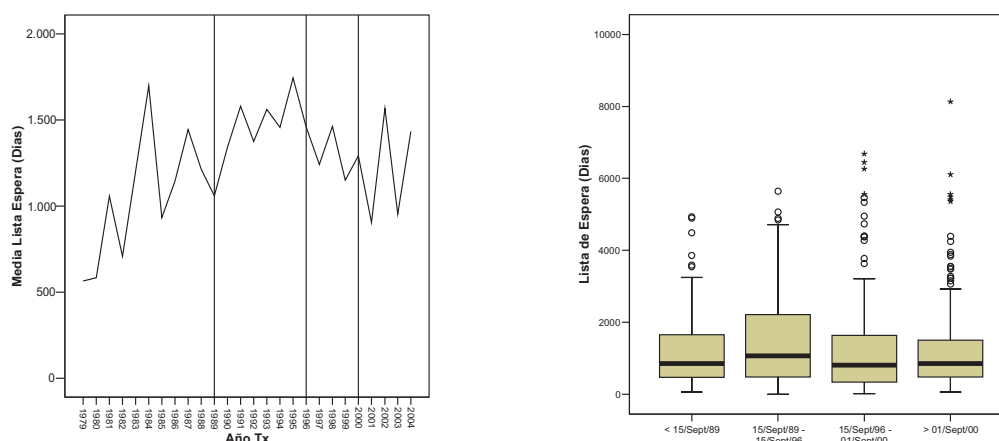


Figura 9. Distribución del tiempo en lista de espera (días) según el año de trasplante o según la época en la que se realiza el trasplante (categorización en cuartiles)

El tiempo en lista de espera en el segundo cuartil es numéricamente superior al resto, pero sólo lo es estadísticamente al compararlo con el tercer cuartil.

3. Tiempo de Isquemia Fría (horas)

Se comparan dos a dos todos los cuartiles tanto estadísticamente (tabla 7) como gráficamente (figura 10) en función del tiempo de isquemia fría medido en horas.

T_Isq Fría	Media ± DS	Q1	Q2	Q3	Q4
Q1	22.8 ± 8.3	-	0.332	0.999	<0.001
Q2	22 ± 7	0.332	-	0.307	<0.001
Q3	22.6 ± 6.5	0.999	0.307	-	<0.001
Q4	16.1 ± 6	<0.001	<0.001	<0.001	-

Tabla 7. Descripción del tiempo de isquemia fría según el cuartil (expresado en media ± desviación estándar) y comparación dos a dos de todos cuartiles (en la tabla se expresa el nivel de significación). Sombreado en gris aparecen los resultados que son estadísticamente significativos (p<0.05).

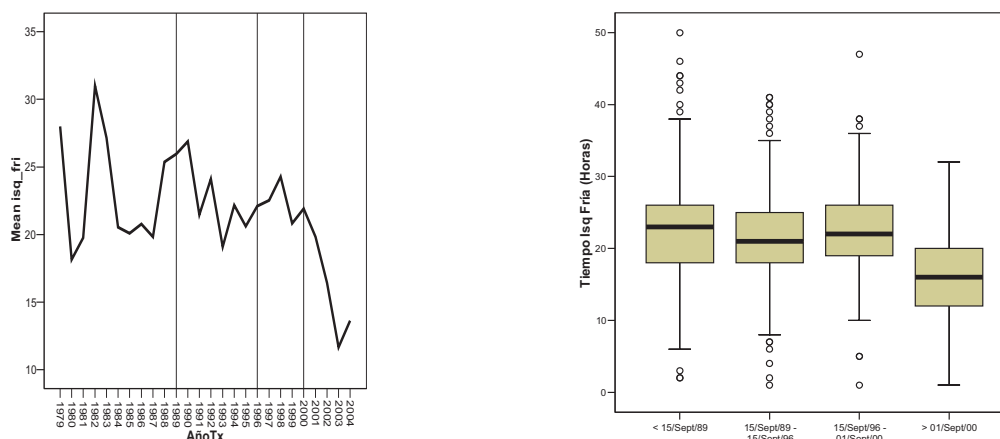


Figura 10. Distribución del tiempo de isquemia fría (horas) según el año de trasplante o según la época en la que se realiza el trasplante (categorización en cuartiles)

El tiempo de isquemia fría ha descendido en el último cuartil (a partir del año 2000) coincidiendo en parte con la reubicación de la lista de espera de la población de Jaén al hospital de Granada.

4. Edad Receptor (años, edad del receptor en el momento del trasplante)

Se comparan dos a dos todos los cuartiles tanto estadísticamente (tabla 8) como gráficamente (figura 11) en función de la edad del receptor (años) en el momento de la recepción del injerto renal.

Edad R	Media ± DS	Q1	Q2	Q3	Q4
Q1	38.5 ± 11.7	-	0.012	<0.001	<0.001
Q2	40.9 ± 11.0	0.012	-	<0.001	<0.001
Q3	48.1 ± 12.7	<0.001	<0.001	-	0.821
Q4	48.2 ± 13.6	<0.001	<0.001	0.821	-

Tabla 8. Descripción de la edad del receptor según el cuartil (expresado en media ± desviación estándar) y comparación dos a dos de los cuartiles entre sí (en la tabla se expresa el nivel de significación). Sombreado en gris aparecen los resultados con son estadísticamente significativo.

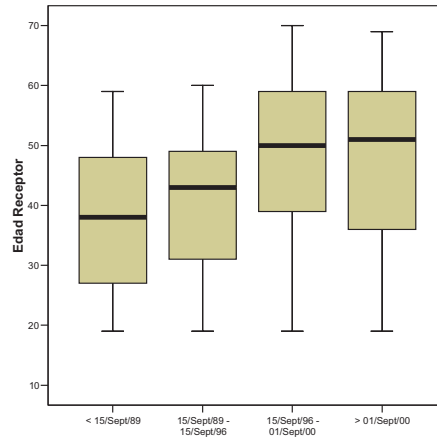
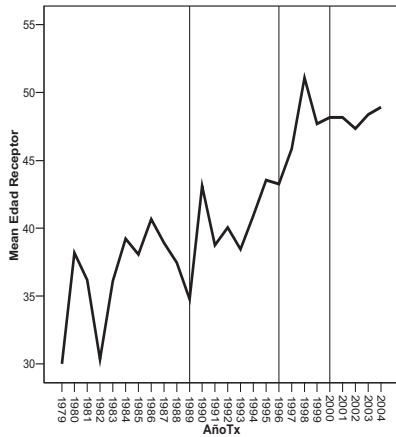


Figura 11. Distribución de la edad del receptor (años) según el año de trasplante o según la época en la que se realiza el trasplante (categorización en cuartiles)

La edad del receptor ha ido en ascenso progresivo en los dos primeros cuartiles y se ha estabilizado en los dos últimos cuartiles (todos son diferentes entre sí excepto los dos últimos).

5. Edad Donante

Se comparan dos a dos todos los cuartiles tanto estadísticamente (tabla 9) como gráficamente (figura 12) en función de la edad del donante (años) en el momento de la donación.

Edad D	Media ± DS	Q1	Q2	Q3	Q4
Q1	30.6 ± 14.5	-	0.004	<0.001	<0.001
Q2	36.0 ± 16.7	0.004	-	<0.001	<0.001
Q3	51.5 ± 18.0	<0.001	<0.001	-	0.162
Q4	48.9 ± 18.2	<0.001	<0.001	0.162	-

Tabla 9. Descripción de la edad del donante según el cuartil (expresado en media ± desviación estándar) y comparación dos a dos de los cuartiles entre sí (en la tabla se expresa el nivel de significación). Sombreado en gris aparecen los resultados con son estadísticamente significativo.

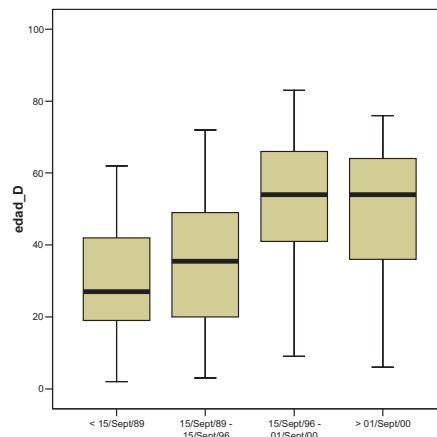


Figura 12. Distribución de la edad del receptor (años) según el año de trasplante o según la época en la que se realiza el trasplante (categorización en cuartiles)

La edad del donante, ha ido en ascenso progresivo en los dos primeros cuartiles y parece que se ha estabilizado en los dos últimos cuartiles.

Estos resultados podrían ser reflejo del inicio de nuestro programa de donantes añosos, por tanto, realizamos un subanálisis excluyendo esta población de pacientes.

Subanálisis excluyendo la población de donantes añosos (>60 años)

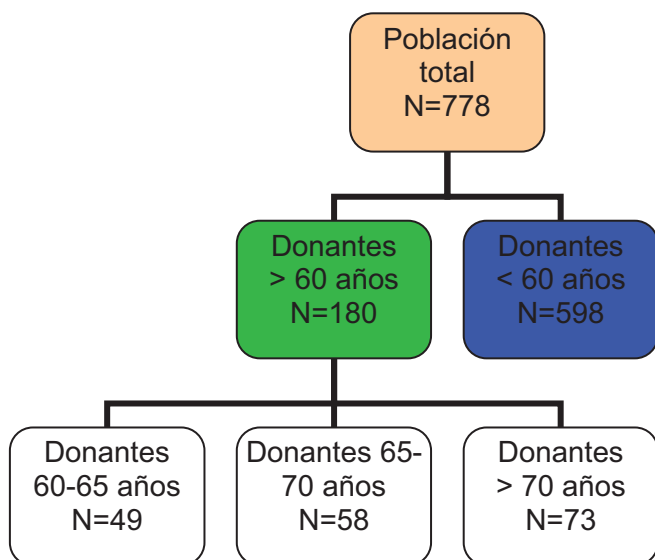


Figura 13. Algoritmo de distribución de la población según la edad del donante, separando en añosos o no añosos (mayores o menores de 60 años) y los mayores a su vez, subdivididos según la edad en tres grupos.

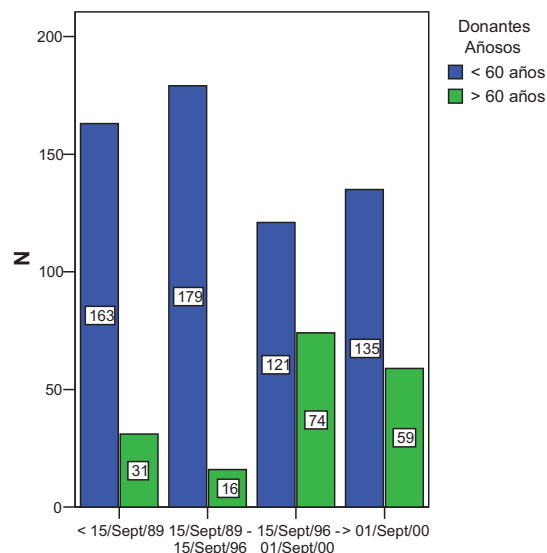


Figura 14. Número de donantes añosos (>60 años) y no añosos (< 60 años) realizados según la época del trasplante (cuartiles).

Donantes menores de 60 años (N=598):

Edad R	N	Media ± DS	Q1	Q2	Q3	Q4
Q1	154	38.4 ± 11.7	-	0.065	0.002	0.005
Q2	179	40.6 ± 11.1	0.065	-	0.128	0.214
Q3	120	42.7 ± 11.8	0.002	0.128	-	0.647
Q4	135	42.1 ± 11.5	0.005	0.214	0.647	-

Edad D	N	Media ± DS	Q1	Q2	Q3	Q4
Q1	154	30.4 ± 14.4	-	0.032	<0.001	<0.001
Q2	179	34.0 ± 15.4	0.032	-	<0.001	<0.001
Q3	120	40.9 ± 14.6	<0.001	<0.001	-	0.845
Q4	135	40.4 ± 15.2	<0.001	<0.001	0.845	-

Tabla 10. Descripción de la edad del receptor y del donante según el cuartil (expresado en media ± desviación estándar) y comparación dos a dos de los cuartiles entre sí (en la tabla se expresa el nivel de significación) de la subpoblación de pacientes trasplantados con edad inferior a 60 años (N=598 pacientes). Sombreado en gris aparecen los resultados con son estadísticamente significativo.

Con respecto a la edad del Donante se mantienen los resultados anteriores, es decir, no se encuentran diferencias significativas en la comparación entre los dos últimos cuartiles. Sin embargo, con respecto a la edad del Receptor, se pierden todas las diferencias que incluían al segundo cuartil (Q2vsQ1, Q2vsQ3 y Q2vsQ4).

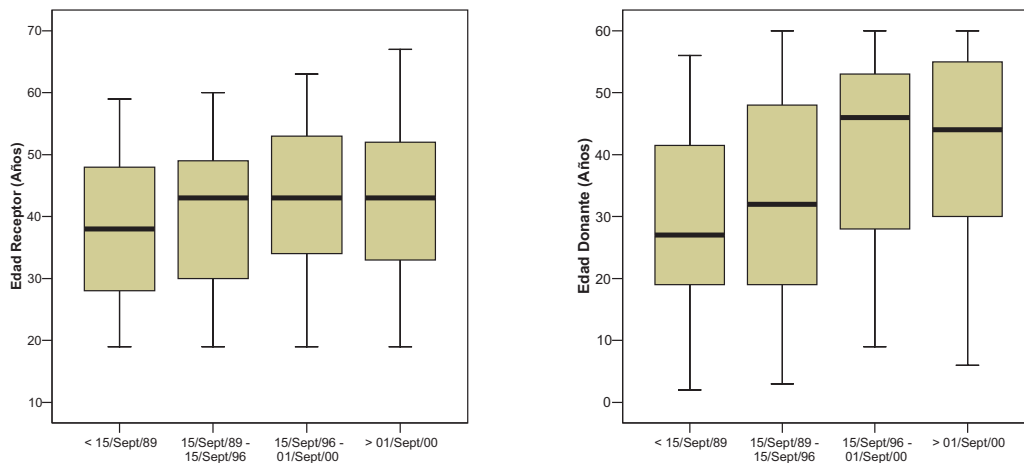
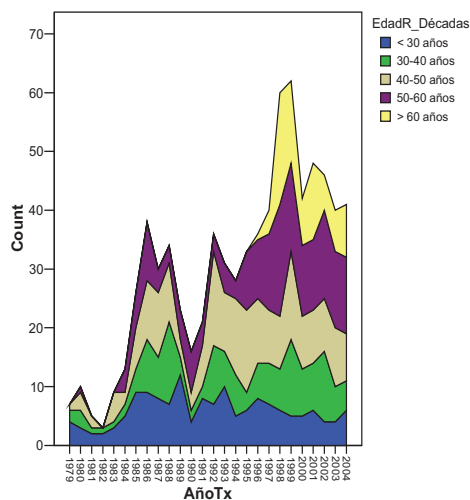


Figura 15. Distribución de la edad del receptor (años) y la edad del donante (años) según la época en la que se realiza el trasplante (categorización en cuartiles) en la subpoblación de pacientes menores de 60 años (N=598).

Edad Receptor (en “décadas”)



Edad Donante (en “décadas”)

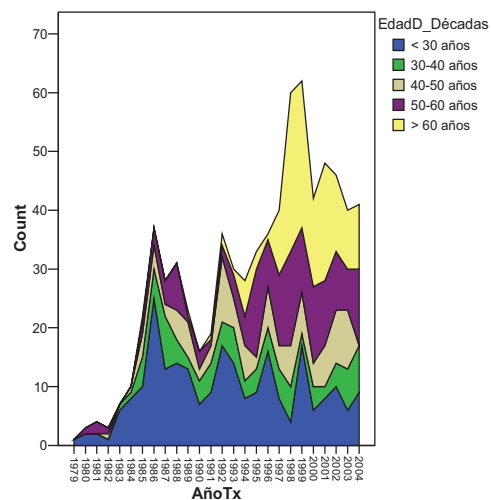


Figura 16. Distribución de la edad del receptor (años) y la edad del donante (años), subdivididos en décadas según el año de trasplante.

Al ser los resultados similares en la edad del Receptor y del Donante, decidimos comprobar si existía una correlación entre ambas variables.

Correlación entre la edad del Donante y la del Receptor en las diferentes épocas:

Gráfica (figura 17) y estadísticamente (tabla 11) se comprueba que en las primeras épocas no existía ninguna correlación; sin embargo, a partir del tercer cuartil (línea naranja), aparece una correlación significativa entre ambas variables (coeficiente de correlación superior a 0.500) y en el cuarto cuartil (línea morada) incluso mejora llegando a ser el coeficiente de correlación próximo a 0.750 ($p < 0.001$).

Spearman	Coeficiente	Sig (2-colas)
<15/09/89	0.019	0.805
15/09/89-15/09/96	0.031	0.667
15/09/96-01/09/00	0.548	<0.001
> 01/09/00	0.749	<0.001
Total	0.452	<0.001

Tabla 11. Análisis de correlación entre la edad del Donante y la del Receptor. En la tabla se expresa el coeficiente de correlación de Spearman y nivel de significación (con dos colas).

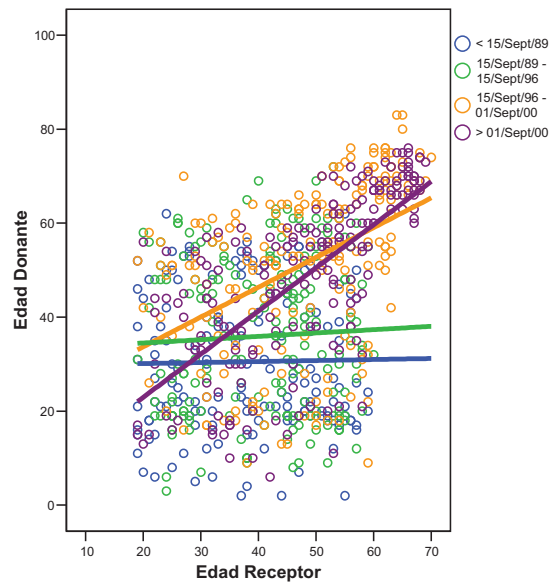


Figura 17. Correlación de la edad del receptor (eje abscisas) con la edad del donante (eje ordenadas) en función de la época en la que se realiza el trasplante (categorización en cuartiles)

Estos datos fueron seleccionados tras valoración por un comité de expertos para su presentación tanto como ponencia oral como comunicación tipo poster en congresos regionales y nacionales.

En resumen:

- Con respecto al tratamiento inmunosupresor, resulta difícil encontrar cierta homogeneidad en cada grupo, pero, teniendo en cuenta estas limitaciones, en la subdivisión por cuartiles se valora la introducción tanto de la cuádruple terapia como del tacrolimus y micofenolato mofetilo.
- En cuanto a las características demográfico-clínicas analizadas (tiempo en lista de espera, tiempo de isquemia fría y edad tanto del donante como del receptor) en la subdivisión en función de los cuartiles encontramos las siguientes diferencias:

	T_WL	T_Isq	Edad_D	Edad_R
Q1-Q2	0.060	0.332	0.012	0.004
Q1-Q3	0.357	0.999	<0.001	<0.001
Q1-Q4	0.868	<0.001	<0.001	<0.001
Q2-Q3	0.015	0.307	<0.001	<0.001
Q2-Q4	0.419	<0.001	<0.001	<0.001
Q3-Q4	0.067	<0.001	0.821	0.162

(Q1 = <15/09/1989, Q2 = 15/09/89-15/09/96, Q3 = 15/09/96-01/09/00, Q4 = >01/09/00)

1. El tiempo en lista de espera no ha variado en función de la “época” del trasplante aunque parece que el segundo cuartil tiende a ser superior a los tres restantes (aunque sólo estadísticamente significativo con el tercer cuartil, 1996-2000)
2. El tiempo de isquemia fría se mantuvo estable y sólo ha descendido significativamente en el último cuartil (coincidiendo con el traspaso de la lista de espera de Jaén a Granada)
3. La edad del donante ha ido en ascenso progresivo desde el inicio del programa estabilizándose los últimos 10 años (los únicos que no son diferentes son las épocas 3 y 4 entre sí), este ascenso es independiente del inicio de nuestro programa de donantes añosos (1994).
4. La edad del receptor ha ido también ascendiendo progresivamente a lo largo de los años realizándose en 1995 el primer trasplante en un receptor mayor de 60 años. Son todos los cuartiles diferentes entre sí uno a otros excepto los dos últimos.

Con respecto a la correlación entre la edad del Donante y la del Receptor se ha objetivado que a lo largo de los años ha ido en aumento, consiguiendo una correlación positiva fuertemente significativa a partir del tercer cuartil (>1996)

Por tanto, con todas las limitaciones que conlleva transformar una variable cuantitativa en cualitativa, seleccionamos la agrupación por cuartiles como la subdivisión más “homogénea” en cuanto a las características teóricamente más influyentes en los resultados del trasplante (régimen inmunosupresor, edad tanto del receptor como del donante, tiempo de isquemia fría y tiempo en lista de espera).

1. II. Análisis de supervivencia acumulada del paciente y del injerto renal, censurando y sin censurar por el fallecimiento del paciente: Kaplan-Meier y Regresión de Cox (uni y multivariante)

Con vistas al análisis multivariante, analizamos qué variables, de los factores de riesgo clásicos conocidos, se van a incluir como covariables.

❖ Variables clínico demográficas cualitativas

Realizamos un análisis univariante de todas las variables cualitativas del momento peritrasplante, incluyendo características demográficas del donante y receptor, riesgo inmunológico, régimen inmunosupresor y características del periodo post-trasplante inmediato (episodios de rechazo agudo, función atrasada y/o CMV positivo, definiendo este por PCR CMV positivo y/o necesidad tratamiento antiCMV).

	Paciente			Trasplante			Trasplante C		
	L- Rank	Breslow	T-Ware	L-Rank	Breslow	T-Ware	L-Rank	Breslow	T-Ware
Características Receptor y Donante									
HD_DP	0.1752	0.3299	0.2937	0.7283	0.5663	0.6111	0.1689	0.2184	0.2070
Sexo R	0.9351	0.8786	0.9669	0.6265	0.7639	0.6883	0.2332	0.4064	0.3397
Sexo D	0.8549	0.2660	0.4678	0.0302	0.0036	0.0103	0.0192	0.0071	0.0126
Sexo Igual (2) _(a)	0.4421	0.4304	0.3930	0.4861	0.3798	0.4086	0.2149	0.1635	0.1876
Sexo Ambos (3) _(b)	0.7243	0.6635	0.6805	0.1535	0.0635	0.0962	0.0323	0.0306	0.0360
Sexo DR (4) _(c)	0.8732	0.6473	0.7746	0.1623	0.0323	0.0723	0.0562	0.0332	0.0493
Edad DR (3) _(d)	0.2002	0.3407	0.2847	0.0746	0.0439	0.0437	0.0013	0.0026	0.0015
Edad DR (2) _(e)	0.1160	0.3183	0.2311	0.1298	0.1019	0.1011	0.0011	0.0021	0.0014
Origen R_Córdoba	0.1298	0.0446	0.0590	0.2023	0.1755	0.1694	0.3070	0.4929	0.4036
Local_D_SN	0.5334	0.1880	0.2936	0.0035	0.0018	0.0021	0.0003	0.0008	0.0005
Cadaver_SN	0.1555	0.3189	0.2380	0.0891	0.1765	0.1193	0.4268	0.5519	0.4626
Riñón Dcho/lzqdo	0.1566	0.4367	0.3155	0.9701	0.9673	0.9920	0.4022	0.6034	0.5364
Riesgo Inmunológico									
PrimerTx_SN	0.6349	0.4419	0.5003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Número_Tx (1-4)	0.1532	0.3093	0.2271	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
Grupo ABO D	0.9963	0.9992	0.9997	0.1975	0.1189	0.1421	0.1414	0.0514	0.0678
Grupo ABO R	0.8128	0.8823	0.8789	0.2374	0.2929	0.2692	0.5954	0.6057	0.5818
Isogrupo DR _(f)	0.1356	0.0085	0.0199	0.7852	0.7918	0.9005	0.1293	0.1145	0.1124
Régimen Inmunosupresor									
Número_IS (4) _(g)	0.0004	0.0013	0.0007	0.0002	0.0017	0.0004	0.0124	0.0514	0.0208
CyA_FK	0.5693	0.4839	0.5195	0.6973	0.5879	0.6354	0.3436	0.2269	0.2715
Aza_MMf	0.8912	0.7057	0.8023	0.9409	0.9859	0.9640	0.7731	0.6283	0.6997
mTOR_SN	0.7665	0.8010	0.7820	0.9161	0.7697	0.8383	0.9831	0.8168	0.9097
AcInducción_SN	0.0593	0.0390	0.0433	0.9441	0.8514	0.9319	0.1046	0.1338	0.1168
Periodo post-trasplante inmediato									
DGF	0.0103	0.0116	0.0110	0.001	0.0003	0.001	0.0023	0.0058	0.0030
Rechazo_SN	0.1172	0.0736	0.0901	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CMV_SN _(h)	0.0034	0.0048	0.0035	0.0158	0.0111	0.0112	0.0837	0.0557	0.0616
PCR CMV _(i)	0.0037	0.0066	0.0044	0.0886	0.0846	0.0769	0.5094	0.4645	0.4633

(a) SexoIguual DR (2) = Similar, Distinto;

(b) SexoAmbos DR (3) = Similar, Masculino, Femenino

(c) Sexo DR (4) = FdFr (Donante Femenino, Receptor Femenino) / FdMr (Donante Femenino, Receptor Masculino) / MBFR (Donante Masculino/ Receptor Femenino) / MdMr (Donante Masculino / Receptor Masculino)

(d) Edad DR= Edad igual, edad D>edad R o edad R>edad D;

(e) Edad D>R vs Edad D<R

(f) Grupo DR Isogrupo = Isogrupo / No Isogrupo

(g) Número_IS (4)= Doble +Ac, Doble, Triple, Cuadruple

(h) CMV_SN = PCR CMV positivo en algún momento post-trasplante y/o tratamiento antiCMV post-trasplante.

(i) PCR CMV positivo en algún momento post-trasplante

Tabla 12. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal, censurado y sin censurar según cada una de las variables clínico-demográficas cualitativas del momento peritrasplante.

Supervivencia del paciente:

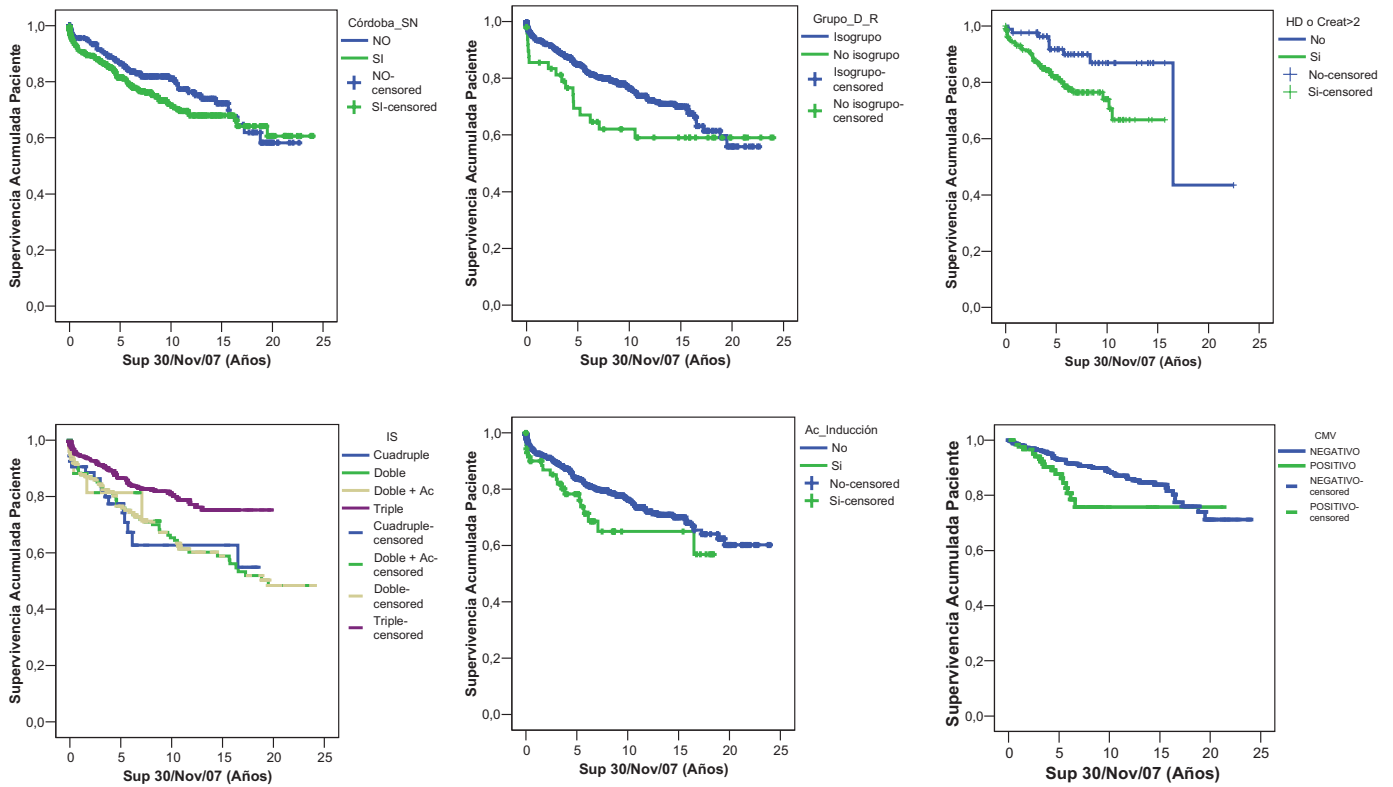
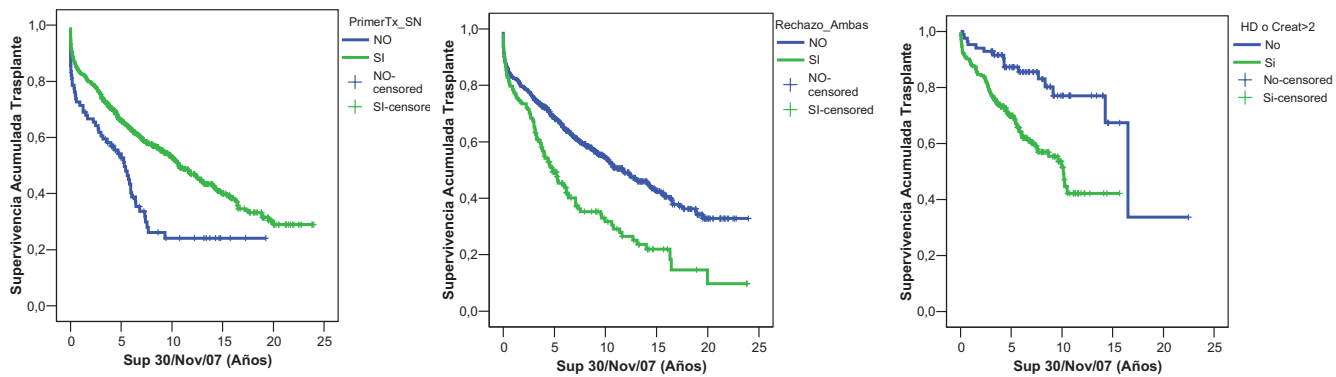


Figura 18. Curvas de supervivencia del paciente univariante (Kaplan-Meier) según diferentes variables cualitativas (Córdoba si/no; compatibilidad DR; retraso en la función del injerto renal definido por la necesidad de diálisis o una creatinina a la semana superior a 2mg/dl; número de fármacos inmunosupresores; utilización de inducción o no; infección por CMV o no, definido por PCR CMV positiva o necesidad de tratamiento antiCMV después del tercer mes post-trasplante)

Supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente:



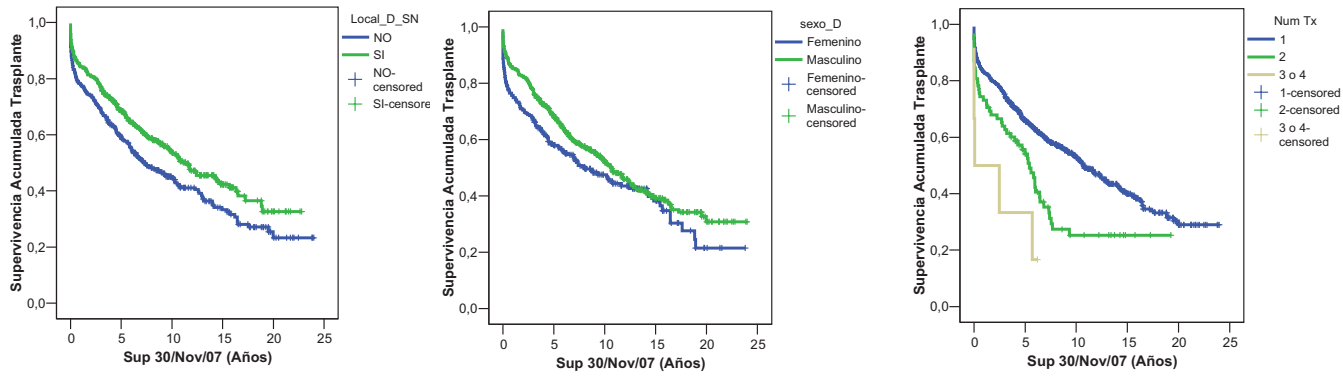


Figura 19. Curvas de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente univariante (Kaplan-Meier) según diferentes variables cualitativas (Donante local o no; sexo del donante; número de trasplante renal; primer trasplante si/no; episodios de rechazo agudo localizados tras revisar base de datos de Nefrología y base de datos de Anatomía Patológica y retraso en la función del injerto renal definido por la necesidad de diálisis o una creatinina a la semana superior a 2mg/dl).

Supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente

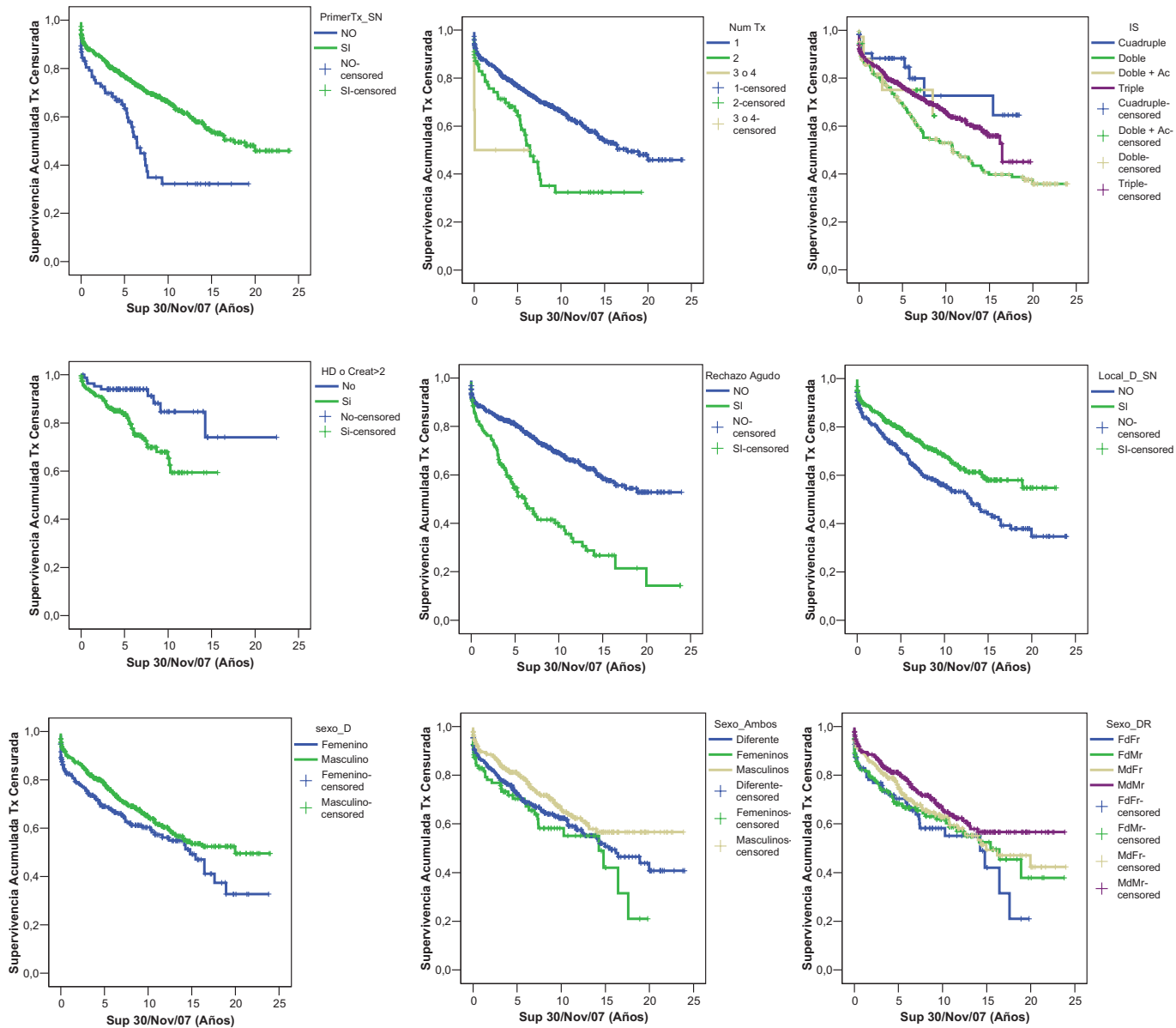


Figura 20. Curvas de supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente univariante (Kaplan-Meier) según diferentes variables cualitativas (primer trasplante; número de trasplante; número de fármacos inmunosupresores; episodios de rechazo agudo localizados tras revisar base de datos de Nefrología y base de datos de Anatomía Patológica; retraso en la función del injerto renal definido por la necesidad de diálisis o una creatinina a la semana superior a 2mg/dl; donante local o no; sexo del donante; compatibilidad de género definido por género diferente o por ambos masculinos o femeninos y la variable que combina las 4 posibilidades existente de comparbilidad de género, receptor masculino con donante femenino o masculino y receptor femenino con donante masculino o femenino)

Conclusiones del análisis univariante de las variables clínico-demográficas cualitativas:

- En la **supervivencia del paciente** influyen el **retraso en la función inicial del injerto, la replicación de CMV y el esquema de inmunosupresión**, tanto al clasificarlo en función del número de fármacos (doble, triple o cuádruple terapia) como al clasificarlo en función del uso de inducción o no. No hay que olvidar, que puede haber factores confundentes como podrían ser el año de trasplante (la doble terapia tiene su origen en la primera época de trasplante, años 80) y el riesgo inmunológico (la cuádruple terapia se utiliza habitualmente en nuestro centro en pacientes con alto riesgo inmunológico, como son los pacientes retrasplantados o hiperinmunizados).
- En la **supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente** influyen, además de la variables anteriores (al considerarse la supervivencia del injerto hasta reinicio de diálisis o fallecimiento del paciente), **el riesgo inmunológico del receptor** (paciente retrasplantado y número de trasplantes previos), la presencia de **rechazo agudo**, **el origen local del donante** (que permitirá un menor tiempo de isquemia fría) y sorprendentemente, **el sexo del donante**.
- En la **supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente** influyen nuevamente **el riesgo inmunológico del receptor** (paciente retrasplantado y número de trasplantes previos), la presencia de **rechazo agudo o función retrasada del injerto**, **el origen local del donante** (que permitirá un menor tiempo de isquemia fría) y nuevamente, **el sexo del donante**.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor y su influencia en la supervivencia del paciente, realizamos un subanálisis para confirmar el posible sesgo que se crearía en las épocas de trasplante con un mayor número de **ensayos clínicos** (gran variedad de fármacos inmunosupresores) Para ello realizamos un subanálisis comparando el tratamiento con régimen inmunosupresor convencional (esteroides + inhibidor de la calcineurina + inhibidor de la síntesis de la purina ± anticuerpos de inducción) versus tratamiento inmunosupresor según un ensayo clínico. Estos últimos pacientes se ha descrito que no reciben un tratamiento convencional pero que están sometidos a una mayor vigilancia por parte del profesional sanitario.

Para realizar este subanálisis, previamente seleccionamos los pacientes trasplantados en el último cuartil (posteriormente a Septiembre del año 2000) al ser a partir de entonces cuando se objetiva una mayor heterogeneización del tratamiento inmunosupresor.

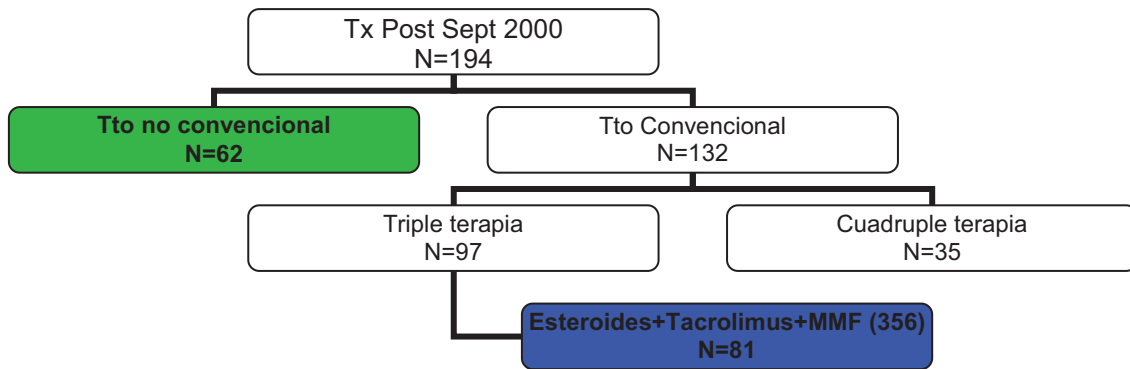


Figura 21. Algoritmo de distribución del tamaño muestral tras agrupar según régimen inmunosupresor utilizado (convencional o no convencional, es decir, perteneciente a un ensayo clínico)

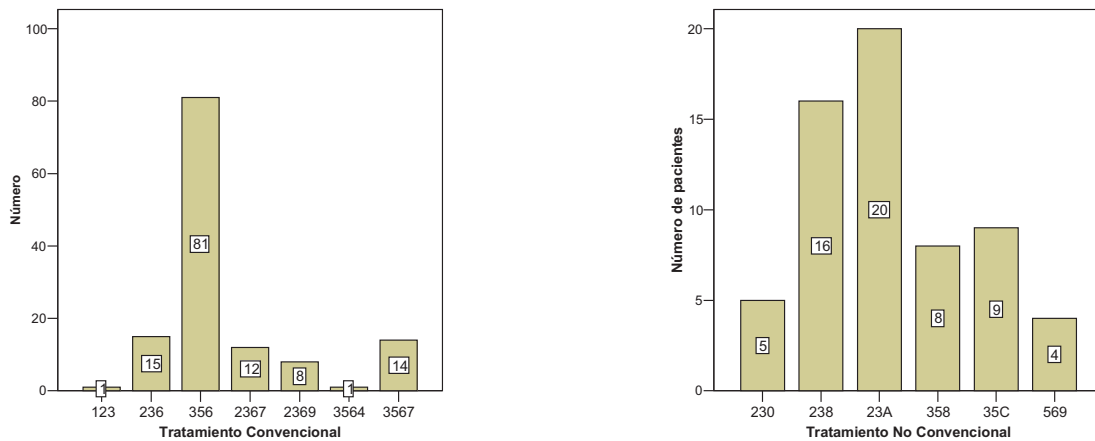


Figura 22. Distribución de los diferentes esquemas inmunosupresores en los pacientes de cada grupo: tratamiento convencional vs tratamiento según protocolo de un ensayo clínico. 1=Azatioprina, 2=Ciclosporina, 3=Esteroides, 4=OKT3, 5=Tacrolimus, 6=MMF, 7=Basiliximab, 8=Sirolimus, 9=Daclizumab, A=Micofenolato Sódico y C=Ciego.

Realizamos un análisis univariante comparando el grupo de 81 pacientes tratados con Esteroides + Tacrolimus + Mofetil Micofenolato con los 62 pacientes tratados de forma no convencional (con las limitaciones que eso conlleva)

	N/Eventos	Log Rank	Breslow	Tarone Ware
Paciente	143 / 18	0.6909	0.8785	0.7979
Injerto	143 / 51	0.1767	0.1777	0.1790
Injerto Censurando	143 / 38	0.1762	0.1563	0.1684

Tabla 12. Análisis de supervivencia univariante del paciente y del injerto renal, censurando y sin censurar, en función del esquema terapéutico utilizado (tratamiento convencional vs tratamiento no convencional).

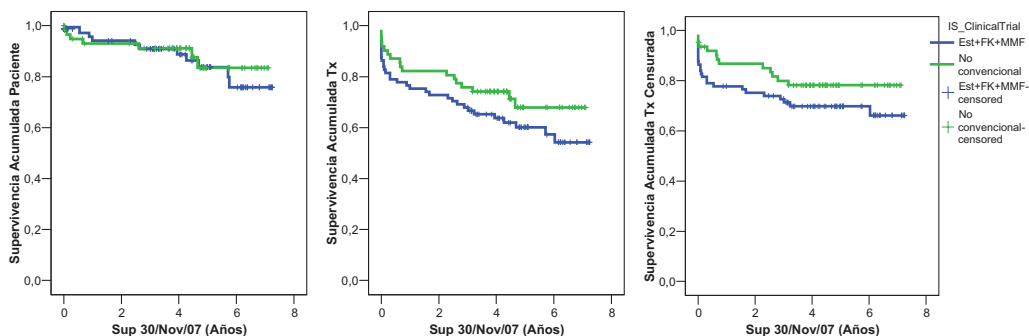


Figura 23. Análisis de supervivencia univariable (test de Kaplan-Meier) del paciente, del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente y del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente según si el régimen inmunosupresor utilizado pertenece al grupo de tratamiento convencional o no (ensayo clínico).

En conclusión, existe una tendencia a una mayor supervivencia del injerto en los pacientes incluidos en algún ensayo clínico (tratamiento no convencional), pero esta tendencia no llega a alcanzar diferencias estadísticamente significativas por ninguno de los test realizados.

No podríamos excluir la posibilidad de que un incremento del tamaño muestral conceda valor estadístico a la tendencia mostrada entre ambos grupos. Estos resultados podrían estar justificados por el sesgo de selección que conlleva la inclusión en un ensayo clínico (excluyendo donantes de criterio expandido, retrasplantes, hipersensibilizados...) o por un control más estricto por parte del nefrólogo al seguir el protocolo establecido en el ensayo clínico (biopsias o TFG medido por isótopos de forma programada) independientemente de los agentes inmunosupresores utilizados en cada ensayo clínico individualmente.

Por nuestra parte, con estos datos, sólo podemos concluir que a pesar del sesgo de selección, no existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados del trasplante renal en función del tratamiento inmunosupresor utilizado (terapia convencional versus tratamiento según ensayo clínico, no convencional).

❖ Variables clínico demográficas cuantitativas

Así mismo, realizamos un análisis univariante de todas las variables cuantitativas mediante una regresión de Cox, incluyendo también las características clínicas demográficas del Donante y Receptor (edad, tiempo en lista de espera y tiempo de isquemia fría), el riesgo inmunológico (compatibilidades y valor de PRA) y las características del periodo post-trasplante inmediato (tiempo de hospitalización y función del injerto inicial medida por la creatinina a los 7 y/o 15 días).

	Paciente			Trasplante			Trasplante Censurado		
	Sig	Exp(B)	CI 95%	Sig	Exp(B)	CI 95%	Sig	Exp(B)	CI 95%
Características Receptor y Donante									
T Lista Espera	0.167	1.000	1.000-1.000	0.753	1.000	1.000-1.000	0.584	1.000	1.000-1.000
Edad R	<0.001	1.040	1.027-1.054	0.018	1.009	1.002-1.017	0.330	0.995	0.986-1.005
Edad D	0.579	1.002	0.994-1.011	0.002	1.009	1.003-1.015	<0.001	1.013	1.006-1.020
[Edad D-R]	0.014	1.018	1.004-1.032	0.065	1.009	0.999-1.018	0.466	1.004	0.993-1.016
Edad D-R	<0.001	0.984	0.975-0.992	0.207	1.004	0.998-1.009	<0.001	1.016	1.008-1.023
T Isquemia Fría	0.076	1.019	0.998-1.040	0.014	1.016	1.003-1.030	0.074	1.015	0.999-1.031
Riesgo Inmunológico									
Comp Total	0.006	0.808	0.695-0.940	0.018	0.889	0.806-0.980	0.339	0.943	0.836-1.063
Incomp Total	0.844	0.986	0.860-1.131	0.383	1.039	0.953-1.133	0.205	1.071	0.963-1.190
Comp dr	0.076	0.794	0.615-1.024	0.004	0.788	0.671-0.927	0.036	0.809	0.664-0.986
Comp b	0.016	0.724	0.557-0.940	0.105	0.873	0.742-1.029	0.523	0.937	0.768-1.144
Comp a	0.764	0.962	0.750-1.236	0.550	1.049	0.896-1.228	0.254	1.118	0.923-1.354
Incomp dr	0.770	0.963	0.750-1.237	0.059	1.160	0.994-1.352	0.009	1.279	1.063-1.540
Incomp b	0.278	1.141	0.899-1.448	0.256	1.093	0.940-1.271	0.256	1.113	0.925-1.338
Incomp a	0.277	0.883	0.705-1.105	0.169	0.905	0.785-1.043	0.176	0.887	0.745-1.055
Ult_pra	0.205	1.006	0.997-1.015	0.067	1.005	1.000-1.011	0.259	1.004	0.997-1.011
Máx_pra_pre*	0.251	1.004	0.997-1.012	0.001	1.008	1.003-1.014	0.001	1.011	1.004-1.017
Periodo post-trasplante inmediato									
T hospitalización	<0.001	1.013	1.008-1.019	<0.001	1.014	1.011-1.018	<0.001	1.014	1.010-1.019
Creat < 7 días**	0.523	0.817	0.438-1.522	0.558	0.872	0.553-1.377	0.599	0.830	0.414-1.664
Creat 7-15 días**	0.172	1.112	0.955-1.296	0.117	1.095	0.978-1.227	0.531	1.056	0.891-1.252
Creat < 15 días**	0.302	1.084	0.930-1.262	0.194	1.077	0.963-1.205	0.649	1.040	0.877-1.234

Tabla 13. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal, censurado y sin censurar según cada una de las variables clínico-demográficas cuantitativas del momento peritrasplante.

* Máximo PRA preTrasplante (se excluyen los PRA posteriores al Tx) N=280

Creatinina < 7 días / Creatinina 7-15d / Creatinina > 15 días (). Para analizar esta variable, previamente tuvimos que definirla dentro de aquellos pacientes que sin estar dependientes de diálisis, tenían recogido algún valor de creatinina en el post-trasplante inmediato.

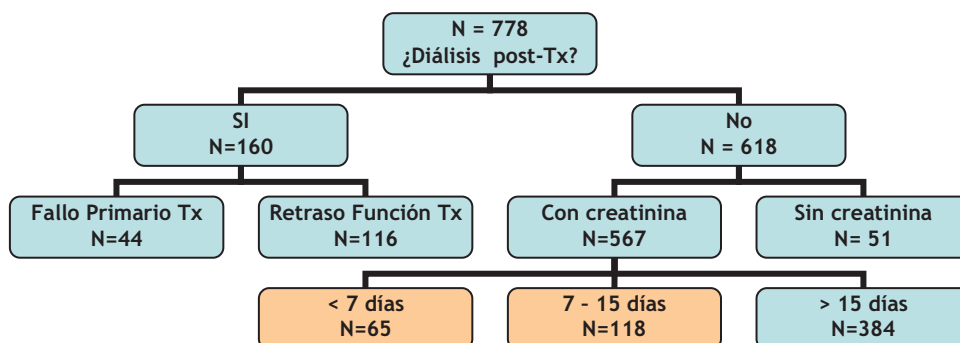


Figura 24. Algoritmo de clasificación de los pacientes trasplantados renales según la evolución del injerto renal en el post-trasplante inmediato: fallo primario del injerto renal, retraso en la función del injerto renal definido por la necesidad de diálisis en la primera semana, pacientes con niveles de creatinemia en los primeros quince días post-trasplante disponibles (para establecer el diagnóstico de retraso en la función del injerto renal según los valores de creatinina a los 7 y/o 15 días post-trasplante)

Es decir, excluimos los 160 pacientes que se encuentran dependientes de diálisis la primera semana (116 con función atrasada del injerto y 44 con fallo primario) y seleccionamos sólo aquellos pacientes cuya primera creatinina post-trasplante recogida en nuestra base informatizada. De los 618 pacientes que no precisaron diálisis, 567 tienen alguna determinación de creatinina recogida en nuestra base de datos. De ellos, 384 la tienen determinada en un intervalo superior a quince días después del trasplante.

	Frecuencia	Porcentaje (%)	% válido	% acumulado
Valid	< 7 días	65	8,4	11,5
	7 - 15 días	118	15,2	32,3
	> 15 días	384	49,4	67,7
	Total	567	72,9	100,0
Missing	System	211	27,1	
Total		778	100,0	

Tabla 14. Análisis descriptivo de la distribución de la población según la disponibilidad de la creatinina plasmática en el post-trasplante inmediato (< 7 días, 7-15 días o > 15 días).

Por tanto contamos con determinaciones de creatinina anteriores al 7º día en un total de 65 pacientes y entre el 7º y el 15º día en un total de 118 pacientes. De esta manera en el análisis de supervivencia incluiremos tres variables: los valores de creatinina en la primera semana, entre los 7-15 días o menor de 15 días (suma de los dos anteriores, N=183)

En este análisis univariante no encontramos ninguna influencia significativa ni en la supervivencia del paciente ni en la del injerto con respecto al valor de la creatinina en la primera semana, la segunda semana o incluso de la creatinina de los primeros quince días.

Esto no confirma los hallazgos de Schnuelle et al (37) que atribuían un papel pronóstico a la creatinina al 7º día en los pacientes que no precisan tratamiento sustitutivo con diálisis en la supervivencia del injerto al quinto año post-trasplante. Más concretamente, según estos autores, el segundo quintil de la creatinina al 7º día (>2.5 mg/dl) predecía la evolución post-trasplante al quinto año.

Por tanto, las variables clínico-demográficas cuantitativas que ejercen alguna influencia en los resultados del trasplante renal en el análisis univariante son la edad (receptor, donante o diferencia entre ambas), la compatibilidad (DR y total), el tiempo de hospitalización, el tiempo de isquemia fría y el riesgo inmunológico (niveles de PRA pretrasplante y máximo).

Con estos datos, realizamos un análisis multivariante en el que incluimos las variables que hemos objetivado que presentan alguna significación en el análisis univariante.

1.II.a. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE (Est_fin_pac_90), se define como la supervivencia del paciente desde el momento del trasplante hasta 90 días después de reinicio del tratamiento sustitutivo, pérdida del seguimiento (por traslado a otro centro) o finalización de nuestro periodo de seguimiento (30 de Noviembre de 2007).

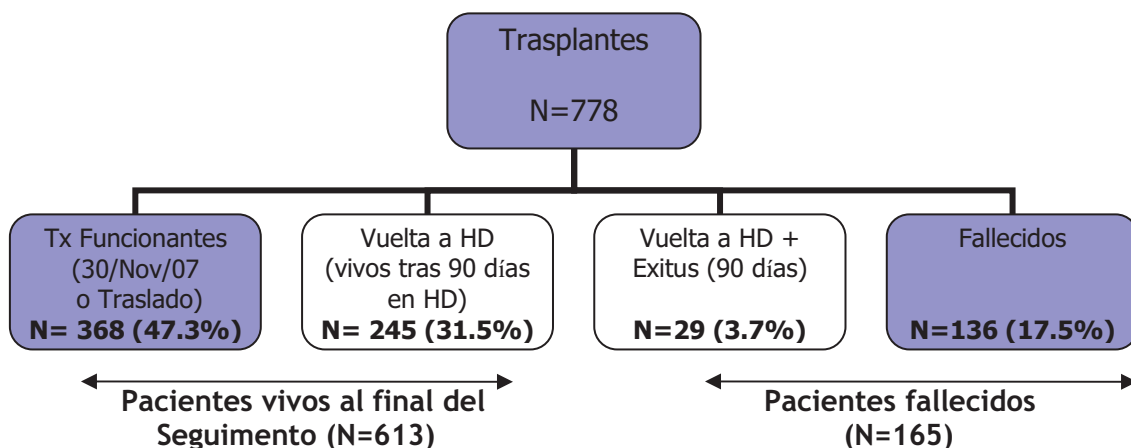


Figura 25. Algoritmo de distribución de la población de estudio según evolución del paciente trasplantado renal: paciente fallecido a lo largo del seguimiento (antes de iniciar diálisis o en los primeros 90 días de la inclusión en diálisis) o paciente vivo al final del seguimiento (en diálisis al menos más de 90 días después de su inclusión o con injerto funcionante).

Análisis univariable en función del año y época del trasplante.

1. En función del año de trasplante (cuantitativa) - Regresión de Cox

N=778 / Eventos 165	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
AñoTx	-,041	,013	9,720	1	,002	,960	,935	,985

Tabla 15. Análisis univariable de la supervivencia del paciente según la influencia de la variable cuantitativa año del trasplante (Regresión de Cox).

El año del trasplante como variable cuantitativa influye en la supervivencia del paciente.

2. En función de la agrupación en cuartiles (cualitativa) - Kaplan Meier

- Comparación de todos los cuartiles entre sí

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
--- < 15/Sept/89	194	68	126	64.95
--- 15/Sept/89 - 15/Sept/96	195	35	160	82.05
--- 15/Sept/96 - 01/Sept/00	195	34	161	82.56
--- > 01/Sept/00	194	28	166	85.57
Overall	778	165	613	78.79

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for AñoTx_Q

	Statistic	df	Significance
Log Rank	16.61	3	.0008
Breslow	16.08	3	.0011
Tarone-Ware	16.76	3	.0008

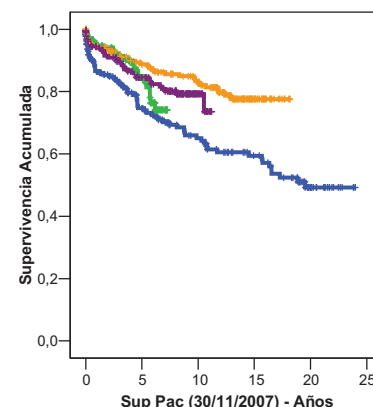


Figura 26. Análisis de supervivencia del paciente univariable según la variable cualitativa época del trasplante (cuartiles). Se muestran la descripción de los datos (números de eventos en cada cuartil), la comparación estadística de las curvas (mediante los test habituales: Log Rank, Breslow y Tarone-Ware) y la curva de supervivencia.

El año del trasplante categorizado en cuartiles parece ejercer cierta influencia en la supervivencia del paciente.

- Comparación por parejas de cuartiles utilizando el test de Kaplan Meier

Gráficamente impresiona que las diferencias se encuentran fundamentalmente con respecto al primer cuartil (azul), o lo que es lo mismo, que la supervivencia permanece similar a partir del segundo cuartil (curvas naranja, violeta y verde). (Figura 26).

Estadísticamente se confirma que no existen diferencias entre los tres últimos cuartiles (Q2, Q3 y Q4). En la tabla se representan los niveles de significación. (Tabla 16)

	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Q1-Q2	0.0001	0.0002	0.0001
Q1-Q3	0.0135	0.0145	0.0134
Q1-Q4	0.0995	0.0254	0.0470
Q2-Q3	0.1958	0.2177	0.2055
Q2-Q4	0.0737	0.2067	0.1291
Q3-Q4	0.5587	0.9614	0.7670

Tabla 16. Nivel de significación de los test estadísticos de comparación de la supervivencia del paciente según la época del trasplante.

El año o época del trasplante influye en la supervivencia del paciente al menos con respecto al primer cuartil. Parece que posteriormente la supervivencia se estabiliza.

❖ Confirmamos que no existen diferencias entre los tres últimos cuartiles (trasplantes realizados después de 1989)

1. Regresión de Cox univariado excluyendo los pacientes del primer cuartil

N=584 / Eventos=97	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
AñoTx	,040	,028	1,969	1	,161	1,041	,984	1,101

Tabla 17. Análisis univariable de la supervivencia del paciente según la influencia de la variable cuantitativa año del trasplante (Regresión de Cox) excluyendo los pacientes pertenecientes al primer cuartil.

Al excluir los pacientes del primer cuartil, el año del trasplante como variable cuantitativa deja de ejercer influencia en la supervivencia del paciente.

2. Kaplan-Meier por cuartiles sólo de los tres últimos cuartiles.

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
15/Sept/89 - 15/Sept/96	195	35	160	82.05
15/Sept/96 - 01/Sept/00	195	34	161	82.56
> 01/Sept/00	194	28	166	85.57
Overall	584	97	487	83.39

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for AñoTx_Q

	Statistic	df	Significance
Log Rank	3.16	2	,2061
Breslow	2.03	2	,3625
Tarone-Ware	2.54	2	,2815

Figura 27. Análisis de supervivencia del paciente univariable según la variable cualitativa época del trasplante (cuartiles), excluyendo los pacientes pertenecientes al primer cuartil. Se muestran la descripción de los datos (números de eventos en cada cuartil) y la comparación estadística de las curvas (mediante los test habituales: Log Rank, Breslow y Tarone-Ware).

Se confirma que en los tres últimos cuartiles no existen diferencias estadísticas en la supervivencia del paciente, es decir, comparando aquellos pacientes trasplantados después del 15 de Septiembre de 1989. Pero, ¿por qué justamente esa fecha?

❖ **Comprobamos en qué momento exacto desaparecen las diferencias significativas en la supervivencia del paciente.**

Está claro, que el punto de corte “artificial” creado por nosotros del 15 de Septiembre de 1989 puede no ser el más exacto. Para intentar localizar el verdadero punto de inflexión utilizaremos dos métodos: comprobar por la regresión de Cox anualmente cuando desaparecen las diferencias y utilizar la literatura actual.

1. Comprobamos uno por uno anualmente en qué año desaparecen las diferencias. Seleccionamos subpoblaciones excluyendo progresivamente los pacientes trasplantados antes de 1980, 1981, 1982, 1983, 1984... y repetimos el análisis de **regresión de Cox**.

Excluyendo	N total / N Eventos	RR	IC 95%	P
1979	771 / 163	0.960	0.934-0.986	0.003
1980	761 / 159	0.965	0.939-0.992	0.013
1981	756 / 157	0.966	0.939-0.994	0.019
1982	753 / 156	0.968	0.940-0.996	0.026
1983	744 / 151	0.972	0.944-1.002	0.067
1984	731 / 144	0.979	0.948-1.010	0.182
1985	705 / 134	0.988	0.954-1.023	0.489
1986	667 / 118	1.008	0.968-1.049	0.714

Tabla 18. Análisis univariable de la influencia del año de trasplante como variable cuantitativa en la supervivencia del paciente según la Regresión de Cox en diferentes subpoblaciones (que surgen de ir excluyendo los pacientes de los primeros años consecutivamente).

Objetivamos que las diferencias en la supervivencia del paciente desaparecen cuando eliminamos los trasplantes realizados antes de 1983 (excluido este). Para confirmar estos datos, realizamos un análisis de Kaplan-Meier pre y post 1983.

Kaplan-Meier pre vs post 1983: Si incluimos toda la población en este análisis, compararíamos 25 pacientes (previos a 1983) con 753 pacientes (posteriores a 1983). Para intentar reducir esta asimetría muestral, comparamos sólo los pacientes pertenecientes al primer cuartil, es decir, comparamos 25 pacientes pre-1983 vs 169 pacientes post-1983 (representados en azul y verde respectivamente).

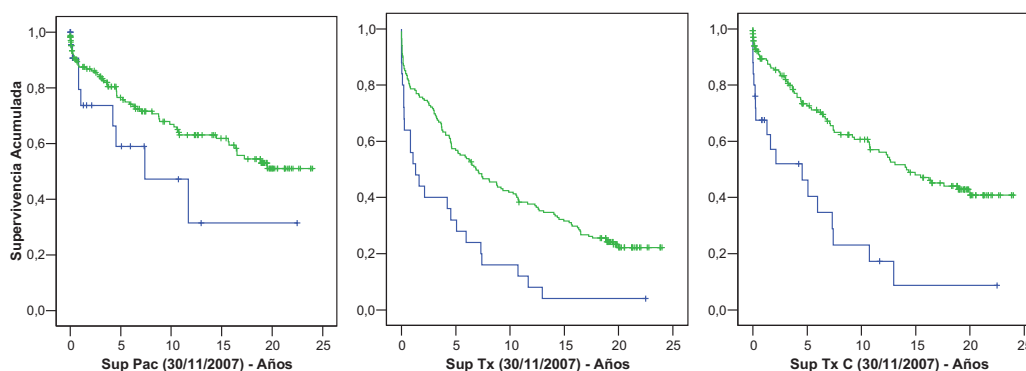


Figura 28 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del paciente, del injerto renal sin censurar y censurado por el fallecimiento del paciente y censurado en pacientes trasplantado antes (verde) o después (azul) de 1983.

	N / Eventos	Pre vs Post	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	194 / 68	25/9 vs 169/59	0.0913	0.1507	0.1143
Injerto Renal (Tx)	194/153	25/24 vs 169/129	0.001	0.0003	0.0002
Tx Censurado	194 / 94	25/18 vs 169/76	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Tabla 19. Análisis descriptivo del tamaño muestral y número de eventos de la población total y de las dos subpoblaciones en estudio (pre-1983, entre 1983 - 15/09/89) y análisis de supervivencia univariable (Kaplan-Meier) del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado comparada mediante los tests habituales (Log-Rank, Breslow y Tarone-Ware).

Por tanto, a pesar de las limitaciones por la asimetría del tamaño muestral y aunque gráficamente impresiona que sí existen diferencias, al realizar el análisis estadístico, no se confirma por el test de Kaplan-Meier que exista una clara influencia en la supervivencia del paciente con respecto al punto de corte establecido en 1983 (aunque sí en la supervivencia del injerto tanto censurada como sin censurar).

- Buscando otro posible punto de corte, recurrimos a la literatura (10). Clásicamente se ha descrito la existencia de un antes y un después a la introducción de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor (es decir, en nuestro caso, a partir de 1985). Utilizamos, por tanto, 1985 como punto de corte.

Kaplan-Meier (pre vs post-Ciclosporina; pre vs post 1985): Nuevamente, si incluimos toda la población encontramos una gran asimetría de tamaño muestral (73 vs 705), por lo que incluimos sólo los pacientes trasplantados en el primer cuartil (73 pacientes trasplantados pre-1985 vs 121 pacientes trasplantados entre 1985 y 1989).

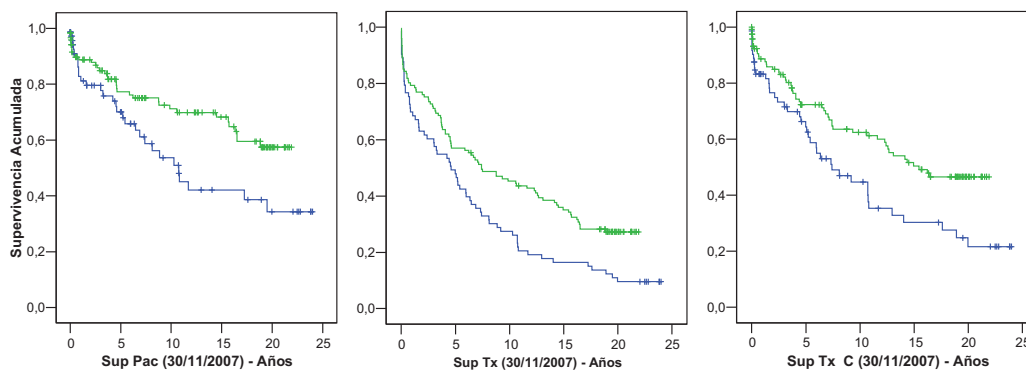


Figura 29 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del paciente, del injerto renal sin censurar y censurado por el fallecimiento del paciente y censurado en pacientes trasplantado antes (verde) o después (azul) de 1985.

	N / Eventos	Pre vs Post	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	194/68	73/31 vs 121/37	0.0184	0.0697	0.0352
Injerto Renal (Tx)	194/153	73/66 vs 121/87	0.0026	0.0124	0.0058
Tx Censurado	194/94	73/42 vs 121/52	0.0058	0.0188	0.0108

Tabla 20. Análisis descriptivo del tamaño muestral y número de eventos de la población total y de las dos subpoblaciones en estudio (pre-Ciclosporina, entre la introducción de la Ciclosporina y el 15/09/89) y análisis de supervivencia univariable (Kaplan-Meier) del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado comparada mediante los tests habituales (Log-Rank, Breslow y Tarone-Ware).

Por tanto, la supervivencia del paciente y del injerto renal (censurado y sin censurar) parece mejorar a partir de la introducción de la ciclosporina (después de 1985).

En la literatura actual lo que hay publicado es una mejoría de la supervivencia del injerto renal tanto censurada como sin censurar por el fallecimiento del paciente en función de la introducción de la ciclosporina, pero en dicho estudio, no se analiza si mejora la supervivencia del paciente. Es lógico pensar que la supervivencia del paciente ha ido mejorando a lo largo de los años, de manera similar a lo que ocurre en la población general y de manera paralela a la mejoría de la supervivencia del injerto renal. Por tanto, ambos resultados son esperables y biológicamente plausibles. En esta mejoría influiría tanto la “curva de aprendizaje” del programa de trasplantes como la mejoría de los resultados a corto plazo (rechazo agudo)

Nuestra siguiente pregunta es si realmente se estabilizan los resultados a partir de ese año y para ello realizamos un nuevo análisis con esta subpoblación de pacientes.

❖ **Confirmamos la estabilización de la supervivencia del paciente a partir de 1985.**

Analizamos sólo la subpoblación de pacientes trasplantados posteriormente a 1985 (N=705), aún sabiendo que esta subpoblación no es representativa de nuestra población de estudio (al existir diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes trasplantados pre y post-1985)

- Categorizamos esta subpoblación de paciente en función del tamaño muestral en unos **nuevos cuartiles**.

AñoTx_Cuartiles		Frecuencia	Porcentaje (%)	% Acumulado
Válido	Q1= 01/01/1986-20/06/1992	175	24,8	24,8
	Q2= 20/06/1992-15/09/1997	178	25,2	50,1
	Q3= 15/09/1997-10/12/2000	175	24,8	74,9
	Q4= 10/12/2000-31/12/2004	177	25,1	100,0
	Total	705	100,0	

Tabla 21. Distribución de la subpoblación en estudio (trasplantados después de 1985) según la categorización en cuartiles (nuevos cuartiles).

- Comparamos las **características** cuantitativas (tiempo de isquemia, tiempo en lista de espera, edad del donante y edad del receptor) en estos nuevos cuartiles. Representamos en la tabla los niveles de significación de cada comparación.

	WL	T_Isq	Edad_D	Edad_R
Q1-Q2	0,207	0,119	<0,001	0,029
Q1-Q3	0,075	0,797	<0,001	<0,001
Q1-Q4	0,422	<0,001	<0,001	<0,001
Q2-Q3	0,007	0,210	<0,001	<0,001
Q2-Q4	0,052	<0,001	<0,001	<0,001
Q3-Q4	0,220	<0,001	0,116	0,482

Tabla 22. Nivel de significación de la comparación de medias entre los cuartiles dos a dos de cada una de los factores de riesgo clásicos cuantitativos.

Objetivamos que en esta subpoblación de pacientes existen las mismas diferencias que encontrábamos en el análisis de la población total con respecto a las variables que teóricamente más influyen en la supervivencia.

- Confirmamos la **supervivencia del paciente** según los “nuevos cuartiles” por un nuevo test de Kaplan-Meier.

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
--- < 20/Jun/1992	175	48	127	72.57
--- 20/Jun/92 - 15/Sept/97	178	29	149	83.71
--- 15/Sept/97 - 10/Dic/00	175	30	149	82.86
--- > 10/Dic/2000	177	27	150	84.75
Overall	705	134	571	80.99

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for Q_1985

	Statistic	df	Significance
Log Rank	4.76	3	.1903
Breslow	7.02	3	.0712
Tarone-Ware	6.05	3	.1094

Figura 30. Análisis de supervivencia del paciente univariable según la variable cualitativa época del trasplante (cuartiles), excluyendo los pacientes previos a la introducción de la ciclosporina (1985). Se muestran la descripción de los datos (números de eventos en cada cuartil) y la comparación estadística de las curvas (mediante los test habituales: Log Rank, Breslow y Tarone-Ware).

Se confirma que en esta subpoblación no existen diferencias en la supervivencia del paciente en función de la categorización en cuartiles.

- Analizamos las diferencias **por parejas** de cuartiles:

Paciente	Población Total (N=778)			Subpoblación > 1985 (N=705)		
	Log-rank	Breslow	T-Ware	Log-rank	Breslow	T-Ware
Q1-Q2	0.0001	0.0002	0.0001	0.0559	0.0184	0.0308
Q1-Q3	0.0135	0.0145	0.0134	0.5099	0.4372	0.4728
Q1-Q4	0.0995	0.0254	0.0470	0.8337	0.3490	0.5402
Q2-Q3	0.1958	0.2177	0.2055	0.0737	0.0575	0.0637
Q2-Q4	0.0737	0.2067	0.1291	0.0107	0.0355	0.0204
Q3-Q4	0.5587	0.9614	0.7670	0.4369	0.9068	0.6772

Tabla 23. Nivel de significación del análisis de la supervivencia del paciente según la época del trasplante (cuartiles) comparados dos a dos realizado tanto en la población total (tabla 16) y la subpoblación de pacientes trasplantados después de 1985 (según la nueva distribución en cuartiles de esta población).

Al comparar por parejas de cuartiles comprobamos que desaparecen las diferencias que encontrábamos con respecto al primer cuartil (azul) en la población total.

Como conclusión podemos decir que existe una mejoría inicial de la supervivencia del paciente hasta 1985 y que posteriormente la supervivencia del paciente se ha mantenido estable.

La mayoría de los artículos coinciden en describir, al igual que nosotros, una mejoría de la supervivencia del paciente tras la introducción del tratamiento con inhibidores de la calcineurina. Ejemplos de estos son el artículo de Hariharan et al (10) del año 2000 y el de Serur et al (14), del año 2011. Por otro lado, con respecto a la supervivencia del paciente parece que existe cierta unanimidad en todos los estudios, objetivando una estabilización de los resultados del paciente tras la introducción del inhibidor de la calcineurina (1983 en Serur et al (14) y 1985 en Sola et al (13).

Análisis de supervivencia del paciente multivariante

Hemos demostrado que las variables que presentan alguna influencia en la supervivencia del paciente son: edad del Receptor, diferencia en valores absolutos o reales entre la edad del Receptor y la del Donante; tiempo de hospitalización; existencia de retraso en la función inicial del injerto y/o replicación de CMV; la compatibilidad total y compatibilidad b y el régimen inmunosupresor (número de fármacos inmunosupresores como variable cualitativa).

No hemos incluido aquellas variables cualitativas que presentaron significación sólo en algunos pero no en todos los tests de supervivencia realizados (Origen del Receptor Córdoba SN, Ac de inducción SN, grupo DR Isogrupo)

Codificación de las Variables Categóricas

		(1)	(2)	(3)		(1)	(2)	(3)		
Num_IS	1,00=Doble + Ac	1	0	0	AñoTx_Q	1=< 15/Sept/89	1	0	0	
	2,00=Doble	0	1	0		2=15/Sept/89	-	0	1	0
	3,00=Triple	0	0	1		3=15/Sept/96	-	0	0	1
	4,00=Cuadruple	0	0	0		4=> 01/Sept/00	0	0	0	0
DGF	1=NO	1			PCR CMV	0= Negativo	1			
	2=SI	0				1= Positivo	0			

Como el número de eventos es limitado (N=54) sólo podríamos incluir en el modelo multivariante algunas de las variables anteriores. Por tanto, realizamos previamente varios submodelos para ir descartando variables.

1. Inmunología: incluimos en el modelo compatibilidad B, compatibilidad total y número de inmunosupresores.

Variables incluidas en el modelo

(N=778 / Eventos=165)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	Num_IS			17,010	3	,001			
	Num_IS(1)	-,064	,563	,013	1	,910	,938	,311	2,831
	Num_IS(2)	,026	,284	,008	1	,927	1,026	,589	1,790
	Num_IS(3)	-,636	,276	5,316	1	,021	,529	,308	,909
	tot_com	-,205	,077	7,116	1	,008	,815	,701	,947

Se excluye del modelo la compatibilidad B.

2. Edad Receptor/Donante: incluimos en el modelo edad del receptor y diferencia entre la edad del donante y del receptor tanto en números absolutos como en números reales.

Variables incluidas en el modelo

(N=746/ Eventos=155)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	edad	,041	,007	35,092	1	,000	1,042	1,028	1,056
Step 2	edad	,042	,007	34,649	1	,000	1,043	1,028	1,057
	DiferenciaEdadDR	,016	,007	5,906	1	,015	1,017	1,003	1,030

Se excluye del modelo la diferencia entre la edad del donante y del receptor en números reales.

3. Post-trasplante inmediato: incluimos en el modelo el tiempo de hospitalización y el retraso en la función inicial del injerto.

Variables incluidas en el modelo

(N=305 / Eventos=54)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	t_hospitalizacion	,021	,007	8,748	1	,003	1,021	1,007	1,035
Step 2	t_hospitalizacion	,016	,008	4,678	1	,031	1,016	1,002	1,032
	DGF	-,788	,396	3,964	1	,046	,455	,210	,988

Ambas variables quedan incluidas en el análisis multivariante, aunque el valor del retraso en la función del injerto es cercano a 0.05.

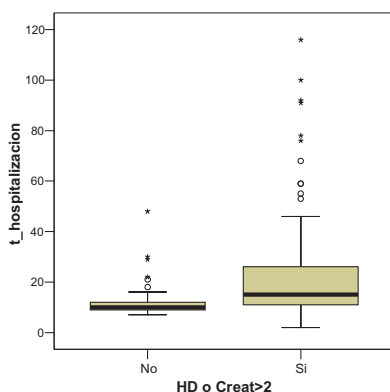
Analizamos la posible relación entre el tiempo de hospitalización y la variable retraso en la función del injerto renal:

Tests of Normality	HD Creat>2.5.5	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
t_hospitalizacion	No	,297	84	,000	,553	84	,000
	Si	,210	222	,000	,714	222	,000

a Lilliefors Significance Correction

Tabla 24. Test de normalidad de las variables tiempo de hospitalización y DGF (considerada tanto como la necesidad de HD como la creatinina superior a 2.5 mg/dl a los 7 días post-trasplante)

Al no seguir una distribución normal, utilizamos el test de U de Mann-Whitney para comparar las medias del tiempo de hospitalización en los pacientes con o sin retraso en la función del injerto renal.



La conclusión es la esperable, aquellos pacientes con retraso en la función del injerto renal tienen un tiempo de hospitalización superior ($p < 0.001$)

Sin embargo, si realizamos un análisis de correlación, objetivamos que existe una correlación estadísticamente positiva pero débil entre ambas variables (coeficiente de Spearman 0.394, $p < 0.001$)

Figura 31. Comparación de los valores de tiempo de hospitalización en pacientes con retraso en la función del injerto renal (necesidad de diálisis o creatinina superior a 2.5 mg/dl) vs los pacientes sin retraso en la función del injerto renal.

Por tanto, ambas variables podrían incluirse juntas en el análisis multivariante, con la limitación que supone la reducción del tamaño muestral cuando se incluye la variable Retraso en la Función del Injerto Renal (reduce la muestra al 39.3%)

Existen otras variables del post-trasplante inmediato que también reducen considerablemente el tamaño muestral, como son la variable número de inmunosupresores y PCR CMV positiva. Si realizamos un primer modelo incluyendo el número de inmunosupresores, el tamaño muestral se reduce a 746 (eventos totales 155); si añadimos además la PCR CMV, el tamaño muestral se reduce a 542 (eventos totales 76) y si por último incluimos también en este modelo el retraso de la función del injerto renal (DGF), el tamaño muestral se reduce a 289 (eventos totales 45)

Si analizamos el tamaño muestral de los subgrupos creados al considerar las variables retraso en la función del injerto renal y número de inmunosupresores, objetivamos que en 5 de los 8 subgrupos creados el tamaño muestral es inferior al 2.5% de la

muestra total. Por ello concluimos que ambas variables no deberían incluirse juntas en un mismo análisis multivariante.

Por otro lado, cuando analizamos estas variables en un modelo en el que también se incluye el año o época del trasplante, nos encontramos que pueden estar ejerciendo una colinealidad con nuestra variable de estudio: la mayoría de los “Missing” de las variables retraso de la función del injerto y serología PCR CMV pertenecen a los primeros cuartiles y el número de IS por definición varía según la época del trasplante.

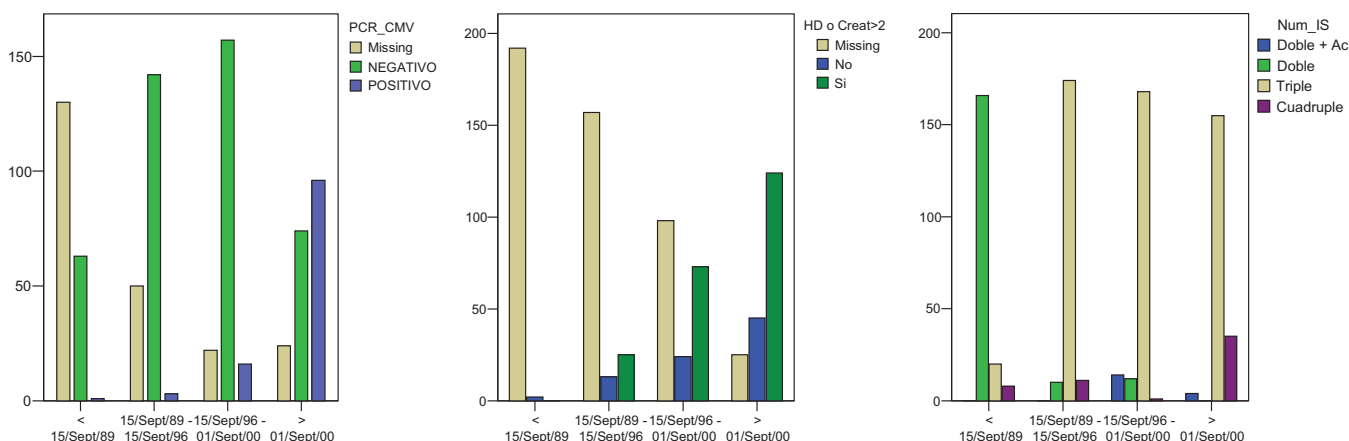


Figura 32. Distribución de los pacientes en cada época del trasplante según las variables replicación de CMV, retraso en la función del injerto renal y número de inmunosupresores.

Con estos datos, planteamos realizar tres análisis multivariantes, incluyendo el número de inmunosupresores (A) asociando al modelo anterior la PCR CMV (B) o asociando la variable retraso en la función del injerto renal (C)

Número de IS	Año Trasplante			Año Trasplante Cuartiles		
	Sólo	Con PCR-CMV	Con DGF	Sólo	Con PCR-CMV	Con DGF
	N=746 / E=155	N=542 / E=76	N=304 / E=54	N=746 / E=155	N=542 / E=76	N=304 / E=54
Edad R	<0.001	<0.001	0.011	<0.001	<0.001	<0.001
[Edad DR]	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Edad DR (real)	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Comp Total	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Comp B	Excluida	Excluida	0.004	Excluida	Excluida	0.004
T Hospitalización	<0.001	<0.001	0.022	<0.001	0.001	0.022
DGF	-	-	Excluida	-	-	Excluida
PCR CMV	-	Excluida	-	-	Excluida	-
Número. IS	Excluida	Excluida	-	Excluida	Excluida	-
Año Tx	0.002	<0.001	Excluida	0.015	<0.001	Excluida

Tabla 25. Modelos de análisis de supervivencia del paciente multivariante según las covariables incluidas en cada modelo asociadas a la variable de estudio: el año del trasplante o la época del trasplante (subdivisión en cuartiles)

a) Primer modelo (incluyendo número de inmunosupresores).

Año del trasplante

		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Edad	,051	,008	44,309	1	,000	1,052	1,036	1,068
	t_hospitalizacion	,012	,003	15,310	1	,000	1,012	1,006	1,018
	AñoTx	-,050	,017	9,167	1	,002	,951	,921	,983

Año del trasplante en cuartiles

		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Edad	,048	,008	39,960	1	,000	1,049	1,034	1,065
	t_hospitalizacion	,012	,003	16,858	1	,000	1,012	1,006	1,018
	AñoTx_Q			10,485	3	,015			
	AñoTx_Q(1)	,567	,273	4,335	1	,037	1,764	1,034	3,009
	AñoTx_Q(2)	-,072	,275	,068	1	,795	,931	,543	1,596
	AñoTx_Q(3)	-,095	,259	,134	1	,714	,910	,548	1,510

Ajustada por número de IS, compatibilidad total y diferencia entre la edad del donante y del receptor en números absolutos.

Por tanto, permanecen en el modelo la edad del receptor, el tiempo de hospitalización y el año de trasplante (tanto como variable cualitativa como cuantitativa) como factores que influyen en la supervivencia del paciente.

b) Segundo modelo (incluyendo en el modelo anterior la PCR de CMV positiva)

Se confirman los datos anteriores (ver tabla 25)

c) Tercer modelo (incluyendo en el primer modelo la variable retraso en la función del injerto renal)

Año del trasplante + DGF

		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Edad	,031	,012	6,404	1	,011	1,031	1,007	1,056
	t_hospitalizacion	,016	,007	5,212	1	,022	1,016	1,002	1,031
	com_b	-,749	,263	8,078	1	,004	,473	,282	,793

Año del trasplante en cuartiles + DGF

		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Edad	,031	,012	6,404	1	,011	1,031	1,007	1,056
	t_hospitalizacion	,016	,007	5,212	1	,022	1,016	1,002	1,031
	com_b	-,749	,263	8,078	1	,004	,473	,282	,793

Ajustada por compatibilidad total, diferencia entre la edad del donante y del receptor en números absolutos y retraso en la función del injerto renal.

En este último modelo la variable de estudio (año del trasplante, cuantitativa y época del trasplante, cualitativa) pierde su influencia a favor de la compatibilidad b.

Esto podría estar explicado por el sesgo de selección que supone el incluir la variable retraso en la función del injerto renal ya que la mayoría de los datos recogidos pertenecen a las épocas más recientes (figura 32) y por tanto, la estabilización de la supervivencia del paciente a partir de 1985 puede estar jugando un papel en estos resultados.

Para confirmar estos hallazgos se repitió el análisis multivariante incluyendo sólo los pacientes trasplantados posteriormente a 1985 (N=705 pacientes). Este subanálisis confirmó que el año/época del trasplante pierde toda influencia en la supervivencia del paciente cuando no se incluyen los datos de la primera época (datos no mostrados).

Lo que sí se confirma en todos los modelos multivariantes realizados es que tanto la edad del receptor avanzada como el tiempo de hospitalización prolongado son factores que incrementan la mortalidad del paciente trasplantado renal.

Con respecto a la variable de estudio, en los modelos en los que incluye la variable retraso en la función del injerto renal, la variable de estudio se ve excluida del modelo final. Esto puede explicarse por el sesgo de selección que lleva asociado la inclusión de esta variable, confiriéndole colinealidad con la variable de estudio (función del injerto renal vs año o época del trasplante).

El grado de influencia de estas variables en la supervivencia del paciente trasplantado renal sería:

- Edad del receptor: $B=0.051$ (Es decir que la mortalidad desciende conforme desciende la edad del receptor). $P < 0.001$, $RR= 1.052$ (IC 95% 1.036-1.068). Hay que tener en cuenta que esta variable ha ido en ascenso a lo largo de los años.
- T de hospitalización $B= 0.012$ (Es decir que la mortalidad desciende conforme desciende el tiempo de hospitalización) $P < 0.001$, $RR= 1.012$ (IC 95% 1.006-1.018). A lo largo de los años el tiempo de hospitalización ha ido en descenso.
- Año del trasplante: $B=-0.050$ (Es decir que la mortalidad desciende conforme asciende el año del trasplante) $P = 0.002$, $RR= 0.951$ (IC 95% 0.921-0.983). Esto confirma los hallazgos previos: la supervivencia del paciente ha ido mejorando con el paso de los años de una manera independiente a los factores de riesgo clásicos del paciente trasplantado renal.
- Época del trasplante: En este caso sólo encontramos influencia estadísticamente significativa al comparar el primer cuartil con el cuarto ($B=0.567$, $P=0.037$; $RR=1.764$, IC 95% 1.034-3.009) es decir que la supervivencia es inferior en el primer cuartil. A partir del segundo cuartil, la época del trasplante, no ejerce ninguna influencia en la supervivencia del paciente. Esto confirman nuestros hallazgos previos.

*La influencia de la **edad del receptor** en la supervivencia del paciente es un hecho biológicamente plausible, esperable y lógico. Se podría incluso considerar un marcador de calidad del estudio. Existen estudios (38) que no incluyen esta variable en su análisis multivariante para evitar que enmascare la influencia de sus variables en estudio. A mi entender, el haberla incluido en el análisis y que persista significativa la influencia de nuestra variable de estudio en la supervivencia del paciente da aún más valor a estos resultados.*

*Con respecto al **tiempo de hospitalización** es una variable menos conocida y por tanto menos incluida en la mayoría de los estudios. Esta variable puede reflejar la aparición de cualquier complicación en el postrasplante inmediato, ya sea en el injerto renal (rechazo agudo o retraso de la función del injerto renal) como en el paciente en sí (complicaciones infecciosas, urológicas, metabólicas, digestivas...). Por tanto, en una variable muy amplia, pero que puede llegar a ser un marcador predictor de mortalidad. Existe muy poca literatura en la que se analice el papel de esta variable en los resultados del trasplante renal. Lin et al (39) publicaron uno de los pocos estudios que analizan la influencia del tiempo de hospitalización en la supervivencia del paciente y del injerto renal y concluyeron que tanto un tiempo de*

hospitalización demasiado corto (< 4 días) como un tiempo de hospitalización demasiado largo (> 5 días) predicen una peor supervivencia del paciente; sin embargo, sólo el tiempo de hospitalización largo (> 7 días en este caso) influía en la supervivencia del injerto renal. Estos autores agrupan esta variable en 9 categorías, transformando una variable cuantitativa en una variable cualitativa. En nuestro trabajo hemos confirmado los hallazgos del incremento de mortalidad con tiempo de hospitalización prolongada, pero utilizando la variable como lo que es, una variable cuantitativa. En nuestro estudio no analizamos si el tiempo de hospitalización demasiado reducido pudiese estar ejerciendo alguna influencia en la mortalidad del paciente.

Con respecto a los resultados de la **variable de estudio** (año del trasplante, cuantitativa, y época del trasplante, cualitativa). Los resultados del multianálisis confirman los hallazgos previos. Con respecto al año de trasplante se objetiva que la mortalidad del paciente ha ido en descenso conforme han ido pasando los años. En este caso se incluye toda la población de estudio (es decir, están incluidos los pacientes pertenecientes al primer cuartil y por tanto, también los pacientes trasplantados antes de la introducción de la ciclosporina al arsenal terapéutico). Sin embargo, en el análisis por cuartiles, consideran la época del trasplante como variable cualitativa, se obtiene aún más información: la mortalidad del paciente ha ido en ascenso progresivo pero sólo con respecto al primer cuartil; los tres cuartiles restantes presentan una mortalidad del paciente estadísticamente similar. Es decir, lo que hemos concluido previamente, actualmente la supervivencia del paciente se encuentra estabilizada.

Aunque tanto la variable tiempo de hospitalización como la variable año del trasplante hayan permanecido significativas en el modelo multivariante, quisimos analizar si ambas variables estuviesen ejerciendo alguna colinealidad entre ellas.

Relación tiempo de hospitalización / año del trasplante (cuantitativa):

Objetivamos, mediante un test de correlación lineal, que existe una asociación **débilmente negativa** entre el tiempo de hospitalización y el año del trasplante.

	Coeficiente (R)	Nivel Sig.
Kendall	-0.309	<0.001
Spearman	-0.426	<0.001

Objetivamos, mediante un test de regresión lineal, que dicha asociación se puede cuantificar, es decir que el tiempo de hospitalización se puede predecir por el año del trasplante.

ANOVA: F (1,773)=95,120 (P<0.001)

Ecuación: T Hospit = 2330 - 1,155 (Año Tx)

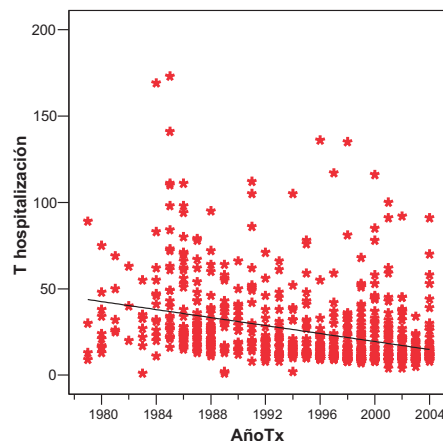


Figura 33. Correlación positiva y estadísticamente significativa entre las variables tiempo de hospitalización y año del trasplante (diagrama de dispersión con línea de ajuste total).

Existe una correlación negativa débil entre el tiempo de hospitalización y el año del trasplante como variable cuantitativa que permite predecir el tiempo de hospitalización en función del año del trasplante como variable cuantitativa.

Relación tiempo de hospitalización / año de trasplante categorizada en cuartiles:

		Nivel de Significación
Mann-Whitney	Q1-Q2	<0.001
	Q1-Q3	<0.001
	Q1-Q4	<0.001
	Q2-Q3	<0.001
	Q2-Q4	<0.001
	Q3-Q4	0.931
Kruskal-Wallis	Todos	<0.001

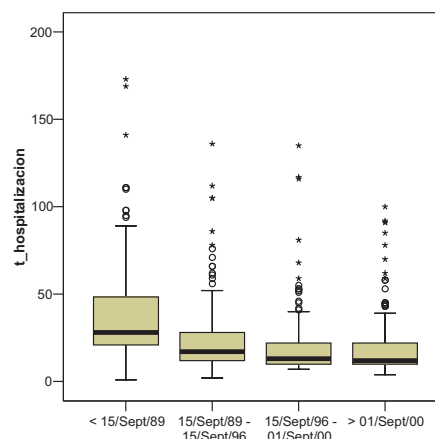


Figura 34. Valores medios de la variable tiempo de hospitalización según la subdivisión de los pacientes en cuartiles (diagrama de cajas y bigotes).

Existen diferencias entre el tiempo de hospitalización según el año del trasplante en todos los cuartiles excepto entre los dos últimos.

Por tanto, aunque existen diferencias en el tiempo de hospitalización según el año de trasplante, ambas variables, junto con la variable edad del receptor en el momento del trasplante son factores independientes de mortalidad del paciente trasplantado renal.

Nuestra variable de estudio, el año o época del trasplante, influye en la supervivencia del paciente positivamente debido fundamentalmente a los datos de los trasplantes realizados en la primera época. Actualmente la supervivencia del paciente se encuentra estabilizada (a pesar del incremento de la morbilidad de los donantes y pacientes)

1.II.b. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO SIN CENSURAR (Est_Tx) considerando fallecimiento del injerto tanto al reinicio de tratamiento sustitutivo como al fallecimiento del paciente.

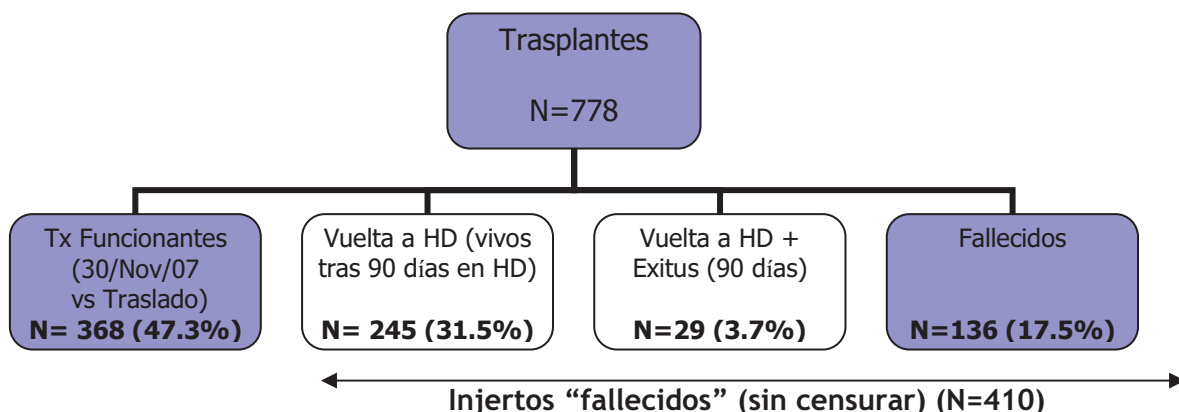


Figura 35. Algoritmo de distribución de la población de estudio según evolución del paciente e injerto renal y definición de fallecimiento del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente: considerando fallecidos tanto a los injertos que reinician diálisis como a los pacientes fallecidos.

Análisis univariable de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente

1. En función del año de trasplante (cuantitativa) - Regresión de Cox

N=778 / Eventos 410	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
AñoTx	-,028	,008	11,086	1	,001	,972	,956	,989

Tabla 26. Análisis univariable de la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente según la influencia de la variable cuantitativa año del trasplante (Regresión de Cox).

Conforme descende la variable cuantitativa año del trasplante, el riesgo de pérdida del injerto aumenta significativamente un 2.8%

2. En función de la agrupación en cuartiles (cualitativa) - Kaplan Meier

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
< 15/Sept/89	194	153	41	21.13
15/Sept/89 - 15/Sept/96	195	94	101	51.79
15/Sept/96 - 01/Sept/00	195	95	100	51.28
> 01/Sept/00	194	68	126	64.95
Overall	778	410	368	47.30

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for AñoTx_Q

	Statistic	df	Significance
Log Rank	22,98	3	,0000
Breslow	20,71	3	,0001
Tarone-Ware	22,78	3	,0000

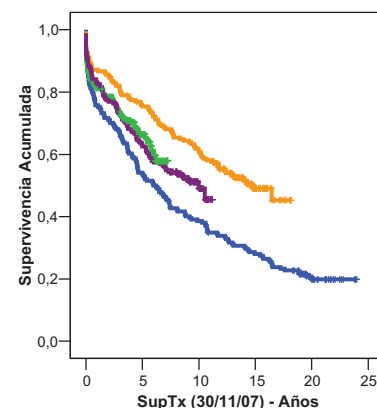


Figura 36. Análisis de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente univariable según la variable cualitativa época del trasplante (cuartiles). Se muestran la descripción de los datos (números de eventos en cada cuartil), la comparación estadística de las curvas (mediante los test habituales: Log Rank, Breslow y Tarone-Ware) y la curva de supervivencia.

La variable época del trasplante (categorización en cuartiles) ejerce cierta influencia en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.

- Agrupando los cuartiles por parejas

Tanto gráfica como estadísticamente se objetiva que el primer (línea azul) y segundo cuartil (línea naranja) son diferentes a todos los demás. Los únicos que son similares son el tercero (línea violeta) y el cuarto (línea verde), lo que indica una estabilización de la supervivencia en las épocas más recientes.

	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Q1-Q2	<0.001	<0.001	<0.001
Q1-Q3	0.0285	0.0391	0.0319
Q1-Q4	0.0419	0.0745	0.0533
Q2-Q3	0.0131	0.0128	0.0124
Q2-Q4	0.0257	0.0284	0.0266
Q3-Q4	0.7274	0.8453	0.7798

Tabla 27. Nivel de significación de los test estadísticos de comparación de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente según la época del trasplante.

La supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente sigue un patrón característico: una mejoría progresiva entre el primer y segundo cuartil, encontrando en el segundo cuartil los mejores resultados en supervivencia con un nuevo detrimento posterior pero que se ha mantenido estable desde entonces.

A diferencia de la supervivencia del paciente, la estabilización de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente no aparece hasta el tercer cuartil y no a partir del segundo cuartil. En el siguiente apartado intentamos confirmar si realmente esto es así.

❖ Confirmar que no existen diferencias entre los tres últimos cuartiles (trasplantes realizados después de 1989).

Analizamos qué pasaría al excluir los pacientes del primer cuartil y sólo comparar los tres últimos cuartiles entre sí (trasplantes posteriores a Septiembre de 1989).

- En función del año de trasplante (cuantitativa) - Regresión de Cox

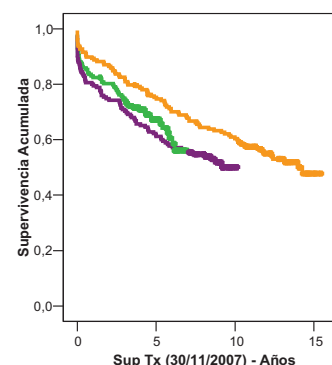
N=584 / Eventos=257	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
AñoTx	,033	,017	3,688	1	,055	1,034	,999	1,070

Tabla 28. Análisis univariable de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente según la influencia de la variable cuantitativa año del trasplante (Regresión de Cox) excluyendo los pacientes pertenecientes al primer cuartil.

Una vez excluidos los pacientes del primer cuartil, desaparece la influencia de la variable año del trasplante en la supervivencia del injerto sin censurar.

- En función de la agrupación en cuartiles (cualitativa) - Kaplan Meier

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
15/Sept/89 - 15/Sept/96	195	94	101	51.79
15/Sept/96 - 01/Sept/00	195	95	100	51.28
> 01/Sept/00	194	68	126	64.95
Overall	584	257	327	55.99



Test Statistics for Equality of Survival Distributions for AñoTx_Q

	Statistic	df	Significance
Log Rank	6,99	2	,0304
Breslow	7,18	2	,0276
Tarone-Ware	7,27	2	,0264

Figura 37. Curva de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente según la época del trasplante (agrupación según cuartiles) en la subpoblación de pacientes trasplantados a partir del 15/Sept/1989 (excluyendo los pacientes trasplantados en el primer cuartil)

Concluimos que el año del trasplante categorizado en cuartiles, sigue ejerciendo cierta influencia en la supervivencia del injerto a pesar de haber excluido sólo los pacientes del primer cuartil.

Se confirma por tanto que la supervivencia del injerto renal sin censurar no sigue el mismo patrón que la supervivencia del paciente, ya que no se estabiliza hasta el tercer cuartil en vez de a partir del segundo cuartil.

❖ Comprobar en qué momento exacto desaparecen las diferencias significativas en la supervivencia del injerto.

Al igual que hicimos en el apartado anterior, buscamos el punto de corte exacto en el que desaparecen las diferencias en la supervivencia:

- Excluyendo uno a uno sucesivamente los primeros años y repitiendo el Cox:

Excluyendo	N total / N Eventos	RR	IC 95%	P
1979	771 / 403	0.975	0.958-0.991	0.003
1980	761 / 394	0.980	0.963-0.998	0.030
1981	756 / 389	0.983	0.985-1.001	0.062
1982	753 / 386	0.985	0.967-1.003	0.110
1983	744 / 378	0.987	0.968-1.006	0.176
1984	731 / 367	0.989	0.969-1.008	0.254
1985	705 / 344	0.996	0.975-1.018	0.718
1986	667 / 314	1.004	0.980-1.029	0.745

Tabla 29. Análisis univariable de la influencia del año de trasplante como variable cuantitativa en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente según la Regresión de Cox en diferentes subpoblaciones (que surgen de ir excluyendo los pacientes de los primeros años consecutivamente).

El punto de corte mediante la regresión de Cox no lo encontramos en 1982 (como pasaba en la supervivencia del paciente) sino en 1980, tras excluir exclusivamente un total de 17 pacientes del total de la población de estudio (es decir, el 2.2% de la población total). Ante la gran asimetría muestral de ambos grupos (pre vs post1980) no podemos realizar un análisis de Kaplan-Meier.

Sabemos por el Kaplan-Meier previo que en el análisis de los tres últimos cuartiles siguen existiendo diferencias significativas. Por tanto, ante la disparidad de ambos resultados (Cox = se estabiliza a partir de 1980 y Kaplan-Meier = no se estabiliza hasta 1996), decidimos utilizar el punto de corte que establece la literatura.

- Si recurrimos a la literatura (10), podríamos utilizar como punto de corte la inclusión de la ciclosporina en nuestro arsenal terapéutico, 1985.

En el apartado anterior ya hemos comprobado que el Kaplan-Meier pre vs post1985 presenta diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente (ver figura 28 y tabla 19).

❖ **Confirmamos la estabilización de la supervivencia del injerto sin censurar a partir de 1985.**

Realizamos el mismo proceso que en la supervivencia del paciente: seleccionamos la subpoblación de pacientes trasplantados posteriormente a 1985 (N=705), volvemos a categorizarlas en nuevos cuartiles y con estos nuevos cuartiles, repetimos el análisis de supervivencia univariante utilizando el test tradicional (Kaplan-Meier).

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
--- < 20/Jun/1992	175	117	58	33.14
--- 20/Jun/92 - 15/Sept/97	178	83	95	53.37
--- 15/Sept/97 - 10/Dic/00	175	83	92	52.57
--- > 10/Dic/2000	177	61	116	65.54
Overall	705	344	361	51.21

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for Q_1985

	Statistic	df	Significance
Log Rank	6,45	3	,0918
Breslow	8,59	3	,0353
Tarone-Ware	7,84	3	,0495

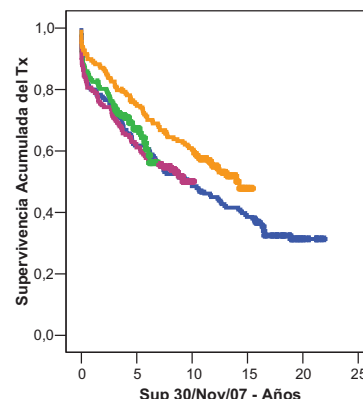


Figura 38. Análisis univariable de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente en los pacientes trasplantados después de 1985 según la variable época del trasplante (agrupación según nuevos cuartiles). Se representa el análisis descriptivo de los datos (número de eventos en cada cuartil), el nivel de significación al comparar los resultados entre cuartiles (utilizando los test habituales de Long Rank, Breslow y Tarone-Ware) y la curva de supervivencia.

En esta subpoblación de pacientes desaparece la influencia que ejercía el año del trasplante categorizado en cuartiles sobre la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente.

- Agrupando los cuartiles por parejas:

Aunque gráficamente podría impresionar que existan diferencias entre el segundo cuartil (línea naranja) y los 3 restantes, estadísticamente, en esta subpoblación de pacientes, sólo existen diferencias entre el segundo y el primer cuartil (ver tabla 30)

Tx	Población total (N=778)			Subpoblación > 1985 (N=705)		
	Log-rank	Breslow	T-Ware	Log-rank	Breslow	T-Ware
Q1-Q2	<0.001	<0.001	<0.001	0.0327	0.0181	0.0227
Q1-Q3	0.0285	0.0391	0.0319	0.9117	0.7516	0.8331
Q1-Q4	0.0419	0.0745	0.0533	0.7794	0.7017	0.7237
Q2-Q3	0.0131	0.0128	0.0124	0.0158	0.0082	0.0111
Q2-Q4	0.0257	0.0284	0.0266	0.0339	0.0422	0.0379
Q3-Q4	0.7274	0.8453	0.7798	0.5201	0.3784	0.4323
	Q1 07/02/79-15/09/89; Q2 15/09/89-15/09/96; Q3 15/09/96-01/09/00; Q4 01/09/00-31/12/04			Q1 01/01/86-20/06/92; Q2 20/06/92-15/09/97; Q3 15/09/97-10/12/00; Q4 10/12/00-31/12/04		

Tabla 30. Nivel de significación del análisis de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente según la época del trasplante (cuartiles) comparados dos a dos, de la población total (tabla 27) y la subpoblación de pacientes trasplantados después de 1985 (según la nueva distribución en cuartiles de esta población).

Si comparamos estos resultados con los obtenidos en el análisis de la población total. En la población total, sin embargo, sí encontrábamos diferencias entre el segundo cuartil y todos los demás. En este análisis encontrábamos que incluso el primer cuartil también era diferente a todos los demás, siendo sólo estadísticamente similares (no diferentes) el tercer y cuarto cuartil.

Estos resultados confirman nuestro mensaje previo de mejoría progresiva e inicial de los resultados del programa de trasplantes que alcanza su culmen tras la introducción de la ciclosporina (1985-1992) y posteriormente se mantiene estable hasta la actualidad (es decir, a partir de 1985)

Existen diversos artículos que han analizado este punto en la literatura actual; alguno de ellos, como el de Sola et al (13), describe una mejoría de la supervivencia del injerto renal en las épocas de 1996-2005 con respecto a la época 1985-1995 y otros, como el de Serur et al (14), describe al igual que nosotros una estabilización en la supervivencia del injerto renal, pero en esta ocasión, en vez de estabilizarse a partir de 1983, se detecta una estabilización a partir del año 1995.

Análisis multivariado de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente

Las variables que objetivamos significativas en el análisis univariante fueron:

- ✚ Edad del receptor, edad, sexo y origen local del donante.
- ✚ Compatibilidad total, compatibilidad DR y máximo PRA pretrasplante.
- ✚ Primer trasplante (Si/No) y orden del trasplante (primero, segundo o más de 2). Estas variables presentan colinealidad, por lo que seleccionamos la primera de ellas para hacer el análisis.
- ✚ Esquema inmunosupresor utilizado y episodio de rechazo agudo.
- ✚ Tiempo de hospitalización, tiempo de isquemia fría y retraso en la función inicial del injerto.

Recodificación de las variables

		(1)(a)	(2)	(3)		(1)(a)	(2)
PrimerTx_SN	,00=NO 1,00=SI	1 0			Rechazo_Ambas	,00=NO 1,00=SI	1 0
Num_IS	1,00=Doble + Ac 2,00=Doble 3,00=Triple 4,00=Cuadruple	1 0 0 0	0 1 0 0	0 0 1 0	sexo_D	1=Masculino 2=Femenino	1 0
DGF	1=NO 2=SI	1 0			Local_D_SN	,00=NO 1,00=SI	1 0

Al igual que ocurría en el apartado anterior el limitado número de eventos no nos permite incluir todas las variables en un mismo modelo, así mismo también existen dos variables que reducen el tamaño de la muestra incluida en el modelo: niveles máximos de PRA previos al trasplante (N=280) y retraso en la función del injerto (N=306).

Por tanto, hemos realizado tres modelos multivariantes: (a) excluyendo tanto PRA máximo pretrasplante como retraso de la función del injerto renal; (b) excluyendo PRA máximo pretrasplante y (c) excluyendo retraso de la función del injerto renal

Primer modelo (excluyendo PRA máximo pretrasplante y retraso de la función del injerto renal)

	Población Total (N=778)			Subpoblación post-1985 (N=705)		
	RR	IC	P	RR	IC	P
Año Tx (cuantitativa)	N=543 / Eventos=276			N=530 / Eventos=263		
Edad Receptor	1.016	1.008-1.024	0.006	1.014	1.003-1.025	0.014
PrimerTx_SN	2.217	1.598-3.074	<0.001	2.123	1.540-2.927	<0.001
T_hospitalización	1.019	1.014-1.024	<0.001	1.020	1.015-1.026	<0.001
Rechazo_Ambas	0.632	0.477-0.838	0.001	0.627	0.472-0.832	0.001
AñoTx	0.968	0.941-0.996	0.027	Excluida del modelo		
Edad_D	1.016	1.008-1.024	<0.001	1.014	1.006-1.022	<0.001
Año Tx (cuartiles)	N=543 / Eventos=276			N=530 / Eventos=263		
Edad Receptor	1.014	1.003-1.026	0.012	1.014	1.003-1.025	0.014
PrimerTx_SN	2.312	1.658-3.225	<0.001	2.123	1.540-2.927	<0.001
T_hospitalización	1.018	1.013-1.023	<0.001	1.020	1.015-1.026	<0.001
Rechazo_Ambas	0.625	0.472-0.829	0.001	0.627	0.472-0.832	0.001
AñoTx_Q			0.011	Excluida del Modelo		
AñoTx_Q(1)	1.691	1.083-2.639	0.021			
AñoTx_Q(2)	0.947	0.631-1.420	0.792			
AñoTx_Q(3)	1.263	0.893-1.787	0.187			
edad_D	1.015	1.007-1.023	<0.001	1.014	1.006-1.022	<0.001

Tabla 31. Primer modelo multivariante de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente sin incluir las variables que reducen el tamaño muestral (PRA pretrasplante y retraso en la función del injerto renal); ajustando además de por las covariables representadas en la tabla, por las variables sexo, origen local del donante, total de incompatibilidades, tiempo de isquemia fría y esquema inmunosupresor utilizado para analizar la influencia de la variable de estudio: el año del trasplante o la época del trasplante (subdivisión en cuartiles). Se representan los resultados del análisis multivariante realizado en la población total y en la subpoblación posterior a 1985.

Por tanto, el año del trasplante parece ejercer cierta influencia en la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente cuando se incluye toda la población y no así cuando se analiza la subpoblación de pacientes trasplantados después de 1985.

Las otras variables que influyen en la supervivencia del injerto sin censurar son las variables que influían en la supervivencia del paciente (edad del receptor y tiempo de hospitalización) y las variables clásicamente relacionadas con la supervivencia del injerto (edad del donante, primer Trasplante si/no y episodios de rechazo agudo)

Segundo modelo (excluyendo los valores máximos de PRA pretrasplante):

Variables incluidas en el modelo sin PRA preTx + AñoTx

(N=300 / Eventos=103)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 5	PrimerTx_SN	,916	,255	12,943	1	,000	2,500	1,518	4,118
	T_hospitalizacion	,021	,005	15,760	1	,000	1,022	1,011	1,032
	isq_fri	,055	,016	11,377	1	,001	1,057	1,023	1,091
	DGF	-,619	,295	4,400	1	,036	,538	,302	,960
	AñoTx	,103	,043	5,837	1	,016	1,109	1,020	1,205

Ajustado por las variables sexo y origen local del donante, edad del receptor, compatibilidades totales, número de inmunosupresión y episodios de rechazo agudo.

Variables incluidas en el modelo sin PRA PreTx + Año Tx Q

(N=300 / Eventos=103)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 6	com_b	-,384	,176	4,770	1	,029	,681	,482	,961
	Edad_D	,013	,006	4,575	1	,032	1,013	1,001	1,025
	PrimerTx_SN	1,085	,259	17,504	1	,000	2,958	1,780	4,918
	T_hospitalizacion	,018	,005	11,306	1	,001	1,018	1,008	1,029
	isq_fri	,035	,015	5,466	1	,019	1,036	1,006	1,067
	DGF	-,669	,295	5,133	1	,023	,512	,287	,914

Ajustado por las variables sexo y origen local del donante, edad del receptor, compatibilidades totales, número de inmunosupresión y episodios de rechazo agudo.

Al incluir la variable retraso en la función del injerto renal existe un sesgo de selección al incluir fundamentalmente los trasplantes realizados más recientemente, por ello es lógico que no encontremos diferencias en la categorización en cuartiles del año del trasplante.

El año del trasplante como variable cuantitativa parece ejercer cierta influencia en la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente pero no así su categorización en cuartiles cuando se incluye en el análisis la variable retraso de la función del injerto renal (sesgo de selección)

Tercer modelo (excluyendo la variable retraso en la función del injerto pero incluyendo la variable máximo PRA pretrasplante)

Variables incluidas en el modelo SIN DGF

(N=274 / Eventos=139)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 7	Edad	,021	,008	7,117	1	,008	1,021	1,006	1,038
	Edad_D	,019	,005	13,007	1	,000	1,020	1,009	1,030
	PrimerTx_SN	,812	,210	14,935	1	,000	2,252	1,492	3,400
	t_hospitalizacion	,019	,004	28,659	1	,000	1,019	1,012	1,026
	Rechazo_Ambas	-,475	,194	5,972	1	,015	,622	,425	,910
	Local_D_SN	,451	,177	6,468	1	,011	1,570	1,109	2,223
	Max_pra_PRE	,009	,003	9,682	1	,002	1,009	1,003	1,014

Ajustado por las variables sexo del donante, tiempo de isquemia fría, compatibilidad donante-receptor (total y B) y esquema inmunosupresor utilizado.

Ni el año de trasplante como variable cuantitativa ni como variable cualitativa ejerce ninguna influencia en la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente.

	Año Trasplante			Cuartiles Año Trasplante		
	Total	Con DGF	Con PRA	Total	Con DGF	Con PRA
	N=543/E=276	N=300/E=103	N=274/E=139	N=543/E=276	N=300/E=103	N=274/E=139
Edad R	0.006	Excluida	0.008	0.012	Excluida	0.008
Edad D	<0.001	Excluida	<0.001	<0.001	0.032	<0.001
Sexo D	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Origen Local D	Excluida	Excluida	0.011	Excluida	Excluida	0.011
T Hospitalización	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
Máx_PRA_pre	-	-	0.002	-	-	0.002
Primer Tx SN	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Num IS	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Total Comp	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Comp B	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	0.029	Excluida
Rechazo	0.001	Excluida	0.015	0.001	Excluida	0.015
DGF		0.036	-		0.023	-
T isquemia fría	Excluida	0.001	Excluida	Excluida	0.019	Excluida
Año Tx / AñoTxQ	0.027	0.016	Excluida	0.011	Excluida	Excluida
Año Tx Q (1)				0.021		
Año Tx Q (2)				0.792		
Año Tx Q (3)				0.187		

Tabla 32. Diferentes modelos de análisis de supervivencia multivariante del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente según las covariables representadas en cada modelo para analizar la influencia de la variable de estudio: el año del trasplante o la época del trasplante (subdivisión en cuartiles)

En resumen, las variables que influyen en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente dependen de las variables elegidas para la realización del modelo multivariante.

Si tenemos en cuenta el modelo que mayor tamaño muestral tiene, los factores de riesgo de mortalidad del injerto renal sin censurar son la edad del donante y del receptor, el tiempo de hospitalización, el no ser primer trasplante y los episodios de rechazo agudo.

Por otro lado las variables PRA pretrasplante y Retraso en la Función del Injerto adquieren significación en cuanto se incluyen en el modelo. Por tanto, aunque su inclusión ejercen un sesgo de selección que influyen en los resultados de la variable de estudio, año de trasplante, podemos considerar que ambas son variables predictivas de la función del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.

Era esperable que las variables que ejercían influencia en la supervivencia del paciente (tiempo de hospitalización y edad del receptor) sigan influyendo en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente (que incluye como fallo del injerto a los injertos de los pacientes fallecidos).

Por otro lado, la calidad del injerto renal (valorado por la edad del donante fundamentalmente) y el riesgo inmunológico (representado tanto por los episodios de rechazo agudo, el PRA pretrasplante y el ser primer trasplante o no) también son claramente factores predictores de la evolución del injerto renal.

El retraso de la función del injerto renal es otra variable que clásicamente se ha considerado predictor de la supervivencia del injerto renal aunque en la literatura existen publicaciones dispares a este respecto.

El hecho de mantenerse independientemente significativos el tiempo de hospitalización, los episodios de rechazo agudo y el retraso en la función del injerto (según los diferentes modelos multivariantes realizados) indica que el tiempo de hospitalización puede estar ejerciendo su influencia no sólo por complicaciones puramente relacionadas con el funcionamiento del injerto renal sino también por otras complicaciones como podrían ser fundamentalmente infecciosas o urológicas. En el único artículo publicado, Lin et al (39), coincide con nosotros describiendo un empeoramiento de la supervivencia del injerto renal asociado a un mayor tiempo de hospitalización (> 7 días).

1.II.c. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO CENSURANDO POR EL FALLECIMIENTO DEL PACIENTE (Est_Tx_C) considerando el fallecimiento del paciente como pérdida del seguimiento y no como fallecimiento del injerto (comúnmente denominado “muerte con injerto funcional”)

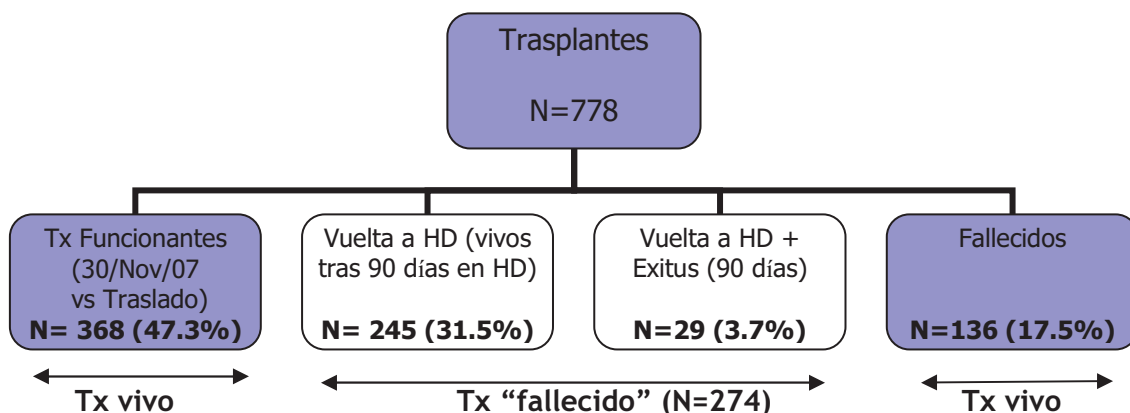


Figura 39. Algoritmo de distribución de la población de estudio según evolución del paciente e injerto renal y definición de fallecimiento del injerto censurando por la del paciente, es decir, sólo se incluyen como fallecidos aquellos injertos que reinician diálisis. Los pacientes que fallecen con injerto funcional se consideran injertos perdidos (censurados en el seguimiento).

Análisis de la supervivencia univariable del injerto censurando por el fallecimiento del paciente.

Al igual que en los dos apartados previos, inicialmente realizamos un primer análisis univariable mediante los test de supervivencia tradicionales; posteriormente intentaremos confirmar si existen realmente diferencias en la supervivencia de los tres últimos cuartiles, localizar dónde terminan esas diferencias y por qué.

Análisis univariable con los métodos tradicionales de supervivencia

❖ En función del año de trasplante (cuantitativa) - Regresión de Cox

N=778 / Eventos=274	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
AñoTx	-,018	,010	2,868	1	,090	,983	,963	1,003

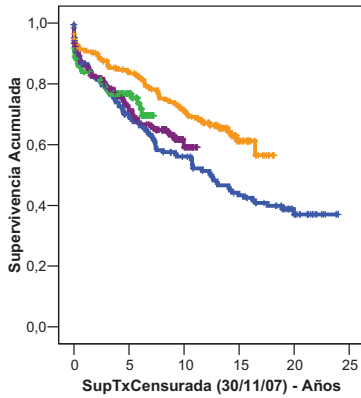
Tabla 33. Análisis univariable de la supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente según la influencia de la variable cuantitativa año del trasplante (Regresión de Cox).

Se objetiva que desde el principio, el año del trasplante no ejerce ninguna influencia en la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente.

❖ En función de la agrupación en cuartiles (cualitativa) - Kaplan Meier

○ Comparación de todos los cuartiles entre sí

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
== < 15/Sept/89	194	94	100	51.55
== 15/Sept/89 - 15/Sept/96	195	64	131	67.18
== 15/Sept/96 - 01/Sept/00	195	68	127	65.13
== > 01/Sept/00	194	48	146	75.26
Overall	778	274	504	64.78



Test Statistics for Equality of Survival Distributions for AñoTx_Q

	Statistic	df	Significance
Log Rank	11,27	3	,0104
Breslow	10,12	3	,0176
Tarone-Ware	11,14	3	,0110

Figura 40. Análisis de supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente univariable según la variable cualitativa época del trasplante (cuartiles). Se muestran la descripción de los datos (números de eventos en cada cuartil), la comparación estadística de las curvas (mediante los test habituales: Log Rank, Breslow y Tarone-Ware) y la curva de supervivencia.

La variable año del trasplante categorizada en cuartiles, a diferencia de la variable año del trasplante considerada como variable cuantitativa, parece ejercer cierta influencia en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente.

o Comparación por parejas (Kaplan-Meier)

Gráficamente impresiona que todos los cuartiles son diferentes al segundo cuartil (curva naranja).

Estadísticamente se confirma que el segundo cuartil es diferente al resto (ver tabla 34).

	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Q1-Q2	0.0008	0.0014	0.0009
Q1-Q3	0.4062	0.5508	0.4707
Q1-Q4	0.4185	0.7539	0.5723
Q2-Q3	0.0207	0.0161	0.0172
Q2-Q4	0.0334	0.0276	0.0297
Q3-Q4	0.6185	0.8696	0.7404

Tabla 34. Nivel de significación de los test estadísticos de comparación de la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente según la época del trasplante (comparación por parejas).

En este análisis hemos objetivado que la mortalidad del injerto censurado por el fallecimiento del paciente ha presentado una evolución en “U”, el primer cuartil (línea azul) presenta una mortalidad superior a la del segundo cuartil (línea naranja), luego la mortalidad desciende (segundo cuartil, línea naranja) y posteriormente vuelve a ascender para estabilizarse (tercer, línea morada, y cuarto cuartil, línea verde).

Estos resultados coinciden con los resultados de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente pero son diferentes a los presentados en la supervivencia del paciente al estabilizarse a partir del tercer cuartil en vez de a partir del segundo. Los análisis posteriores intentarán justificar estos hallazgos.

❖ Confirmar si realmente existen diferencias entre los dos o tres últimos cuartiles

Siguiendo la pauta realizada en apartados previos, lo primero que hacemos es repetir el análisis pero excluyendo los pacientes trasplantados en el primer cuartil (es decir los trasplantes realizados después de 1989)

- En función del año de trasplante (cuantitativa) - Regresión de Cox

Al objetivar que el año de trasplante no ejercía ninguna influencia en la supervivencia del injerto censurada al incluir toda la población, es esperable que al excluir los trasplantes del primer cuartil, aún con más razón, siga sin ejercer ninguna influencia.

N=584 / Eventos=180	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
AñoTx	,038	,021	3,380	1	,066	1,039	,997	1,083

Tabla 35. Análisis univariable de la supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente según la influencia de la variable cuantitativa año del trasplante (Regresión de Cox) excluyendo los pacientes pertenecientes al primer cuartil.

Se confirman que al excluir el primer cuartil el año del trasplante sigue sin ejercer ninguna influencia en la supervivencia del injerto censurada.

- En función de la agrupación en cuartiles (cualitativa) - Kaplan Meier

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
--- 15/Sept/89 - 15/Sept/96	195	64	131	67.18
--- 15/Sept/96 - 01/Sept/00	195	68	127	65.13
--- > 01/Sept/00	194	48	146	75.26
Overall	584	180	404	69.18

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for AñoTx_Q

	Statistic	df	Significance
Log Rank	5,88	2	,0528
Breslow	6,84	2	,0327
Tarone-Ware	6,60	2	,0370

Figura 41. Análisis de supervivencia univariable del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente según la variable cualitativa época del trasplante (cuartiles), excluyendo los pacientes pertenecientes al primer cuartil. Se muestran la descripción de los datos (números de eventos en cada cuartil) y la comparación estadística de las curvas (mediante los test habituales: Log Rank, Breslow y Tarone-Ware).

Sin embargo, en esta subpoblación de pacientes, al contrario que en el análisis de la población total, el año del trasplante categorizado en cuartiles, pierde la influencia que ejercía en la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente.

Por tanto podemos decir que la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente se estabiliza en algún momento del segundo cuartil.

❖ Comprobar en qué momento desaparecen las diferencias significativas en la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente.

Para intentar comprobar en qué momento se “estabiliza” la supervivencia del injerto renal, utilizamos dos metodologías diferentes:

- Excluyendo uno a uno los pacientes trasplantados los primeros años y repitiendo la regresión de Cox para confirmar el punto de inflexión en el que desaparecen estas diferencias.

Año Tx	N total / N Eventos	RR	IC 95%	P
1979	771 / 269	0.986	0.985-1.007	0.184
1980	761 / 262	0.994	0.973-1.016	0.604
1981	756 / 259	0.997	0.975-1.020	0.785
1982	753 / 256	1.001	0.979-1.024	0.916
1983	744 / 253	1.001	0.977-1.024	0.959
1984	731 / 248	0.999	0.975-1.024	0.965
1985	705 / 232	1.009	0.983-1.037	0.491
1986	667 / 217	1.012	0.982-1.042	0.442

Tabla 36. Análisis univariable de la influencia del año de trasplante como variable cuantitativa en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente según la Regresión de Cox en diferentes subpoblaciones (que surgen de ir excluyendo los pacientes de los primeros años consecutivamente).

Al no existir diferencias desde el primer momento (análisis de toda la población sin excluir a nadie), no podemos establecer ningún punto de corte por este método.

- Utilizando el punto de corte establecido por la literatura (10): año de introducción de la ciclosporina en nuestro arsenal terapéutico (1985).

Como hemos demostrado previamente, existen diferencias significativas entre la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente de los trasplantes realizados antes y después de 1985, siendo superior la supervivencia de los trasplantes posteriores a la ciclosporina (ver figura 28 y tabla 19).

❖ **Confirmamos la estabilización de la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente a partir de 1985.**

Para ello repetimos el análisis univariable pero sólo de la subpoblación de pacientes trasplantados posteriormente a 1985. El proceso es: excluir los pacientes trasplantados antes de 1985, categorizar en “nuevos cuartiles” y confirmar la supervivencia según estos nuevos cuartiles por un nuevo test de Kaplan-Meier en esta subpoblación de pacientes.

	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
--- < 20/Jun/1992	175	72	103	58.86
--- 20/Jun/92 - 15/Sept/97	178	59	119	66.85
--- 15/Sept/97 - 10/Dic/00	175	59	116	66.29
--- > 10/Dic/2000	177	42	135	76.27
Overall	705	232	473	67.09

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for Q_1985

	Statistic	df	Significance
Log Rank	3.76	3	,2882
Breslow	5.60	3	,1328
Tarone-Ware	4.76	3	,1906

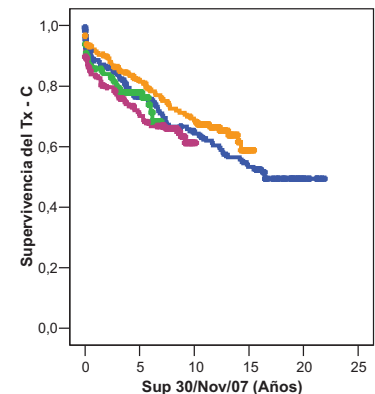


Figura 42. Análisis de supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente según la época del trasplante (agrupación según cuartiles) en la subpoblación de pacientes trasplantados después de 1985 (excluyendo los pacientes trasplantados durante el primer cuartil). Se presenta la descripción de los datos, los test estadísticos de comparación y la curva de supervivencia.

Se confirma que la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente se ha estabilizado tras la inclusión de la ciclosporina en nuestro arsenal terapéutico (1985)

- Agrupando los cuartiles por parejas

No se objetivan ni gráfica ni estadísticamente ninguna diferencia completamente significativa entre ninguno de los cuartiles en esta subpoblación de pacientes.

Tx C	Población total (N=778)			Subpoblación > 1985 (N=705)		
	Log-rank	Breslow	T-Ware	Log-rank	Breslow	T-Ware
Q1-Q2	0.0008	0.0014	0.0009	0.2994	0.3137	0.2997
Q1-Q3	0.4062	0.5508	0.4707	0.3428	0.1936	0.2607
Q1-Q4	0.4185	0.7539	0.5723	0.5530	0.4814	0.5236
Q2-Q3	0.0207	0.0161	0.0172	0.0634	0.0328	0.0448
Q2-Q4	0.0334	0.0276	0.0297	0.1303	0.1255	0.1283
Q3-Q4	0.6185	0.8696	0.7404	0.3700	0.3324	0.3423

Tabla 37. Nivel de significación del análisis de la supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente según la época del trasplante (cuartiles) comparados dos a dos, realizado en la población total (tabla 34) y la subpoblación de pacientes trasplantados después de 1985 (según la nueva distribución en cuartiles de esta población).

Se podría concluir que no sería necesario excluir todos los pacientes del primer cuartil para que el año de trasplante deje de influir en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente, basta con excluir los pacientes trasplantados antes de la introducción de la ciclosporina (1985).

Análisis multivariado de supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente

Las variables que objetivamos significativas en el análisis univariante fueron:

- ✚ Edad del donante y diferencia real entre la edad del donante y del receptor
- ✚ Sexo del donante (masculino/femenino) y compatibilidad sexo Donante Receptor (ambos masculinos/ ambos femeninos/diferentes). De ambas, utilizaremos sólo la primera de ellas.
- ✚ Origen local del donante
- ✚ Compatibilidad DR, máxima determinación de Ac frente al panel previa al trasplante y episodio de rechazo agudo.
- ✚ Primer trasplante (Si/No) y orden del trasplante (primero, segundo o más de 2). Nuevamente sólo utilizaremos la primera de estas variables.
- ✚ Tiempo de hospitalización y retraso en la función inicial del injerto.

En este caso si incluimos todas las variables en un único modelo, la muestra se reduce a 111 pacientes y un total de 17 eventos. Por tanto realizamos tres modelos iniciales: uno de características del donante, otro de características peri-trasplante y un último de características inmunológicas del receptor.

A. Primer modelo (características del donante): Incluimos edad, sexo, origen y diferencia entre la edad del Donante y del Receptor.

Variables incluidas en el modelo

(N=738 / Eventos= 255)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	DiferenciaEdadDR	,012	,006	4,052	1	,044	1,012	1,000	1,025
	edad_D	,016	,004	18,532	1	,000	1,016	1,008	1,023
	Local_D_SN	,432	,125	11,867	1	,001	1,541	1,205	1,971

Sólo se excluye del modelo el sexo del donante, permaneciendo por tanto tanto la edad del donante como su diferencia real con la edad del receptor y el origen local del donante.

B. Segundo modelo (características peri-trasplante): Incluimos el tiempo de hospitalización, el retraso en la función inicial del injerto, la aparición de rechazo agudo.

Variables incluidas en el modelo

(N=306 / Eventos=60)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	t_hospitalizacion	,025	,006	15,653	1	,000	1,025	1,013	1,038
	Rechazo_Ambas	-,853	,276	9,557	1	,002	,426	,248	,732

Se excluye del modelo el retraso inicial en la función del injerto renal, quedándonos con el tiempo de hospitalización y los episodios de rechazo agudo.

C. Tercer modelo (riesgo inmunológico): Incluimos los niveles de PRA previos al trasplante, compatibilidad DR y primer trasplante Si/No.

Variables incluidas en el modelo

(N=280 / Eventos=91)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	PrimerTx_SN	,628	,241	6,789	1	,009	1,875	1,168	3,007
	Max_pra_PRE	,009	,003	7,069	1	,008	1,009	1,002	1,016

Se excluye del modelo la compatibilidad DR, permaneciendo los valores de PRA y el ser primer trasplante o no.

D. Modelo final (variables significativas en los subanálisis previos): incluimos la edad y el origen local del Donante, la diferencia entre la edad del Donante y Receptor, el tiempo de hospitalización, episodios de rechazo agudo, primer trasplante Si/No y máximo PRA pretrasplante.

Variables incluidas en el modelo

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 6	edad_D	,028	,006	19,756	1	,000	1,029	1,016	1,042
	PrimerTx_SN	,710	,249	8,149	1	,004	2,033	1,249	3,310
	t_hospitalizacion	,019	,004	21,142	1	,000	1,019	1,011	1,027
	Rechazo_Ambas	-,802	,228	12,322	1	,000	,449	,287	,702
	Local_D_SN	,592	,220	7,262	1	,007	1,808	1,175	2,781
	Max_pra_PRE	,010	,003	8,204	1	,004	1,010	1,003	1,017

Se excluyen del modelo la diferencia entre las edades del Donante y del Receptor, permaneciendo significativa la edad del donante.

Las características que realmente influyen son la edad y el origen local del donante junto con el tiempo de hospitalización, el ser un primer trasplante o no, la aparición de rechazo agudo y el nivel máximo de PRA previo al trasplante.

Ajustando por el año del trasplante: repetimos el modelo anterior incluyendo en esta ocasión el año del trasplante tanto como variable cuantitativa como cualitativa (categorización en cuartiles)

	Año Tx	Año Tx Q
Edad D	<0.001	<0.001
Diferencia DR	Excluida	Excluida
Origen Local D	0.007	0.007
Primer Tx_SN	0.004	0.004
Máx_PRA_preTx	0.004	0.004
Rechazo_Ambos	<0.001	<0.001
T Hospitalización	<0.001	<0.001
Año Tx	Excluida	Excluida

Tabla 38. Modelo multivariante de supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente según la variable de estudio (año o época del trasplante).

Variables incluidas en el modelo

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 6	edad_D	,028	,006	19,756	1	,000	1,029	1,016	1,042
	PrimerTx_SN	,710	,249	8,149	1	,004	2,033	1,249	3,310
	t_hospitalizacion	,019	,004	21,142	1	,000	1,019	1,011	1,027
	Rechazo_Ambas	-,802	,228	12,322	1	,000	,449	,287	,702
	Local_D_SN	,592	,220	7,262	1	,007	1,808	1,175	2,781
	Max_pra_PRE	,010	,003	8,204	1	,004	1,010	1,003	1,017

Ajustado por el año de trasplante y por la diferencia entre la edad del Donante y del Receptor.

Según este modelo final, el año de trasplante no parece ejercer ninguna influencia en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente. Sin embargo, al igual que ocurría en el apartado anterior, la inclusión en el modelo de la

variable PRA máximo pretrasplante supone una reducción del tamaño muestral y un sesgo de selección (ya que los datos recogidos pertenecen a los últimos cuartiles)

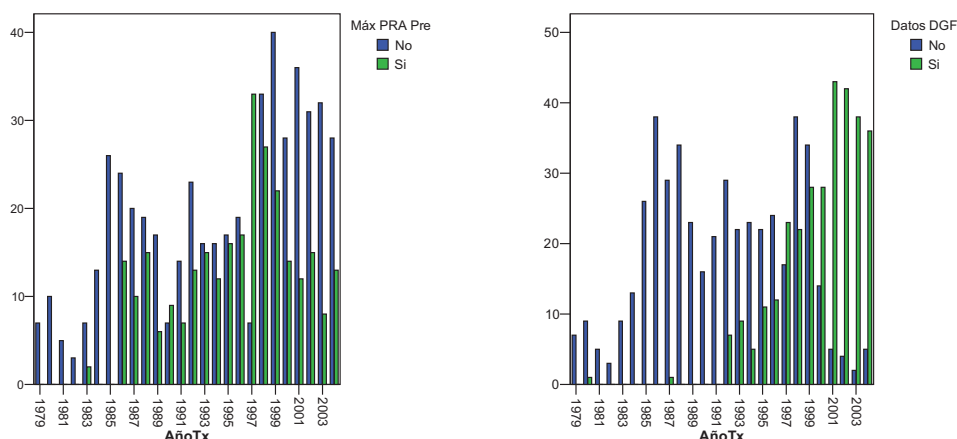


Figura 43. Distribución de la población según la disponibilidad de datos de máximo PRA pretrasplante y datos de Retraso en la función del injerto renal según el años de trasplante.

Por tanto, realizamos un último modelo en el que no incluimos la variable máximo PRA pretrasplante ni retraso en la función del injerto renal.

Variante D. Modelo final

	Año Tx (cuantitativa)			Año Tx (cuartiles)		
	RR	IC	P	RR	IC	P
	N=746 / Eventos=256			N=746 / Eventos=256		
PrimerTx_SN	2.204	1.565-3.102	<0.001	2.204	1.565-3.102	<0.001
T_hospitalización	1.014	1.010-1.019	<0.001	1.014	1.010-1.019	<0.001
Rechazo_Ambas	0.424	0.325-0.554	<0.001	0.424	0.325-0.554	<0.001
Diferencia Edad DR	Excluida del modelo			Excluida del modelo		
Local_D_SN	1.597	1.245-2.048	<0.001	1.597	1.245-2.048	<0.001
edad_D	1.016	1.009-1.023	<0.001	1.016	1.009-1.023	<0.001
AñoTx	Excluida del modelo			Excluida del Modelo		

Tabla 39. Modelo multivariante final de la supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente según la variable de estudio (año y época del trasplante).

Por tanto, lo que realmente influye en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente son:

- ❖ Características del donante: edad del donante y origen local del donante.
- ❖ Características inmunológicas: primer Tx, episodio de rechazo y por tanto el tiempo de hospitalización.

La variable de estudio (año y época del trasplante) no parece ejercer ninguna influencia en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente.

Todas de las variables concuerdan con la literatura actual excepto el origen local del donante. Esta podría reflejar un tiempo de isquemia más corto o una mejor técnica quirúrgica al realizar la extracción y la implantación un mismo equipo de urólogos.

Resumen de este capítulo: Supervivencia del paciente e injerto renal según el año del trasplante

- Definición de los cuartiles según la población estudiada

	Población total (N=778)		Subpoblación Tx>1985 (N=705)	
	Fechas	N	Fechas	N
Q1	07/02/1979-13/09/1989	194	04/01/1986-18/06/1992	175
Q2	04/10/1989-11/09/1996	195	24/06/1992-02/09/1997	178
Q3	17/09/1996-25/08/2000	195	12/10/1997-09/12/2000	175
Q4	04/09/2000-31/12/2004	194	13/12/2000-23/12/2004	177

- Análisis univariado por Kaplan-Meier en función de la época del trasplante (por cuartiles), teniendo en cuenta la definición de los cuartiles en cada población.

	Población total (N=778)			Subpoblación Tx>1985 (N=705)		
	Paciente	Tx	Tx_C	Paciente	Tx	Tx_C
Todos	0.0008	<0.001	0.0104	0.1903	0.0918	0.2882
Q1-Q2	0.001	<0.001	0.0008	0.0559	0.0327	0.2994
Q1-Q3	0.0135	0.0285	0.4062	0.5099	0.9117	0.3428
Q1-Q4	0.0995	0.0419	0.4185	0.8337	0.7794	0.5530
Q2-Q3	0.1958	0.0131	0.0207	0.0737	0.0158	0.0634
Q2-Q4	0.0737	0.0257	0.0334	0.0107	0.0339	0.1303
Q3-Q4	0.5587	0.7274	0.6185	0.4369	0.5201	0.3700

- Análisis multivariados de la supervivencia del paciente y del injerto renal sin censurar o censurando por el fallecimiento del paciente.

Hay que tener en cuenta que en cada uno de los apartados hemos utilizado diferentes variables en el análisis final.

1. Si utilizamos sólo aquellos modelos que excluyen la variable DGF obtenemos unos resultados que pueden estar influidos por un sesgo de selección (reduce el tamaño muestral y sólo están recogidos los datos de los últimos cuartiles)

Sin DGF	Año Tx			Año Tx Cuartiles		
	Paciente	Tx	Tx_C	Paciente	Tx	Tx_C
Edad R	<0.001	0.008	-	<0.001	0.008	-
Edad D	-	0.001	<0.001	-	0.001	<0.001
[Edad DR]	Excluida	-	Excluida (F)	Excluida	-	Excluida (F)
Edad DR (real)	Excluida	-	-	Excluida	-	-
Origen Local D	-	0.007	0.007	-	0.007	0.007
Comp Total	Excluida	-	-	Excluida	-	-
Comp B	0.043	-	-	0.048	-	-
T Hospitalización	0.007	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
DGF	0.006	-	Excluida (2)	0.022	-	Excluida (2)
N. IS	Excluida	-	-	Excluida	-	-
Maximo PRA pre	-	0.002	0.004	-	0.002	0.004
Primer Tx SN	-	<0.001	0.004	-	<0.001	0.004
Rechazo Agudo	-	0.016	<0.001	-	0.016	<0.001
Año Tx	<0.001	Excluida	Excluida	-	-	Excluida
Año Tx Q* (1)	-	-	-	0.003	Excluida	Excluida
Q* (2)				0.602		
Q* (3)				0.845		

2. Al igual que la variable Retraso en la función del injerto renal, la variable PRA pretrasplante reduce el tamaño muestral asimétricamente con respecto al año del trasplante, por tanto, repetimos el modelo sin incluir ninguna de las variables.

Sin DGF / Sin PRA preTx	Año Tx			Año Tx Cuartiles		
	Paciente	Tx	Tx_C	Paciente	Tx	Tx_C
N total / Eventos	746/155	746/384	746/256	746/155	746/384	746/256
Edad R	<0.001	<0.001	Excluida	<0.001	<0.001	Excluida
Edad D	Excluida	0.001	<0.001	Excluida	0.004	<0.001
Origen Local D	Excluida	0.007	<0.001	Excluida	0.010	<0.001
Comp B	Excluida	Excluida	Excluida	0.048	Excluida	Excluida
T Hospitalización	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Primer Tx SN	0.006	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001
Num IS	Excluida	Excluida	0.024	Excluida	Excluida	0.024
Rechazo Agudo	Excluida	<0.001	<0.001	Excluida	<0.001	<0.001
Año Tx	0.001	0.003	Excluida	0.004	0.002	Excluida
Año Tx Q* (1)				0.014	0.024	
Q* (2)				0.794	0.421	
Q* (3)				0.769	0.870	

En este segundo modelo objetivamos que el año del trasplante influye en la supervivencia del paciente y del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente, pero no en la supervivencia del injerto censurada.

Las variables peri-trasplante que realmente influyen en la supervivencia son:

1. En la supervivencia del paciente:
 - ❖ Edad del receptor y tiempo de hospitalización.
 - ❖ Año del trasplante tanto cuantitativa como cualitativamente

2. En la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente:
 - ❖ Características del donante: edad del donante y origen local del donante.
 - ❖ Episodio de rechazo agudo
 - ❖ Primer Trasplante Si/No
 - ❖ Las mismas que en la supervivencia del paciente: Edad del receptor, tiempo de hospitalización y año del trasplante tanto cuantitativa como cualitativamente

3. Y en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente:
 - ❖ Características del donante: edad del donante y origen local del donante.
 - ❖ Episodios de rechazo agudo.
 - ❖ Primer Trasplante Si/No
 - ❖ De las características que influían en la supervivencia del paciente, sólo sigue teniendo significación el tiempo de hospitalización y no el año de trasplante.
 - ❖ El esquema inmunosupresor utilizado

Por tanto, las principales variables que influyen tanto en la supervivencia del paciente como en la supervivencia del injerto son el tiempo de hospitalización y el ser primer trasplante o no. Por otro lado, existen variables que son más características de la evolución del paciente (edad del receptor y año del trasplante) y otras que influyen más característicamente en la evolución del injerto renal (edad del donante, origen del donante y riesgo inmunológico).

Como conclusión principal, podríamos decir:

El año de trasplante influye en la supervivencia del paciente (y por tanto en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente) pero no en la supervivencia del injerto renal una vez que censuramos por el fallecimiento del paciente. Esta influencia se basa fundamentalmente en los resultados de los primeros años del programa, es decir, los trasplantes realizados antes de la introducción de la ciclosporina (1985).

Como conclusiones secundarias, podríamos decir:

- ❖ De las variables relacionadas con la edad, la edad del Receptor es la que más influye en la supervivencia del paciente y la edad del Donante en la supervivencia del injerto renal. La diferencia entre ambas edades, aunque ha ido mejorando a lo largo del tiempo, no parece ejercer ninguna influencia en los resultados del trasplante renal (40, 41 y 42)
- ❖ Los otros factores que influyen de manera independiente en los resultados del trasplante renal (tanto en la supervivencia del paciente como del injerto renal) encontramos el ser un primer trasplante o no y el tiempo de hospitalización.
- ❖ La variable rechazo agudo ejerce influencia en la supervivencia del injerto renal (censurada o sin censurar) pero no en la supervivencia del paciente que recibe el injerto renal.

1.III. Análisis de supervivencia actuarial univariante y comparación con los registros.

- ❖ Comparación del porcentaje de pacientes fallecidos al año, al quinto y al décimo año post-trasplante según el año o la época del trasplante.

Otra forma de comparar la supervivencia parcial univariante sería calcular el porcentaje de pacientes fallecidos o vivos en un momento determinado post-trasplante. Esto se puede calcular utilizando la supervivencia acumulada (test de Kaplan-Meier) o utilizando la supervivencia actuarial.

El test de Kaplan-Meier tiene la facultad de censurar a los pacientes que no llegan a completar el periodo de observación. Para no perder precisión, en el caso de utilizar la supervivencia actuarial, realizaremos una censura manual, es decir, incluiremos en el análisis sólo aquellos pacientes que potencialmente pudiesen alcanzar ese momento post-trasplante, es decir, se incluirán en el análisis de los 5 y 10 años sólo los pacientes que teóricamente podrían haber cumplido el seguimiento si no hubiese ocurrido ningún evento (fallecimiento o vuelta a diálisis)

Por otro lado, se puede calcular el porcentaje de pacientes vivos o el porcentaje de pacientes fallecidos antes de un determinado momento post-trasplante. Inicialmente analizamos el porcentaje de pacientes en cada año de trasplante que han alcanzado el año, 5 o 10 años de seguimiento en nuestras consultas externas vivos con injertos funcionantes, no en diálisis.

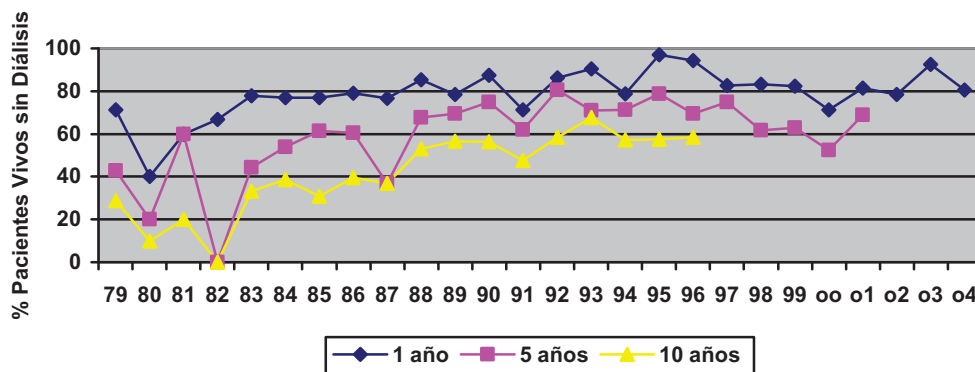


Figura 44. Porcentaje de pacientes vivos con injertos funcionantes al año, a los 5 o a los 10 años post-trasplante según el año de trasplante.

Gráficamente impresiona que exista una mejoría progresiva de todas las categorías:

- ❖ a largo plazo (10 años), variando desde un 0% (1981) hasta un 67.7% (1994);
- ❖ a medio plazo (5 años), varía desde un 0% (1981) hasta un 80.6% (1992)
- ❖ a corto plazo (1 año), varía desde un 40% (1980) hasta un 97% (1995).

La principal limitación de este análisis es que el porcentaje de pacientes depende del número de trasplantes realizados cada año y que se trata de un simple análisis descriptivo.

Para comprobar estos resultados estadísticamente, primero seleccionaremos la muestra de estudio y posteriormente analizaremos mediante:

- test de CHI CUADRADO (que compara el % de pacientes vivos, fallecidos o perdidos en un momento determinado)

- test de supervivencias habituales pero finalizando el seguimiento hasta el primer, quinto o décimo año respectivamente (regresión de Cox para el año de trasplante cuantitativo y Kaplan-Meier para su categorización en cuartiles)

1 AÑO (Todos los pacientes tienen un seguimiento mínimo de 1 año, N=778)

Estado del paciente al año:

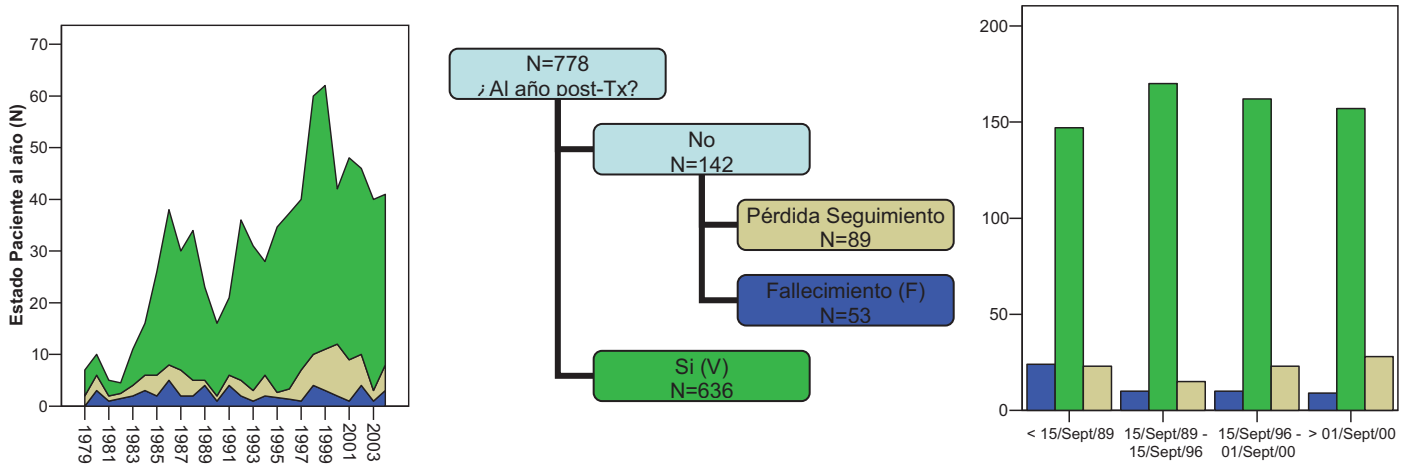


Figura 45. En el centro, algoritmo de distribución de la población según el estado del paciente al año de trasplante (vivo, fallecido o perdido en el seguimiento). A los lados, distribución de los pacientes en función del estado del paciente a los 12 meses post-trasplante según el año de trasplante (derecha) y según la época de trasplante, cuartiles (izquierda).

Gráficamente impresiona que al año de trasplante predominan los pacientes vivos con injertos funcionantes (verde) vs los pacientes fallecidos (azul) o los perdidos en el seguimiento (gris).

Estado del injerto al año:

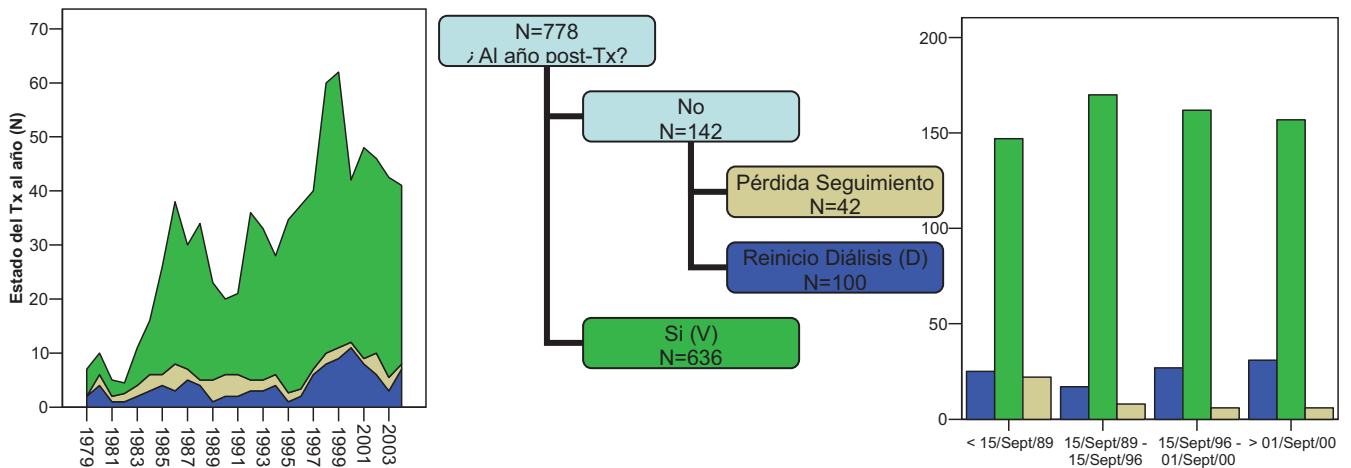


Figura 46. En el centro, algoritmo de distribución de la población según el estado del injerto renal al año de trasplante (vivo, fallecido o perdido en el seguimiento). A los lados, distribución de los pacientes en función del estado del injerto renal a los 12 meses post-trasplante según el año de trasplante (derecha) y según la época de trasplante, cuartiles (izquierda).

Gráficamente siguen predominando los injertos funcionantes (verde) y dentro de los no-funcionantes, la mayoría son por reinicio de diálisis, injerto fallecido (azul) y no por pérdida del seguimiento (fallecimiento del paciente, gris)

Numéricamente:

a. Por año de trasplante (tamaño muestral de cada celda muy reducido)

N (%) Chi ²	Paciente (p=0.029)			Injerto (p=0.074)		Injerto - Censurado (p=0.002)		
	Fallecido	Vivo	Perdido	D + P	Vivo	Diálisis	Vivo	Perdido
N	53	636	89	142	636	100	636	42
1979	0 (0)	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (28.6)	5 (71.4)	2 (28.6)	5 (71.4)	0 (0)
1980	3 (30)	4 (40)	3 (30)	6 (60)	4 (40)	4 (40)	4 (40)	2 (20)
1981	1 (20)	3 (60)	1 (20)	2 (40)	3 (60)	1 (20)	3 (60)	1 (20)
1982	0 (0)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)
1983	2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0)	2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0)	7 (77.8)	2 (22.2)
1984	3 (23.1)	10 (76.9)	0 (0)	3 (23.1)	10 (76.9)	0 (0)	10 (76.9)	3 (23.1)
1985	2 (7.7)	20 (76.9)	4 (15.4)	6 (23.1)	20 (76.9)	4 (15.4)	20 (76.9)	2 (7.7)
1986	5 (13.2)	30 (78.9)	3 (7.9)	8 (21.1)	30 (78.9)	3 (7.9)	30 (78.9)	5 (13.2)
1987	2 (6.7)	23 (76.7)	5 (16.7)	7 (23.3)	23 (76.7)	5 (16.7)	23 (76.7)	2 (26.7)
1988	2 (5.9)	29 (85.3)	3 (8.8)	5 (14.7)	29 (85.3)	4 (11.8)	29 (85.3)	1 (2.9)
1989	4 (17.4)	18 (78.3)	1 (4.3)	5 (21.7)	18 (78.3)	1 (4.3)	18 (78.3)	4 (17.4)
1990	1 (6.3)	14 (87.5)	1 (6.3)	2 (12.5)	14 (87.5)	2 (12.5)	14 (87.5)	0 (0)
1991	4 (19)	15 (71.4)	2 (9.5)	6 (28.6)	15 (71.4)	2 (9.5)	15 (71.4)	4 (19)
1992	2 (5.6)	31 (86.1)	3 (8.3)	5 (13.9)	31 (86.1)	3 (8.3)	31 (86.1)	2 (5.6)
1993	1 (3.2)	28 (90.3)	2 (6.5)	3 (9.7)	28 (90.3)	3 (9.7)	28 (90.3)	0 (0)
1994	2 (7.1)	22 (78.6)	4 (14.3)	6 (21.4)	22 (78.6)	4 (14.3)	22 (78.6)	2 (7.1)
1995	0 (0)	32 (97)	1 (3)	1 (3)	32 (97)	1 (3)	32 (97)	0 (0)
1996	0 (0)	34 (94.4)	2 (5.6)	2 (5.6)	34 (94.4)	2 (5.6)	34 (94.4)	0 (0)
1997	1 (2.5)	33 (82.5)	6 (15)	7 (17.5)	33 (82.5)	6 (15)	33 (82.5)	1 (2.5)
1998	4 (6.7)	50 (83.3)	6 (10)	10 (16.7)	50 (83.3)	8 (13.3)	50 (83.3)	2 (3.3)
1999	3 (4.8)	51 (82.3)	8 (12.9)	11 (17.7)	51 (82.3)	9 (14.5)	51 (82.3)	2 (3.2)
2000	2 (4.8)	30 (71.4)	10 (23.8)	12 (28.6)	30 (71.4)	11 (26.2)	30 (71.4)	1 (2.4)
2001	1 (2.1)	39 (81.3)	8 (16.7)	9 (18.8)	39 (81.3)	8 (16.7)	39 (81.3)	1 (2.1)
2002	4 (8.7)	36 (78.3)	6 (13)	10 (21.7)	36 (78.3)	6 (13)	36 (78.3)	4 (8.7)
2003	1 (2.5)	37 (92.5)	2 (5)	3 (7.5)	37 (92.5)	3 (7.5)	37 (92.5)	0 (0)
2004	3 (7.3)	33 (80.5)	5 (12.2)	8 (19.5)	33 (80.5)	7 (17.1)	33 (80.5)	1 (2.4)

Tabla 40. Distribución de la población de pacientes trasplantados renales en cada año de trasplante (1979-2004) según el estado del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente al año del trasplante renal.

b. Agrupando según los cuartiles:

N (%) Chi ²	Paciente (p=0.008)			Injerto (p=0.032)		Injerto Censurando (p=0.001)		
	Fallecido	Vivo	Perdidos	D+P	Vivo	Diálisis	Vivo	Perdido
N	53	636	89	142	636	100	636	42
Q1	24 (12.4)	147 (75.9)	23 (11.9)	47 (24.2)	147 (75.8)	25 (12.9)	147 (75.8)	22 (11.3)
Q2	10 (5.1)	170 (87.2)	15 (7.7)	25 (12.8)	170 (87.2)	17 (8.7)	170 (87.2)	8 (4.1)
Q3	10 (5.1)	162 (83.1)	23 (11.8)	33 (16.9)	162 (83.1)	27 (13.8)	162 (83.1)	6 (3.1)
Q4	9 (4.6)	157 (80.9)	28 (14.4)	37 (19.1)	157 (80.9)	31 (16)	157 (80.9)	6 (3.1)

Tabla 41. Distribución de la población de pacientes trasplantados renales en cada cuartil según el estado del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente al año del trasplante renal.

Al no existir casillas con valores inferiores a 5, la agrupación en cuartiles nos permite respetar la regla de continuidad del chi-cuadrado y a su vez homogeneizar el tamaño muestral de cada categoría. Sin embargo, eso no ocurre en el análisis por año de trasplante.

De todas maneras los resultados en ambos análisis son similares: predominan los pacientes vivos con injertos funcionantes en todas las categorías y en todo momento, variando el porcentaje desde un mínimo del 40% en 1980 hasta un máximo del 94.4% en 1996 (según el año del trasplante) y un mínimo de 75.9% en el primer cuartil y un máximo de 87.2% en el segundo cuartil (en el análisis agrupando por cuartiles).

Cuando los comparamos estadísticamente, los resultados son los siguientes:

	Chi-Cuadrado		Año Tx - Regresión Cox			Cuartiles - Kaplan-Meier		
	Año Tx	Cuartiles	N. Sig	RR	IC 95%	L Rank	Breslow	T-Ware
Paciente	0.029	0.008	P=0.001	0.935	0.898-0.974	0.0058	0.0068	0.0063
Injerto	0.074	0.032	P=0.069	0.977	0.953-1.002	0.0432	0.0597	0.0509
Injerto C	0.002	0.001	P=0.660	1.007	0.976-1.039	0.1886	0.1831	0.1862
Injerto C*	0.164	0.189	P=0.864	1.003	0.972-1.034	0.1931	0.1907	0.1922
Injerto C**	0.025	0.007	P=0.009	1.037	1.006-1.066	0.0324	0.0043	0.0102

Tabla 42. Niveles de significación estadística de la comparación de la supervivencia del paciente o injerto renal al año del trasplante renal según el test de comparación de variables categóricas (Chi-cuadrado) y según los test de supervivencia habituales. Para el injerto censurado por el fallecimiento del paciente se han establecido varios modelos, además del habitual:

* Excluyendo los pacientes fallecidos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos que continúan funcionando (N=736)

** Excluyendo injertos vivos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos perdidos por fallecimiento del paciente (N=142)

Estadísticamente se confirman los resultados por ambos tests (Chi cuadrado y test de supervivencia habituales) en la supervivencia del paciente y en la comparación de injertos que reinician diálisis vs injertos perdidos por fallecimiento del paciente. Sin embargo, en la supervivencia del injerto sólo se confirman los resultados con el test de Chi cuadrado y no al utilizar los tests de supervivencia habituales.

En resumen, la variable año de trasplante, tanto cuantitativa como su categorización en cuartiles, ejerce cierta influencia en la supervivencia del paciente y en la del injerto tras excluir los injertos que permanecen vivos al año del trasplante, es decir, cuando comparamos los injertos perdidos en el seguimiento versus los injertos fallecidos.

5 AÑOS (Trasplantes realizados antes del 30/11/2002, con un mínimo de seguimiento de 5 años; pero que a su vez no pertenecen al cuarto cuartil: N=584).

Estado del paciente a los 5 años:

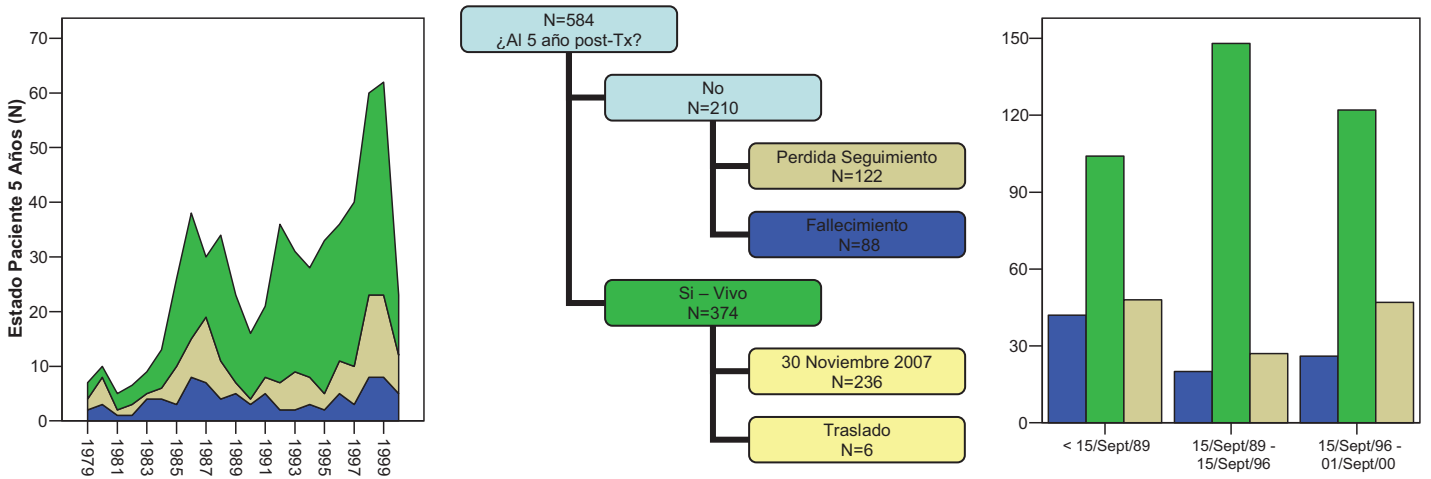


Figura 47. En el centro, algoritmo de distribución de la población según el estado del paciente a los 5 años del trasplante (vivo, fallecido o perdido en el seguimiento). A los lados, distribución de los pacientes en función del estado del paciente a los 60 meses post-trasplante según el año de trasplante (derecha) y según la época de trasplante, cuartiles (izquierda).

A los 5 años siguen predominando los pacientes vivos con injertos funcionantes (verde) vs los pacientes fallecidos (azul) o perdidos en el seguimiento (gris)

Estado del injerto a los 5 años:

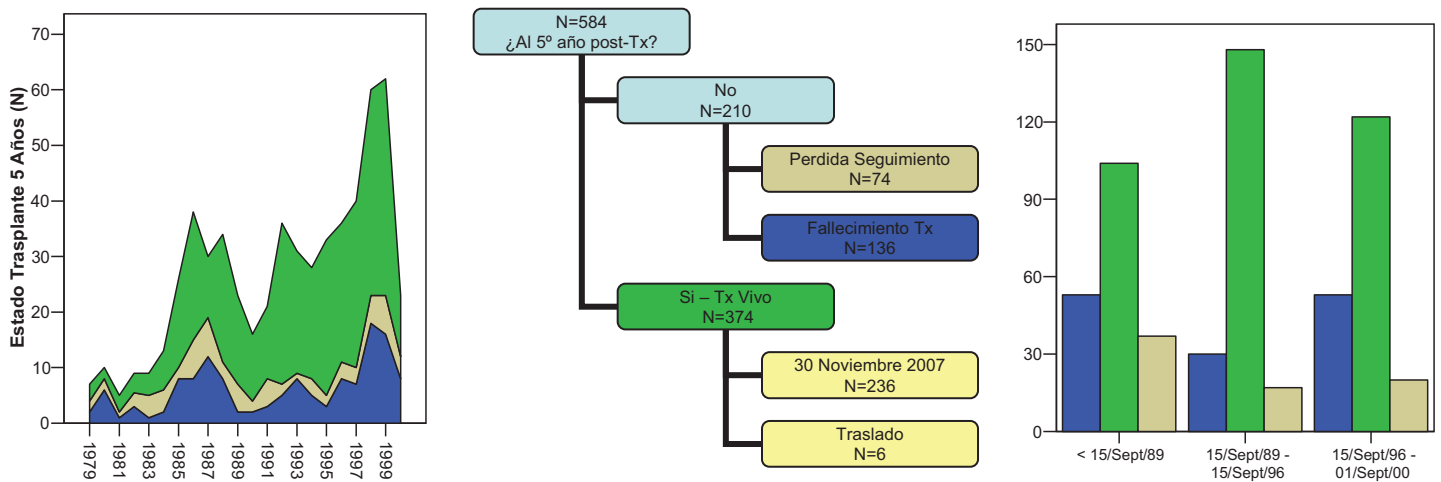


Figura 48. En el centro, algoritmo de distribución de la población según el estado del injerto renal a los 5 años del trasplante (vivo, fallecido o perdido en el seguimiento). A los lados, distribución de los pacientes en función del estado del injerto renal a los 60 meses post-trasplante según el año de trasplante (derecha) y según la época de trasplante, cuartiles (izquierda).

A los 5 años predominan los injertos funcionantes (verdes) vs los injertos fallecidos (reinicio diálisis) o perdidos (fallecimiento el paciente)

Numéricamente:

a. Agrupados por año del trasplante:

N (%) Chi²	Paciente (p=0.021)			Injerto (p=0.001)		Injerto Censurado (p=0.001)		
	Fallecido	Vivo	Perdido	D + P	Vivo	Diálisis	Vivo	Perdido
N	88	374	122	210	374	136	374	74
1979	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	4 (57.1)	3 (42.9)	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)
1980	3 (30)	2 (20)	5 (50)	8 (80)	2 (20)	6 (60)	2 (20)	2 (20)
1981	1 (20)	3 (60)	1 (20)	2 (40)	3 (60)	1 (20)	3 (60)	1 (20)
1982	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.7)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
1983	4 (44.4)	4 (44.4)	1 (11.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)
1984	4 (30.8)	7 (53.8)	2 (15.4)	6 (46.2)	7 (53.8)	2 (15.4)	7 (53.8)	4 (30.8)
1985	3 (11.5)	16 (61.5)	7 (26.9)	10 (38.5)	16 (61.5)	8 (30.8)	16 (61.5)	2 (7.7)
1986	8 (21.2)	23 (60.5)	7 (18.4)	15 (39.5)	23 (60.5)	8 (21.2)	23 (60.5)	7 (18.4)
1987	7 (23.3)	11 (36.7)	12 (40)	19 (63.3)	11 (36.7)	12 (40)	11 (36.7)	7 (23.3)
1988	4 (11.8)	23 (67.6)	7 (20.2)	11 (32.4)	23 (67.6)	8 (23.5)	23 (67.6)	3 (8.8)
1989	5 (21.7)	16 (69.6)	2 (8.7)	7 (30.4)	16 (69.6)	2 (8.7)	16 (69.6)	5 (21.7)
1990	3 (18.8)	12 (75)	1 (6.3)	4 (25)	12 (75)	2 (12.5)	12 (75)	2 (12.5)
1991	5 (23.8)	13 (61.9)	3 (14.3)	8 (38.1)	13 (61.9)	3 (14.3)	13 (61.9)	5 (23.8)
1992	2 (5.6)	29 (80.6)	5 (13.9)	7 (19.4)	29 (80.6)	5 (13.9)	29 (80.6)	2 (5.6)
1993	2 (6.5)	22 (71)	7 (22.6)	9 (29)	22 (71)	8 (25.8)	22 (71)	1 (3.2)
1994	3 (10.7)	20 (71.4)	5 (17.9)	8 (28.6)	20 (71.4)	5 (17.9)	20 (71.4)	3 (10.7)
1995	2 (6.1)	28 (84.8)	3 (9.1)	5 (15.2)	28 (84.8)	3 (9.1)	28 (84.8)	2 (6.1)
1996	5 (13.9)	25 (69.4)	6 (16.7)	11 (30.6)	25 (69.4)	8 (22.2)	25 (69.4)	3 (8.3)
1997	3 (7.5)	30 (75)	7 (17.5)	10 (25)	30 (75)	7 (17.5)	30 (75)	3 (7.5)
1998	8 (13.3)	37 (61.7)	15 (25)	23 (38.3)	37 (61.7)	18 (30)	37 (61.7)	5 (8.3)
1999	8 (12.9)	39 (62.9)	15 (24.2)	23 (37.1)	39 (62.9)	16 (25.8)	39 (62.9)	7 (11.3)
2000 ^(*)	5 (21.7)	11 (47.8)	7 (30.4)	12 (52.2)	11 (47.8)	8 (34.8)	11 (47.8)	4 (17.4)

(*) Sólo incluye los pacientes trasplantados antes del 1 de Septiembre (no todo el año)

Tabla 43. Distribución de la población de pacientes trasplantados renales en cada año de trasplante (1979-2004) según el estado del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente a los cinco años del trasplante renal.

b. Agrupados por cuartiles:

N (%) Chi²	Paciente (p<0.001)			Injerto (p<0.001)		Injerto Censurado (p<0.001)		
	Fallecido	Vivo	Perdido	D+P	Vivo	Diálisis	Vivo	Perdido
N	88	374	122	210	374	136	374	74
Q1	42 (21.6)	104 (53.6)	48 (24.7)	90 (46.4)	104 (53.6)	53 (27.3)	104 (53.6)	37 (19.1)
Q2	20 (10.3)	148 (75.9)	27 (13.8)	47 (24.1)	148 (75.9)	30 (15.4)	148 (75.9)	17 (8.7)
Q3	26 (13.3)	122 (62.6)	47 (24.1)	73 (37.4)	122 (62.6)	53 (27.2)	122 (62.6)	20 (10.3)

Tabla 44. Distribución de la población de pacientes trasplantados renales en cada cuartil según el estado del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente a los cinco años del trasplante renal.

Al igual que en el apartado anterior, en la categorización en cuartiles, se confirma la predominancia a los 5 años de los pacientes vivos con injertos funcionantes y con respecto al motivo de pérdida del injerto, la vuelta a diálisis frente al fallecimiento del paciente. Sin embargo, en la agrupación según el año del trasplante, no siempre predominan los pacientes vivos con injertos funcionantes a los 5 años del trasplante. En el intervalo 1979-1983, sólo encontramos un total de 12 pacientes vivos con injerto funcional a los 5 años post-trasplante de los 34 trasplantados en ese intervalo (35.3%). Esto coincide con lo demostrado en el capítulo previo en el que se objetivó una mejora de los resultados a medio-largo plazo a partir de 1983.

Estadísticamente se confirman estos resultados con todos los tests utilizados (Chi cuadrado y tests de supervivencia habituales) en el caso de supervivencia del

paciente y del injerto renal, pero no así en el caso de la comparación de injertos que inician diálisis vs injertos perdidos por fallecimiento del paciente.

	Chi-Cuadrado		Año Tx - Regresión Cox			Cuartiles - Kaplan-Meier		
	Año Tx	Cuartiles	N. Sig	RR	IC 95%	L Rank	Breslow	T-Ware
Paciente	0.021	<0.001	P=0.002	0.943	0.908-0.979	0.0019	0.0023	0.0021
Injerto	0.001	<0.001	P=0.005	0.965	0.942-0.989	0.0044	0.0102	0.0067
Injerto C	0.001	<0.001	P=0.259	0.982	0.953-1.013	0.001	0.001	0.001
Injerto C*	0.003	0.001	P=0.143	0.977	0.947-1.008	0.0017	0.0032	0.0023
Injerto C**	0.304	0.188	P=0.503	1.009	0.982-1.038	0.5046	0.2732	0.3641

Tabla 45. Niveles de significación estadística de la comparación de la supervivencia del paciente o injerto renal a los cinco años del trasplante renal según el test de comparación de variables categóricas (Chi-cuadrado) y según los test de supervivencia habituales. Para el injerto censurado por el fallecimiento del paciente se han establecido varios modelos, además del habitual:

* Excluyendo los pacientes fallecidos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos que continúan funcionando (N=510)

** Excluyendo injertos vivos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos perdidos por fallecimiento del paciente (N=210)

La variable año del trasplante influye tanto en la supervivencia del paciente a los 5 años como en la supervivencia del injerto renal.

10 AÑOS (Pacientes trasplantados antes del 30/11/1997 pero que a su vez no pertenecen ni al tercer ni al cuarto cuartil, N=389)

Estado del paciente a los 10 años:

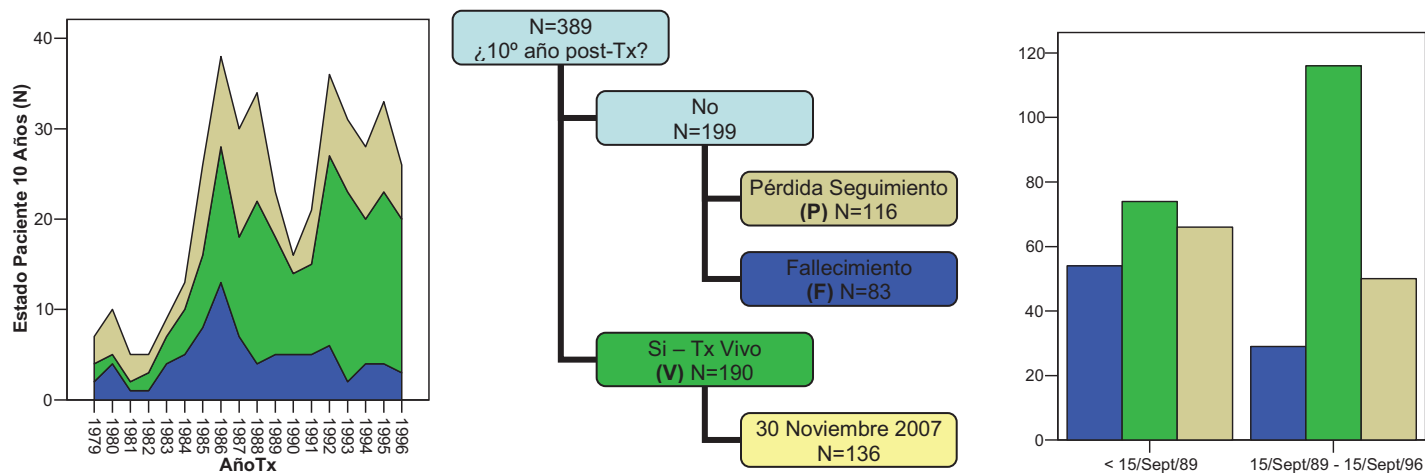


Figura 49. En el centro, algoritmo de distribución de la población según el estado del paciente a los 10 años del trasplante (vivo, fallecido o perdido en el seguimiento). A los lados, distribución de los pacientes en función del estado del paciente a los 360 meses post-trasplante según el año de trasplante (derecha) y según la época de trasplante, cuartiles (izquierda).

A los 10 años siguen predominando los pacientes vivos con injertos funcionantes (verde) vs los pacientes fallecidos (azul) o los perdidos en el seguimiento (gris).

Estado del injerto a los 10 años:

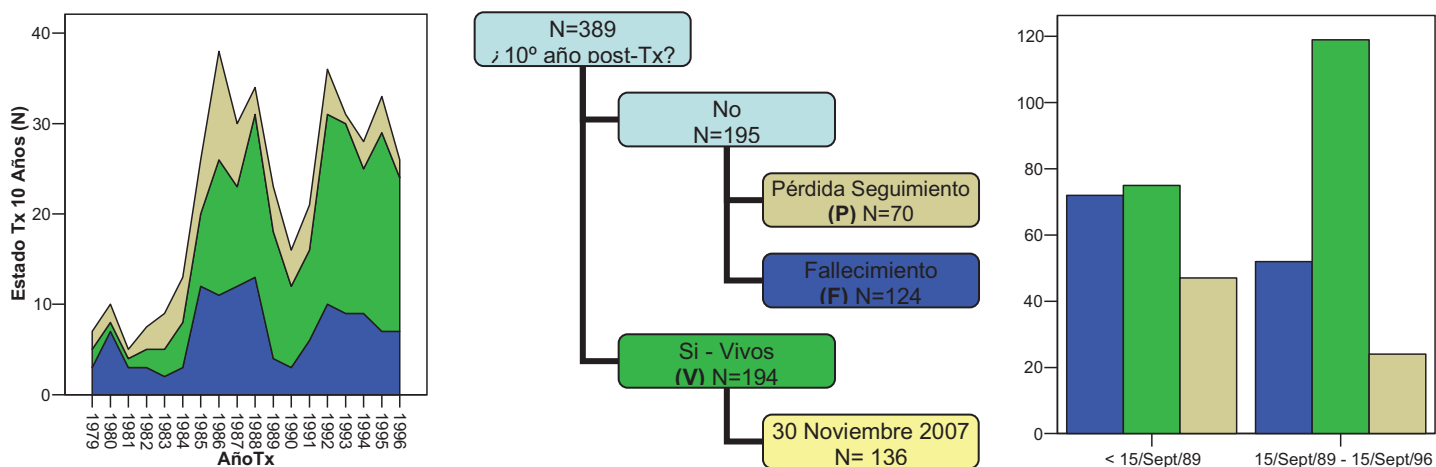


Figura 50. En el centro, algoritmo de distribución de la población según el estado del injerto renal a los 10 años del trasplante (vivo, fallecido o perdido en el seguimiento). A los lados, distribución de los pacientes en función del estado del injerto renal a los 360 meses post-trasplante según el año de trasplante (derecha) y según la época de trasplante, cuartiles (izquierda).

A los 10 años post-trasplante sigue habiendo una mayor proporción de injertos funcionantes (verde) pero en esta ocasión sin llegar a una clara predominancia cuando se compara con injertos fallecidos (azul, vuelta a diálisis)

Numéricamente

a. Agrupado por año del trasplante (a pesar del reducido tamaño muestral de cada celda)

N (%) Chi ²	Paciente (p=0.094)			Injerto (p=0.006)		Injerto Censurado (p=0.008)		
	Fallecido	Vivo	Perdido	D+P	Vivo	Diálisis	Vivo	Perdido
N	83	190	116	195	194	124	194	71
1979	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (71.4)	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)
1980	4 (40)	1 (10)	5 (50)	9 (90)	1 (10)	7 (70)	1 (10)	2 (20)
1981	1 (20)	1 (20)	3 (60)	4 (80)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	1 (20)
1982	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.7)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
1983	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	6 (66.7)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)
1984	5 (38.5)	5 (38.5)	3 (23.1)	8 (61.5)	5 (38.5)	3 (23.1)	5 (38.5)	5 (38.5)
1985	8 (30.8)	8 (30.8)	10 (38.5)	18 (69.2)	8 (30.8)	12 (46.2)	8 (30.8)	6 (23.1)
1986	13 (34.2)	15 (39.5)	10 (26.3)	23 (60.5)	15 (39.5)	11 (28.9)	15 (39.5)	12 (31.6)
1987	7 (23.3)	11 (36.7)	12 (40)	19 (63.3)	11 (36.7)	12 (40)	11 (36.7)	7 (23.3)
1988	4 (11.8)	18 (52.9)	12 (35.3)	16 (47.1)	18 (52.9)	13 (38.2)	18 (52.9)	3 (8.8)
1989	5 (21.7)	13 (56.5)	5 (21.7)	9 (39.1)	14 (60.9)	4 (17.4)	14 (60.9)	5 (21.7)
1990	5 (31.3)	9 (56.3)	2 (12.5)	7 (43.8)	9 (56.3)	3 (18.8)	9 (56.3)	4 (25)
1991	5 (23.8)	10 (47.6)	6 (28.6)	11 (52.4)	10 (47.6)	6 (28.6)	10 (47.6)	5 (23.8)
1992	6 (16.7)	21 (58.3)	9 (25)	15 (41.7)	21 (58.3)	10 (27.8)	21 (58.3)	5 (13.9)
1993	2 (6.5)	21 (67.7)	8 (25.8)	10 (32.3)	21 (67.7)	9 (29)	21 (67.7)	1 (3.2)
1994	4 (14.3)	16 (57.1)	8 (28.6)	12 (42.9)	16 (57.1)	9 (32.1)	16 (57.1)	3 (10.7)
1995	4 (12.1)	19 (57.6)	10 (30.3)	11 (33.3)	22 (66.7)	7 (21.2)	22 (66.7)	4 (12.1)
1996*	3 (11.5)	17 (65.4)	6 (23.1)	9 (34.6)	17 (65.4)	7 (26.9)	17 (65.4)	2 (7.7)

* No es el año entero, sino hasta Septiembre 1996 (límite del tercer cuartil)

Tabla 46. Distribución de la población de pacientes trasplantados renales en cada año de trasplante (1979-2004) según el estado del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente a los diez años del trasplante renal.

b. Agrupados por cuartiles:

N (%) Chi ²	Paciente (p<0.001)			Injerto (p<0.001)		Injerto Censurado (p<0.001)		
	Fallecido	Vivo	Perdido	D+P	Vivo	Diálisis	Vivo	Perdido
N	83	190	116	195	194	124	194	71
Q1	54 (27.8)	74 (38.1)	66 (34)	119 (61.3)	75 (38.7)	72 (37.1)	75 (38.7)	47 (24.4)
Q2	29 (14.9)	116 (59.5)	50 (25.6)	76 (39)	119 (61)	52 (26.7)	119 (61)	24 (12.3)

Tabla 47. Distribución de la población de pacientes trasplantados renales en cada cuartil según el estado del paciente, injerto renal sin censurar e injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente a los 10 años del trasplante renal.

En el caso de la supervivencia a los 10 años, aunque la supervivencia del paciente sigue el mismo patrón que a los 5 años y al año; la supervivencia del injerto renal invierte sus resultados en el primer cuartil, y siendo más estrictos, hasta 1987, predominando los injertos perdidos (diálisis o fallecimiento del paciente) versus los injertos funcionantes (verde).

Estadísticamente se confirman estos resultados:

	Chi-Cuadrado		Año Tx - Regresión Cox			Cuartiles - Kaplan-Meier		
	Año Tx	Cuartiles	N. Sig	RR	IC 95%	L Rank	Breslow	T-Ware
Paciente	0.094	<0.001	P<0.001	0.891	0.849-0.936	0.0002	0.0003	0.0002
Injerto	0.006	<0.001	P<0.001	0.912	0.883-0.941	<0.001	<0.001	<0.001
Injerto C	0.008	<0.001	P<0.001	0.923	0.886-0.961	0.0027	0.0036	0.0028
Injerto C*	0.070	0.001	P<0.001	0.912	0.874-0.952	0.0007	0.0007	0.0007
Injerto C**	0.284	0.263	P=0.324	0.980	0.941-1.020	0.3527	0.8115	0.5407

Tabla 48. Niveles de significación estadística de la comparación de la supervivencia del paciente o injerto renal a los diez años del trasplante renal según el test de comparación de variables categóricas (Chi-cuadrado) y según los test de supervivencia habituales. Para el injerto censurado por el fallecimiento del paciente se han establecido varios modelos:

* Excluyendo los pacientes fallecidos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos que continúan funcionando (N=293)

** Excluyendo injertos vivos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos perdidos por fallecimiento del paciente (N=187)

Al igual que a medio plazo y a diferencia de a corto plazo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los injertos perdidos por fallecimiento del paciente versus los perdidos por reinicio de diálisis.

A los 10 años post-trasplante, la supervivencia del paciente no se ve influenciada por el año del trasplante categorizada en cuartiles, pero si por el año del trasplante como variable cuantitativa. Ambas si influyen en la supervivencia del injerto censurada y sin censurar por el fallecimiento del paciente.

❖ EN RESUMEN:

Paciente	Chi-Cuadrado		Año Tx - Regresión Cox			Cuartiles - Kaplan-Meier		
	Año Tx	Cuartiles	N. Sig	RR	IC 95%	L Rank	Breslow	T-Ware
1 año	0.029	0.008	P=0.001	0.935	0.898-0.974	0.0058	0.0068	0.0063
5 años	0.021	<0.001	P=0.002	0.943	0.908-0.979	0.0019	0.0023	0.0021
10 años	0.094	<0.001	P<0.001	0.891	0.849-0.936	0.0002	0.0003	0.0002
Injerto								
1 año	0.074	0.032	P=0.069	0.977	0.953-1.002	0.0432	0.0597	0.0509
5 años	0.001	<0.001	P=0.005	0.965	0.942-0.989	0.0044	0.0102	0.0067
10 años	0.006	<0.001	P<0.001	0.912	0.883-0.941	<0.001	<0.001	<0.001
Injerto C								
1 año	0.002	0.001	P=0.660	1.007	0.976-1.039	0.1886	0.1831	0.1862
5 años	0.001	<0.001	P=0.259	0.982	0.953-1.013	0.001	0.001	0.001
10 años	0.008	<0.001	P<0.001	0.923	0.886-0.961	0.0027	0.0036	0.0028
Injerto C*								
1 año	0.164	0.189	P=0.864	1.003	0.972-1.034	0.1931	0.1907	0.1922
5 años	0.003	0.001	P=0.143	0.977	0.947-1.008	0.0017	0.0032	0.0023
10 años	0.070	0.001	P<0.001	0.912	0.874-0.952	0.0007	0.0007	0.0007
Injerto C**								
1 año	0.025	0.007	P=0.009	1.037	1.006-1.066	0.0324	0.0043	0.0102
5 años	0.304	0.188	P=0.503	1.009	0.982-1.038	0.5046	0.2732	0.3641
10 años	0.284	0.263	P=0.324	0.980	0.941-1.020	0.3527	0.8115	0.5407

* Subpoblación analizada: excluyendo los pacientes fallecidos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos que continúan funcionando (N=510)

** Subpoblación analizada: excluyendo injertos vivos. Objetivo: comparar injertos que reinician diálisis vs injertos perdidos por fallecimiento del paciente (N=210)

- ❖ El año o época del trasplante influye en el porcentaje de pacientes vivos a corto, medio y largo plazo y en el porcentaje de injertos renales funcionantes sólo a largo plazo o a medio y largo plazo en función de si censuramos o no por el fallecimiento del paciente respectivamente.
- ❖ El año o época del trasplante influye en el motivo de pérdida del injerto (reinicio diálisis vs fallecimiento del paciente) sólo a corto plazo.

Comparación por cuartiles excluyendo el primero

En el capítulo anterior comprobamos que la influencia de la agrupación en cuartiles sobre la supervivencia global del paciente y del injerto censurando por el fallecimiento del paciente se pierde al excluir el primer cuartil (07/02/1979-13/09/1989). Ahora nos falta por analizar qué pasa con la supervivencia al año, al quinto y al décimo año cuando excluyes los pacientes que pertenecen al primer cuartil.

Con respecto a la supervivencia a los 10 años, como la población analizada son los pacientes trasplantados antes de 1989, sólo se ven involucrados dos cuartiles, el primero y el segundo cuartil, por lo que no se puede realizar este análisis. Realizamos este subanálisis, por tanto, sólo en la supervivencia al año y a los cinco años.

1. Supervivencia Global

	07/02/1979 - 23/12/2004			04/10/1989 - 23/12/2004		
	Log Rank	Breslow	Tarone-W	Log Rank	Breslow	Tarone-W
Paciente	0.0008	0.0011	0.0008	0.2061	0.3625	0.2815
Tx R	<0.001	0.001	<0.001	0.0304	0.0276	0.0264
Tx R_C	0.0104	0.0176	0.0110	0.0528	0.0327	0.0370

2. Al año post-Tx

Test	07/02/1979 - 23/12/2004			04/10/1989 - 23/12/2004		
	Log Rank	Breslow	Tarone-W	Log Rank	Breslow	Tarone-W
Paciente	0.0058	0.0068	0.0063	0.9874	0.9808	0.9842
Tx R	0.0432	0.0597	0.0509	0.2308	0.2173	0.2241
Tx R_C	0.1886	0.1831	0.1862	0.0919	0.0899	0.0909

3. A los 5 años post-Tx (trasplantes realizados antes de 2001)

Test	07/02/1979 - 25/08/2000			04/10/1989 - 25/08/2000		
	Log Rank	Breslow	Tarone-W	Log Rank	Breslow	Tarone-W
Paciente	0.0029	0.0030	0.0029	0.5126	0.5568	0.5354
Tx R	0.0002	0.0007	0.0003	0.0209	0.0322	0.0260
Tx R_C	0.0149	0.0339	0.0230	0.0194	0.0298	0.0244

Por tanto, la época del trasplante, al excluir el primer cuartil, pierde toda influencia en la supervivencia del paciente (tanto al año como a los 5 años) y mantiene la influencia que ejercía en la supervivencia del injerto (5 años).

En resumen, podemos concluir que la influencia que la variable época del trasplante ejercía en la supervivencia a corto y largo plazo del paciente se basaba fundamentalmente en los datos del primer cuartil y no así en la que ejercía en la supervivencia a medio plazo del injerto renal. Estos datos confirman los hallazgos del capítulo anterior: tras una mejoría los primeros años, actualmente los resultados en el trasplante renal se han estabilizado.

Sin Q1	Al año del Tx			A los 5 años post-Tx		
Test	Log Rank	Breslow	Tarone-W	Log Rank	Breslow	Tarone-W
Paciente	0.9874	0.9808	0.9842	0.5126	0.5568	0.5354
Injerto	0.2308	0.2173	0.2241	0.0209	0.0322	0.0260
Injerto_C	0.0919	0.0899	0.0909	0.0194	0.0298	0.0244

❖ **Revisión de los registros y comparación de nuestros resultados con los de los registros europeos y americanos.**

Para comparar nuestros resultados con los de otros centros debemos utilizar los mismos criterios que utilizaron en cada publicación y para ello utilizaremos la supervivencia actuarial según el seguimiento.

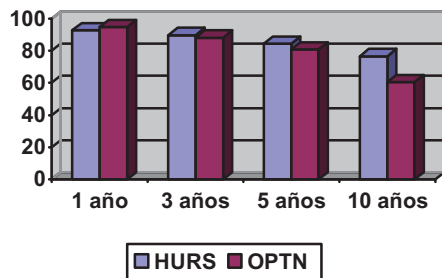
Nuestros resultados (HURS) desde 1979 hasta el 30/Nov/2007 son:

	1 año	3 años	5 años	7 años	10 años	15 años	20 años
Paciente	92.61%	88.84%	83.35%	79.00%	75.23%	69.50%	59.27%
Tx R no Censura	81.75%	73.64%	64.51%	57.14%	49.77%	38.35%	28.02%
Tx R Censurado	86.92%	80.95%	75.27%	69.31%	62.68%	51.74%	44.32%
N	636	572	439	340	213	86	21

1. Criterios utilizados en el registro americano OPTN/SRT (1996-2005) (43): trasplantes realizados con donantes fallecidos no Criterio Expandido (non ECD). Del total de la población, el tamaño muestral de la población del HURS estudiada es N=636.

OPTN/SRTR 2006 AR	1 año	3 años	5 años	10 años (44)
	Tx 2003-2004	Tx 2001-2004	Tx 1999-2004	Tx 1994-2004
Paciente	94.7%	88.1%	80.7%	60.7%
Injerto sin Censurar	89.5%	78.6%	67.1%	40.8%

Supervivencia Paciente



Supervivencia Injerto

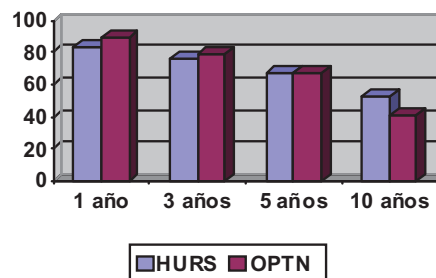


Figura 51. Representación gráfica de la comparación de nuestros resultados (HURS) con los publicados en el registro norteamericano (OPTN). Supervivencia del paciente y del injerto renal al año, 3 años, 5 años y 10 años post-trasplante renal.

2. Criterios utilizados en el registro europeo publicado en NDT 2002 (45) Primeros trasplantes realizados antes del 2000 con injertos de donantes fallecidos. Del total de la población estudiada, 603 cumplen estos criterios.

❖ **Nuestros resultados (HURS Data 1979-2000) N=603.**

Supervivencia	1 año	5 años	10 años
Paciente	92.1%	83.0%	75.6%
Injerto sin Censurar	81.4%	63.8%	49.7%
N	491	385	186

❖ **Registro europeo (ET, (EuroTransplant), Data 1980-2000) N=47015**

Supervivencia	1 año	5 años	10 años
Paciente	94.1%	84.1%	69.9%
Injerto sin Censurar	80.9%	62.4%	42.0%
N	35679	22550	9731

ET= Austria, Bélgica, Alemania, Luxemburgo, Holanda y Eslovenia.

❖ Registro americano (UNOS Data 1987-2000) N=87535

Supervivencia	1 año	5 años	10 años
Paciente	94.1%	82.3%	65.8%
Injerto sin Censurar	85.1%	63.8%	41.2%
N	68593	25534	2782

❖ Registro conjunto (CTS Data 1985-2000) N=157328

Supervivencia	1 año	5 años	10 años
Paciente	93.4%	83.2%	69.0%
Injerto sin Censurar	81.8%	63.9%	44.5%
N	122978	62044	19682

Supervivencia del paciente

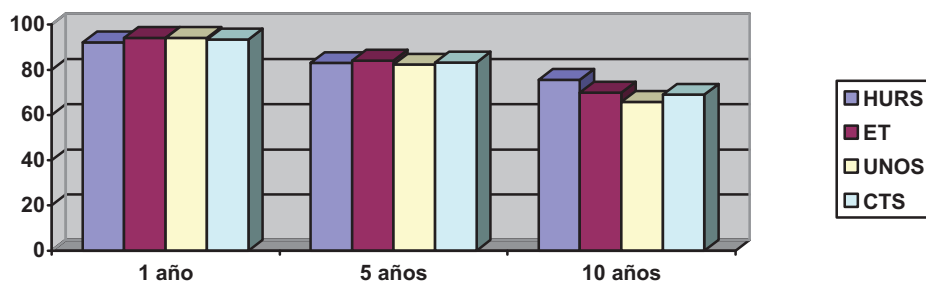


Figura 52. Representación gráfica de la comparación de nuestros resultados (HURS) con otros registros o estudios publicados en función de la supervivencia del paciente al año, 5 años y 10 años post-trasplante renal.

Supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente

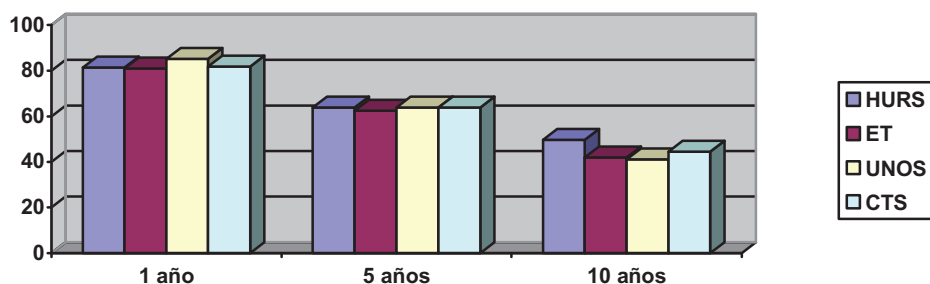


Figura 53. Representación gráfica de la comparación de nuestros resultados (HURS) con otros registros o estudios publicados en función de la supervivencia del paciente al año, 5 años y 10 años post-trasplante renal.

Aunque nuestros resultados a corto (primer año) y medio plazo (5 años) parecen ser similares a los descritos en otras series, los resultados a largo plazo (10 años) son claramente superiores.

CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO 1

Influencia del año de trasplante en los resultados del trasplante renal según supervivencia acumulada

El año/época del trasplante parece influir en la supervivencia del paciente y supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente de manera independiente junto con el tiempo de hospitalización y el ser primer trasplante o no. Esta influencia desaparece tras la incorporación a nuestro arsenal terapéutico del inhibidor de la calcineurina.

El año/época del trasplante no parece influir en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente.

Influencia del año de trasplante en los resultados del trasplante renal según supervivencia actuarial

El año o época del trasplante influye en el porcentaje de pacientes a corto, medio y largo plazo y en el porcentaje de injertos renales funcionantes a medio y largo plazo.

El año o época del trasplante influye en el porcentaje de injertos perdidos por reinicio de diálisis sólo a largo plazo (10 años).

El año o época del trasplante influye en el motivo de pérdida del injerto (reinicio diálisis vs fallecimiento del paciente) sólo a corto plazo.

Tras excluir los datos del primer cuartil, podemos concluir que la influencia que la variable época del trasplante ejercía en la supervivencia a corto y largo plazo del paciente se basaba fundamentalmente en los datos del primer cuartil y no así en la que ejercía en la supervivencia a medio plazo del injerto renal.

Es decir, el año/época del trasplante influye en la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto renal, pero esta influencia desaparece una vez excluimos los datos del primer cuartil.

Comparación con los registros europeos y americanos.

Los resultados del HURS se encuentran dentro de lo esperable al comparar con registros americanos y europeos. Es más, aunque a corto (primer año) y medio plazo (5 años) parecen ser similares a los descritos en otras series, los resultados a largo plazo (10 años), son claramente superiores.

Capítulo 2: “La proyección de la vida media como método para estimar los resultados del trasplante renal”

La estadística tradicional para analizar los resultados a largo plazo de un programa de trasplantes son los test estadísticos de supervivencia de Kaplan-Meier y Regresión de Cox. Estos test, aunque se caracterizan por ser bastantes precisos al considerar los datos censurados a su seguimiento, tienen la limitación de depender del seguimiento real, es decir, no son capaces de comparar los datos a largo plazo si no contamos con un seguimiento adecuado de los pacientes.

Actualmente se siguen buscando alternativas para intentar compensar esta limitación. Algunos autores han optado por buscar marcadores a corto plazo que predigan la supervivencia a largo plazo (46,47), y otros (10,48), por la proyección matemática de la supervivencia hasta alcanzar el punto deseado (como puede ser la vida media).

En este segundo capítulo nos propusimos centrarnos en la proyección de la vida media utilizando diferentes tipos de ecuaciones para intentar confirmar si este método es fiable y cuál sería el procedimiento más exacto para conseguir los resultados más equiparables con la realidad.

Los **métodos específicos** de este capítulo incluyen: el cálculo de la vida media real y de la vida media proyectada cuando la real no es posible comparando ambos resultados y analizar la evolución de la vida media proyectada según el año del trasplante.

Para el cálculo de la vida media real y proyectada nos basaremos en los resultados de supervivencia acumulada calculados mediante el test de Kaplan-Meier:

- ❖ A partir del test de Kaplan-Meier se obtiene la mediana de la curva de supervivencia acumulada o vida media real por año de trasplante y se compara en función del año del trasplante.
- ❖ En aquellos años en los cuales al finalizar el seguimiento no se ha reducido la muestra un 50%, se realiza una proyección teórica de la curva de supervivencia para localizar la vida media proyectada por año de trasplante.

Para el cálculo de la vida media acumulada real utilizamos el software informático SPSS 12.0, sin embargo, en el caso particular de la proyección de la vida media utilizamos además el software informático Excel 2003.

La vida media acumulada REAL la calculamos a partir del test de Kaplan-Meier y se corresponde:

- ❖ numéricamente con la mediana de la curva de supervivencia acumulada
- ❖ gráficamente, localizando el valor de X (años de seguimiento) cuando Y es 0.50 (es decir, 50% supervivencia acumulada).

Para poder localizar ese punto es imprescindible que el número de eventos sea superior al 50% de la muestra total, es decir, que la gráfica pase en algún momento el valor del eje de ordenadas 0.5.

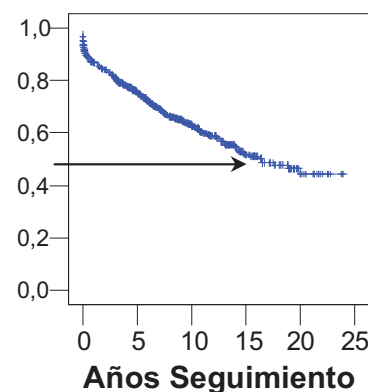


Figura 54. Cálculo gráficamente de la vida media real (50% de la supervivencia acumulada)

Cuando no alcanzamos la pérdida del 50% de los injertos, proyectamos la supervivencia hasta conseguir calcular la vida media acumulada PROYECTADA.

El proceso para calcular la vida media PROYECTADA fue el siguiente:

1. Creamos cuatro bases de datos Excel con los resultados del análisis actuarial de supervivencia del injerto en los diferentes periodos analizados (cuartiles) semanalmente durante las primeras 156 semanas (3 años)
2. Las unificamos en una sola base de datos utilizando la variable supervivencia proporcional acumulada (cumul propn surv).
3. Transformamos esa variable en su negativo: la mortalidad proporcional acumulada.
4. A partir de estos datos hemos representado la supervivencia real en una gráfica de dispersión.
5. Representamos y comprobamos el grado de ajuste de todas las posibles ecuaciones de regresión.
6. Proyectamos las ecuaciones hasta alcanzar un valor de 0.25 y 0.5 en el eje de ordenadas (25% y 50% de la mortalidad acumulada) correspondiendo este último a la vida media proyectada.
7. Repetiremos este análisis excluyendo la supervivencia acumulada de las primeras 26 semanas (se incluyen por tanto desde la semana 26 a la semana 156) para evitar el efecto de incremento de la mortalidad en el post-trasplante inmediato ya conocido y descrito en todos los artículos.
8. En los casos en que sea posible (que ya se hayan perdido la mitad de los injertos renales) compararemos el resultado de la “vida media renal” con nuestra “vida media proyectada” para confirmar la exactitud del método utilizado.

❖ VIDA MEDIA ACUMULADA REAL

Supervivencia del paciente:

Sólo objetivamos una pérdida del seguimiento superior al 50% en los años 1980, 1983, 1984, 1985 y 1986. En el resto de los años o no han fallecido o se han perdido en el seguimiento al reiniciar tratamiento sustitutivo (como ocurre en 1981 y 1982, en los que se pierde el seguimiento sin alcanzar el 50% de fallecimientos)

Año	N	E	C	Media ± DE (IC 95%)	Limitado a	Mediana ± DE (IC 95%)
1979	7	2	5	8.83 ± 2.31 (4.31 - 13.36)	12.97	-
1980	10	4	6	9.27 ± 4.17 (1.09 - 17.44)	22.48	7.40 ± 5.03 (0.0 - 17.20)
1981	5	2	3	8.97 ± 3.33 (2.45 - 15.49)	-	11.69
1982	3	1	2	4.54	-	4.54
1983	9	5	4	12.35 ± 3.53 (5.43 - 19.26)	23.99	19.50 ± 8.61 (2.62 - 36.39)
1984	13	7	6	12.77 ± 2.84 (7.21 - 18.33)	23.85	10.81 ± 6.27 (0.00 - 23.10)
1985	26	10	16	13.38 ± 2.05 (9.35 - 17.40)	22.80	10.73 ± 1.63 (7.54 - 13.93)
1986	38	16	22	13.86 ± 1.63 (10.87 - 16.86)	21.92	16.32 ± 5.65 (5.26 - 27.39)

Tabla 49. Descripción de los datos obtenidos en el análisis univariante de supervivencia del paciente en cada año de trasplante (1979-1986). N=número de trasplantes realizados ese año; E= número de eventos, pacientes fallecidos y C= número de pacientes censurados por finalización seguimiento.

Por tanto, la vida media del paciente en los años que se ha podido calcular varía entre 7.40 y 19.50 años. No hay que olvidar que la vida media de un paciente depende de muchas variables, entre las que está fundamentalmente el año de nacimiento con un incremento de la esperanza de vida media de la población a lo largo de los años.

Supervivencia del injerto sin censurar por la muerte del paciente

En el caso de la supervivencia del injerto sin censurar por la muerte del paciente ocurre lo mismo que en el apartado anterior: al depender de la supervivencia del paciente y esta a su vez del año de nacimiento (esperanza de vida) no sería muy valorable su resultado.

Realizamos el cálculo con aquellos años del trasplante en los que contamos con los datos (pérdida de más del 50% de los injertos)

Año	N	E	C	Media ± DE (IC 95%)	Limitado a	Mediana ± DE (IC 95%)
1979	7	7	0	5.21 ± 1.98 (1.33 - 9.10)	-	4.21 ± 4.13 (0.0 - 12.29)
1980	10	9	1	3.47 ± 2.11 (0.0 - 7.62)	22.48	0.26 ± 0.49 (0.0 - 1.23)
1981	5	5	0	4.76 ± 2.07 (0.71 - 8.81)	-	5.07 ± 4.65 (0.0 - 14.19)
1982	3	3	0	2.06 ± 1.32 (0.0 - 4.66)	-	1.62 ± 1.31 (0.0 - 4.19)
1983	9	8	1	8.36 ± 2.73 (3.01 - 13.71)	23.99	4.59 ± 2.34 (0.01 - 9.18)
1984	13	11	2	9.33 ± 2.29 (4.84 - 13.82)	23.85	5.99 ± 2.21 (1.67 - 10.32)
1985	26	23	3	7.89 ± 1.47 (5.00 - 10.77)	22.80	5.41 ± 1.08 (3.29 - 7.52)
1986	38	30	8	9.58 ± 1.31 (7.03 - 12.14)	21.92	7.07 ± 1.97 (3.21 - 10.92)
1987	30	24	6	7.72 ± 1.40 (4.97 - 10.46)	20.55	3.68 ± 0.30 (3.09 - 4.28)
1988	34	21	13	11.32 ± 1.38 (8.62 - 14.02)	19.86	12.58 ± 5.17 (2.45 - 22.71)
1989	23	13	10	11.71 ± 1.63 (8.52 - 14.90)	18.92	16.45 ± 3.01 (10.55 - 22.35)
1990	16	10	6	10.92 ± 1.64 (7.72 - 14.13)	17.70	11.08 ± 2.94 (5.33 - 16.84)
1991	21	13	8	9.00 ± 1.58 (5.91 - 12.09)	16.74	9.97 ± 3.54 (3.04 - 16.91)
1992	36	20	16	10.65 ± 0.97 (8.76 - 12.54)	15.89	12.35 ± 3.09 (6.28 - 18.41)

Tabla 50. Descripción de los datos obtenidos en el análisis univariante de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente en cada año de trasplante (1979-1992). N=número de trasplantes realizados ese año; E= número de eventos, pacientes fallecidos o pacientes que reinician diálisis y C= número de pacientes censurados por finalización seguimiento.

A partir de 1992, la mayoría de los años presentan a fecha de 30 de Noviembre de 2007 el 50% de la población trasplantada todavía en seguimiento en las consultas externas, por lo que todavía no sabemos cuál será su vida media (el momento en el que se pierda el 50% de la muestra). Sólo existen dos excepciones, 1997 y 2000 (ver tabla 51)

Año	N	E	C	Media ± DE (IC 95%)	Limitado a	Mediana ± DE (IC 95%)
1993	31	12	19	10.72 ± 1.05 (8.66 - 12.77)	14.80	-
1994	28	13	15	9.21 ± 1.09 (7.08 - 11.34)	13.92	-
1995	33	15	18	9.94 ± 0.71 (8.55 - 11.33)	12.90	-
1996	36	16	20	8.56 ± 0.71 (7.17 - 9.96)	11.91	-
1997	40	21	19	7.33 ± 0.65 (6.06 - 8.60)	10.87	9.15 ± 2.71 (3.83 - 14.47)
1998	60	27	33	6.54 ± 0.52 (5.52 - 7.56)	9.87	-
1999	62	27	35	6.03 ± 0.45 (5.15 - 6.92)	8.85	-
2000	42	22	20	4.62 ± 0.52 (3.61 - 5.64)	7.73	5.72 ± 2.18 (1.44 - 9.99)
2001	48	20	28	5.04 ± 0.38 (4.29 - 5.79)	6.87	-
2002	46	21	25	4.01 ± 0.35 (3.33 - 4.69)	5.90	-
2003	40	5	35	4.45 ± 0.21 (4.05 - 4.85)	4.91	-
2004	41	14	27	2.97 ± 0.23 (2.53 - 3.42)	3.90	-

Tabla 51. Descripción de los datos obtenidos en el análisis univariante de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente en cada año de trasplante (1993-2004). N=número de trasplantes realizados ese año; E= número de eventos, pacientes fallecidos o pacientes que reinician diálisis y C= número de pacientes censurados por finalización seguimiento.

Centrándonos en los primeros 14 años de programa, comprobamos que la vida media del injerto es muy variable (desde 0.26 a 16.45 años) pero también es muy variable el número de trasplantes realizados cada año (desde 3 a 38).

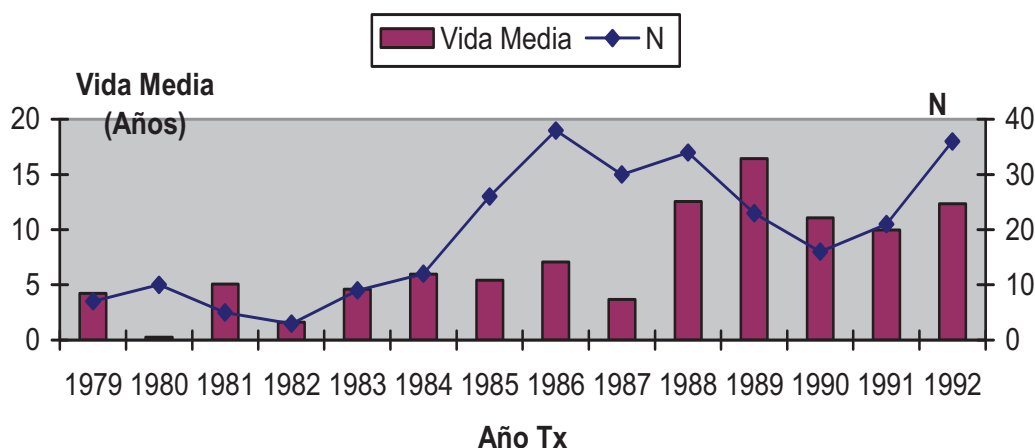


Figura 55. Distribución de la vida media real del injerto renal y el tamaño muestral (número de trasplantes realizados) según el año de trasplante.

Para intentar controlar por el efecto del tamaño muestral, realizamos el análisis de la vida media de los primeros 14 años (1979-1992), pero agrupando en cuartiles.

	N	Eventos	Media Seguimiento	Mediana Seguimiento
07/02/79-06/09/85	68	62	6.76 ± 0.91 (4.98 - 8.55)	4.42 ± 1.05 (2.35 - 6.49)
10/09/85-21/10/87	67	54	8.93 ± 0.97 (7.02 - 10.84)	6.48 ± 1.63 (3.28 - 9.69)
16/11/87-07/04/90	68	40	11.61 ± 0.99 (9.66 - 13.56)	14.35 ± 4.66 (5.22 - 23.48)
13/06/90-23/12/92	68	41	10.43 ± 0.83 (8.79 - 12.06)	11.08 ± 1.63 (7.88 - 14.28)

Tabla 52. Descripción del análisis de supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente según la agrupación en cuartiles de la población trasplantada desde 1979 hasta 1992.

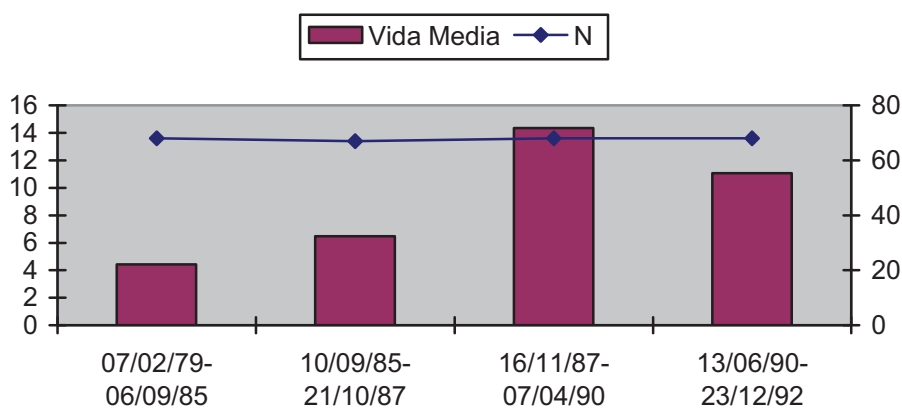


Figura 56. Distribución de la vida media real del injerto renal (sin censurar por el fallecimiento del paciente) y el tamaño muestral según la agrupación en cuartiles de la población trasplantada desde 1979 hasta 1992.

Kaplan-Meier	Statistic	df	Significance
Log Rank	23,86	3	,0000
Breslow	19,16	3	,0003
Tarone-Ware	21,66	3	,0001

Tabla 53. Nivel de significación del análisis de supervivencia univariable de la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente según la agrupación en cuartiles de la población trasplantada desde 1979 hasta 1992.

Por tanto, a igualdad de tamaño muestral se podría confirmar que al menos gráficamente parece haber existido un incremento progresivo de la vida media del injerto sin censurar que alcanza su culmen en el tercer cuartil para posteriormente volver a reducirse.

Supervivencia del injerto censurando por la muerte del paciente

Esta sería la supervivencia que mejor se podría analizar con el concepto de vida media según el año de trasplante, ya que no depende de la esperanza de vida del paciente. Igual que en los apartados previos, el número de datos de los que disponemos es limitado y en este caso sólo podemos incluir hasta el año 1988.

	N	E	C	Mean ± DS (IC 95%)	Limitado a	Median ± DS (IC 95%)
1979	7	5	2	7,41 ± 2,23 (3,05 - 11,78)	-	7,31 ± 4,97 (0,0 - 17,05)
1980	10	7	3	4,90 ± 2,81 (0,0 - 10,41)	22,48	1,30 ± 1,24 (0,0 - 3,74)
1981	5	3	2	6,11 ± 1,88 (2,41 - 9,80)	11,69	5,95 ± 2,41 (1,23 - 10,68)
1982	3	3	0	2,06 ± 1,32 (0,0 - 4,66)	-	1,62 ± 1,31 (0,0 - 4,19)
1983	9	3	6	15,07 ± 3,68 (7,85 - 22,30)	23,99	14,03 ± 8,06 (0,0 - 29,83)
1984	13	5	8	14,76 ± 2,77 (9,32 - 20,20)	23,85	17,59 ± 6,92 (4,03 - 31,15)
1985	26	16	10	10,58 ± 1,86 (6,94 - 14,22)	22,80	9,18 ± 3,22 (2,88 - 15,49)
1986	38	15	23	13,99 ± 1,52 (11,00 - 16,98)	21,92	14,16
1987	30	15	15	10,91 ± 1,70 (7,58 - 14,23)	20,55	10,62 ± 5,34 (0,15 - 21,09)
1988	34	16	18	12,70 ± 1,41 (9,94 - 15,46)	19,86	16,21
1989	23	7	16	14,95 ± 1,39 (12,22 - 17,67)	18,92	-
1990	16	5	11	13,76 ± 1,60 (10,60 - 16,89)	17,70	-
1991	21	8	13	11,88 ± 1,48 (8,97 - 14,79)	16,74	16,45 ± 6,52 (3,66 - 29,23)

Tabla 54. Descripción de los datos obtenidos en el análisis univariable de supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente en cada año de trasplante (1979-1991). N=número de trasplantes realizados ese año; E= número de eventos, pacientes que reinician diálisis y C= número de pacientes censurados por finalización seguimiento.

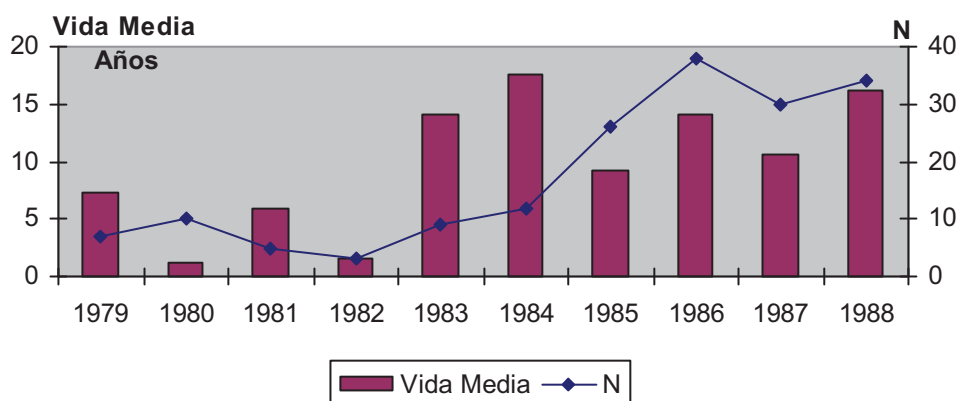


Figura 57. Distribución de la vida media real del injerto renal y del tamaño muestral (número de trasplantes realizados) según el año de trasplante (1979-1988)

Como en el apartado anterior, objetivamos un incremento de la vida media pero asociado a un incremento del número de trasplantes realizados en cada año. Para intentar controlar este efecto, utilizamos la categorización en cuartiles de la población de la que contamos seguimiento suficiente para calcular la vida media real del injerto (1979-1988).

En las tablas y gráficas siguientes representamos esta categorización en cuartiles incluyendo (A) o no (B) los datos del año 1988 ya que este año no se alcanzan a perder el 50% de los injertos al final del seguimiento.

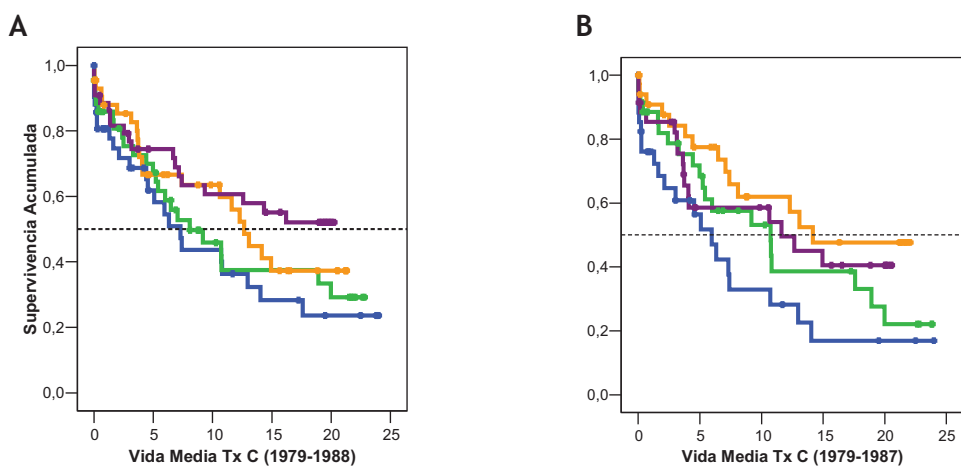


Figura 58. Representación de las curvas de supervivencia acumulada del injerto renal en función de la agrupación en cuartiles de la población en estudio, desde 1979 hasta 1988 (A) o hasta 1987 (B).

1979-1988 (A)	N	E	C	Media Seguimiento	Mediana Seguimiento
07/02/79-18/09/84	43	24	19	10.10 ± 1.61 (6.95 - 13.25)	7.31 ± 1.43 (4.50 - 10.12)
21/09/84-05/06/86	44	24	20	11.23 ± 1.52 (8.26 - 14.20)	8.08 ± 2.49 (3.21 - 12.96)
13/06/86-27/08/87	44	21	23	12.31 ± 1.35 (9.66 - 14.97)	12.67 ± 1.16 (10.40 - 14.94)
05/09/87-25/12/88	44	19	25	13.13 ± 1.29 (10.61 - 15.66)	-

1979-1987 (B)	N	E	C	Media Seguimiento	Mediana Seguimiento
07/02/79-17/01/84	35	21	14	8.13 ± 1.68 (4.84 - 11.43)	5.95 ± 1.25 (3.50 - 1.40)
26/01/84-15/09/85	35	20	15	11.59 ± 1.67 (8.32 - 14.87)	10.73 ± 3.28 (4.31 - 17.16)
16/09/85-03/12/86	36	14	22	13.97 ± 1.60 (10.84 - 17.11)	14.16
04/12/86-12/12/87	35	17	18	11.56 ± 1.53 (8.56 - 14.56)	11.62 ± 5.74 (0.36 - 22.87)

Tabla 55. Descripción del análisis de supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente según la agrupación en cuartiles de la población trasplantada desde 1979 hasta 1988 (tabla A) o desde 1979 hasta 1987 (tabla B).

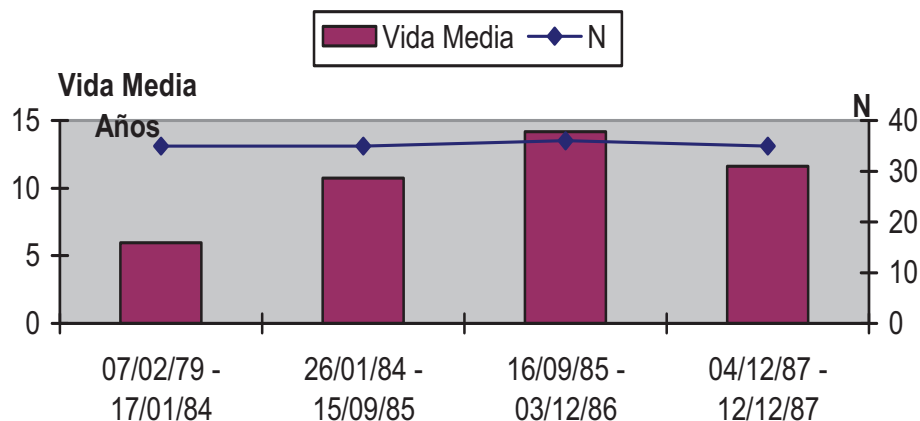


Figura 59. Distribución de la vida media real del injerto renal y el tamaño muestral según la agrupación en cuartiles de la población trasplantada entre 1979 y 1987.

Después de ajustar por el tamaño muestral, obtenemos unos resultados similares al apartado anterior: un incremento progresivo de la vida media del injerto con un pico máximo alrededor de 1986.

Conclusión de la vida media real,

Teniendo en cuenta la limitación que supone el no poder calcularla en todos los años de trasplante, podemos decir que:

1. La vida media del paciente varía entre 7.4 y 19.5 años ($13 \text{ años} \pm 5.4 \text{ años}$) sin mostrar claramente ninguna tendencia a lo largo de los años.
2. La vida media del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente varía entre 0.3 y 16.5 años. Ajustado por tamaño muestral la vida media varía entre 4.4 y 14.4 años. La mejor vida media la presentan los injertos implantados después de la introducción de la ciclosporina (16/11/1987 - 07/04/90).
3. La vida media del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente varía entre 1.3 y 17.6 años. Ajustado por el tamaño muestral, la vida media varía entre 6 y 14 años. En este caso, la mejor vida media se adelanta en comparación con el apartado anterior y coincide justamente con la introducción de la ciclosporina (16/09/1985-03/12/1986)

VIDA MEDIA PROYECTADA

Tal y como hemos expuesto en el apartado anterior, el concepto de vida media del injerto es una de las formas de poder comparar la supervivencia del injerto en un momento determinado (cuando se ha perdido la mitad de los injertos), pero su principal limitación es que en años recientes, no contamos con el seguimiento necesario para que se haya perdido el 50%.

Se ha planteado la posibilidad de proyectar los datos que contamos utilizando modelos matemáticos hasta alcanzar el punto de corte con el 0.5 de mortalidad/supervivencia localizando así la **vida media “proyectada”**. En nuestro caso, esto nos sería muy útil para por ejemplo calcular la vida media de los años posteriores a 1988.

Existen diversas publicaciones que han demostrado la inexactitud de este procedimiento cuando lo han comparado con la vida media real. Nosotros además de calcular la vida media proyectada, compararemos los resultados reales y proyectados de los primeros años del programa en los que contamos con datos suficientes para ello.

Justificación del método utilizado:

1. Se realiza una proyección de la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento de paciente.

Los motivos por el que no podemos realizar esta proyección en la supervivencia del paciente ni en el de la supervivencia del injerto sin censurar por la muerte del paciente son:

- Por el incremento del riesgo de mortalidad que todo paciente trasplantado va adquiriendo conforme se incrementa el tiempo post-trasplante (se incrementa el riesgo tanto de la mortalidad cardiovascular = ascenso de la edad, desarrollo de diabetes, hipertensión, disfunción parcial del injerto, hipercolesterolemia..., como de la mortalidad por causa tumoral como consecuencia del tratamiento inmunosupresor a largo plazo entre otros).
- Por el incremento progresivo de la esperanza de vida al nacer de la población en estudio (en España, por ejemplo, la esperanza de vida en 1975 era de 73.7 años y en el año 2008 de 81.2 años).

2. No se puede analizar la vida media agrupada por año de trasplante al ser muy reducida la muestra de cada año por lo que usaremos la agrupación en cuartiles: (Q1=<15/Sept/1989; Q2=15/Sept/1989-15/Sept/1996; Q3=15/Sept/1996-1/Sept/2000; Q4= >01/Sept/2000).

3. En un estudio piloto inicial, decidimos representar gráficamente la mortalidad acumulada de los primeros 18 meses post-trasplante. En el eje X representamos el tiempo post-trasplante en semanas y en el eje Y la mortalidad acumulada en proporción.

Como se puede comprobar gráficamente (figura 60) la mayor pendiente de ascenso se encuentra en los primeros seis meses (26 semanas). A partir del primer año (52 semanas) la supervivencia parece mantenerse relativamente estable, fundamentalmente en el segundo cuartil (línea rosa) y en el cuarto cuartil (línea celeste).

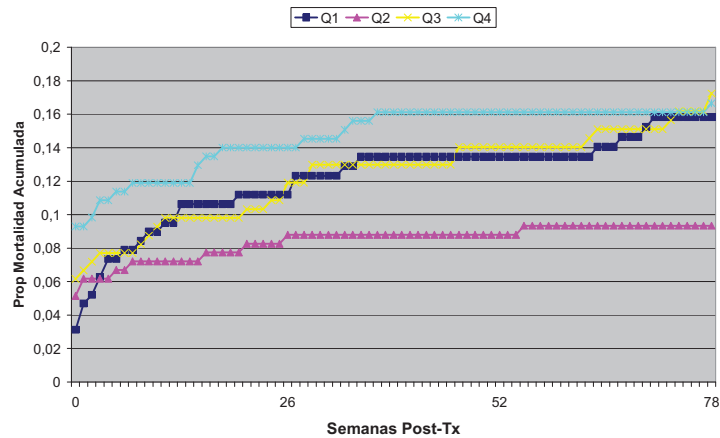


Figura 60. Representación de la mortalidad acumulada (proporción) real del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente de los primeros 18 meses post-trasplante (1.5 años) expresados en semanas (78 semanas).

4. Ante esta estabilización de las curvas en el segundo y cuarto cuartil, lo que podría darnos una proyección equivocada de la muestra, decidimos ampliar el número de observaciones reales sobre las que realizamos la proyección. Como el seguimiento mínimo de todos los pacientes fue de 3 años, decidimos incluir como observaciones reales los datos de estos **primeros 36 meses (156 semanas)**

De esta manera se comprueba gráficamente (figura 61) que tras la estabilización inicial, cuando se amplían las observaciones reales, las curvas recuperan la pendiente ascendente (es decir, no terminan en meseta). Por ello, en el diseño final del método, incluimos como observaciones reales los tres primeros años post-trasplante (0-156 semanas)

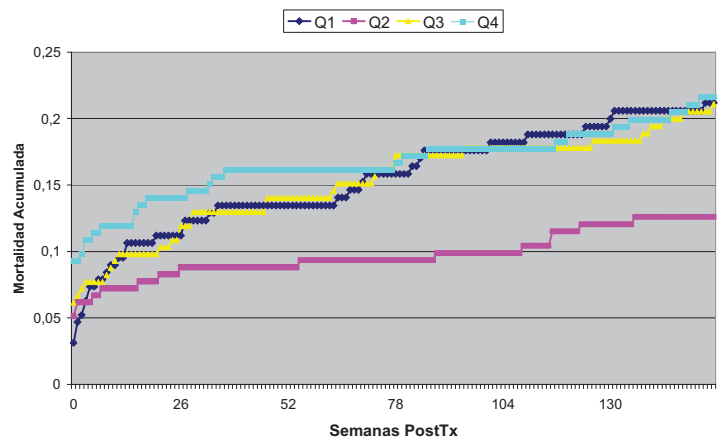


Figura 61. Representación de la mortalidad acumulada (proporción) real del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente de los primeros 36 meses post-trasplante (3 años) expresados en semanas (156 semanas).

5. Como es sabido y como se puede comprobar gráficamente, existe un incremento de la mortalidad del post-trasplante inmediato (**tiempo de atricción**). Para controlar este hecho, realizaremos dos tipos de análisis.
 - Uno, incluyendo todas las observaciones de los 3 primeros años (semanas 0-156). (Figura 61)
 - Otro, incluyendo en el análisis la contribución de los 6 primeros meses (corte con el eje de ordenadas), pero sin incluir su tendencia de ascenso (se analizará de la semana 26 a la 156). (Figura 62)

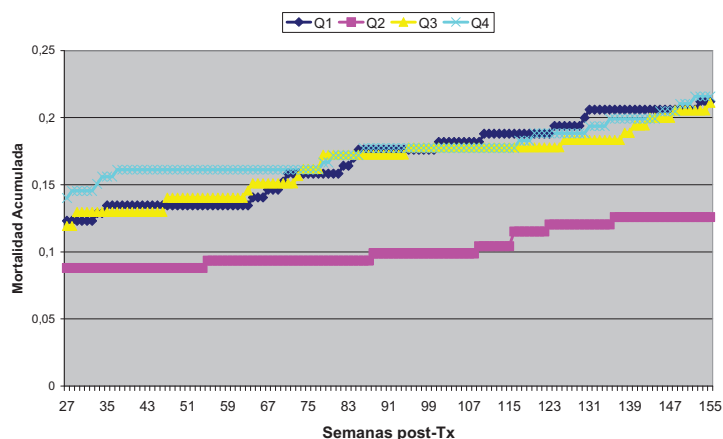


Figura 62. Representación de la mortalidad acumulada (proporción) real del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente de los primeros 36 meses post-trasplante (3 años) expresados en semanas, pero excluyendo los primeros 6 meses (semana 26 a 156).

6. Se analizan las ecuaciones lineales, logarítmicas, polinómicas de segundo grado, potenciales y exponenciales de las líneas de tendencia de cada cuartil para elegir la que mejor represente a los datos (es decir, R^2 más cercano a 1) en cada uno de los análisis: incluyendo los seis primeros meses post-trasplante, desde 0 hasta 156 semanas post-trasplante (Figura 61) o sin incluirlos, desde 26 a 156 semana post-trasplante (Figura 62).

(A) 0-156s	<15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
Lineal	$Y = 0,0009x + 0,088$ $R^2 = 0,9388$	$y = 0,0004x + 0,0686$ $R^2 = 0,9172$	$y = 0,0008x + 0,093$ $R^2 = 0,9238$	$y = 0,0005x + 0,1237$ $R^2 = 0,9025$
Logarítmica	$Y = 0,0405\ln(x) - 0,0096$ $R^2 = 0,9165$	$Y = 0,0162\ln(x) + 0,0315$ $R^2 = 0,7807$	$y = 0,0363\ln(x) + 0,0053$ $R^2 = 0,9134$	$Y = 0,0261\ln(x) + 0,0604$ $R^2 = 0,9004$
Polinomial de segundo grado	$Y = -3E-06x^2 + 0,0014x + 0,0744$ $R^2 = 0,9609$	$Y = 6E-07x^2 + 0,0003x + 0,0711$ $R^2 = 0,9213$	$y = -4E-06x^2 + 0,0014x + 0,0756$ $R^2 = 0,9692$	$Y = -2E-06x^2 + 0,0008x + 0,1169$ $R^2 = 0,9158$
Potencial	$Y = 0,039x^{0,3292}$ $R^2 = 0,974$	$y = 0,0462x^{0,1796}$ $R^2 = 0,8627$	$y = 0,0471x^{0,2814}$ $R^2 = 0,9656$	$y = 0,081x^{0,174}$ $R^2 = 0,9468$
Exponencial	$Y = 0,0914e^{0,0062x}$ $R^2 = 0,7943$	$y = 0,071e^{0,0038x}$ $R^2 = 0,8992$	$y = 0,0959e^{0,0055x}$ $R^2 = 0,8473$	$y = 0,1255e^{0,0034x}$ $R^2 = 0,8463$

(B) 26-156s	<15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
Lineal	$Y = 0,0007x + 0,1202$ $R^2 = 0,9667$	$Y = 0,0004x + 0,0797$ $R^2 = 0,8828$	$y = 0,0006x + 0,126$ $R^2 = 0,9376$	$y = 0,0004x + 0,1467$ $R^2 = 0,9173$
Logarítmica	$Y = 0,0264\ln(x) + 0,0662$ $R^2 = 0,7622$	$Y = 0,0111\ln(x) + 0,0595$ $R^2 = 0,5514$	$Y = 0,0226\ln(x) + 0,0778$ $R^2 = 0,8056$	$y = 0,0154\ln(x) + 0,1159$ $R^2 = 0,6901$
Polinomial de segundo grado	$Y = -8E-07x^2 + 0,0009x + 0,1178$ $R^2 = 0,9681$	$Y = 3E-06x^2 - 3E-05x + 0,088$ $R^2 = 0,9502$	$y = -2E-06x^2 + 0,0009x + 0,1206$ $R^2 = 0,9472$	$Y = 2E-06x^2 + 0,0001x + 0,1534$ $R^2 = 0,9455$
Potencial	$Y = 0,088x^{0,164}$ $R^2 = 0,7927$	$Y = 0,0671x^{0,1073}$ $R^2 = 0,5798$	$y = 0,0938x^{0,1439}$ $R^2 = 0,8382$	$y = 0,1237x^{0,089}$ $R^2 = 0,7316$
Exponencial	$Y = 0,124e^{0,0045x}$ $R^2 = 0,9561$	$Y = 0,0818e^{0,0034x}$ $R^2 = 0,9011$	$y = 0,1282e^{0,0038x}$ $R^2 = 0,925$	$y = 0,1485e^{0,0025x}$ $R^2 = 0,9267$

Tabla 56. Ecuaciones matemáticas ajustadas a la mortalidad observada cada cuartil. Se expresa la ecuación de la función y el grado de ajuste a los datos observados (R^2). A=Incluyendo de 0 a 126 semanas post-trasplante; B=Excluyendo datos primeros seis meses.

7. Se seleccionan las funciones matemáticas que mejor se ajustan a los datos observados (en función de la R^2), (sombreadas con un fondo gris en la tabla 56)

(A) En el caso del análisis de todas las observaciones, 0-156semanas, seleccionamos la ecuación potencial en el primer y cuarto cuartil y la polinómica de segundo grado en el segundo y tercer cuartil.

(B) En el caso del subanálisis excluyendo las observaciones de los primeros seis meses, 26-156 semanas, seleccionamos las ecuaciones polinómicas.

Hay que tener en cuenta que la representación gráfica de las **ecuaciones polinómicas de segundo grado** son parábolas con eje de simetría paralelo al eje Y. Sabiendo que no es plausible una curva de mortalidad acumulada descendente, antes de aceptar como válida para la proyección de la vida media, debemos confirmar que el vértice de dicha parábola (eje abscisa $-b/2a$, eje ordenadas $(4ac-b^2)/4a$) no se encuentra en el cuadrante de los números reales (+,+). Analizamos los vértices de todos aquellos cuartiles en los que la ecuación polinómica de segundo grado es la ecuación que mejor se ajusta a los datos (mejor R^2).

(A) En el análisis de todas las observaciones, 0-156 semanas, analizamos los datos del segundo y tercer cuartil

✚ Segundo cuartil. El vértice (tabla 57) sería el punto (-250, 0.0336), es decir, es una parábola cóncava con el vértice en el cuadrante (-,+), por lo que la podríamos utilizar sin problemas (rama ascendente) esta ecuación.

✚ Tercer cuartil. El vértice (tabla 57) sería el punto (175, 0.1981). A partir de ahí inicia la rama descendente, por lo que no la podemos utilizar esta ecuación para proyectar la supervivencia.

(A) 0-156s	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00
Ecuación	$Y = 6E-07x^2 + 0,0003x + 0,0711$	$y = -4E-06x^2 + 0,0014x + 0,0756$
Abscisa = $-b/2a$	-250	175
Ordenadas = $(4ac-b^2)/4a$	0,0336	0,1981
Cuadrante	(-,+)	(+,+)

Tabla 57. Cálculo del vértice de la ecuación polinómica de segundo grado (parábola) y localización del cuadrante al que pertenece dicho vértice en los cuartiles en los que se haya elegido esta ecuación.

Por lo tanto, en la proyección de la vida media en el análisis de todas las observaciones (0-156 semanas) se utilizará la ecuación polinómica de segundo grado en el segundo cuartil, pero no en el tercer cuartil (que se utilizará la ecuación potencial). (Figura 63)

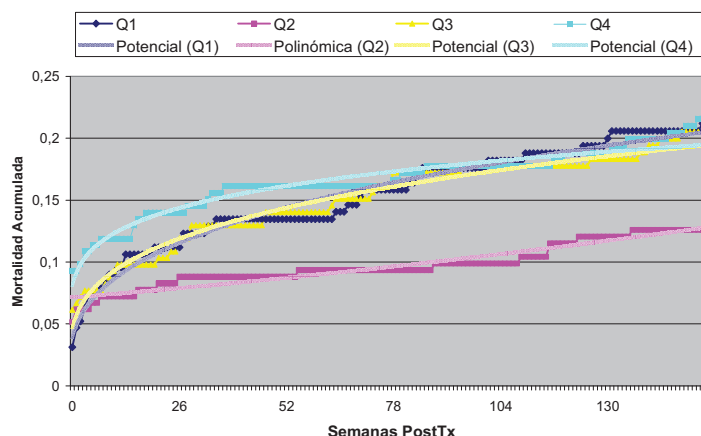


Figura 63. Ecuaciones matemáticas que mejor se ajustan a los datos de mortalidad semanal observados (0-156 semanas) excluyendo la ecuación polinómica de segundo grado en el tercer cuartil.

(B) En el subanálisis excluyendo la mortalidad precoz (seis primeros meses post-trasplante, 26-156 semanas) analizamos el vértice en todos los cuartiles.

(B) 26-156s	<15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
Ecuación	$y = -8E-07x^2 + 0,0009x + 0,1178$	$y = 3E-06x^2 - 3E-05x + 0,088$	$Y = -2E-06x^2 + 0,0009x + 0,1206$	$Y = 2E-06x^2 + 0,0001x + 0,1534$
Abscisa = $-b/2^a$	562,5	-5	225	-25
Ordenadas = $(4ac-b^2)/4a$	0,370925	0,087925	0,22185	1,534E-09
Cuadrante	(+,+)	(-,+)	(+,+)	(-,+)

Tabla 58. Cálculo del vértice de la ecuación polinómica de segundo grado (parábola) y localización del cuadrante al que pertenece dicho vértice en todos los cuartiles (ecuación que mejor se ajusta a todos los datos observados).

- ✚ Vértices del segundo y cuarto cuartil no pertenecen al cuadrante de los números reales, por lo que se podría utilizar las ecuaciones polinómicas (tabla 58, resultados sin sombrear)
- ✚ Sin embargo, los vértices tanto del primer como del tercer cuartil pertenecen al cuadrante de los números reales (tabla 58, resultados sombreados), por lo que no podemos utilizar en estos casos la ecuación polinómica de segundo grado. Utilizaremos como ecuación de proyección la ecuación lineal con un R^2 de 0,9667 y 0,9378, respectivamente.

Por tanto, para proyectar la vida media de los cuartiles impares (primero y tercero) se utilizará la ecuación lineal y de los cuartiles pares (segundo y cuarto) la ecuación polinomial de segundo grado (ver Tabla 59)

(B) 26-156s	<15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
Lineal	$Y = 0,0007x + 0,1202$ $R^2 = 0,9667$	$Y = 0,0004x + 0,0797$ $R^2 = 0,8828$	$y = 0,0006x + 0,126$ $R^2 = 0,9376$	$y = 0,0004x + 0,1467$ $R^2 = 0,9173$
Polinomial de segundo grado	$Y = -8E-07x^2 + 0,0009x + 0,1178$ $R^2 = 0,9681$	$Y = 3E-06x^2 - 3E-05x + 0,088$ $R^2 = 0,9502$	$Y = -2E-06x^2 + 0,0009x + 0,1206$ $R^2 = 0,9472$	$Y = 2E-06x^2 + 0,0001x + 0,1534$ $R^2 = 0,9455$

Tabla 59. Ecuaciones utilizadas para la proyección de los datos de mortalidad observados en el subanálisis que excluye los primeros seis meses post-trasplante (26-156 semanas) al no poder utilizar la ecuación polinómica de segundo grado en el primer y tercer cuartil.

Las ecuaciones que mejor se ajustan a los datos de mortalidad observados y que son biológicamente plausibles son:

- (A) En el análisis de todas las observaciones (0-156 semanas), la ecuación potencial en todos los cuartiles excepto en el segundo cuartil que se utilizará la ecuación polinómica de segundo grado.
- (B) En el subanálisis excluyendo los datos de los seis primeros meses post-trasplante (26-156 semanas), la ecuación lineal para el primer y tercer cuartil y ecuación polinómica de segundo grado para el segundo y cuarto cuartil.

8. Utilizando las ecuaciones anteriores, se proyecta la ecuación matemática que mejor se ajusta a los datos de mortalidad observados hasta alcanzar tanto gráficamente como numéricamente el valor del momento post-trasplante (x) en el que se pierden el 50% de los datos (y=0.5), es decir, el valor de la vida media proyectada.

(A) Análisis de todas las observaciones (0-156 semanas)

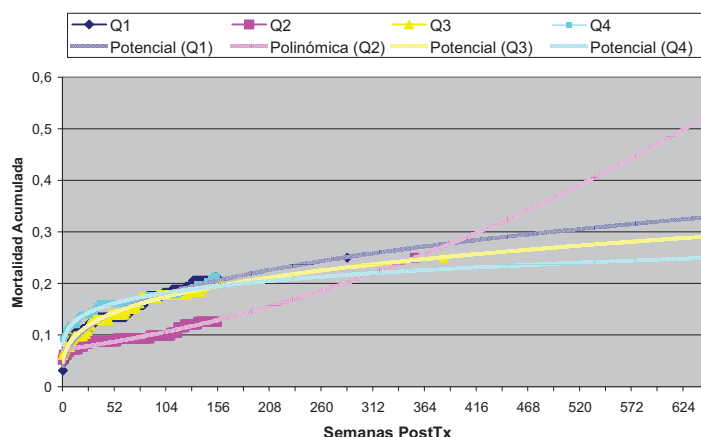


Figura 64. Proyección gráfica de los datos de mortalidad observados en los tres primeros años post-trasplante (0-156 semanas) utilizando las ecuaciones que mejor se ajustan en cada cuartil.

(A) 0-156s	0-15/Sept/89	15/Sept/89-15/Sept/96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
Ecuación	$Y = 0,039x^{0,3292}$ $R^2 = 0,974$	$Y = 6E-07x^2 + 0,0003x + 0,0711$ $R^2 = 0,9213$	$y = 0,0471x^{0,2814}$ $R^2 = 0,9656$	$y = 0,081x^{0,174}$ $R^2 = 0,9468$
50% población en estudio (Vida Media)				
Y	0,5	0,5	0,5	0,5
X (Semanas)	2319,785043	631,66509	4458,150743	34915,41093
X (Años)	44,61125083	12,1474056	85,73366813	671,4502103
25% población en estudio				
Y	0,25	0,25	0,25	0,25
X (Semanas)	282,5002513	350,555298	379,6613725	650,069382
X (Años)	5,432697141	6,741448038	7,301180241	12,50133427

Tabla 60. Cálculo numérico de la vida media proyectada (pérdida del 50% de la población en estudio) o semivida media proyectada (pérdida del 25% de la población de estudio) utilizando las ecuaciones que mejor se ajustan a los datos de mortalidad observados en cada cuartil.

Teóricamente la vida media proyectada siguiendo la ecuación que mejor se ajusta a la mortalidad observada varía desde 12 años a 671 años. Este último resultado no es muy plausible según las leyes de la biología. Por ello nos propusimos realizar este mismo análisis pero en vez de seleccionar la ecuación que más se ajustaba a los datos observados, utilizamos la ecuación lineal en todos los cuartiles (al presentar una aceptable R^2) (ver tabla 61)

Utilizando la ecuación lineal (figura 64), la vida media varía desde 8.8 años hasta 20.7 años (tabla 61). Estos datos son mucho más compatibles con la realidad.

En ambos métodos lo que se objetiva claramente es que los resultados del segundo cuartil (rosa), tanto numéricamente como gráficamente, presenta claramente unos mejores resultados que los cuartiles restantes. Estos resultados confirman nuestros hallazgos del capítulo previo.

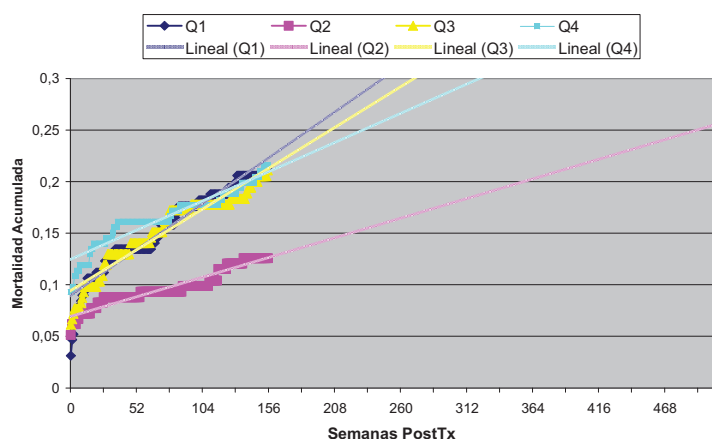


Figura 65. Proyección gráfica de los datos de mortalidad observados en los tres primeros años post-trasplante (0-156 semanas) utilizando la ecuación lineal en todos los cuartiles.

0-156s	<15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
Lineal	$y = 0,0009x + 0,088$ $R^2 = 0,9388$	$y = 0,0004x + 0,0686$ $R^2 = 0,9172$	$Y = 0,0008x + 0,093$ $R^2 = 0,9238$	$y = 0,0005x + 0,1237$ $R^2 = 0,9025$
50% población en estudio (Vida Media)				
Y	0,5	0,5	0,5	0,5
X (Semanas)	457,777778	1078,5	508,75	752,6
X (Años)	8,8034188	20,7403846	9,78365385	14,4730769
25% población en estudio				
Y	0,25	0,25	0,25	0,25
X (Semanas)	180	453,5	196,25	252,6
X (Años)	3,46153846	8,72115385	3,77403846	4,85769231

Tabla 61. Calculo numérico de la vida media proyectada (pérdida del 50% de la población en estudio) o semivida media proyectada (pérdida del 25% de la población de estudio) utilizando en todos los casos la ecuación lineal.

(B) Subanálisis excluyendo los primeros seis meses (26 - 156 semanas)

1) Según el R^2 las ecuaciones que mejor proyectan los datos ajustándose a los datos observados son la ecuación lineal en los cuartiles impares (primero y tercero) y la ecuación polinómica en los cuartiles pares (segundo y cuarto).

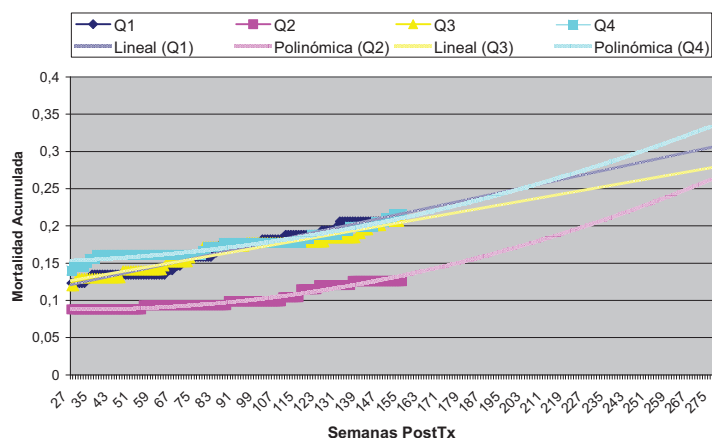


Figura 66. Proyección gráfica de los datos de mortalidad observados en los tres primeros años post-trasplante, excluyendo los seis primeros meses post-trasplante (26-156 semanas), utilizando las ecuaciones biológicamente plausibles que mejor se ajustan en cada cuartil.

(B) 26-156s	<15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
	$Y = 0,0007x + 0,1202$ $R^2 = 0,9667$	$Y = 3E-06x^2 - 3E-05x + 0,088$ $R^2 = 0,9502$	$y = 0,0006x + 0,126$ $R^2 = 0,9376$	$Y = 2E-06x^2 + 0,0001x + 0,1534$ $R^2 = 0,9455$
50% población en estudio (Vida Media)				
Y	0.5	0.5	0.5	0.5
X (Semanas)	542,5714286	375,61885	623,333333	392,043165
X (Años)	10,43406593	7,223439423	11,9871795	7,539291635
25% población en estudio				
Y	0,25	0,25	0,25	0,25
X (Semanas)	185,4285714	237,432785	206,666667	196,18996
X (Años)	3,565934066	4,566015096	3,97435897	3,772883846

Tabla 62. Cálculo numérico de la vida media proyectada (pérdida del 50% de la población en estudio) o semivida media proyectada (pérdida del 25% de la población de estudio) utilizando las ecuaciones que mejor se ajustan en cada cuartil a los datos de mortalidad observados entre la 26 y 156 semana post-trasplante.

2) Si excluimos todas las ecuaciones polinómicas y volvemos a seleccionar por R^2 , utilizaríamos nuevamente la ecuación exponencial en los cuartiles pares.

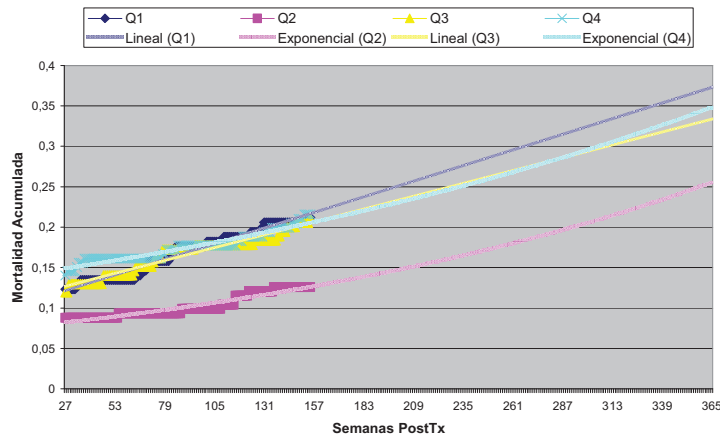


Figura 67. Proyección gráfica de los datos de mortalidad observados en los tres primeros años post-trasplante, excluyendo los seis primeros meses post-trasplante (26-156 semanas) y utilizando en los cuartiles pares, la ecuación exponencial en vez de la ecuación polinómica de segundo grado.

(B) 26-156s	<15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
	$y = 0,0007x + 0,1202$ $R^2 = 0,9667$	$y = 0,0818e^{0,0034x}$ $R^2 = 0,9011$	$y = 0,0006x + 0,126$ $R^2 = 0,9376$	$y = 0,1485e^{0,0025x}$ $R^2 = 0,9267$
50% población en estudio (Vida Media)				
Y	0.5	0.5	0.5	0.5
X (Semanas)	542,5714286	532,450251	623,333333	485,6092561
X (Años)	10,43406593	10,2394279	11,9871795	9,33863954
25% población en estudio				
Y	0,25	0,25	0,25	0,25
X (Semanas)	185,4285714	328,583434	206,666667	208,3503838
X (Años)	3,565934066	6,31891218	3,97435897	4,006738151

Tabla 63. Cálculo numérico de la vida media proyectada (pérdida del 50% de la población en estudio) o semivida media proyectada (pérdida del 25% de la población de estudio) utilizando las ecuaciones lineales (cuartiles impares) y exponenciales (cuartiles pares) para proyectar los datos de mortalidad observados entre la 26 y 156 semanas post-trasplante.

3) Si al igual que en el apartado anterior, homogeneizamos los resultados y utilizamos siempre la regresión lineal (a pesar de la correlación de 0,88 en el segundo cuartil):

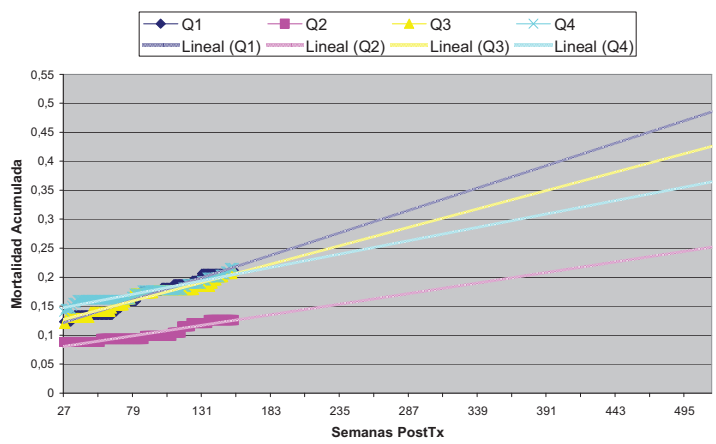


Figura 67. Proyección gráfica de los datos de mortalidad observados en los tres primeros años post-trasplante, excluyendo los seis primeros meses post-trasplante (26-156 semanas), utilizando la ecuación lineal en todos los cuartiles.

(B) 26-156s	≤15/Sept/89	15/Sept/89-96	15/Sept/96-1/Sept/00	>1/Sept/00
	$y = 0,0007x + 0,1202$ $R^2 = 0,9667$	$Y = 0,0004x + 0,0797$ $R^2 = 0,8828$	$y = 0,0006x + 0,126$ $R^2 = 0,9376$	$y = 0,0004x + 0,1467$ $R^2 = 0,9173$
50% población en estudio (Vida Media)				
Y	0,5	0,5	0,5	0,5
X (Semanas)	542,5714286	1050,75	623,3333333	883,25
X (Años)	10,43406593	20,20673077	11,9871795	16,9855769
25% población en estudio				
Y	0,25	0,25	0,25	0,25
X (Semanas)	185,4285714	425,75	206,6666667	258,25
X (Años)	3,565934066	8,1875	3,97435897	4,96634615

Tabla 64. Calculo numérico de la vida media proyectada (pérdida del 50% de la población en estudio) o semivida media proyectada (pérdida del 25% de la población de estudio) utilizando las ecuaciones lineales para proyectar los datos de mortalidad observados entre la 26 y 156 semanas post-trasplante.

En resumen, si observamos los diferentes resultados obtenidos en todas las variantes realizadas para proyectar la vida media de los datos desde la 26 a la 156 semana, podemos concluir que dependiendo de la ecuación que utilizemos obtendremos unos resultados diferentes, que pueden llegar a ser incluso opuestos (modelo 1 y 2, superioridad de los cuartiles impares y modelo 3, superioridad de los pares)

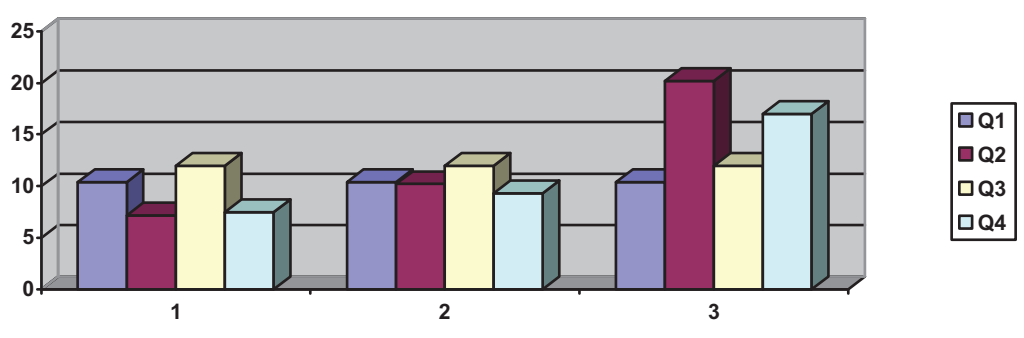


Figura 69. Vida media proyectada calculada siguiendo cada uno de los modelos explicados previamente. 1= utilizando las ecuaciones biológicamente plausibles que mejor se ajustan a los datos; 2= sustituyendo las ecuaciones polinómicas de segundo grado por exponenciales y 3= utilizando en todos los cuartiles la ecuación lineal.

Vida Media Proyectada incluyendo o excluyendo los primeros seis meses:
 Utilizando en todo momento la regresión lineal, comparamos los resultados obtenidos de la vida media proyectada al incluir todos los datos versus los obtenidos excluyendo los primeros seis meses post-trasplante.

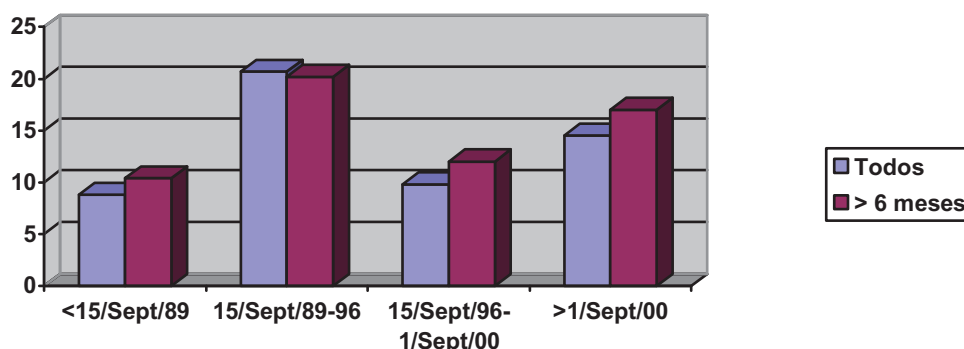


Figura 70. Vida media proyectada en cada cuartil calculada utilizando la ecuación lineal en el modelo que incluye todas las observaciones de mortalidad semanal de los tres primeros años (barras azul, todos) o en el modelo que excluye los seis primeros meses post-trasplante (barras rosa, >6meses).

La vida media proyectada excluyendo los primeros seis meses es ligeramente superior a la proyectada a partir de todas las observaciones en todos los cuartiles excepto en el segundo cuartil en el que la regresión lineal no presentaba un buen ajuste con los datos reales ($R^2 < 0.9$)

Comparación entre vida media proyectada y vida media real:

Como garantía de calidad del test utilizamos, comparamos la vida media real (de los años que sí la tenemos) con la vida media proyectada de estos mismos años (periodo comprendido entre Febrero de 1979 y Septiembre de 1989) incluyendo y excluyendo los datos de los primeros seis meses post-trasplante.

Vida Media - Q1	R ²	Vida Media Real	Proyectada
Todos (0-156s)			
Ecuación Potencial	0,974	12.40 ± 1.40 (9.65 - 15.15)	44.61 años
Ecuación Lineal	0,9388	12.40 ± 1.40 (9.65 - 15.15)	8.8 años
Excluyendo primeros 6 meses (26-156s)			
Ecuación Lineal	0,9667	12.40 ± 1.40 (9.65 - 15.15)	10.43 años

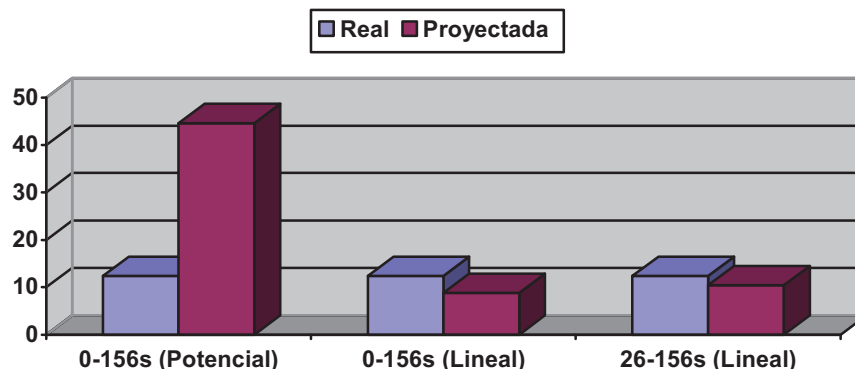


Figura 71. Comparación numéricamente y gráficamente de la vida media real calculada en el primer cuartil con la vida media proyectada siguiendo 3 modelos de predicción: utilizando la ecuación potencial o lineal que se ajusta a todas las observaciones (0-156 semanas) o utilizando la ecuación lineal que se ajusta a las observaciones entre la 26 y 156 semanas post-trasplante.

Por lo tanto, ninguna de las ecuaciones utilizadas para proyectar la vida media utilizando los resultados de los primeros 3 años de trasplante, se ajusta a la verdadera vida media calculada utilizando los datos reales, excepto la proyección de la vida media a partir de los datos observados desde la 26 a la 156 semana. En este caso la vida media proyectada se encuentra al menos incluida en el intervalo de confianza del 95% de la vida media real.

En la literatura existen distintos ejemplos de autores que han proyectado la vida media siguiendo cada uno de ellos una metodología diferente. Por ejemplo: Hariharan et al (10), en su artículo de comparación de la supervivencia americana según el año del trasplante, asumió que la curva de supervivencia de sus datos observados seguían una distribución exponencial. Serón et al (48) cuando comparó los datos españoles, utilizó una distribución más general, la distribución Weibull, al comprobar previamente que sus datos no se ajustaban a la distribución exponencial. Gill et al (35), en su artículo comparando los pacientes en diálisis con los pacientes trasplantados, selecciona la ecuación paramétrica que mejor se ajusta a los datos observados en cada grupo utilizando una distribución Weibull para los pacientes en diálisis y una distribución logarítmica para los pacientes trasplantados. Y por último, Remuzzi et al (15) en su artículo de donantes añosos, utilizó una distribución logarítmica pero basándose en un un aceptable ajuste (R^2 0.97-0.96) a sólo 7 datos reales observados (semestralmente durante los 3.5 primeros años post-trasplante). Todos ellos, en resumen, utilizan para proyectar la supervivencia una ecuación con un aceptable ajuste de los datos observados pero sin tener en cuenta el número de observaciones reales en el que basan la decisión ni excluir el periodo de mortalidad precoz (seis primeros meses).

Con este trabajo hemos demostrado que para conseguir una vida media proyectada que represente a la vida media real futura, no sólo debemos elegir la ecuación que presente un buen ajuste con los datos observados, sino también utilizar la mayor cantidad de observaciones reales y excluir el periodo de mortalidad precoz post-trasplante (seis primeros meses).

CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO 2

Cálculo de la vida media acumulada real y proyectada:

La proyección de la vida media es un test útil y eficaz siempre y cuando cumpla una serie de condiciones, como son, seleccionar la ecuación matemática biológicamente plausible que mejor se ajuste a un número adecuado de observaciones reales y excluyendo siempre el periodo de mortalidad precoz (primeros seis meses post-trasplante)

Influencia del año de trasplante:

Vida media real y proyectada

- La vida media real del paciente sólo ha podido estudiarse en los primeros 7 años de trasplantes y presentan unos resultados muy variados no pudiendo concluir que haya diferencia según el año de trasplante.
- La vida media real del injerto renal presenta un ascenso progresivo hasta aproximadamente el año de la inclusión de la ciclosporina (1986) para posteriormente estabilizarse (sólo se ha podido estudiar hasta 1992).
- La proyección de la vida media confirma la mejoría de la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente en el segundo-tercer cuartil para posteriormente estabilizarse.

CAPÍTULOS 3 Y 4

Estos capítulos van a intentar responder la hipótesis planteada en nuestro segundo objetivo.

SEGUNDO OBJETIVO

Analizar la influencia de la **función precoz del injerto renal** en los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo (CAPÍTULO 3)

❖ Objetivo secundario:

- Analizar la influencia de los parámetros analíticos - terapéuticos del periodo previo al trasplante (diálisis) (CAPÍTULO 4)

Capítulo 3: “Influencia de la función precoz del injerto renal en los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo”

Existen artículos dispares sobre la influencia de la función del injerto renal en los resultados del trasplante renal. Algunos autores encuentran una clara influencia de la función del injerto renal en la supervivencia del paciente (49), mortalidad cardiovascular (50) y supervivencia del injerto renal (19, 37, 51). Otros autores, sin embargo, expresan ciertas dudas sobre la capacidad de la función del injerto renal de actuar como predictor de la supervivencia a largo plazo (52) y sobre la posible interacción que ejerce la variable año del trasplante en estos resultados. Como la función del injerto renal ha ido cambiando a lo largo de los años, el año del trasplante puede ejercer como factor de confusión y la influencia que se le atribuye a la función precoz del injerto renal, puede ser un simple reflejo de la influencia renal del año de trasplante en los resultados del trasplante renal.

Por ese motivo nos propusimos analizar la influencia de la función precoz del injerto renal en los resultados a medio y largo plazo de nuestra cohorte de pacientes trasplantados, ajustando por la variable año del trasplante.

La variable de estudio es la función precoz del injerto renal. La **función del injerto renal** definida según los valores de creatinina plasmática tiene grandes limitaciones por lo que actualmente se prefiere utilizar la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada por cualquiera de las ecuaciones descritas en la literatura. En este trabajo hemos utilizado la TFG estimada mediante cuatro de las posibles ecuaciones existentes (31) Cockcroft-Gault, MDRD-7, MDRD-Abreviada (33) y Nankivell (32). En el análisis estadístico, hemos considerado esta variable tanto en su valor cuantitativo (TFG) como en su capacidad de estratificar a los pacientes en estadios de IRCT según la TFG estimada (variable cualitativa).

Contrariamente a esto, existen autores (20) que propugnan en vez de utilizar la función del injerto renal en un momento determinado, utilizar la función renal cuando descienda por debajo de un nivel (independientemente del momento post-trasplante cuando esto ocurra). Sin embargo, a nuestro entender, eso conlleva un incremento de los posibles factores confundentes al ocurrir en cada paciente en un momento post-trasplante diferente y además estudios posteriores como el de Kaplan et al (52) confirman que ejerce más valor la función del injerto renal en un momento determinado que el descenso de la creatinina por debajo de un valor o porcentaje del basal. Por ello, nosotros hemos preferido utilizar el concepto de función del injerto renal en un momento determinado post-trasplante (en nuestro caso a los 6 y 12 meses).

Por otro lado, con respecto a la definición de “precoz”, hemos considerado como tal la función del injerto renal a los 6 y 12 meses y la hemos calculado de dos maneras:

- ❖ como la media de todos los valores en ese intervalo (primeros 6 meses o entre 6 y 12 meses) denominándolas “valores por intervalos”
- ❖ como la media de todos los valores que rodean a ese punto (6 meses \pm 15 días y 12 meses \pm 15 días) denominándolas en este caso como “valores puntuales” (Figura 72).

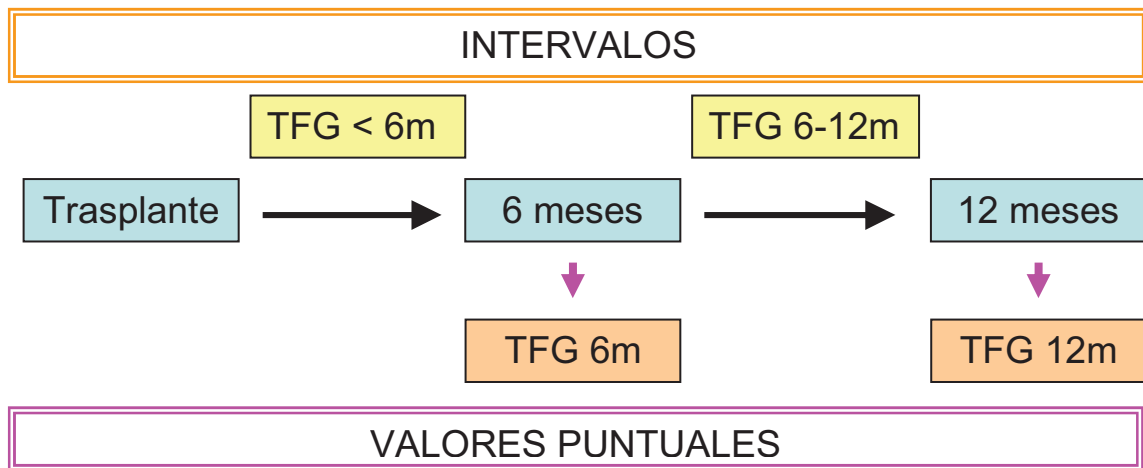


Figura 72. Definición de función del injerto renal a los 6 y 12 meses según valores puntuales o según valores continuos (por intervalo)

Por otro lado, la literatura actual, no sólo se ha centrado en la función del injerto renal como posible factor predictor de mortalidad, sino que también ha analizado otras variables post-trasplante como son por ejemplo la tensión arterial a los 3 meses (53), o la albúmina plasmática al año del trasplante (54) entre otros.

Por tanto, nos propusimos analizar la posible influencia de la función del injerto renal y de otros parámetros analíticos y terapéuticos en un momento post-trasplante en el que el paciente se pueda considerar estabilizado dentro de su nueva situación. En nuestro caso hemos considerado que esta estabilidad se asegura a los 6 y 12 meses post-trasplante, al menos en las variables clínicas más relevantes como son:

- ❖ Inmunosupresión: según nuestro protocolo a lo largo de los tres primeros meses existe una reducción progresiva de la pauta de esteroides e inicio de reducción de niveles del inhibidor de la calcineurina. A los seis meses nos aseguramos la estabilización de la inmunosupresión (niveles óptimos de inhibidores de la calcineurina individualizando según las características del paciente y/o del injerto y estabilización de la dosis necesaria del antimetabolito sustituyéndolo por otro o modificando la dosis según las circunstancias específicas de cada paciente y/o injerto (desarrollo de rechazo agudo y/o Anticuerpos Donante Específico, viremia por BK, leucopenia o síndrome diarreico persistente...)
- ❖ Estado anémico: reducción de la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis si es que la ha necesitado post-trasplante y repleción de las reservas férricas consumidas durante la implantación del injerto renal.
- ❖ Metabolismo calcio-fósforo: actitud expectante en espera de la corrección espontánea del hiperparatiroidismo secundario pretrasplante tras la recuperación de la función renal o su persistencia para iniciar tratamiento; control de la evolución densitométrica de la masa ósea y planteamiento de tratamiento adecuado para controlar su progresión.
- ❖ Tensión arterial: comprobar si precisa iniciar algún tratamiento antihipertensivo una vez recuperada la función del injerto renal.
- ❖ Antivirales: en nuestro protocolo de profilaxis de CMV se contempla profilaxis con antivirales durante un periodo de 90 días, por tanto, a los 6 meses, si existe

tratamiento con un antiviral es reflejo de replicación vírica y no de profilaxis programada.

- ❖ Hipercolesterolemia: confirmar evolución de los valores de colesterol tras la introducción de la inmunosupresión y evolución de la ganancia de peso progresiva post-trasplante para así instaurar las recomendaciones higiénico-dietéticas adecuadas y si precisa, iniciar tratamiento farmacológico vigilando la tolerancia a dicho tratamiento.

Por tanto, el paciente e injerto renal trasplantado no alcanza la estabilidad post-trasplante hasta al menos el tercer mes post-trasplante. Por tanto, nos propusimos analizar todas las variables analíticas y terapéuticas (incluyendo la función del injerto renal) a los 6 meses (± 15 días) y 12 meses (± 15 días) post-trasplante.

Existen autores que han analizado la influencia de la función del injerto renal más precoz (a los 3 meses e incluso a los 10 días). Nosotros hemos querido adaptarnos a nuestros protocolos de seguimiento del paciente trasplantado para seleccionar el momento post-trasplante con menos factores de confusión (estabilizado).

Material y métodos específicos

Existen dos apartados claramente separados, un apartado inicial en el que realizamos una estadística descriptiva, comparativa y de supervivencia de la función del injerto renal precoz y un segundo apartado en el que realizamos una estadística descriptiva y de supervivencia de todas las variables analítico-terapéuticas a los 6 y 12 meses. Por tanto, en ambos casos, los métodos estadísticos utilizados son:

- ❖ En el análisis descriptivo se expresan las variables cuantitativas como media \pm desviación estandar o mediana y rango intercuartílico según corresponda y las variables cualitativas como tamaño muestral y porcentaje.
- ❖ En el análisis comparativo entre las mismas variables a los 6 y 12 meses, se utilizaron test de comparación de medias para datos pareados (paramétricos, test de t de student para datos pareados, o no paramétricos, test de Wilcoxon, según corresponda) para las variables cuantitativas o test de chi-cuadrado para comparar variables cualitativas.
- ❖ En el análisis de correlación entre las variables cuantitativas a los 6 y 12 meses se utilizaron test paramétricos (coeficiente de Pearson) o no paramétricos (coeficiente de MacNemar) según corresponda.
- ❖ En el análisis de supervivencia univariable se utilizaron la Regresión de Cox para variables cuantitativas y Test de Kaplan-Meier para variables cualitativas.
- ❖ En el análisis de supervivencia multivariable (Regresión de Cox) se realizaron varios modelos respetando el número máximo de variables que se deben introducir en cada modelo.

Este capítulo lo hemos dividido en cinco puntos. El apartado inicial (influencia de la función del injerto renal) abarca Los 4 primeros puntos (3.I. - 3.IV) y el quinto y último punto (3-V), incluye el análisis estadístico de la influencia de las variables analítico-terapéuticas a los seis o doce meses post-trasplante.

- 3. I. Análisis descriptivo de la función del injerto renal.
 - 3.I.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.I.B. Estadiaje de IRCT (cualitativa).

- 3. II. Análisis comparativo de la evolución según año de trasplante.
 - 3.II.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.II.B. Estadiaje de IRCT (cualitativa).

- 3. III Análisis univariante de supervivencia según función del injerto renal.
 - 3.III.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.III.B. Estadiaje IRCT (cualitativa).

- 3. IV Análisis multivariante de supervivencia según función del injerto renal.
 - 3.IV.A. Tasa de filtración glomerular estimada (cuantitativa).
 - 3.IV.B. Estadiaje IRCT (cualitativa).

- 3. V Análisis como posibles factores confundentes otros parámetros analíticos - terapéuticos del periodo postrasplante precoz (6 y 12 meses)
 - 3.V.A. Selección de la muestra.
 - 3.V.B. Análisis descriptivo y comparativo de los periodos 6 y 12 meses.
 - 3.V.C. Análisis de supervivencia univariante.
 - 3.V.D. Análisis multivariante.

3. I. Análisis descriptivo de la función del injerto renal.

3.I.A. Tasa de Filtración Glomerular Estimada

❖ Intervalos de tiempo:

Función del injerto renal a los seis meses calculándola como la media de todas las determinaciones realizadas entre el momento del trasplante y el sexto mes.

< 6 MESES		C-Gault	MDRD7	MDRD-A	Nankivell
N	Válidos	308	299	313	308
	Perdidos	470	479	465	470
Media		51,0804	42,0480	43,4135	80.8551
Mediana		49,0982	42,3726	43,1568	83,3538
Desviación Estándar		18,78637	15,68115	15,39488	19,32127
Varianza		352,928	245,899	237,002	373,311
Rango		102,05	83,05	83,05	118,27
Mínimo		8,84	6,37	6,41	9,83
Máximo		110.89	89,43	89,47	128,10

Función del injerto renal a los doce meses calculada como la media de todas las determinaciones realizadas entre el sexto y duodécimo mes post-trasplante.

6 - 12 MESES		C-Gault	MDRD7	MDRD-A	Nankivell
N	Válidos	299	294	300	299
	Perdidos	479	484	478	479
Media		55,1426	43,8974	44,8664	84,1432
Mediana		52,6190	43,4535	44,3179	86,6527
Desviación Estándar		20.37305	15,58342	15,36408	19,08066
Varianza		415,061	242,843	236,055	364,072
Rango		122,81	91,27	103,94	110.70
Mínimo		13,44	7,86	7,95	20.38
Máximo		136,25	99,13	111,89	131,08

Comparación, correlación y ecuación de regresión lineal entre ambas variables (0-6m y 6-12m)

Al comparar la TFG a los 6 y 12 meses, objetivamos que tanto numérica (tabla 65) como gráficamente (figura 73) existe una tendencia a mejorar la función renal entre ambos intervalos, pero que esta tendencia sólo es estadísticamente significativa cuando estimamos la TFG utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault y Nankivell, y no así si utilizamos las ecuaciones del MDRD (tabla 65)

	C-G	MDRD-7	MDRD-A	Nankivell
N	287	274	291	287
TFG 0-6 meses	51.1 ± 18.8	42.0 ± 15.7	43.4 ± 15.4	80.9 ± 19.3
TFG 6-12 meses	55.1 ± 20.4	43.9 ± 15.6	44.9 ± 15.4	84.1 ± 19.1
Diferencia Medias	P<0.001	P=0.067	P=0.241	P=0.001
Correlación (Coef)	0.916	0.898	0.896	0.887
Correlación (p)	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001

Tabla 65. TFG estimada a los 6 y 12 meses (por intervalos). Descripción de los datos, nivel de significación del test de comparación de medias y coeficiente y nivel de significación de la correlación entre ambas variables.

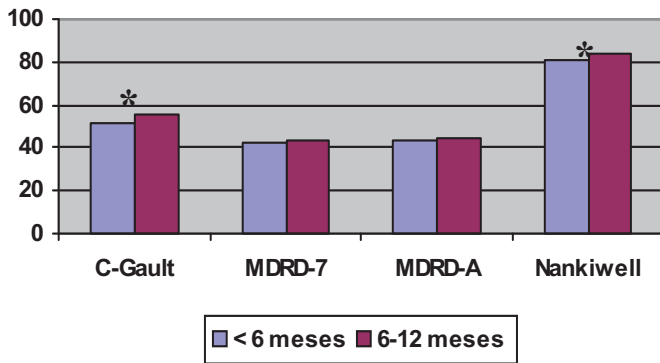


Figura 73. Comparación gráfica entre la TFG estimada a los 6 y 12 meses post-trasplante (por intervalos). * p<0.01.

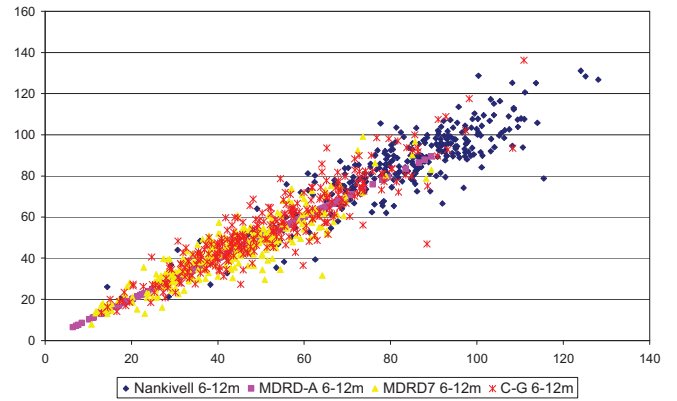


Figura 74. Correlación entre ambas variables según la ecuación utilizada para estimar la TFG.

Por otro lado, ambas variables presentan una excelente correlación tanto numérica (tabla 65), gráfica (figura 74) como estadísticamente (tabla 65), lo que nos permite estimar la ecuación de regresión lineal (figura 75) establecida entre ambas variables para predecir los valores de una ellas con respecto a los valores de la otra.

$$\text{MDRD7 (6-12m)} = 2,983 + 0.949 (\text{MDRD7 } <6\text{m})$$

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	2,983	1,291		2,311	,022			
	MDRD7 <6 meses	,949	,028	,898	33,569	,000	,898	,898	,898

a Dependent Variable: MDRD7 6-12 meses

Figura 75. Ecuación de regresión lineal para estimar la función del injerto renal a los 12 meses a partir de la función del injerto renal en los primeros 6 meses.

De esta manera podríamos “predecir” la evolución de la función renal después de los seis meses hasta completar el primer año post-trasplante en función de los valores estimados de función renal en los primeros seis meses.

En resumen, la tasa de filtración glomerular estimada a los 6 y 12 meses por intervalos muestran:

- Una tendencia a mejorar progresivamente el aclaramiento de creatinina entre los primeros seis meses y los segundos seis meses post-trasplante que sólo es estadísticamente significativo al utilizar ecuaciones de estimación de la TFG diferentes al MDRD.
- Una excelente correlación fuerte y estadísticamente significativa entre ambos periodos (R=0.898, P<0.001) pudiendo predecir los valores de uno de los periodos en función de los valores del otro.

Estos datos tienen la peculiaridad que son datos “contínuos” (la media de todos los datos de los seis primeros y seis segundos meses post-trasplante). Podría ser que la buena correlación existente entre ambas variables se encuentre artefactada por la continuidad de los datos (R=0.898, P<0.001). Para intentar evitar este sesgo,

repetimos el análisis pero, en esta ocasión, utilizando la media de los valores de función del injerto renal estimados alrededor de un punto determinado (datos puntuales).

❖ **Función renal en momentos concretos del seguimiento (no por intervalos)**

Calculamos la TFG estimada a los 6 y 12 meses en función de los datos determinados alrededor de esos puntos (± 15 días). Al depender de la disponibilidad de al menos un dato de función renal determinado en ese periodo más limitado de tiempo, el tamaño muestral se reduce, por lo que para no perder potencia estadística hemos ampliado el seguimiento de los pacientes hasta el 10/05/06.

✚ **Número de determinaciones válidas:** encontramos un total de 818 determinaciones, 508 a los 6 meses y 310 a los 12 meses, que corresponden a 303 pacientes de los que casi el 80% tienen ambas variables determinadas.

N=818 Determinaciones		Frecuencia	Porcentaje (%)	% válido	% acumulado
Valid	6 meses \pm 0.05 años	508	3,5	62,1	62,1
	12 meses \pm 0.05 años	310	2,2	37,9	100.0
	Total	818	5,7	100.0	
Missing System	13513	94,3			
Total	14331	100.0			

N=303 Pacientes		Frecuencia	Porcentaje (%)	% válido	% acumulado
Valid	Sólo 6 meses	37	12,2	12,2	12,2
	Sólo 12 meses	25	8,3	8,3	100.0
	Ambos	241	79,5	79,5	91,7
Total	303	100.0	100.0		

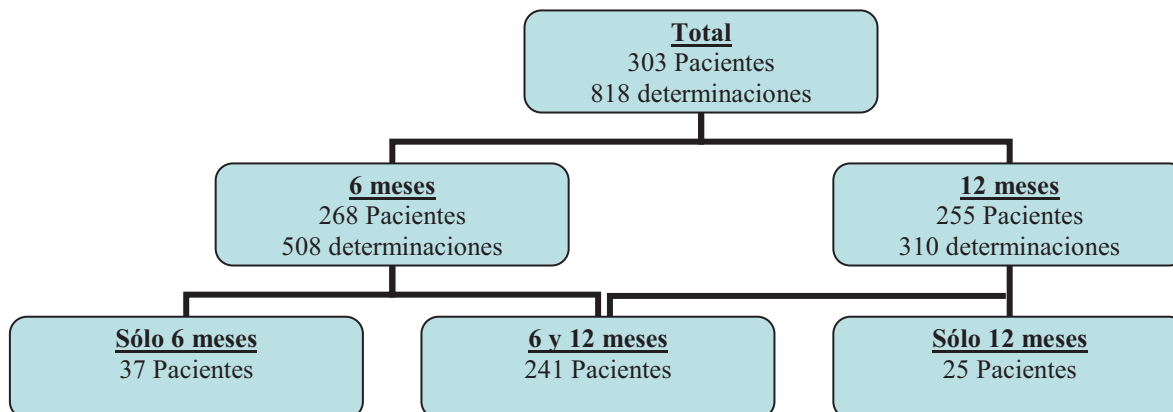


Figura 76. Distribución del número de determinaciones disponibles de las variables de estudio, número de pacientes con determinaciones disponibles y algoritmo de distribución tanto de las determinaciones como de los pacientes.

✚ **Análisis descriptivo, comparativo, de correlación y de regresión de los datos**

De los 241 pacientes con datos de creatinina en ambos periodos, se incluyeron en el análisis sólo aquellos que contaban con todos los datos necesarios para estimar la TFG por las diferentes fórmulas, es decir, entre 227 y 232 pacientes según la ecuación utilizada.

Se estimó la TFG a los 6 y 12 meses (± 15 días) y al igual que en el apartado anterior, se analizaron las diferencias y correlación existente entre ambos valores. En este caso, no objetivamos diferencias estadísticamente significativas entre la TFG

estimada a los 6 y 12 meses independientemente de la ecuación utilizada (tabla 66 y figura 77) pero sí confirmamos la buena correlación existente entre la función renal a los 6 y 12 meses (tabla 66 y figura 78), permitiéndonos nuevamente la posibilidad de estimar la ecuación lineal que predice uno de los valores a partir del otro (figura 79).

	C-G	MDRD-7	MDRD-A	Nankivell
N	230	232	230	227
TFG 6 meses	54.7 ± 21.7	45.9 ± 15.4	42.5 ± 17.7	85.7 ± 19.7
TFG 12 meses	56.4 ± 21.3	45.2 ± 16.2	44 ± 16.5	84.8 ± 20.2
Diferencia Medias	P=0.063	P=0.182	P=0.052	P=0.262
Correlación (Coef)	0.875	0.801	0.757	0.850
Correlación (p)	p< 0.001	P< 0.001	P< 0.001	p< 0.001

Tabla 66. TFG estimada a los 6 y 12 meses (por valores puntuales). Descripción de los datos, nivel de significación del test de comparación de medias y coeficiente y nivel de significación de la correlación entre ambas variables.

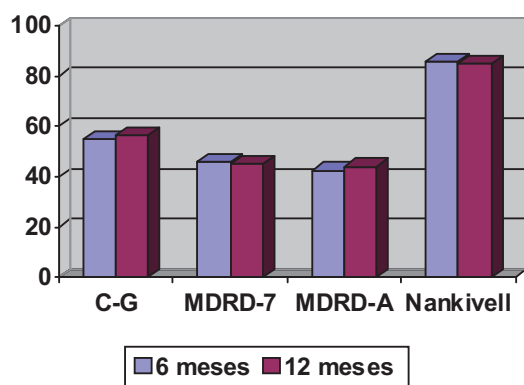


Figura 77. Comparación entre la TFG a los 6 y 12 meses según la ecuación utilizada.

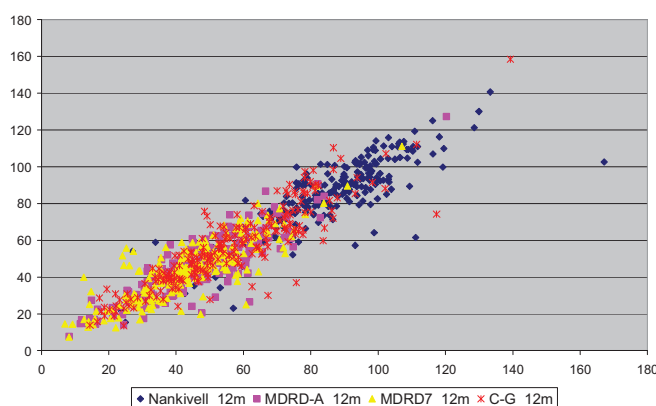


Figura 78. Correlación entre la TFG estimada a los 6 y 12 meses según la ecuación utilizada para estimarla.

$$\text{MDRD-A (12m)} = 3,023 + 0.919 (\text{MDRD-A 6m})$$

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	3,023	1,629		1,856	,065	-,187	6,233
	MDRD A_6meses	,919	,034	,875	27,288	,000	,852	,985

a Dependent Variable: MDRD A_12meses

Figura 79. Ecuación de regresión lineal para estimar la función del injerto renal a los 12 meses a partir de la función del injerto renal en los primeros 6 meses (por valores puntuales).

En resumen, utilizando datos no continuos para calcular la TFG, se confirman los resultados del apartado anterior:

- ❖ no existen diferencias significativas entre ambos periodos a pesar de no ser periodos continuos (TFG a los 6 vs TFG a los 12 meses)
- ❖ sigue existiendo una excelente correlación entre la TFG a los 6 y 12 meses, lo que nos permite establecer la ecuación de predicción de un valor en función del otro.

Con respecto a la **existencia o no de diferencias estadísticamente significativas** entre la función del injerto renal a los 6 meses y a los 12 meses, en este trabajo hemos encontrado resultados dispares dependiendo de la definición utilizada para definir la función del injerto renal a los 6 y 12 meses: la definición por intervalos objetiva diferencias significativas utilizando ecuaciones diferentes al MDRD y en cambio la definición por momentos puntuales (± 15 días) no encuentra diferencias significativas entre ambos valores.

La literatura actual en el tema, aunque escasa, parece inclinarse a apoyar la posibilidad de que no existen diferencias significativas entre la función del injerto renal a los 6 y 12 meses.

Kasike et al (18), en el año 2005, describen que la función del injerto renal a los 3, 6 y 12 meses no presenta diferencias significativas. Lo que sí encuentran es una mejoría progresiva inicial (entre el primer y tercer mes post-trasplante) y un empeoramiento progresivo posterior a partir del año de trasplante. Sin embargo, estos mismos autores, previamente habían insinuado que el empeoramiento progresivo de la función del injerto renal se podría iniciar antes de alcanzar el año de trasplante: en el año 2001 describían que la inversa de la creatinina alcanzaba un nivel por debajo del 40% del basal (20) (media de tres valores a lo largo de los tres primeros meses) a los **1.28 años** (mediana) post-trasplante renal y el año 2002, que alcanzaba un nivel por debajo del 30% (21) del basal al año post-trasplante (mediana). Es decir, que indirectamente sugieren que el empeoramiento progresivo de la función del injerto renal se puede iniciar a lo largo del primer año post-trasplante.

Otro grupo de autores, Hariharan et al (19), calculan el delta de creatinina entre 6 y 12 meses. Esto, indirectamente, parece reflejar que, al menos numéricamente, deben existir diferencias entre los valores a los 6 y 12 meses, porque de otra forma no se podría calcular el delta de creatinina. Sin embargo, el rango del delta de creatinina es muy estrecho (desde < 0.1 mg/dl hasta > 3.0 mg/dl) por lo que puede que si los autores hubiesen calculado si existían diferencias estadísticamente significativas no las hubieran encontrado. Lo mismo ocurre con Fonseca et al (55) que también calculan el delta de creatinina entre los 6 meses y el primer mes y el delta de creatinina entre los 12 meses y los 6 meses. En este caso no nos describen los datos por lo que no podemos saber si las diferencias eran grandes ni intuir si la comparación de las medias hubiese salido estadísticamente significativa o no.

Por tanto, aunque no existe una literatura claramente a favor de ninguna de las posibilidades, con nuestros datos nos atrevemos a sugerir que realmente no existen diferencias estadísticamente significativas entre la función del injerto renal a los 6 y 12 meses. Estudios posteriores deberían confirmar estos hallazgos.

Con respecto a la **correlación** existente entre la función del injerto renal a los 6 y 12 meses y la ecuación de regresión que permite estimar una variable en función de la otra, a mi criterio, no existe ningún artículo que haya analizado esta cuestión. Así que, pendiente de estudios posteriores que lo confirmen, podemos sugerir que ambos valores se correlacionan tan estrechamente que se puede incluso predecir uno de ellos en función del otro.

Estadios de Enfermedad Renal Crónica

Otra forma de valorar la función del injerto renal es utilizando la estratificación en estadios según establecen las Guías de Actuación en Nefrología, estadiaje de IRCT (56). Para ello, utilizamos el valor de la TFG estimada (variable cuantitativa) para crear una variable cualitativa que corresponde a los diferentes estadios.

La TFG utilizada para estratificar en estadios puede ser la estimada por cualquiera de las ecuaciones previas.

Análisis descriptivo de los datos

Analizamos la distribución de los pacientes en los diferentes estadios según la TFG estimada a los 6 o 12 meses por cualquiera de las ecuaciones utilizadas. Asimismo también analizamos el cambio de estadio que ocurre entre los 6 y 12 meses.

		T-1	T-2	T-3	T-4	T-5
Definición	TFG	> 90	60-89	30-59	15-29	<15
6meses	C-G	10 (3.8%)	93 (35.1%)	130 (49.1%)	23 (8.7%)	9 (3.4%)
	MDRD-A	1 (0.4%)	45 (17.2%)	182 (69.7%)	27 (10.3%)	6 (2.3%)
	MDRD-7	2 (0.8%)	37 (14%)	165 (62.3%)	39 (14.7%)	22 (8.3%)
	Nankivell	118 (46.6%)	109 (43.1%)	22 (8.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
12meses	C-G	15 (6%)	83 (33.2%)	123 (49.2%)	23 (9.2%)	6 (2.4%)
	MDRD-A	2 (0.8%)	40 (16.5%)	164 (67.8%)	35 (14.5%)	1 (0.4%)
	MDRD-7	1 (0.4%)	32 (12.6%)	158 (62.5%)	42 (16.6%)	20 (7.9%)
	Nankivell	111 (46.1%)	104 (43.2%)	23 (9.5%)	3 (1.2%)	0 (0%)
Cambios	N (Dirección)	1 + (+1)	12 + (+1)	12 - / 3 + (-1 / +1)	11 - / 2 + (-2, -1 / +1)	0

Tabla 67. Descripción de la distribución en estadios según la TFG estimada por cada una de las ecuaciones a los 6 meses o 12 meses y descripción del cambio entre estadios (número y dirección del cambio).

	6 Meses		12 Meses	
	TFG	Estadio IRC-T3	TFG	Estadio IRC-T3
Cockcroft-Gault	54.7±21.7	49.1%	56.4±21.3	49.2%
MDRD-7	45.9±15.4	62.3%	45.2±16.2	62.5%
MDRD-A	42.5±17.7	69.7%	44±16.5	67.8%
Nankivell	85.7±19.7	8.7%	84.8±20.2	9.5%

Tabla 68. Porcentaje de pacientes en estadio 3 según la ecuación utilizada para estimar la TFG a los 6 y 12 meses.

Se objetiva que, independientemente de la ecuación utilizada (a excepción de la ecuación de Nankivell), a los 6 y 12 meses la mayoría de los pacientes trasplantados se encuentran en el tercer estadio (IRC-T3) de IRC Terminal - Trasplante.

Como los resultados son equiparables con las diferentes ecuaciones (excepto con la ecuación de Nankivell), para el resto de los análisis, seleccionamos la ecuación MDRD Abreviada para estimar la TFG.

Con respecto al tamaño muestral, tal y como se puede observar en la figura 80, los estadios extremos (estadio 1 y estadio 5) presentan un reducido tamaño muestral.

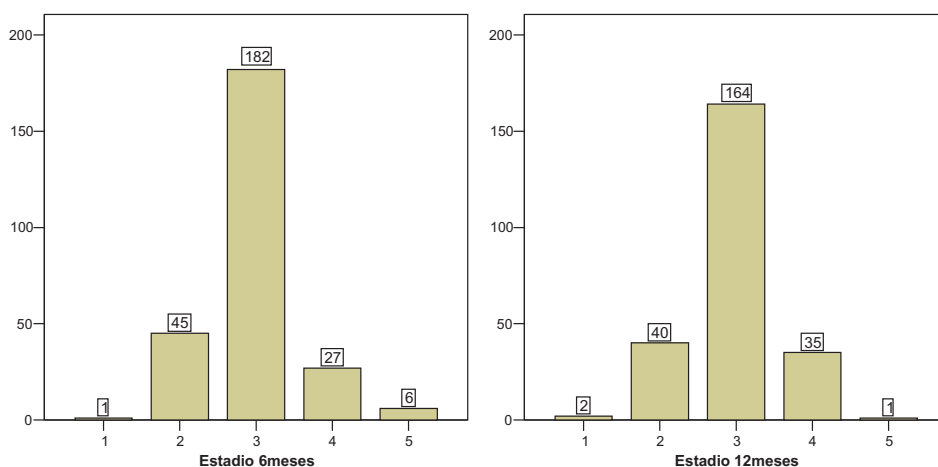


Figura 80. Tamaño muestral de cada uno de los estadios de IRC según la TFG estimada utilizando la ecuación MDRD-Abreviada.

Esto nos obliga o a excluir esos datos o a incluirlos en el estadio contiguo para futuros análisis. En este trabajo, para no reducir aún más el tamaño muestral de la población de estudio, hemos optado por la segunda opción, es decir, para los análisis de supervivencia, hemos agrupado en 3 categorías: el estadio 1-2, estadio 3 y el estadio 4-5 (Tabla 69)

N	Estadio 1-2	Estadio 3	Estadio 4-5	Total
6 meses	46	182	33	261
12 meses	42	164	36	242

Tabla 69. Tamaño muestral de cada grupo tras agrupar en 3 estadios en vez de en 5 estadios.

Cambio de estadio de IRC-T entre los 6 y 12 meses post-trasplante.

En cuanto al cambio de estadio entre los 6 y 12 meses, la mayoría de los pacientes (80%) permanecen en el mismo estadio entre los 6 y 12 meses. Sólo un pequeño porcentaje cambia de estadio (20%) de los cuales, la mitad empeora el estadio y la otra mitad mejora el estadio entre lo 6 y 12 meses (figura 81).

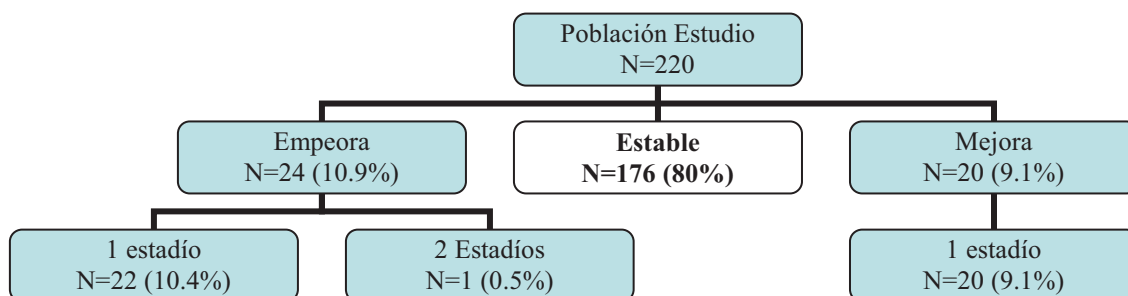


Figura 81. Algoritmo de distribución de la población de estudio según el cambio de estad

En conclusión, con respecto a la estratificación en estadios, a los 6 y 12 meses, la mayoría de los pacientes se encuentran en el estadio 3, permaneciendo estables en ese mismo estadio desde los 6 hasta los 12 meses. Esto confirma aún más la hipótesis de estabilización de la función del injerto renal entre los 6 y los 12 meses.

En la práctica clínica, la utilización del estadiaje de IRCT para los pacientes trasplantados renales no era muy frecuente. A pesar del potencial beneficio que conllevaría la actitud terapéutica activa de la disfunción renal crónica que estos pacientes presentan. Recientemente, han empezado a aparecer algunas publicaciones estratificando los pacientes trasplantados renales según estadios.

Realmente la disfunción crónica renal es un problema en los pacientes trasplantados. Como hemos demostrado en nuestro estudio, sorprendentemente, la mayoría de nuestros pacientes se encuentran ya a los 6 y 12 meses en estadio 3. Estos datos coinciden con los publicados por Marcen et al (57), en el que incluye 447 pacientes trasplantados y el 54.7% de estos presentaban al año post-trasplante una función del injerto renal en estadio 3.

Sin embargo, a nuestro entender, no existen antecedentes previos de ninguna publicación que directamente haya analizado la subdivisión en estadios a los 6 meses post-trasplante ni que haya analizado la estabilidad o el cambio de estadios entre los 6 y 12 meses post-trasplante.

Lo que sí parece existir son datos indirectos en algunas publicaciones que confirman nuestros resultados: la estabilidad de nuestra población en el estadio 3, independientemente del momento post-trasplante analizado. Costa de Oliveira et al (58) publicaron un estudio transversal de la población de pacientes trasplantados de Brazil, encontrando el 52.9% de los pacientes en estadio 3 con una media de tiempo post-trasplante de 6.8 ± 6.1 años. Marcén et al (59) publicaron un estudio multicéntrico español, en el que se objetivaba que el 54.4% de los pacientes en seguimiento en consultas (N total 2160 pacientes) se encontraban en un estadio 3 con un tiempo post-trasplante medio de 8.6 ± 6.3 años.

Todos estos estudios utilizaron, al igual que nosotros, la TFG estimada por la ecuación de MDRD para establecer la categorización en estadios.

3. II. Análisis comparativo de la evolución de la función del injerto renal según el año o época del trasplante.

En este capítulo, al igual que en capítulos previos, vamos a considerar el año o época del trasplante desde dos puntos de vista: el año del trasplante per sé (como variable cuantitativa) o su categorización en cuartiles (como variable cualitativa).

La población estudiada son sólo aquellos pacientes con función renal disponible en el intervalo de estudio (6 y 12 meses). Esto puede conllevar un claro sesgo de selección porque todos los pacientes incluidos se han trasplantado posteriormente a 1996, es decir, en los dos últimos cuartiles (ver Figura 82).

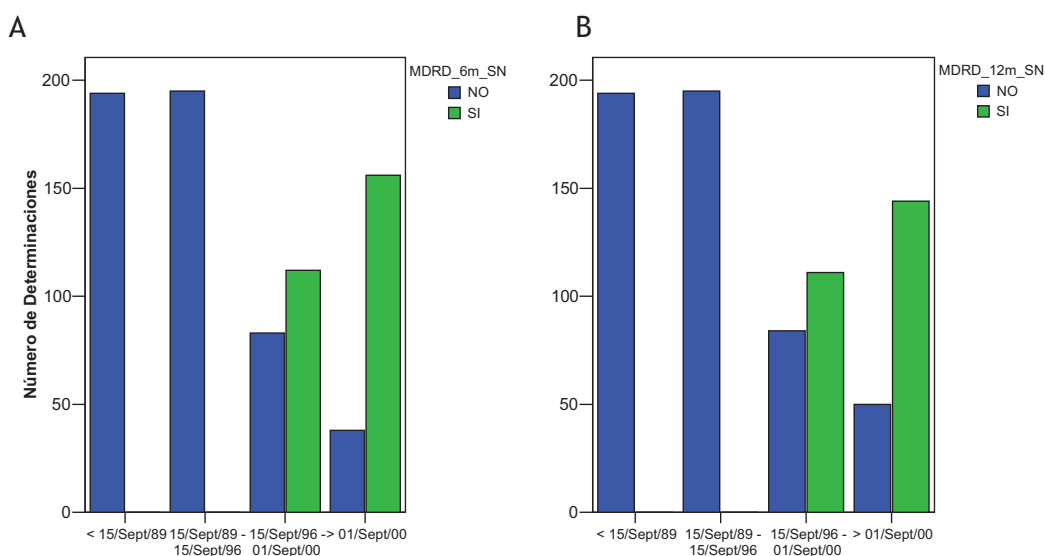


Figura 82. Comparación entre los pacientes con (barras verdes) o sin (barras azules) datos disponibles a los 6 meses (gráfica A) y a los 12 meses (gráfica B).

A la hora de analizar los resultados, por tanto, habrá que considerar este posible sesgo de selección pero sin olvidar, por otro lado, que es en esos dos últimos cuartiles donde la supervivencia parece estar estabilizada (según nuestros datos de capítulos anteriores)

Los tests estadísticos utilizados para realizar las comparaciones estadísticas fueron tests no paramétricos:

- ❖ Para comparar medias de datos independientes: el test de Kruskal-Wallis para comparar la TFG según el año de trasplante y el test de U de Mann-Whitney en el caso de su comparación según la época del trasplante (subdivisión en cuartiles).
- ❖ Para comparar medias de datos relacionados: test de Wilcoxon que compara la TFG a los 6 meses con la TFG a los 12 meses.
- ❖ Para analizar la correlación entre la TFG a los 6 y 12 meses: los coeficientes de correlación de Kendall y Spearman.

3.II.A. Tasa de Filtración Glomerular Estimada

1. Año del trasplante (como variable cuantitativa).

Considerando sólo la TFG estimada mediante la ecuación de MDRD-Abreviada, gráficamente impresiona que a partir de 1998 existe un incremento progresivo de la TFG tanto a los 6 como a los 12 meses en función del paso de los años (Figura 83).

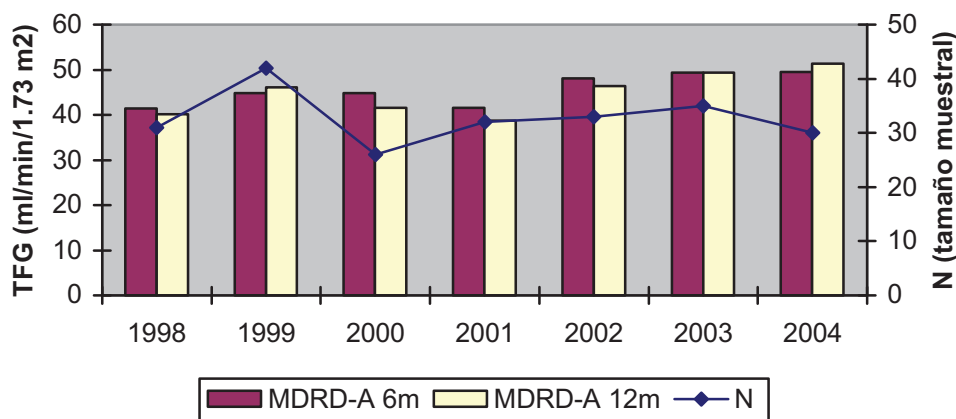


Figura 83. TFG estimada por la ecuación de MDRD Abreviada a los 6 y 12 meses según el año del trasplante. En el eje izquierdo se determina el número de trasplantes realizados (N) en cada uno de los años estudiados.

Considerando las otras posibles ecuaciones para estimar la TFG, estadísticamente confirmamos que existen diferencias en función del año del trasplante (1998-2004) en la TFG a los 12 meses independientemente de la ecuación utilizada para estimarla y en la TFG a los 6 meses sólo cuando utilizamos la fórmula del MDRD-7 (Tabla 70)

K-W (98-04)	Cockcroft-Gault	MDRD-A	MDRD-7	Nankivell
6 meses	0.383	0.518	<0.001	0.281
12 meses	0.002	0.007	0.005	0.002

Tabla 70. Comparación de la TFG estimada a los 6 y 12 meses según las diferentes ecuaciones mediante el test de Kruskal-Wallis en función del año del trasplante (en la tabla se muestra el nivel de significación, p)

En conclusión, parece que existe una mejoría progresiva de la función precoz del injerto renal según el año de trasplante que es estadísticamente significativa sólo en el caso de la TFG a los 12 meses.

2. Año del trasplante categorizado en cuartiles.

Gráficamente, impresiona que la TFG tanto a los 6 meses (azul) como a los 12 meses (verde) ha ido mejorando con el paso de los años y por otro lado parece que dentro de cada cuartil podría existir un deterioro mínimo de la TFG entre los 6 y 12 meses. Esto no se confirma estadísticamente.

	MDRD 6 meses	MDRD 12 meses
Q3 vs Q4	Z=-1,838 (p=0.066)	Z=-1,415 (p=0.157)

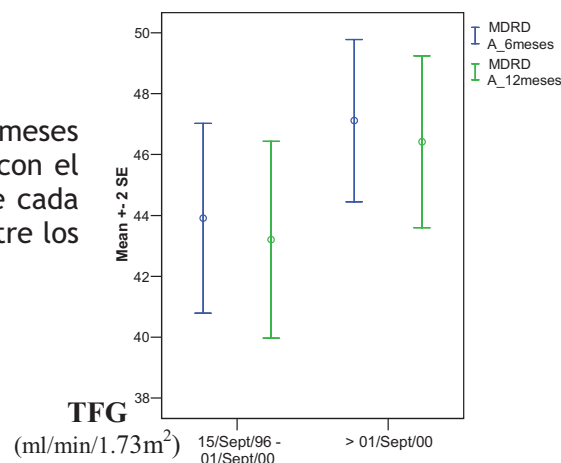
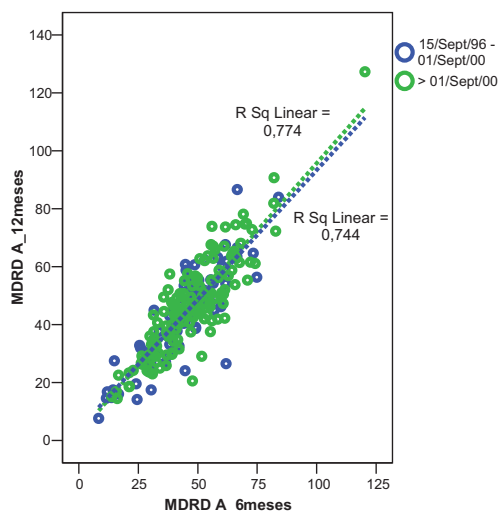


Figura 84. Comparación de las medias de la TFG estimada en cada cuartil a los 6 y 12 meses. Tabla presenta resultados test de t de Student y gráfica representa la media ± 2 SE de la TFG estimada.

Otra forma de comparar la evolución de la función del injerto renal entre los 6 y 12 meses según la época del trasplante o cuartil, sería utilizando las pendientes de las ecuaciones lineales determinadas por ambas variables.



	Kendall	Spearman
Q3	0.673 (p<0.001)	0.845 (p<0.001)
Q4	0.662 (p<0.001)	0.839 (p<0.001)

Q3 $\text{MDRD-A (12m)} = 3.972 + 0.862 (\text{MDRD-A 6m})$

Q4 $\text{MDRD-A (12m)} = 2.520 + 0.880 (\text{MDRD-A 6m})$

Figura 85. Análisis de correlación y regresión entre la TFG estimada a los 6 y 12 meses en cada cuartil. Gráfica de correlación; tabla con coeficientes de correlación de Kendall/Spearman y la ecuación de regresión lineal que predice a una variable en función de la otra en cada cuartil.

La pendiente de regresión lineal de la TFG estimada a los 6 y 12 meses parece similar en ambos cuartiles (Q3 y Q4). Esto apoya nuestros resultados anteriores que no mostraban mejoría de la TFG según el cuartil (estabilización de la función precoz del injerto renal en los últimos años)

Por otro lado, para confirmar si en los cuartiles actuales se reproducen los hallazgos del apartado previo, comparamos la TFG a los 6 meses con la de los 12 meses en cada cuartil.

	MDRD 6 meses			MDRD 12 meses			6m vs 12m
	N Total	N Común	Media ± DE	N Total	N Común	Media ± DE	Z (p)
Q3	112	90	43,9 ± 14,8	111	90	43,2 ± 15,3	-0.647 (0.518)
Q4	156	140	47,1 ± 15,8	144	140	46,4 ± 16,7	-0.769 (0.442)

Tabla 71. Comparación de la TFG a los 6 y 12 meses en los cuartiles por separado. En la tabla se representa el análisis descriptivo de los datos y el análisis comparativo mediante el test de Student para datos pareados.

Obtenemos los mismos resultados del análisis de ambos cuartiles conjuntos: no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TFG estimada a los 6 y 12 meses en ninguna de las dos épocas del trasplante (cuartiles).

En conclusión, comparando la TFG a los 6 y 12 meses en función del año del trasplante:

- ❖ Impresiona que existe una mejoría a lo largo de los años de la TFG a los 12 meses pero esto no se confirma estadísticamente al analizarlo utilizando la subdivisión en cuartiles.
- ❖ En todo momento se mantiene la correlación existente entre ambas variables (función renal medida por MDRD-Abreviada a los 6 y 12 meses)
- ❖ La pendiente de ascenso de la línea de regresión de la TFG estimada es al menos numéricamente similar en ambas épocas.

Por tanto, según nuestros datos la función del injerto renal precoz (a los 6 y 12 meses) ha permanecido estable a lo largo de los años. *Una posible explicación a esto sería que, a pesar de los grandes avances médicos-quirúrgicos acaecidos en los últimas décadas en el mundo del trasplante que teóricamente mejorarían los resultados, esto no ocurre, porque, entre otras cosas, existe un claro detrimento de la calidad de los donantes, y por tanto, de los injertos renales trasplantados.*

Sobre este tema existe mucha controversia en la literatura actual, sobre todo con respecto a la función del injerto renal al año del trasplante:

*Existen artículos que describen directamente una **mejoría** de la función del injerto renal al año de trasplante expresando algunos el nivel de significación y otros no. Destacamos los estudios de Hariharan et al (19) (creatinina, 1998 vs 1988, $p < 0.001$); Keith et al (69) (MDRD-Abreviada, 1991 vs 1995) y Schnitzler et al (61) (MDRD-Abreviada, 1995 vs 2002)*

Existen otros artículos que, aunque no analizan directamente la función del injerto renal a los 12 meses, indirectamente podemos intuir que describen una mejoría a lo largo de los años. Gourishankar et al (17) describen que partiendo de unos injertos basalmente similares (aclaramiento de creatinina calculado por Cockcroft-Gault a los 6 meses, 1990 vs 2000, $p = 0.43$), tienen una pendiente de descenso a partir de los seis meses inferior en épocas más recientes que en las primeras épocas, por lo que la función renal a los 12 meses podría ser superior en estas épocas más recientes. Srinivas et al (62) describen una mejoría de la TFG estimada por MDRD-A a los 6 meses (2003 vs 2008, $p < 0.001$) y un descenso en la pendiente de empeoramiento de la función del injerto renal entre los 6 y 12 meses (2003 vs 2008, $p < 0.001$). De estos datos se puede intuir que la función del injerto renal a los 12 meses es superior en las épocas más recientes (tienen mejor función renal a los 6 meses y empeora más lentamente entre los 6 y 12 meses).

*Sin embargo, existen artículos que han demostrado todo lo contrario: que **no existe una mejoría** de la función del injerto renal al año de trasplante. Kasiske et al (18) analizaron la función del injerto renal al mes, a los 6 meses y a los 12 meses y describen que existe una mejoría progresiva de la función del injerto renal según la época del trasplante al mes y a los 6 meses, pero que sin embargo no existen diferencias en la función del injerto renal a los 12 meses ($p = 0.08$). En este caso lo que sí describe es que el empeoramiento progresivo de la función del injerto renal después del año de trasplante parece que se ha estabilizado o incluso reducido en las épocas más actuales (1984-1989 vs 1999-2002, $p = 0.0058$)*

Todos estos estudios lo que sí han demostrado claramente e unánimemente que existen diferencias entre la función del injerto renal a los 6 meses según el año de trasplante. Nosotros, sin embargo, encontramos diferencias sólo en la función del injerto renal a los 12 meses (no a los 6 meses) y según el año de trasplante (y no según los cuartiles). Estudios posteriores, por tanto, deberían aclarar si la función del injerto renal precoz (6 y/o 12 meses) ha ido mejorando o no según el año de trasplante.

Con respecto a la correlación y regresión lineal entre la función del injerto renal a los 6 y 12 meses según el año de trasplante, a nuestro entender, no existe ningún estudio que lo haya analizado hasta el momento.

Estadíos de Enfermedad Renal Crónica

Al igual que en el apartado anterior, seleccionamos la ecuación de MDRD-Abreviada para establecer la estratificación en estadios y analizamos qué ocurre a lo largo del tiempo con la TFG estimada a los 6 meses, 12 meses y con el cambio de estadio desde los 6 hasta los 12 meses.

❖ Análisis del estadio de IRC-T a los 6 meses post-trasplante.

Gráficamente (Figura 86), podemos objetivar que el estadio de IRC-T que predomina a los 6 meses es el estadio 3 (barra gris) en todos los años/cuartiles estudiados, no encontrando, por tanto, diferencias estadísticamente significativas según el año del trasplante (Tabla 72)

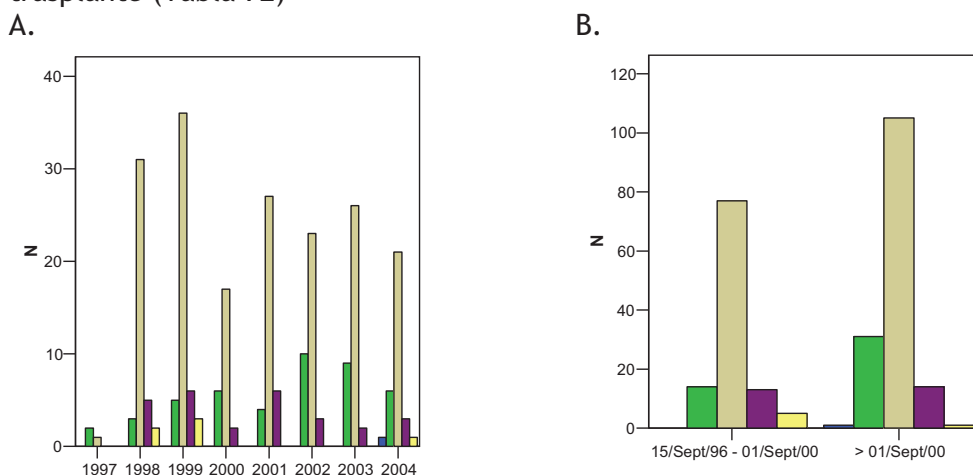


Figura 86. Comparación del número de pacientes que pertenecen a cada uno de los estadios de IRC-T según el año del trasplante (gráfica A) o el cuartil al que pertenecen (gráfica B). Estadio I: azul; estadio II: verde; estadio III: gris, estadio IV: morado y estadio V: amarillo.

❖ Análisis del estadio de IRC-T a los 12 meses post-trasplante.

Lo mismo ocurre con el estadio de IRC-T a los 12 meses: gráficamente (figura 87) el estadio predominante es el estadio 3 y no existen diferencias significativas según el año del trasplante (Tabla 72)

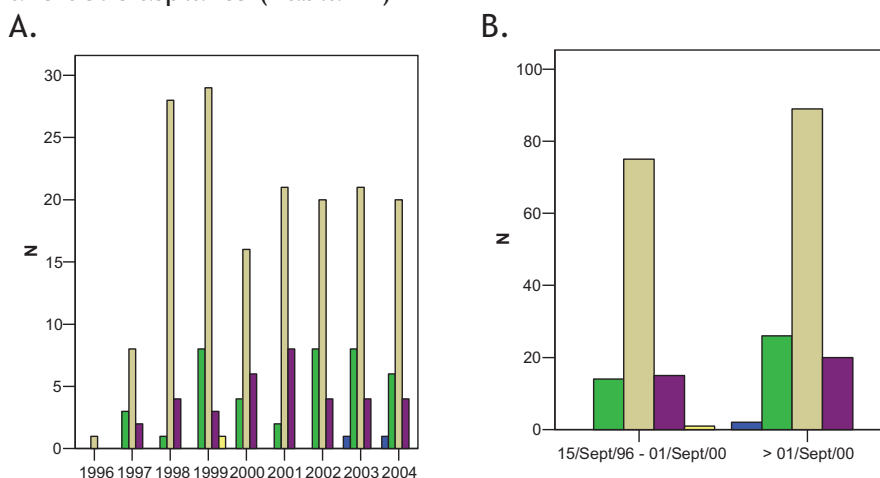


Figura 87. Comparación del número de pacientes que pertenecen a cada uno de los estadios de IRC-T según el año del trasplante (gráfica A) o el cuartil al que pertenecen (gráfica B). Estadio I: azul; estadio II: verde; estadio III: gris, estadio IV: morado y estadio V: amarillo.

A. Cambio de estadio de IRC-T entre los 6 y 12 meses post-trasplante.

La estabilización del estadio entre los 6 y 12 meses se ha mantenido a lo largo del tiempo como se demuestra tanto gráficamente (Figura 88) como estadísticamente (Tabla 72)

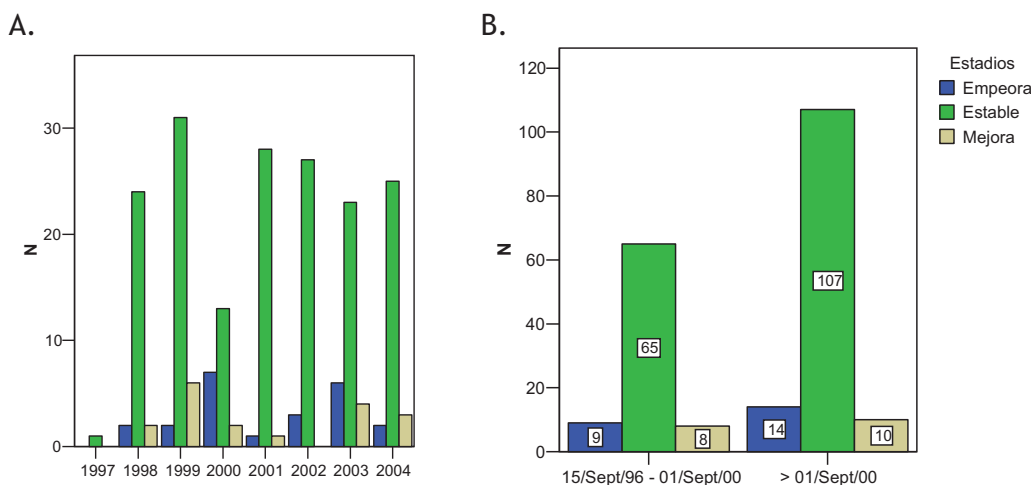


Figura 88. Comparación del número de pacientes que pertenecen a cada uno de los grupos de cambio de estadio de IRC-T según el año del trasplante (gráfica A) o el cuartil al que pertenecen (gráfica B).

Estadíos x MDRD-A	6 meses	12 meses	Cambios Estadío
Año Tx	31.808 (p=0.282)	27.534 (p=0.692)	23.618 (p=0.051)
Cuartiles	7.554 (p=0.109)	4.354 (p=0.360)	0.309 (p=0.857)

Tabla 72. Comparación estadística de los estadios a los 6 o 12 meses o del cambio de estadio entre los 6 y 12 meses según las variables año del trasplante y su categorización en cuartiles (test Chi-cuadrado)

En resumen:

En nuestra población de pacientes trasplantados después de 1996 que tienen determinada la función renal a los 6 y/o 12 meses permitiéndonos su estratificación en estadios, objetivamos:

- Predomina el estadio 3 de enfermedad renal crónica tanto a los 6 como a los 12 meses, independientemente del año o época de realización del trasplante.
- Existe una estabilización del estadio entre los 6 y 12 meses, también independiente del año o época de realización del trasplante.

Por tanto, podemos decir que si lo analizamos por la categorización en estadios, la función del injerto renal precoz no presenta ninguna mejoría confirmada estadísticamente a lo largo de los años aunque numéricamente parece que existen mayor porcentaje de pacientes en estadios 1-2 vs los pacientes en estadio 4-5 a partir del año 2002 (ver gráficas previas).

Esto mismo lo describieron Schnitzler et al (61) utilizando al igual que nosotros como medida de función del injerto renal el estadiaje según la TFG estimada mediante la ecuación MDRD-Abreviada pero realizando diferente categorización en estadios (agrupa los estadios 1 y 2 y los denomina en pacientes con TFG \geq 60ml/min;

estadio 3 subdividido en estadio 3a, TFG entre 45 y 59 ml/min y estadio 3b, TFG estimada entre 30 y 44 ml/min y estadio 4, TFG entre 15 y 29 ml/min) y analizando según el año de trasplante (desde 1995 hasta 2002).

En su trabajo estos autores confirman que la función del injerto renal al año, al menos numéricamente, ha ido mejorando a lo largo de los años objetivando que el 32.9% de los pacientes trasplantados en el año 2002 tenían una TFG estimada al año ≥ 60 ml/min (estadio 1 y 2), mientras que esta función renal la presentaban sólo el 25.2% de los pacientes trasplantados en el año 1995. Igualmente el 9.2% de los pacientes trasplantados en el año 2002 presentaban un estadio 4 al año del trasplante, mientras que de los trasplantados en el año 1995 esta cifra ascendía hasta el 14.30% de los pacientes. Aunque estas diferencias numéricas son muy demostrativas, el artículo no presenta ningún test estadístico de comparación de estos resultados, así que, al igual que nosotros, sólo podría concluir que al menos numéricamente parece que la función del injerto renal al año mejora con el paso de los años.

En resumen, al comparar la evolución de la función precoz del injerto renal según el año de trasplante, podemos concluir que, en general, no existen diferencias estadísticamente significativas en nuestro periodo de estudio (1998-2004), independientemente de la definición utilizada (TFG estimada vs Estadíos).

	TFG		Estadio	
	Año Tx	Cuartiles	Año Tx	Cuartiles
6 meses	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias
12 meses	<0.01	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias

Por tanto, parece adecuado afirmar que, en general, la función precoz del injerto renal se encuentra estabilizada en los últimos años a pesar del posible detrimento de la calidad de los injertos renales (por mayor morbilidad de los donantes).

3. III Análisis de supervivencia univariable según la función precoz del injerto renal y el cambio de esta entre los 6 y 12 meses.

3.II.A. Tasa de Filtración Glomerular estimada

Analizaremos este parámetro desde varios puntos de vista:

1. La TFG estimada mediante la ecuación de MDRD-A a partir de la media de las determinaciones disponibles:
 - a. alrededor de los 6 meses (6 meses \pm 0.04 años),
 - b. alrededor de los 12 meses (12 meses \pm 0.04 años) y
 - c. en el intervalo entre los 6 y 12 meses.
2. La diferencia existente entre la TFG estimada a los 12 y a los 6 meses. Para ello creamos una nueva variable que denominaremos Delta TFG definida como las diferencias existentes entre la TFG estimada a los 6 meses \pm 0.04 años y la TFG estimada a los 12 meses \pm 0.04 años

El evento final será supervivencia del paciente y del injerto renal (censurada o sin censurar por el fallecimiento del paciente) tanto global como a medio (5 años) y a largo plazo (10 años).

Al ser todas las variables cuantitativas y los eventos finales supervivencia con censura de datos (pacientes y/o injertos que al final del seguimiento no han fallecido) utilizamos los análisis de supervivencia tradicionales, que en este caso sería la regresión de Cox.

Análisis univariable de la influencia de la función renal en la supervivencia global.

6 meses (N=268)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	38 / 267	0.982	0.960-1.005	0.119
Injerto (Sin censurar)	74 / 268	0.965	0.950-0.981	<0.001
Injerto (Censurando)	44 / 268	0.951	0.931-0.972	<0.001

12 meses (N=255)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	32 / 255	0.986	0.962-1.011	0.279
Injerto (Sin censurar)	68 / 255	0.965	0.948-0.983	<0.001
Injerto (Censurando)	43 / 254	0.943	0.921-0.967	<0.001

6-12 meses (N=294)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	42 / 299	0.978	0.956-1.000	0.048
Injerto (Sin censurar)	86 / 300	0.958	0.943-0.974	<0.001
Injerto (Censurando)	52 / 300	0.940	0.920-0.950	<0.001

Delta TFG (N=230)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	30 / 230	1.013	0.969-1.059	0.569
Injerto (Sin censurar)	58 / 230	1.022	0.990-1.055	0.117
Injerto (Censurando)	35 / 229	1.040	1,001-1.080	0.042

Tabla 73. Análisis univariable de la supervivencia del paciente e injerto renal global según la función precoz del injerto renal definida por TFG a los 6 o 12 meses y TFG entre los 6 y 12 meses y según la evolución de la TFG entre los 6 y 12 meses (delta TFG).

Resultado del análisis univariable de la supervivencia global

- La Supervivencia del Paciente trasplantado no se ve influenciada ni por la función del injerto renal precoz medida por la TFG a los 6 o 12 meses ni por la diferencia que existe entre ambos valores (delta de la TFG). Sin embargo, sí se ve influenciada por la función del injerto renal calculada como la media de todas las determinaciones realizadas entre los 6 y 12 meses.
- La Supervivencia del Injerto Renal, en cambio, sí se ve influenciada por todas las variables estudiadas (función del injerto renal precoz, a los 6 meses, a los 12 meses, el intervalo entre los 6 y 12 meses y el cambio entre ambos puntos)

Análisis univariable de la influencia de la función renal en la supervivencia a medio plazo (5 años)

6 meses (N=268)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	26 / 267	0.976	0.950-1.003	0.077
Injerto (Sin censurar)	59 / 268	0.961	0.944-0.979	<0.001
Injerto (Censurando)	36 / 268	0.951	0.929-0.974	<0.001

12 meses (N=255)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	22 / 255	0.987	0.958-1.016	0.372
Injerto (Sin censurar)	50 / 255	0.966	0.946-0.986	0.001
Injerto (Censurando)	30 / 254	0.947	0.921-0.974	<0.001

6-12 meses (N=294)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	28 / 299	0.971	0.945-0.999	0.040
Injerto (Sin censurar)	63 / 300	0.954	0.936-0.972	<0.001
Injerto (Censurando)	38 / 300	0.939	0.915-0.952	<0.001

Delta TFG(N=230)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	20 / 230	1.000	0.944-1.059	0.992
Injerto (Sin censurar)	46 / 230	1.023	0.988-1.060	0.198
Injerto (Censurando)	28 / 229	1.042	0.999-1.087	0.057

Tabla 74. Análisis univariable de la supervivencia del paciente e injerto renal a medio plazo (5 años) según la función precoz del injerto renal definida por TFG a los 6 o 12 meses y TFG entre los 6 y 12 meses y según la evolución de la TFG entre los 6 y 12 meses (delta TFG).

Con respecto a la supervivencia a los 5 años, se confirman los resultados anteriores excepto en el caso del delta de la TFG que pierde toda influencia en los resultados. Es decir:

- Al igual que la supervivencia global, la TFG a los 6 y a los 12 meses (puntual) y la TFG del intervalo entre los 6 y 12 meses, influyen en la supervivencia del injerto renal.
- Sin embargo, la única variable que parece ejercer alguna influencia en la supervivencia del paciente es la TFG del intervalo entre los 6 y 12 meses.

Análisis univariable de la influencia de la función renal en la supervivencia a largo plazo (10 años)

6 meses (N=268)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	38 / 267	0.982	0.960-1.005	0.119
Injerto (Sin censurar)	74 / 268	0.965	0.950-0.981	<0.001
Injerto (Censurando)	44 / 268	0.951	0.931-0.972	<0.001

12 meses (N=255)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	32 / 255	0.986	0.962-1.011	0.279
Injerto (Sin censurar)	68 / 255	0.965	0.948-0.983	<0.001
Injerto (Censurando)	43 / 254	0.943	0.921-0.966	<0.001

6-12 meses (N=294)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	41 / 299	0.978	0.956-1.000	0.053
Injerto (Sin censurar)	85 / 300	0.958	0.942-0.974	<0.001
Injerto (Censurando)	52 / 300	0.940	0.920-0.960	<0.001

Delta TFG(N=230)	Eventos	RR	IC	P
Paciente	30 / 230	1.013	0.969-1.059	0.569
Injerto (Sin censurar)	58 / 230	1.022	0.990-1.055	0.177
Injerto (Censurando)	35 / 229	1.040	1.001-1.080	0.042

Tabla 75. Análisis univariable de la supervivencia del paciente e injerto renal a largo plazo (10 años) según la función precoz del injerto renal definida por TFG a los 6 o 12 meses y TFG entre los 6 y 12 meses y según la evolución de la TFG entre los 6 y 12 meses (delta TFG).

En cuanto a la supervivencia a los 10 años se confirman los resultados obtenidos con el análisis de la supervivencia global, excepto porque pierde significación la influencia que ejercía la función del injerto renal valorada como la media de todas las determinaciones realizadas entre los 6 y 12 meses en la supervivencia del paciente.

En conclusión:

- ❖ Las 3 primeras variables (TFG a los 6 meses, TFG a los 12 meses y la TFG del intervalo entre ambas) influyen tanto en la supervivencia del injerto censurando como sin censurar por el fallecimiento del paciente.
- ❖ El delta de TFG sólo influye en la supervivencia del injerto sin censurar por la muerte del paciente globalmente y a largo plazo (10 años) y no así a medio plazo (5 años). Al ser la diferencia entre los 6 y los 12 meses, el sentido protector es con respecto a aquellos que siguen incrementando la TFG desde los seis a los doce meses. En cambio si empiezan a perder función renal, el delta de TFG sería negativo y disminuiría la supervivencia del injerto.
- ❖ La única variable que influye en la supervivencia del paciente es la diferencia de función renal desde los 6 a los 12 meses y sólo en el caso de los resultados globales y a medio plazo (5 años)

3.II.B. Estadiaje de IRCT

Analizamos la influencia del estadio renal a los 6 y 12 meses (calculados a partir de la estimación de la TFG por la ecuación de MDRD-Abreviada) y del cambio de estadio entre los 6 y 12 meses en la supervivencia del paciente e injerto renal.

A. Estadio a los 6 meses

Realizamos dos análisis: uno con la estratificación en los 5 estadios y un segundo con la estratificación en 3 estadios (estadio 1+2, 3 y 4+5)

	Paciente			Trasplante			Trasplante Censurado		
	Log-R	Breslow	T_Ware	Log-R	Breslow	T_Ware	Log-R	Breslow	T_Ware
5 Estadios									
C-G	0.0022	0.0015	0.0016	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
MDRD-7	0.2459	0.1758	0.2003	0.0242	0.0100	0.0141	0.0029	0.0027	0.0025
MDRDA	0.0098	0.0037	0.0052	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Nankivell	0.0278	0.0168	0.0198	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
3 Estadios									
C-G	0.0073	0.0087	0.0077	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
MDRD-7	0.3430	0.1621	0.2282	0.0057	0.0024	0.0033	0.0011	0.0017	0.0013
MDRDA	0.0107	0.0039	0.0056	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Nankivell	0.0043	0.0025	0.0029	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Tabla 76. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal en función de la estratificación en 5 o 3 estadios de IRCT según las TFG estimada por las diferentes ecuaciones a los 6 meses post-trasplante.

Para analizar en profundidad, consideramos la subdivisión en 3 Estadios en función de la TFG estimada por el MDRD-Abreviado.

	Total	Eventos Paciente	Eventos Trasplante	Eventos Trasplante Censurado
--- Estadios 1 - 2	46	4	8	4
--- Estadio 3	182	24	42	23
--- Estadios 4 - 5	33	9	22	16
Overall	261	37	72	43

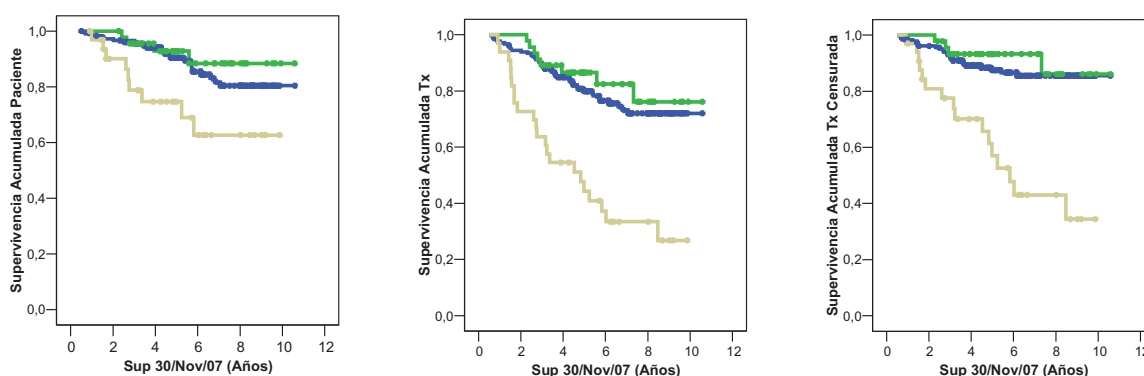


Figura 89. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal según la estratificación en 3 estadios en función de la TFG estimada por la ecuación MDRD-Abreviada a los 6 meses post-trasplante. Tabla con descripción de los datos y gráficas de supervivencia.

Impresiona que las diferencias se encuentren principalmente entre los Estadios 4-5 (línea gris) con respecto al resto. Analizamos estadísticamente las diferencias entre

las otras dos curvas (estadio 1-2, línea verde, versus estadio 3, línea azul) y no objetivamos ninguna diferencia estadísticamente significativa (Tabla 77).

Estadio 1-2 vs estadio 3	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.4583	0.5941	0.5281
Trasplante	0.4604	0.4458	0.4429
Trasplante Censurado	0.4801	0.3837	0.4110

Tabla 77. Nivel de significación de los test de comparación de supervivencia del paciente e injerto renal en función de pertenecer a estadios superiores a 3 o pertenecer al estadio de IRCT de 3.

En conclusión, el estadio a los 6 meses influye en la supervivencia del paciente e injerto renal pero fundamentalmente debido a la influencia que ejerce los estadios inferiores (menores a 3), es decir, que no existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto renal entre pertenecer a un estadio 1-2 o a un estadio 3 a los 6 meses post-trasplante renal.

B. Estadio a los 12 meses

Nuevamente analizamos por separado la influencia de la categorización en 5 estadios o su agrupación en 3 estadios (1+2, 3 y 4+5)

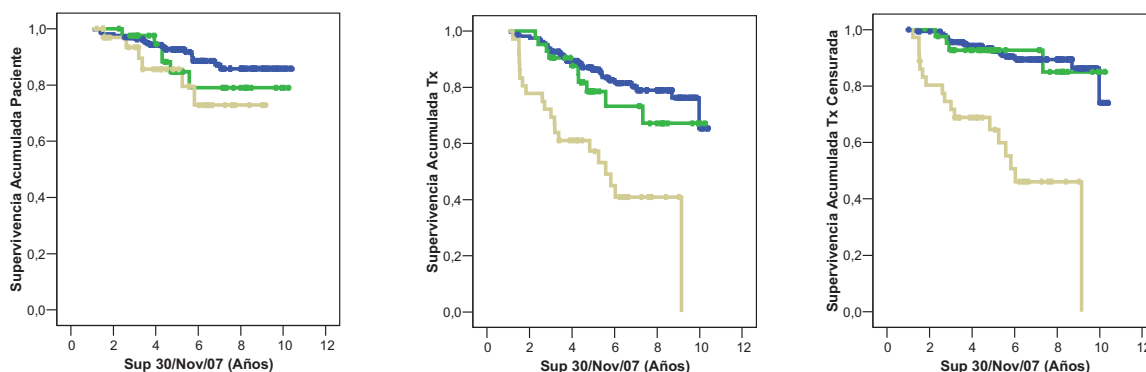
	Paciente			Trasplante			Trasplante Censurado		
	Log-R	Breslow	T_Ware	Log-R	Breslow	T_Ware	Log-R	Breslow	T_Ware
5 Estadios									
C-G	0.5359	0.4917	0.5138	0.0002	0.0007	0.0004	<0.0001	0.0001	<0.0001
MDRD-7	0.2938	0.4929	0.3826	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
MDRDA	0.4427	0.4762	0.4455	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Nankivell	0.0003	0.0002	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
3 Estadios									
C-G	0.2467	0.1890	0.2080	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
MDRD-7	0.5234	0.5621	0.5351	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
MDRDA	0.1748	0.1949	0.1767	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Nankivell	0.0001	0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Tabla 78. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal en función de la estratificación en 5 o 3 estadios de IRCT según las TFG estimada por las diferentes ecuaciones a los 12 meses post-trasplante.

Para profundizar en estos resultados, seleccionamos la categorización en 3 Estadios determinados por la ecuación de MDRD-Abreviada.

	Total	Eventos Paciente	Eventos Trasplante	Eventos Trasplante Censurado
--- Estadios 1-2	42	6	10	4
--- Estadio 3	164	17	30	16
--- Estadio 4-5	36	6	20	17
Overall	242	29	60	37

Tabla 77. Descripción de los datos del análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal en función de la estratificación en 3 estadios de IRCT calculados según la TFG estimada por la ecuación de MDRD Abreviada a los 12 meses post-trasplante.



Estadío 1-2 vs estadío 3	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.3372	0.4147	0.3622
Trasplante	0.3002	0.3245	0.2919
Trasplante Censurado	0.8679	0.7736	0.7972

Figura 90. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal según la estratificación en 3 estadios en función de la TFG estimada por la ecuación MDRD-Abreviada a los 12 meses post-trasplante. Gráficas de supervivencia y tabla con nivel de significación de los tests estadísticos de comparación de la supervivencia en función de pertenecer a un estadio superior a 3 o pertenecer al estadio 3.

Como se puede comprobar gráfica y estadísticamente, las diferencias significativas parecen desaparecer al excluir los Estadios 4-5, es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la población trasplantada que presenta un estadio 1-2 con los que presentan un estadio 3. *Estos resultados confirman lo publicado por Smavatkul y colaboradores recientemente (63)*

12 meses	Paciente	Injerto	Injerto Censurado
Nosotros	P=0.3372	P=0.3002	P=0.8679
Smavatkul et al (63)	P=0.3	P=0.5	P=0.8

Tabla 80. Nuestros resultados y los publicados por Smavatkul et al (63) con respecto a la comparación de la supervivencia del paciente e injerto renal en función de pertenecer a un estadio superior a 3 o pertenecer al estadio 3 a los 12 meses post-trasplante renal.

Por tanto, en conclusión,

- ❖ El estadio a los 6 meses del trasplante ejerce una influencia univariante en la supervivencia tanto del paciente como del injerto y en cambio el estadio al año del trasplante sólo ejerce influencia en la supervivencia del injerto renal.
- ❖ Si excluimos los pacientes de los Estadios 4-5, el estadio de insuficiencia renal crónica a los 6 o 12 meses no ejerce ninguna influencia ni en la supervivencia del paciente ni en la del injerto renal.

C. Cambio de estadio entre los 6 y 12 meses:

Como ya explicamos previamente, esta variable presenta 3 categorías en función de si existe cambio y si eso ocurre, la dirección, no la intensidad, del mismo. Es decir, si existe mejoría, estabilidad o empeoramiento del estadio a los 6 meses a los 12 meses.

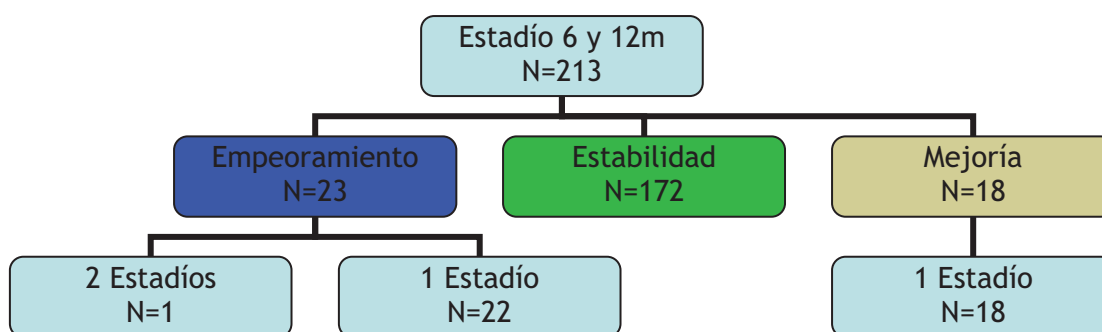


Figura 91. Algoritmo de distribución de la población de estudio en función de si presenta empeoramiento, estabilidad o mejoría de la función del injerto renal (definida en función del estadio de IRCT) a los 6 meses en los siguientes 6 meses (evolución entre los 6 y 12 meses post-trasplante).

Como se puede objetivar en la figura 91, la gran mayoría de pacientes permanecen estables en el mismo estadio desde los 6 hasta los 12 meses post-trasplante renal (80.7%)

Analizamos la supervivencia del paciente e injerto renal en función del cambio del estadio entre los 6 y 12 meses (empeoramiento, estabilidad o mejoría de estadio) utilizando para ello los tests de supervivencia habituales (Kaplan-Meier)

1. Supervivencia del paciente

Paciente	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
Empeora	23	0	23	100.00
Estable	171	24	148	86.05
Mejora	18	2	16	88.89
Overall	213	26	187	87.79

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for Estadíos

	Statistic	df	Significance
Log Rank	3,00	2	,2237
Breslow	2,75	2	,2531
Tarone-Ware	2,91	2	,2329

El cambio de estadio entre los 6 y 12 meses no ejerce ninguna influencia en la supervivencia univariante del paciente trasplantado renal.

2. Supervivencia del trasplante

Trasplante	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
Empeora	23	5	18	78.25
Estable	171	41	131	76.16
Mejora	18	4	14	77.78
Overall	213	50	163	76.53

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for Estadíos

	Statistic	df	Significance
Log Rank	0.03	2	,9834
Breslow	0.34	2	,8434
Tarone-Ware	0.12	2	,9401

El cambio de estadio entre los 6 y 12 meses no ejerce ninguna influencia en la supervivencia univariante del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.

3. Supervivencia del trasplante censurada

Tx-Censurada	Total	Número Eventos	Número Censurado	Porcentaje Censurado
Empeora	23	5	18	78.26
Estable	171	23	149	86.63
Mejora	18	2	16	88.89
Overall	213	30	183	85.92

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for Estadíos

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,64	2	,4395
Breslow	3,05	2	,2174
Tarone-Ware	2,38	2	,3045

El cambio de estadio entre los 6 y 12 meses no ejerce ninguna influencia en la supervivencia univariante del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente.

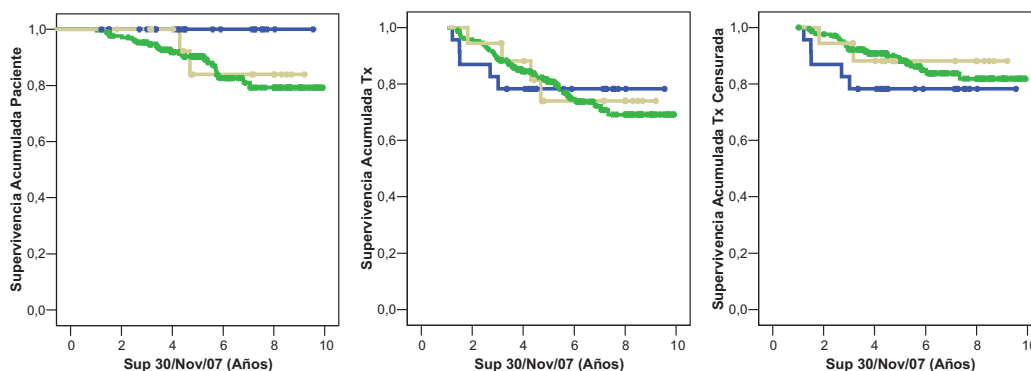


Figura 92. Curvas de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la variable cambio de estadio entre los 6 y 12 mes

Por tanto, podemos concluir, que el cambio de estadio desde los 6 hasta los 12 meses no ejerce ninguna influencia ni en la supervivencia del paciente ni en la supervivencia del injerto renal.

Una posible explicación a estos resultados podría estar en la diferencia de tamaño muestral entre las categorías o la existencia de diferencias entre dos de estas categorías pero no con respecto a la tercera categoría. Realizamos un análisis de supervivencia comparando las categorías dos a dos.

Comparando los grupos por parejas (dos a dos)

a. Excluyendo los pacientes que mejoran el estadio renal entre los 6 y 12 meses:

Empeora vs Estable	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.0853	0.1053	0.0913
Trasplante	0.9980	0.5847	0.7618
Trasplante Censurado	0.2247	0.0847	0.1321

No existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia ni del paciente ni del injerto renal en función de si el paciente permanece en el mismo estadio entre los 6 y 12 meses o si empeora de estadio.

b. Excluyendo los pacientes que empeoran el estadio renal entre los 6 y 12 meses:

Mejora vs Estable	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.7193	0.6858	0.7142
Trasplante	0.8573	0.9323	0.9121
Trasplante Censurado	0.7973	0.9752	0.8975

No existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia ni del paciente ni del injerto renal en función de si el paciente permanece en el mismo estadio entre los 6 y 12 meses o si mejora de estadio.

c. Excluyendo los pacientes que se mantienen en el mismo estadio renal entre los 6 y 12 meses:

Mejora vs Empeora	Log Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.1672	0.1685	0.1673
Trasplante	0.8755	0.6073	0.7279
Trasplante Censurado	0.3584	0.3155	0.3358

No existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia ni del paciente ni del injerto renal en función de si el paciente mejora o empeora de estadio.

Descartado que alguno de las diferencias entre alguna de las parejas de categorías estén ejerciendo una influencia en los resultados, parece que sólo la diferencia en el tamaño muestral entre las categorías podría estar confundiendo estos resultados.

Por tanto, con estos datos, podemos volver a confirmar que ni la supervivencia del injerto renal ni del paciente trasplantado se ve influenciada por cambio de la función del injerto renal entre los 6 y 12 meses post-trasplante, si bien estos resultados están condicionados por la pequeña muestra de pacientes que cambian de estadio entre los 6 y 12 meses.

3.IV. Análisis Multivariante de Supervivencia según la función del injerto renal a los 6 y 12 meses

Quisimos realizar un análisis multivariante incluyendo todas las variables anteriores, pero el limitado número de eventos nos condicionó a realizar varios modelos multivariantes en vez de uno sólo. La primera división realizada fue entre Tasa de Filtración Glomerular y Estadios de IRC

3.IV.A. Tasa de Filtración Glomerular

Existen varias formas de orientar este análisis multivariante dependiendo de cuál sea la pregunta que queremos responder con dicho análisis.

A. Una primera pregunta podría ser: **¿cuál de las ecuaciones que estiman la TFG influye más en los resultados del trasplante renal?** Para responderla, incluimos en el modelo la TFG estimada por cualquiera de las ecuaciones realizando dos modelos independientes con las variables a los 6 y 12 meses.

Modelo 6 meses: TFG estimada por cada una de las ecuaciones a los 6 meses

6 Meses	Paciente Eventos 37 / N=252			Injerto Renal Eventos 71 / N= 253			Injerto Renal Censurada Evento 42 / N=253		
	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	p
C-Gault	0.976	0.958-0.993	0.007	Excluida			Excluida		
MDRD 7	Excluida			Excluida			Excluida		
MDRD A	Excluida			Excluida			Excluida		
Nankivell	Excluida			0.971	0.961-0.981	<0.001	0.962	0.949-0.974	<0.001

Tabla 81. Análisis multivariante de la supervivencia del paciente e injerto renal en función de la TFG estimada a los 6 meses según cada una de las ecuaciones del estudio.

La ecuación de estimación de la TFG a los 6 meses que influye en la supervivencia del paciente es la ecuación de Cockcroft-Gault y la que influye en la supervivencia del injerto renal es la ecuación de Nankivell.

Modelo 12 meses: TFG estimada por cada una de las ecuaciones a los 12 meses

12 Meses	Paciente Eventos 32 / N=244			Injerto Renal Eventos 64 / N= 244			Injerto Renal Censurada Evento 39 / N=243		
	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	p
C-Gault	0.974	0.954-0.994	0.010	Excluida			Excluida		
MDRD 7	Excluida			0.823	0.710-0.952	0.009	Excluida		
MDRD A	Excluida			1.241	1.102-1.398	<0.001	1.062	1.010-1.117	0.019
Nankivell	Excluida			0.954	0.923-0.985	0.004	0.920	0.890-0.951	<0.001

Tabla 82. Análisis multivariante de la supervivencia del paciente e injerto renal en función de la TFG estimada a los 12 meses según cada una de las ecuaciones del estudio.

La ecuación de estimación de la TFG a los 12 meses que influye en la supervivencia del paciente es la ecuación de Cockcroft-Gault. Sin embargo, en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente influyen las otras tres restantes (MDRD-7, MDRD-A y Nankivell) y en la supervivencia del injerto renal censurado las ecuaciones de MDRD-A y de Nankivell.

En conclusión, la TFG que influye en la supervivencia del paciente es la estimada por la ecuación de Cockroft-Gault tanto a los 6 como a los 12 meses. En cambio, la TFG que influye en la supervivencia del injerto renal es la estimada por la ecuación de Nankivell o por la ecuación de MDRD.

Una posible explicación de este hallazgo se podría encontrar en las variables que se incluyen para calcular la ecuación. La ecuación de Cockroft-Gault es la única que incluye la edad del receptor (y por ello sea fiel reflejo de mortalidad del paciente). Sin embargo, tal y como hemos demostrado previamente, la edad del receptor, aunque característicamente influye en la supervivencia del paciente, no tiene porqué influir en la supervivencia del injerto renal (por eso no destaca esta ecuación en la supervivencia del injerto renal).

B. Una segunda posible pregunta sería ¿qué influye más en la supervivencia a largo plazo la función del injerto renal a los 6 o a los 12 meses? Para contestarla realizamos un análisis incluyendo en el modelo todas las variables a los 6 y 12 meses

TFG 6 y 12 Meses	Paciente Eventos 29 / N=218			Injerto Renal (Tx) Eventos 55 / N= 218			Tx Censurada Eventos 33 / N=217		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	p
C-Gault 12m	0.973	0.953-0.993	0.008	Excluida			Excluida		
MDRD 7 12m	Excluida			0.762	0.645-0.900	0.001	0.735	0.579-0.932	0.011
MDRD A 12m	Excluida			1.315	1.151-1.502	<0.001	1.367	1.129-1.654	0.001
Nankivell 12m	Excluida			0.964	0.932-0.998	0.036	0.951	0.911-0.992	0.020

Tabla 83. Modelo multivariante de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la TFG a los 6 y 12 meses estimada por cada una de las ecuaciones de estudio.

Sin embargo, existen dos limitaciones metodológicas a este análisis: 1. El número de variables incluidas en el modelo excede el 10% permitido del número de eventos; 2. Existe una clara correlación entre las variables a los 6 y 12 meses del mismo paciente.

Ante la dificultad conceptual que impide controlar la segunda limitación, intentamos al menos confirmar los hallazgos realizando un modelo en el que se incluya el número de variables estadísticamente aceptable. Para ello seleccionamos la TFG estimada por una de las ecuaciones (MDRD Abreviada) e incluimos las mismas variables que utilizamos para hacer el análisis univariante: TFG a los 6 meses, a los 12 meses, en el intervalo entre los 6 y 12 meses y la diferencia entre ambos valores (delta).

MDRD Abreviada	Paciente Eventos 30 / N=230			Injerto Renal Eventos 58 / N= 230			Injerto Renal Censurada Eventos 35 / N=229		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
6 meses	Excluida			Excluida			Excluida		
12 meses	Excluida			Excluida			0.944	0.921-0.968	<0.001
6-12 meses	Excluida			0.963	0.945-0.981	<0.001	Excluida		
Delta TFG	Excluida			Excluida			Excluida		

Tabla 84. Modelo multivariante de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la TFG estimada por MDRD-Abreviada a los 6 meses, a los 12 meses, entre los 6 y 12 meses y el cambio entre los 6 y 12 meses.

De esta forma concluimos:

- ❖ Que ninguna de estas variables que expresan función del injerto renal precoz influyen en la supervivencia del paciente.
- ❖ Que la Supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente se ve influenciada por la media de todas las determinaciones de función renal realizadas entre los 6 y 12 meses.
- ❖ Que la Supervivencia del Injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente se ve influenciada por la función del injerto renal a los 12 meses post-trasplante.
- ❖ Ni la función del injerto renal a los 6 meses, ni el delta de la TFG estimada (es decir la diferencia entre la TFG estimada a los 12 meses y la estimada a los 6 meses) ejercen ninguna influencia en los resultados del trasplante renal.

En la literatura actual, diversos autores han confirmado la poca influencia que la función del injerto renal a los 6 meses puede tener en los resultados del trasplante renal.

Keith et al (60), por ejemplo, confirmaron una mejoría a lo largo de los años de la TFG a los 6 meses estimada por MDRD Abreviada, que no se ha visto reflejada en una mejoría de la supervivencia del injerto renal a largo plazo.

Y Hariharan et al (19), en su artículo analizando la influencia de la creatinina a los 6 meses, 12 meses y el delta de creatinina en la supervivencia del injerto renal confirman que la mayor influencia en la supervivencia del trasplante la ejercen la combinación de la creatinina al año con el delta de creatinina (al menos en el análisis univariante). Este artículo, aunque transmite un mensaje importante, tiene como principales limitaciones: 1. que utiliza la creatinina en vez de la TFG estimada; 2. que no ajustan en el análisis multivariante por el año de trasplante, de forma que no podemos concluir si la mejoría de los resultados del trasplante no está asociada más al año de trasplante que a la función del injerto renal.

Por tanto, la literatura actual, aunque indirectamente, confirma nuestros hallazgos de prevalecer la función del injerto renal a los 12 meses frente a la función del injerto renal a los 6 meses como predictor de mortalidad del paciente/injerto renal.

3.IV.B. Estadios de Enfermedad Renal Crónica

Nuevamente se realizan varios tipos de modelos:

- Incluyendo la subdivisión en 5 estadios según la TFG estimada por cualquiera de las ecuaciones previas (Cockcroft-Gault, MDRD-A, Nankivell) a los 6 y 12 meses.

Estadios IRC-T x TFG estimada por:	Paciente Eventos 22 / N=185	Injerto Renal Eventos 43 / N= 186	Injerto Renal Censurada Eventos 27 / N=186
Cockcroft-Gault 6m	Excluida	Excluida	Excluida
Cockcroft-Gault 12m	Excluida	Excluida	Excluida
MDRD-A 6m	Excluida	Excluida	Excluida
MDRD-A 12m	Excluida	Excluida	Excluida
Nankivell 6m	P=0.078	Excluida	Excluida
Nankivell 12m	Excluida	P<0.001	P<0.001

Tabla 85. Modelo multivariante de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la subdivisión en 5 estadios a los 6 y 12 meses según la TFG estimada mediante varias ecuaciones distintas.

Concluimos:

1. Que en el análisis de supervivencia del paciente no influye la subdivisión en 5 estadios ni a los 6 ni a los 12 meses con ninguna de las ecuaciones utilizadas.
2. Que en la supervivencia del injerto renal (censurado y sin censurar) lo que realmente influye es la subdivisión en 5 estadios de IRCT a los 12 meses utilizando la ecuación de Nankivell.

La principal limitación de este modelo es el reducido tamaño muestral de los estadios extremos (estadio 1 y estadio 5). Para intentar controlar este factor, repetimos el análisis incluyendo en esta ocasión la subdivisión en 3 estadios en vez de en 5 estadios lo que surge de fusionar los extremos con el estadio inmediato: 1+2 y 4+5.

- Incluyendo la subdivisión en 3 estadios según la TFG estimada por alguna de las ecuaciones previas (Cockcroft-Gault, MDRD-A y Nankivell) a los 6 y 12 meses.

Estadios IRC-T por TFG estimada por:	Paciente Eventos 22 / N=185	Injerto Renal Eventos 43 / N= 186	Injerto Renal Censurada Eventos 27 / N=186
Cockcroft-Gault 6m	P=0.026	Excluida	Excluida
Cockcroft-Gault 12m	Excluida	Excluida	Excluida
MDRD-A 6m	Excluida	Excluida	Excluida
MDRD-A 12m	Excluida	Excluida	Excluida
Nankivell 6m	Excluida	Excluida	Excluida
Nankivell 12m	Excluida	P<0.001	P<0.001

Tabla 85. Modelo multivariante de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la subdivisión en 3 estadios a los 6 y 12 meses según la TFG estimada mediante varias ecuaciones distintas.

Concluimos

1. Que en la supervivencia del paciente lo que influye es la subdivisión en 3 estadios utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault a los 6 meses post-trasplante.
2. Que en la supervivencia del injerto renal sigue influyendo el estadiaje realizado mediante la ecuación de Nankivell a los 12 meses sobre las demás variables.

Para confirmar la tendencia que veíamos en la supervivencia del paciente con la estratificación en 5 estadios, repetimos el análisis sin incluir el estadiaje obtenido utilizando la fórmula de Cockroft-Gault.

- Incluyendo la subdivisión en 3 estadios según la TFG estimada sólo por alguna de las ecuaciones previas (MDRD-A y Nankivell) a los 6 y 12 meses.

Estadios IRC-T x TFG estimada por:	Paciente Eventos 22 / N=192	Injerto Renal Eventos 44 / N= 193	Injerto Renal Censurada Eventos 28 / N=193
MDRD-A 6m	Excluida	Excluida	Excluida
MDRD-A 12m	Excluida	Excluida	Excluida
Nankivell 6m	P=0.031	Excluida	Excluida
Nankivell 12m	Excluida	P<0.001	P<0.001

Tabla 87. Modelo multivariante de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la subdivisión en 3 estadios a los 6 y 12 meses según la TFG estimada mediante la ecuación de MDRD-Abreviada o la ecuación de Nankivell.

Si no se incluye en el modelo el estadiaje realizado utilizando la ecuación de Cockroft-Gault, adquiere importancia el estadiaje realizado mediante la ecuación de Nankivell (confirmando los datos encontrados en el primer modelo multivariante)

Independientemente de la ecuación utilizada, el estadiaje que realmente influye en la supervivencia del paciente es el calculado a los 6 meses (ya sea utilizando la fórmula de Cockroft-Gault o la ecuación de Nankivell) y el que influye en la supervivencia del injerto renal es el calculado a los 12 meses utilizando la ecuación de Nankivell.

Finalmente decidimos analizar si el cambio de estadio entre los 6 y 12 meses y la dirección del mismo ejercía alguna influencia sobre los resultados del trasplante independientemente del estadio a los 6 y 12 meses.

- Incluyendo la subdivisión en 3 estadios a los 6, 12 meses (calculado a partir de la ecuación de Cockroft-Gault y Nankivell) y el cambio de estadio entre los 6 y 12 meses (mejora, empeora o permanece estable)

Estadios IRC-T x TFG estimada por:	Paciente Eventos 22 / N=192	Injerto Renal Eventos 44 / N= 193	Injerto Renal Censurada Eventos 28 / N=193
Cambio Estadio	Excluida	Excluida	Excluida
Cockroft-Gault 6m	P=0.026	Excluida	Excluida
Cockroft-Gault 12m	Excluida	Excluida	Excluida
Nankivell 6m	Excluida	Excluida	Excluida
Nankivell 12m	Excluida	P<0.001	P<0.001

Tabla 88. Modelo multivariante de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la subdivisión en 3 estadios a los 6 y 12 meses según la TFG estimada mediante la ecuación de Cockroft-Gault y de Nankivell y en función de la variable cambio de estadio entre los 6 y 12 meses post-trasplante.

Conclusión:

Independientemente que se incluya o no la variable cambio de estadio lo que prevalece en el análisis multivariante es:

- ❖ en el análisis de supervivencia del paciente el estadiaje según la TFG estimada a los 6 meses (principalmente mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y alternativamente mediante la ecuación de Nankivell)
- ❖ en el análisis de la supervivencia del injerto renal el estadiaje utilizando la ecuación Nankivell a los 12 meses.

Paciente	Estadio según ecuación Cockcroft-Gault	6 meses
Injerto Renal	Estadio según ecuación Nankivell	12 meses
Injerto Renal Censurado		

Estos resultados concuerdan sólo parcialmente con los descritos en apartados previos:

En cuanto a la ecuación de estimación de la función del injerto renal precoz que influye en la supervivencia del paciente e injerto renal, los datos coinciden con los datos previos (la ecuación de Cockcroft-Gault y Nankivell respectivamente).

En cuanto al momento post-trasplante en el que estimar la TFG (6 o 12 meses), llama la atención que en los apartados previos y en la literatura existente, la función del injerto renal a los 6 meses perdía su influencia en la supervivencia del paciente e injerto renal frente a otras variables, como podría ser la función del injerto renal a los 12 meses o entre los 6 y 12 meses. Sin embargo, en el caso del estadiaje, el estadio a los 6 meses mantiene su influencia en la supervivencia del paciente trasplantado renal. A mi entender, no existe ni literatura ni justificación racional para este hallazgo.

3.V. Analizar como posibles factores confundentes otros parámetros analíticos - terapéuticos del periodo postrasplante precoz (6 y 12 meses)

3.V.A. Selección de la muestra

Antes de realizar cualquier análisis tenemos que definir la muestra de estudio. En este caso se incluyen todos los pacientes que cuentan con datos recogidos del primer año post-trasplante. De los 778 pacientes que conforman nuestro estudio, sólo 273 (35%) tienen un seguimiento informatizado en nuestras consultas externas a lo largo del primer año de trasplante. Ante esta disparidad, analizamos el motivo por el que no tienen recogidos los datos el resto de los pacientes y analizamos si esta selección está ejerciendo algún sesgo en el análisis final.

Dentro de este grupo que no tiene recogidos los datos el primer año, existen dos grupos diferentes de pacientes: pacientes que no han llegado a informatizarse en ningún momento por fallecimiento del paciente, pérdida del injerto o pérdida del seguimiento (grupo A) o pacientes que se han informatizado a posteriori, es decir, después del año de trasplante (grupo C)

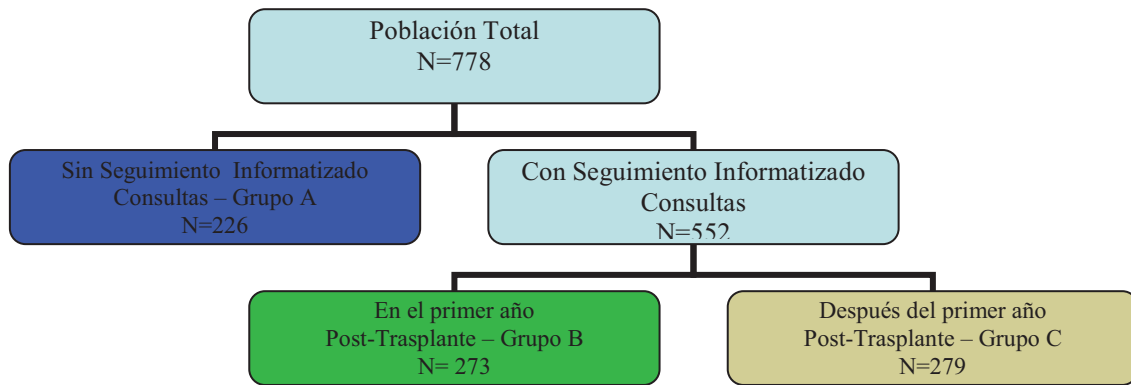


Figura 92. Algoritmo de distribución de la población en función de la disponibilidad de los datos informatizados del seguimiento del primer año en consultas externas.

Para confirmar si estamos ejerciendo un sesgo de selección, comparamos la supervivencia de nuestra muestra de estudio (grupo B) con respecto a los pacientes que no tienen ningún seguimiento informatizado en consultas externas (grupo A, más antiguos y con seguimiento muy corto) y aquellos que tienen seguimiento pero iniciándolo después del primer año (grupo C, trasplantes más antiguos con buena evolución por lo que todavía están funcionando).

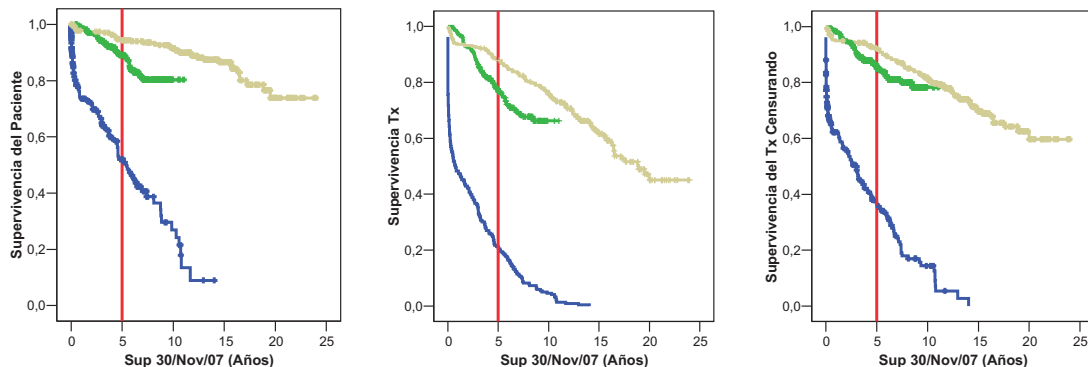


Figura 93. Curvas de supervivencia univariable del paciente e injerto renal en función de la disponibilidad de datos informatizados de seguimiento ambulatorio en el primer año post-trasplante renal.

	Paciente			Injerto			Injerto C		
5 Años	A	B	C	A	B	C	A	B	C
	52.01%	89.01%	94.73%	20.8%	76.59%	88.49%	36.39%	85.06%	92.34%
K-Meier	Log R	Breslow	T-Ware	Log R	Breslow	T-Ware	Log R	Breslow	T-Ware
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabla 89. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal en función de la disponibilidad de datos informatizados de seguimiento ambulatorio en el primer año post-trasplante renal. Supervivencia actuarial a los 5 años (%) y comparación de la supervivencia acumulada según el test de Kaplan-Meier.

Nuestra subpoblación de estudio presenta una supervivencia superior a la de los 226 pacientes que no llegan a revisarse en la consulta por algún motivo (fallecimiento, pérdida del injerto o simplemente pérdida en el seguimiento). Esto es lógico, ya que los pacientes que no llegan a revisarse son como hemos dicho trasplantes más antiguos con un seguimiento corto.

Por otro lado nuestra subpoblación presenta una supervivencia inferior a los 279 pacientes que se incorporan a la informatización de las consultas después del año de trasplante (ya han superado el primer año de trasplante), que son trasplantes antiguos pero que han superado los primeros años post-trasplante, es decir, ha existido una selección natural. Los que han llegado a la informatización de las consultas, son los mejores.

Los resultados que se presentan corresponden al grupo B por lo que no son extrapolables al resto de la población de estudio.

3.V.B. Análisis descriptivo y comparativo a los 6 y 12 meses

- **Variables cuantitativas.**

Analizamos el número de determinaciones con los que contamos en cada periodo por separado así como el número de determinaciones que aparecen en ambos periodos (a los 6 y 12 meses post-trasplante), así mismo expresamos los resultados de cada variable como media \pm Desviación Estándar en la mayoría y como mediana (rango) en aquellas variables que no siguen una distribución normal (Tabla 90)

Las unidades de cada variable están reflejadas en material y métodos (ver tabla 2, página 19).

De todas las variables analizadas con vistas al análisis de supervivencia habrá que excluir algunas de ellas por el reducido tamaño muestral que presentan, como son la Ferritina, Transferrina e IST que no alcanzan un tamaño muestral superior al 15% de la muestra. En el caso de la Ferritina, el tamaño muestral a los 6 meses (37.4% de la muestra) y a los 12 meses (23.1%) es al menos aceptable (ver tabla 90)

Comparación de las variables cuantitativas a los 6 y a los 12 meses (\pm 15 días):

Realizamos un análisis de comparación de medias (paramétrico o no paramétrico según corresponda) de los valores de una variable a los 6 y 12 meses (ver tabla 91). Asimismo realizamos un análisis de correlación entre ambas variables (ver tabla 91)

	6 meses		12 meses		Ambos
	N	M ± SD	N	M ± SD	N
Días posTx	273	180 ± 5	260	364 ± 6	236
Constantes vitales					
Peso - Kg	266	73 ± 14	256	75 ± 14	231
IMC	266	27.5 ± 4.8	256	28 ± 5	231
TA sistólica	267	141 ± 21	253	140 ± 20	229
TA diastólica	266	80 ± 10	253	81 ± 12	228
TA media	266	101 ± 92	253	101 ± 93	228
Función Renal					
Urea	268	71 ± 34	255	72 ± 36	230
Creatinina	268	1,7 ± 0.7	255	1,8 ± 0.7	230
TFG (C-G)	269	54 ± 22	255	55 ± 22	230
TFG (MDRDA)	268	45,6 ± 15,6	255	44,8 ± 15,9	230
TFG (MDRD7)	269	42,2 ± 17,9	258	41,7 ± 18,3	232
TFG (Nankivell)	262	85,3 ± 20.1	251	84,9 ± 19,7	225
Iones					
Potasio	267	4,57 ± 0.5	255	4,58 ± 0.51	229
CO2	268	22,7 ± 3,4	254	23,4 ± 2,6	229
Sodio	267	140 ± 6	255	140 ± 3	229
Cloro	267	105 ± 5	255	105 ± 3	229
Metabolismo Ca-P					
Calcio	268	10.2 ± 0.8	255	10.1 ± 0.8	210
Fósforo	267	3,3 ± 0.7	253	3,4 ± 0.8	228
CaxP	267	33,3 ± 6,4	253	34,6 ± 8,5	228
Función Hepática					
FA	265	207 ± 161	251	166 ± 100	223
AST	266	22 ± 11	251	22 ± 7	224
ALT	266	26 ± 30	251	23 ± 13	224
GGT	265	21 (17)	251	20 (17)	191
Amilasa	212	73 ± 32	198	80 ± 30	161
Bilirrubina	257	0.6 ± 0.3	247	0.7 ± 0.3	222
Albúmina	258	4,07 ± 0.46	244	4,19 ± 0.28	223
Prot Totales	268	6.9 ± 0.6	255	7,0 ± 0.5	230
Síndrome Metabólico					
Ác úrico	260	7,0 ± 1.6	247	7,2 ± 1,5	221
Glucosa	273	103 ± 38	261	100 ± 24	230
Colesterol	266	192 ± 39	252	192 ± 40	224
Triglicéridos	266	156 ± 96	252	162 ± 95	224
Anemia + Depósitos de Hierro					
Hematíes	162	4,3 ± 0.59	169	4,35 ± 0.65	145
Hemoglobina	254	12.3 ± 2.0	246	12,8 ± 1,7	221
VCM	162	88,96 ± 5,92	169	87,81 ± 6,86	145
HCM	162	29,7 ± 2,4	169	29,2 ± 2,6	145
CHCM	162	33,3 ± 1	169	33,2 ± 1,7	145
Hierro	260	82,7 ± 29,8	246	86 ± 30.2	223
Ferritina	102	238,8 (321)	63	322 (291)	44
Log ₁₀ Ferritina	102	2,26 ± 0.53	63	2,36 ± 0.47	44
Transferrina	41	200 ± 36	52	199 ± 32	36
IST	41	34 ± 13	50	38 ± 15	36
Inflamación					
Leucocitos	254	6562 ± 2291	246	6924 ± 2008	221
Orina					
Proteinuria (g/l)	196	0.25 ± 0.6	180	0.27 ± 0.6	130
Calciuria	236	4.3 ± 3.8	233	4.6 ± 3.8	201
Prot 24h (g/ 24h)	163	0.6 ± 1.6	157	0.5 ± 0.8	107

Tabla 90. Descripción de los datos analíticos disponibles de la subpoblación de estudio a los 6 y 12 meses. Se presenta en la tabla el tamaño muestral a los 6 meses, a los 12 meses y en ambos momentos a la vez y la descripción de los datos. 150

	N	6 Meses	12 Meses	P	Correlación
Constantes vitales					
Peso	231	73 ± 14	75 ± 14	<0.001	0.945**
IMC	231	27.4 ± 4.8	28.1 ± 5	<0.001	0.931**
TA sistólica	229	140 ± 21	139 ± 20	0.778	0.495**
TA diastólica	228	80 ± 10	80 ± 11	0.492	0.352**
TA media	228	194 ± 25	193 ± 25	0.918	0.417**
TA pulso	228	61 ± 19	59 ± 17	0.270	0.639**
Función Renal					
Urea	230	71 ± 34	72 ± 37	0.337	0.805**
Creatinina	230	1,74 ± 0.72	1,77 ± 0.73	0.099	0.887**
TFG (C-G)	230	54,68 ± 21,7	56,35 ± 21,28	0.063	0.801**
TFG (MDRDA)	230	45,86 ± 15,44	45,16 ± 16,21	0.182	0.875**
TFG (MDRD7)	232	42,48 ± 17,7	44,01 ± 16,49	0.052	0.757**
TFG (Nankivell)	225	85,67 ± 19,7	84,84 ± 20.25	0.262	0.850**
Iones					
Potasio	229	4,6 ± 0.5	4,6 ± 0.5	0.339	0.570**
CO ₂	229	22 ± 3	23 ± 2	<0.001	0.217**
Sodio	229	140 ± 6	140 ± 3	0.140	0.119
Cloro	229	105 ± 6	105 ± 3	0.732	0.358**
Metabolismo Ca-P					
Calcio	230	10.24 ± 0.86	10.19 ± 0.86	0.303	0.583**
Fósforo	228	3,24 ± 0.65	3,4 ± 0.82	0.003	0.440**
CaxP	228	33 ± 6,3	34 ± 8,4	0.017	0.292**
Función hepática					
FA	223	199 ± 158	161 ± 100	<0.001	0.647**
AST	224	22 ± 12	22 ± 7	0.428	0.432**
ALT	224	27 ± 32	23 ± 12	0.096	0.271**
GGT	191	21 (16,5)	20 (17)	0.645	0.469**
Amilasa	161	75 ± 32	81 ± 32	<0.001	0.876**
Bilirrubina	222	0.63 ± 0.27	0.68 ± 0.32	0.002	0.700**
Albúmina	223	4,08 ± 0.49	4,2 ± 0.28	<0.001	0.329**
Proteínas Totales	230	6,88 ± 0.58	6,99 ± 0.53	0.002	0.542**
Metabolismo					
Ácido úrico	221	7,12 ± 1,6	7,26 ± 1,51	0.229	0.403**
Glucosa	230	100 ± 28	98 ± 23	0.210	0.701**
Colesterol	224	193 ± 40	192 ± 40	0.828	0.463**
Triglicéridos	224	160 ± 101	163 ± 96	0.526	0.584**
Anemia y depósitos de hierro					
Hematíes	145	4,3 ± 0.6	4,4 ± 0.6	0.010	0.747**
Hemoglobina	221	12,3 ± 1,98	12,8 ± 1,67	<0.001	0.476**
VCM	145	88,9 ± 5,9	88,2 ± 6,3	0.037	0.789**
HCM	145	29,67 ± 2,34	29,34 ± 2,49	0.028	0.723**
CHCM	145	33,38 ± 0.98	33,3 ± 1,16	0.511	0.206*
Hierro	223	84 ± 30	86 ± 30	0.222	0.511**
Ferritina	44	346 (284)	359 (301)	0.378	0.674**
Log ₁₀ Ferritina	44	2,29 ± 0.54	2,36 ± 0.49	0.149	0.860**
Transferrina	36	199 ± 35	196 ± 34	0.282	0.859**
IST	36	35 ± 13	38 ± 15	0.243	0.460*
Inflamación					
Leucocitos	221	6533 ± 2286	6940 ± 1854	0.001	0.606**
Orina					
Proteinuria	130	0.7 ± 0.06	0.3 ± 0.03	0.598	0.209*
Calciuria	201	4 ± 0.28	3.8 ± 0.27	0.337	0.603**
Prot 24 horas	107	1.8 ± 0.18	0.7 ± 0.07	0.398	0.232*

Tabla 91. Análisis comparativo de medias por test de datos pareados y análisis de correlación entre las variables analíticas a los 6 y 12 meses. En la tabla se presenta: el tamaño muestral de cada análisis (disponibilidad de datos a los 6 y 12 meses); la descripción de los datos; el nivel de significación del análisis comparativo y el coeficiente de correlación señalando con asterisco si es significativo o no (** p ≤ 0.001; * p < 0.02)

En conclusión, comparando ambos periodos (6 y 12 meses) podemos concluir que existe, una mejoría del estado nutricional (incremento de las proteínas, albúmina, fósforo, peso e IMC) asociado a una mejoría de la Hb, con un cambio en la morfología eritrocitaria: descenso del VCM y de la HCM pero sin influencia en el CHCM.

✚ Con respecto a las variables que cambian significativamente entre los 6 y 12 meses post-trasplante, podríamos calcular el delta del cambio expresado tanto en valor absoluto (restando el valor de los 12 meses al valor de los 6 meses) como en valor relativo (con respecto al valor basal a los 6 meses).

	Delta del cambio ($i_{12m}-i_{6m}$)	% de Delta del cambio ($i_{12m}-i_{6m}$)/ i_{6m}
Peso	2 (65)	2.74 (161)
IMC	2.1 (160)	1.5 (65)
Fósforo	0.1 (11.4)	4 (358)
Fosfatasa Alcalina	-14.5 (1365)	-11.58 (288)
Albúmina	0.05 (3.80)	1.28 (208)
Bilirrubina	0.05 (1.5)	11.11 (417)
Amilasa	5.75 (122)	8.28 (192)
Proteínas totales	0.1 (4.5)	1.67 (106)
Hemoglobina	0.28 (13)	2.25 (251)
VCM	-0.6 (27)	-0.7 (31)
HCM	-0.5 (10)	-1.75 (34)

Tabla 92. Descripción de la variable delta del cambio (valor 12 meses - valor 6 meses) y porcentaje del delta del cambio (valor 12 meses - valor 6 meses / valor 6 meses) expresado en mediana (rango).

● Variables cualitativas terapéuticas post-Tx

Nuevamente utilizamos los pacientes que pertenecen al grupo B (N=273). Hay que decir que todos ellos tienen informatizado el tratamiento en nuestra base de datos del Servicio y por lo tanto todos tienen estos datos recogidos.

A la hora de clasificar las variables inicialmente definimos tres posibles opciones dentro de cada grupo de fármacos:

- Ausencia de tratamiento (% No)
- Tratamiento continuado durante todo el periodo (6 o 12 meses \pm 15 días).
- Tratamiento irregular (iniciado o finalizado a lo largo del periodo de 6 o 12 meses \pm 15 días).

En un segundo momento decidimos agrupar las dos últimas opciones convirtiendo las variables en dicotómicas (tratamiento Si / No). Por tanto, utilizaremos el test de McNemar para analizar las diferencias entre ambos periodos (tabla 93).

^(a) Analizando los resultados de la tabla, se podría concluir que el número de hipotensores desciende significativamente entre los 6 y 12 meses, pero existen ciertas limitaciones a tener en cuenta:

- El nivel de significación es cercano a 0.05 ($p=0.041$)
- Otros fármacos como los diuréticos y los ARA II que también tienen una función antihipertensiva muestran un incremento en su uso (aunque sólo sea estadísticamente significativa en el segundo caso)
- Cuando los unificas todos ellos en la categoría de todos antiHTA, no existen diferencias significativas (ver tabla 93)

	6 meses	12 meses	McNemar
ARA II	37.7%	45%	0.006
Hipotensor	75.1%	72.3%	0.041 (a)
Diurético	32.6%	35%	0.188
Todo HipoTA	86%	86.9%	0.824
EPO	24.9%	21.2%	0.243
Hierro	29.3%	22.3%	0.112
Vitamina C	6.6%	8.8%	1
Antiagregantes	2.9%	4.2%	0.375
Estatinas	28.6%	38.5%	<0.001
Hipouricemiantes	11.7%	18.1%	0.001
Antidiabéticos Orales (ADO)	5.1%	5%	1
Insulina	9.5%	9.6%	1
ADO o Insulina	14.3%	14.8%	0.625
Vitamina D	9.5%	10.8%	1
Suplementos Calcio	5.9%	4.2%	0.267
Suplementos Fósforo	12.5%	6.2%	0.001
Quelantes Aluminio	0.4%	0.4%	1
Quelantes Calcio	2.9%	4.6%	0.375
Bicarbonato Sódico	68.3%	58.1%	0.001
Suplementos Magnesio	5.1%	5.4%	1
AntiCMV	13.2%	3.1%	<0.001
N	273	260	

Tabla 93. Descripción de los datos terapéuticos disponibles a los 6 y 12 meses post-trasplante y comparación entre ambas variables (nivel de significación del Test de McNemar)

Por tanto entre los 6 y 12 meses post-Trasplante desciende el uso de suplementos de fósforo, Bicarbonato sódico y profilaxis antiCMV y por el contrario se incrementa el uso de fármacos como las estatinas y los hiperuricemiantes (mejorando el riesgo cardiovascular) y los bloqueantes de los receptores de Angiotensina II (por su demostrado papel nefroprotector).

- En la **supervivencia del injerto sin censurar por la muerte del paciente**, influyen los valores a los 6 meses de función renal (creatinina, urea, TFG estimada por cualquiera de las ecuaciones), GGT, presión de pulso y valores de TA Sistólica, el fósforo y el producto Ca-P, los valores plasmáticos de glucosa y de ácido úrico.
- En la **supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente** influyen los valores a los 6 meses de función renal (creatinina, urea, TFG estimada por cualquiera de las ecuaciones), presión de pulso y valores de TA Sistólica, el fósforo, calcio y el producto Ca-P, los valores plasmáticos de glucosa y de ácido úrico.

❖ Variables cualitativas (Kaplan-Meier).

Hemos excluido del análisis aquellos tratamientos que están siendo utilizados por menos del 5% de la población ya que la diferencia del tamaño muestral pudiera interferir en los resultados. Los grupos farmacológicos excluidos son el grupo de antiagregantes y quelantes del fósforo (tanto los de aluminio como los de calcio).

Kaplan Meier	Paciente			Trasplante			Trasplante Censurado		
	L-Rank	Breslow	T-Ware	L-Rank	Breslow	T-Ware	L-Rank	Breslow	T-Ware
ARA II	0.2617	0.1729	0.2060	0.4985	0.7292	0.6067	0.0164	0.0630	0.0326
Hipotensores	0.7098	0.8210	0.7574	0.0369	0.0643	0.0481	0.0045	0.0183	0.0095
Diuréticos	0.0038	0.0030	0.0032	0.0002	0.0001	0.0001	0.0048	0.0021	0.0028
TodosAntiHTA	0.1195	0.0887	0.0960	0.0107	0.0136	0.0112	0.0112	0.0291	0.0182
EPO	0.3610	0.4237	0.3910	0.0016	0.0020	0.0017	0.0061	0.0053	0.0054
Hierro	0.0996	0.0971	0.0972	0.0536	0.0422	0.0457	0.1166	0.0924	0.0994
Estatinas	0.6406	0.7677	0.7068	0.9924	0.6838	0.8140	0.6215	0.4022	0.4884
Hiperuricemiantes	0.8496	0.6261	0.7249	0.7114	0.8799	0.8013	0.3918	0.3874	0.3861
Supl Fósforo	0.5658	0.4760	0.5099	0.6636	0.6024	0.6267	0.3512	0.3245	0.3294
Bicarb. Sódico	0.1070	0.0860	0.0945	0.9540	0.8014	0.9054	0.1447	0.2960	0.2218
AntiCMV	0.2100	0.2515	0.2327	0.2814	0.3354	0.3107	0.4566	0.4938	0.4775
ADO	0.9020	0.7298	0.8821	0.8829	0.8839	0.9857	0.8658	0.9304	0.9070
Insulina	0.0802	0.0395	0.0524	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0005	0.0004	0.0004
ADO o Insulina	0.1183	0.1369	0.1259	0.0004	0.0004	0.0004	0.0056	0.0043	0.0044
Supl. Ca	0.6396	0.7912	0.9585	0.5911	0.2856	0.3951	0.1796	0.1925	0.1837
Supl. Magnesio	0.2971	0.2987	0.2974	0.7499	0.7222	0.7367	0.7579	0.8026	0.7791
Vitamina C	0.7843	0.7799	0.9902	0.1042	0.0075	0.0262	0.0087	0.0003	0.0012
Vitamina D	0.4329	0.2330	0.3122	0.6945	0.5451	0.6046	0.6686	0.7035	0.6793

Tabla 95. Análisis univariable de la supervivencia del paciente e injerto renal en función de las variables terapéuticas recogidas a los 6 meses post-trasplante (ver tabla 3 para descripción de los grupos y tabla 93 para descripción de los datos)

En conclusión,

- ❖ La única variable terapéutica que realmente influye en la **supervivencia del paciente** es el tratamiento con diuréticos a los 6 meses (influencia negativa)
- ❖ En cambio en la **supervivencia del injerto** tanto censurando como sin censurar influyen tanto el tratamiento con ADO o insulina, el tratamiento con EPO, vitamina C o el tratamiento con fármacos hipotensores además de los diuréticos.

Analizamos gráficamente algunos de estos resultados: influencia del tratamiento antihipertensivo, tratamiento antidiabético (insulina y/o ADO), Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis y vitamina C en la supervivencia univariante del paciente o injerto renal (censurado o sin censurar por el fallecimiento del paciente).

Tratamiento antihipertensivo a los 6 meses y supervivencia del injerto renal:

Analizamos cuatro modelos de tratamiento antihipertensivo a los 6 meses:

- A. Cualquier tipo de fármaco antihipertensivo (incluyendo ARA II y diuréticos)
- B. Hipotensores diferentes a los diuréticos y ARA II
- C. ARA II
- D. Diuréticos

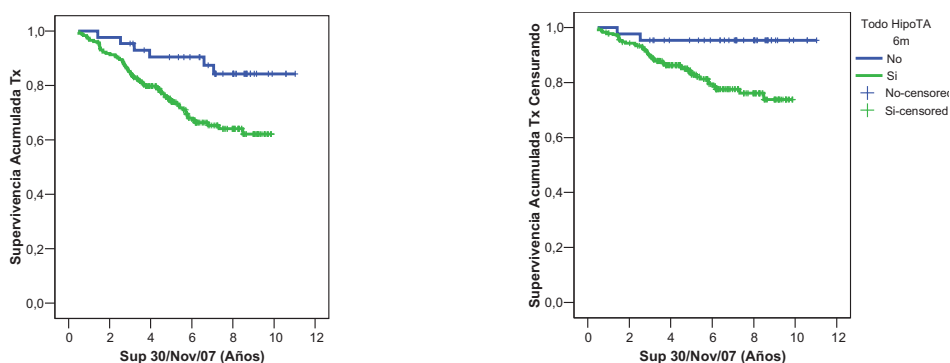


Figura 94 A. Curvas de supervivencia del injerto renal sin censurar y censurado por el fallecimiento del paciente en función de la necesidad del paciente de algún tipo de tratamiento antihipertensivo.

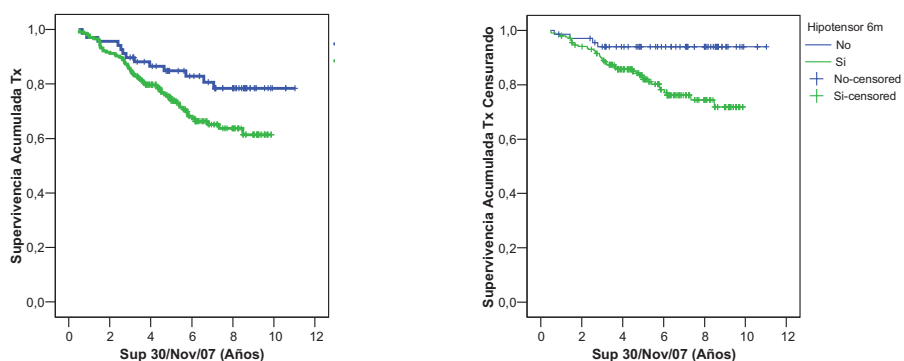


Figura 94 B. Curvas de supervivencia del injerto renal sin censurar y censurado por el fallecimiento del paciente en función de la necesidad del paciente de algún antihipertensivo diferente a los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y diuréticos.

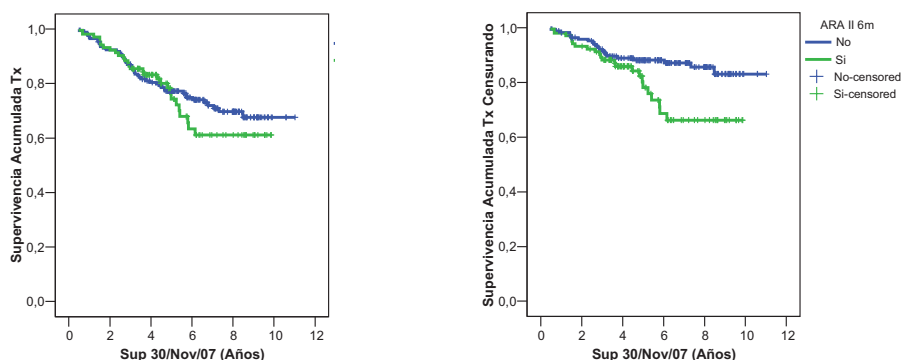


Figura 94 C. Curvas de supervivencia del injerto renal sin censurar y censurado por el fallecimiento del paciente en función de la necesidad del paciente de tratamiento con ARA II.

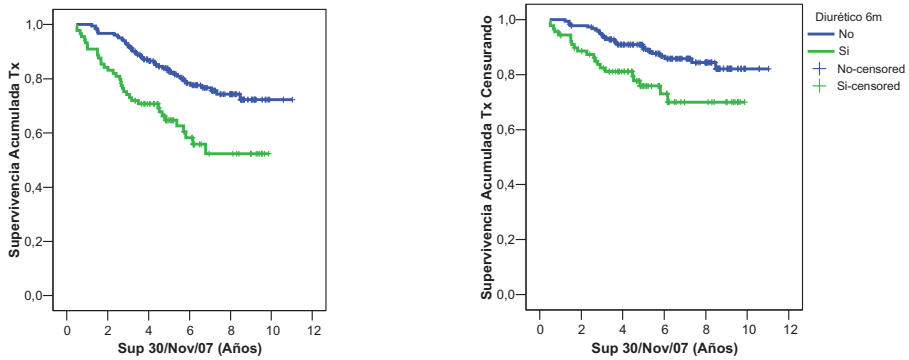


Figura 94 D. Curvas de supervivencia del injerto renal sin censurar y censurado por el fallecimiento del paciente en función de la necesidad del paciente de algún tipo de tratamiento diurético.

Se podría concluir que los pacientes trasplantados que precisan tratamiento antihipertensivo a los 6 meses (fundamentalmente tratamiento con diuréticos e hipotensores no Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona) tienen una supervivencia del injerto renal censurando y sin censurar inferior que aquellos que no precisan tratamiento antihipertensivo. Esto puede simplemente ser un indicador o mero “espectador” de aquellos injertos renales que no funcionan al 100% y predisponen a HTA ya en el post-trasplante inmediato.

Con respecto al tratamiento con ARA II, se ha descrito un efecto nefroprotector en trasplante renal (64) y por otro lado es también un tratamiento antihipertensivo, esto explicaría porqué no hemos encontrado una clara influencia de este tratamiento en la supervivencia del injerto renal (se mezcla el factor protector con el factor “espectador” de la necesidad de tratamiento antihipertensivo). Otra posible explicación a la falta de influencia en la supervivencia del injerto es la indicación por la que este fármaco se prescribe en nuestro centro, indicación terapéutica ante un cuadro de hipertensión arterial, proteinuria o eritrocitosis post-trasplante renal.

Tratamiento con Insulina a los 6 meses y ADO o Insulina a los 6 meses y supervivencia del paciente e injerto renal.

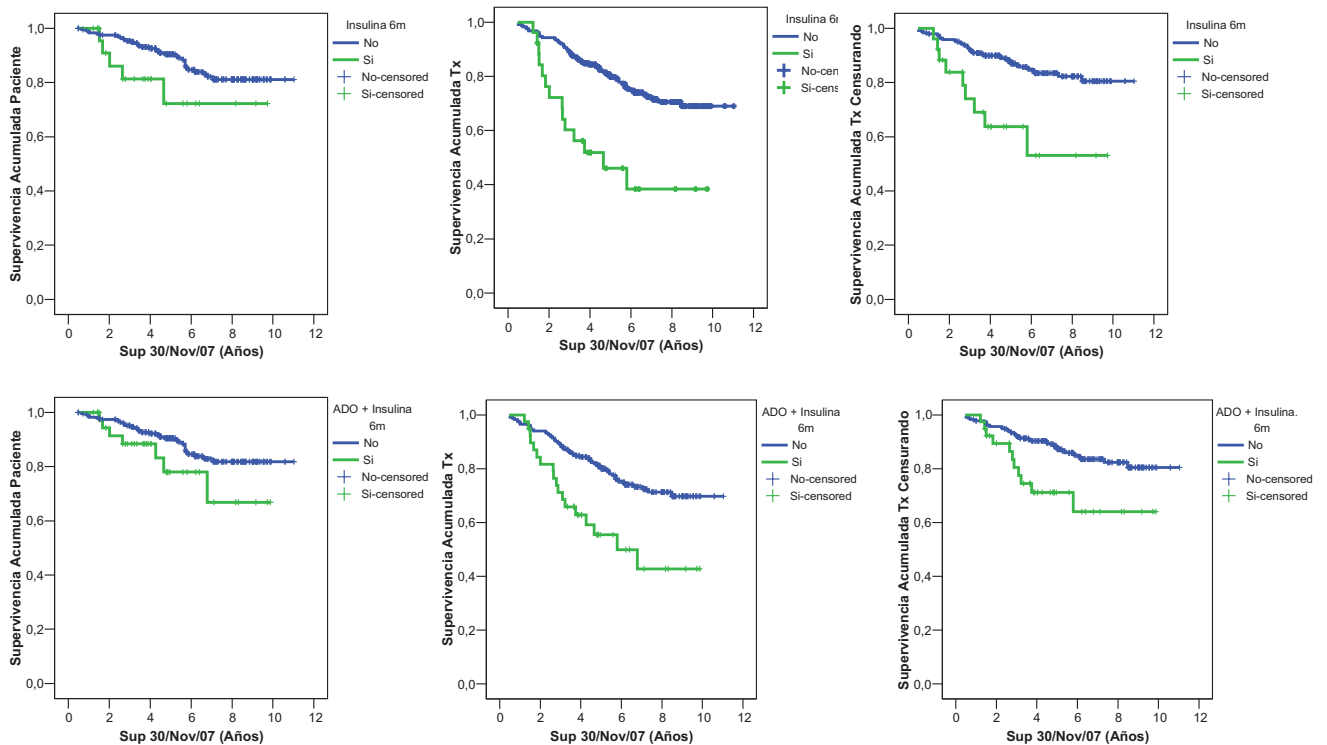
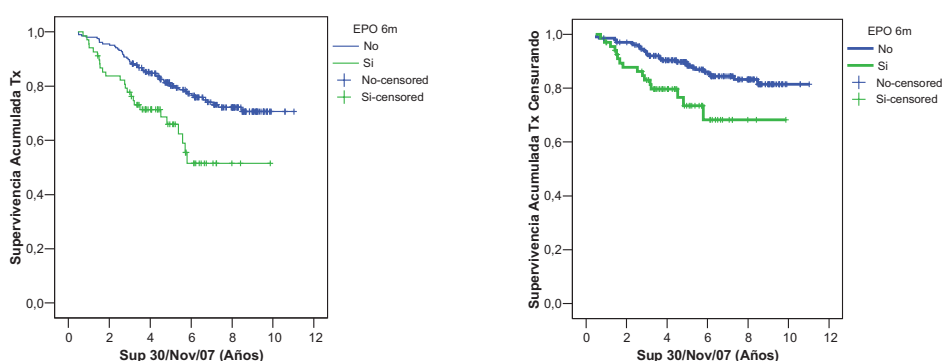


Figura 95. Curvas de supervivencia del paciente e injerto renal (sin censurar o censurado por el fallecimiento del paciente) en función de la necesidad de tratamiento con insulina o la necesidad de tratamiento con insulina o antidiabéticos orales a los 6 meses post-trasplante renal.

Se confirma gráficamente y estadísticamente que el tratamiento de diabetes influye en la supervivencia del injerto renal en todo momento. Sin embargo, con respecto a la supervivencia del paciente esta influencia no aparece en el post-trasplante inmediato, pero sí en la supervivencia a medio y largo plazo (ver Tabla 95 y Figura 95).

Este tratamiento es un reflejo de la enfermedad concomitante diabetes mellitas, aunque no discrimina entre diabetes pretrasplante o de desarrollo en el post-trasplante.

Tratamiento con EPO a los 6 meses y supervivencia del injerto renal:



EPO / N	0 a	2 a	4 a	6 a	8 a	10 a
No	205	196	159	105	63	3
Si	68	56	36	13	2	1

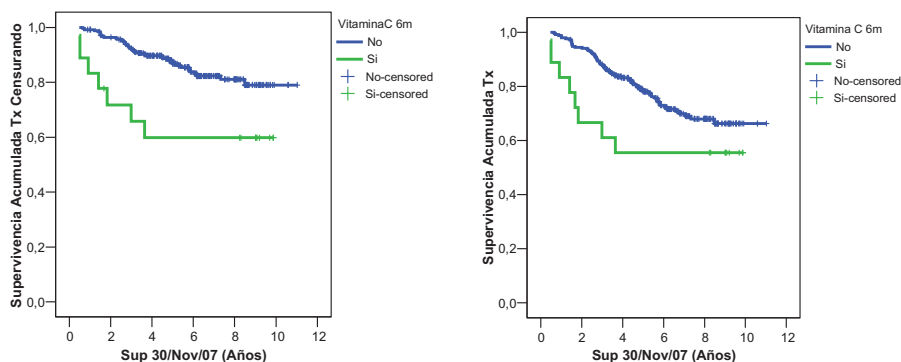
Se confirma estadística y gráficamente que el paciente que precisa tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis a los 6 meses presenta peor evolución del injerto renal.

Esto podría ser por efecto negativo del tratamiento per sé o simplemente por ser un indicador de la disfunción parcial del injerto renal (no es capaz de producir la EPO suficiente para mantener al paciente sin anemia) o de alguna otra complicación post-trasplante inmediato que le ha llevado a incrementar la demanda de AEE.

Para poder establecer la influencia que el tratamiento con AEE ejerce de manera independiente sobre los resultados del trasplante renal, se realizará un análisis multivariante donde se ajustará por todas las variables relacionadas (grado de anemia, grado de función del injerto renal, desarrollo de complicaciones post-trasplante, etc).

Tratamiento con Vitamina C a los 6 meses y supervivencia del injerto renal:

En el caso de la vitamina C, habría que tomar con prudencia estos resultados, no sólo por el diferente tamaño muestral de ambos subgrupos, sino también al no existir una clara indicación para estar tomando vitamina C a los 6 meses post-trasplante.



Vit C / N	0 a	2 a	4 a	6 a	8 a	10 a
No	255	240	184	108	55	3
Si	18	12	10	10	10	0

Figura 97. Análisis de supervivencia univariable del injerto renal (censurado y sin censurar) de la influencia del tratamiento con vitamina C a los 6 meses post-trasplante renal.

Existe literatura que sugiere un papel antioxidante beneficioso de la vitamina C en la mortalidad cardiovascular (65). Sin embargo, nuestros datos lo que muestran es que los pacientes que precisan tratamiento con vitamina C a los 6 meses presentan peor supervivencia del injerto renal (lo opuesto a lo que era esperable encontrar). Un motivo de esto podría ser la indicación del tratamiento, es decir, los pacientes que precisan iniciar tratamiento con vitamina C podría ser por ejemplo por anemia de trastornos crónicos con mala respuesta al tratamiento (es decir, aquellos más inflamados) o simplemente porque continúen con el tratamiento iniciado en su etapa de diálisis.

Estudios posteriores con un tamaño muestral más adecuado y ajustando por otras variables (como los parámetros de inflamación) deberán confirmar estos resultados.

En función de las variables que cambian entre los 6 y 12 meses (delta)

Regresión Cox	Paciente			Trasplante			Trasplante Censurado		
	Sig	Exp(B)	CI 95%	Sig	Exp(B)	CI 95%	Sig	Exp(B)	CI 95%
Delta Peso	0.808	0.992	0.928-1.060	0.461	0.983	0.940-1.028	0.819	0.993	0.933-1.056
Delta IMC	0.909	0.996	0.928-1.069	0.654	0.989	0.941-1.039	0.919	1.004	0.935-1.077
Delta Fósforo	0.065	0.630	0.385-1.029	0.620	1.079	0.798-1.459	0.050	1.275	1.000-1.626
Delta FA	0.299	0.999	0.996-1.001	0.420	0.999	0.997-1.001	0.285	0.999	0.996-1.001
Delta Albúmina	0.128	0.417	0.135-1.285	0.075	0.972	0.943-1.003	0.150	0.471	0.169-1.312
Delta Bilirrubina	0.902	0.913	0.211-3.939	0.116	0.419	0.141-1.238	0.097	0.307	0.076-1.239
Delta Amilasa	0.429	0.991	0.970-1.013	0.515	1.006	0.988-1.024	0.161	1.017	0.993-1.041
Delta Proteínas	0.784	0.917	0.493-1.704	0.441	0.833	0.522-1.327	0.254	0.695	0.371-1.299
Delta Hemoglobina	0.351	0.904	0.731-1.118	0.054	0.846	0.714-1.003	0.043	0.779	0.611-0.992
Delta VCM	0.837	1.013	0.898-1.143	0.549	0.974	0.895-1.061	0.453	0.959	0.859-1.070
Delta HCM	0.788	0.967	0.754-1.239	0.017	0.808	0.678-0.963	0.002	0.697	0.554-0.878

Tabla 96. Análisis univariable de la supervivencia del paciente e injerto renal en función del delta de cambio entre los 6 y 12 meses de las variables cuantitativas que cambian en este intervalo.

Por tanto, el cambio en la cantidad de hemoglobina que existe dentro del hematíe influye en la supervivencia del injerto tanto censurando como sin censurar. Pero, sin embargo, el cambio de Hb total sólo influye en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente.

creatinina plasmática o urea plasmática o medida por la TFG estimada o calculada; la presión de pulso, los niveles de fósforo y el producto calcio-fósforo, los valores de ácido úrico y GGT) permanecen significativas excepto la variable que indica la glucemia plasmática. Además, existen tres variables que a pesar de no cambiar adquieren cierta influencia a los 12 meses (TA media, peso del paciente y proteinuria en orina de 24 horas) y otras dos variables que adquieren dicha influencia al cambiar entre los 6 y 12 meses: hemoglobina y albúmina plasmática.

Con respecto a la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente, obtenemos resultados muy similares a los obtenidos con las mismas variables a los 6 meses, excepto porque pierden influencia los valores de ácido úrico y glucemia plasmática y adquieren influencia los valores de TA Media, calciuria, proteinuria en orina de 24 horas, hemoglobina y albúmina.

- Variables cualitativas (Kaplan-Meier).

Volvemos a excluir del análisis los mismos grupos de fármacos que excluimos en el apartado anterior (análisis a los 6 meses). No analizamos por tanto ni el tratamiento con quelantes del fósforo ni con antiagregantes.

	Paciente			Trasplante			Trasplante Censurando		
	L- Rank	Breslow	T-Ware	L- Rank	Breslow	T-Ware	L- Rank	Breslow	T-Ware
ARA II (*)	0.5493	0.1914	0.3178	0.1074	0.2564	0.1745	0.0082	0.0166	0.0105
Hipotensores (*)	0.7776	0.5296	0.6417	0.3407	0.3070	0.3114	0.1772	0.2607	0.2047
Diuréticos	0.0403	0.0203	0.0275	0.0156	0.0052	0.0076	0.1124	0.0432	0.0609
Todos HipoTA	0.4967	0.3795	0.4344	0.4691	0.3393	0.3662	0.6698	0.5423	0.5507
EPO	0.2418	0.3000	0.2683	0.0014	0.0022	0.0017	0.0020	0.0017	0.0017
Hierro	0.7665	0.9874	0.8749	0.0670	0.0191	0.0340	0.0017	0.0002	0.0005
Estatinas (*)	0.9604	0.8417	0.9350	0.5116	0.8722	0.7255	0.3529	0.8204	0.6120
Hiperuricemiantes (*)	0.7435	0.4661	0.5808	0.7463	0.5777	0.6475	0.7017	0.7626	0.7362
Supl Fósforo (*)	0.6439	0.7446	0.6942	0.1807	0.2080	0.1932	0.1432	0.1462	0.1426
Bicarbonato Sódico (*)	0.1035	0.0946	0.0977	0.9481	0.7579	0.8647	0.1324	0.2442	0.1941
AntiCMV (*)	0.3446	0.6535	0.4935	0.5430	0.9546	0.7525	0.5243	0.9865	0.7655
ADO	0.7184	0.9048	0.9274	0.4623	0.2863	0.3532	0.1410	0.1566	0.1463
Insulina	0.0110	0.0095	0.0098	0.0019	0.0002	0.0003	0.1441	0.0204	0.0412
ADO o Insulina	0.0478	0.0504	0.0476	0.0510	0.0166	0.0231	0.6626	0.2698	0.3848
Supl. Calcio	0.2953	0.8691	0.5949	0.7725	0.7265	0.9255	0.5009	0.5104	0.5037
Supl. Magnesio	0.7114	0.6872	0.6975	0.3768	0.3785	0.3760	0.4861	0.5087	0.4964
Vitamina C	0.9172	0.6205	0.8347	0.2480	0.1408	0.1857	0.1059	0.0706	0.0822
Vitamina D	0.6949	0.5614	0.6158	0.2607	0.1506	0.1745	0.2251	0.1690	0.1958

Tabla 98. Análisis univariable de la supervivencia del paciente e injerto renal en función de las variables terapéuticas recogidas a los 12 meses post-trasplante (ver tabla 3 para descripción de los grupos y tabla 93 para descripción de los datos). (*) = Variables que presentan diferencias significativas entre los 6 y los 12 meses.

Las variables que ejercen alguna influencia en:

- ❖ La supervivencia del paciente trasplantado renal son el tratamiento con diuréticos y el tratamiento con insulina a los 12 meses.
- ❖ La supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente, el tratamiento con diuréticos, con todos los antihipertensivos, con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis y el tratamiento con Hierro.
- ❖ La supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente, el tratamiento con ARA II, el tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis y el tratamiento con Hierro.

Analizamos con más profundidad los resultados en el tratamiento de la tensión arterial, tratamiento de la diabetes mellitus y tratamiento de la anemia.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Tratamiento con diuréticos a los 12 meses:

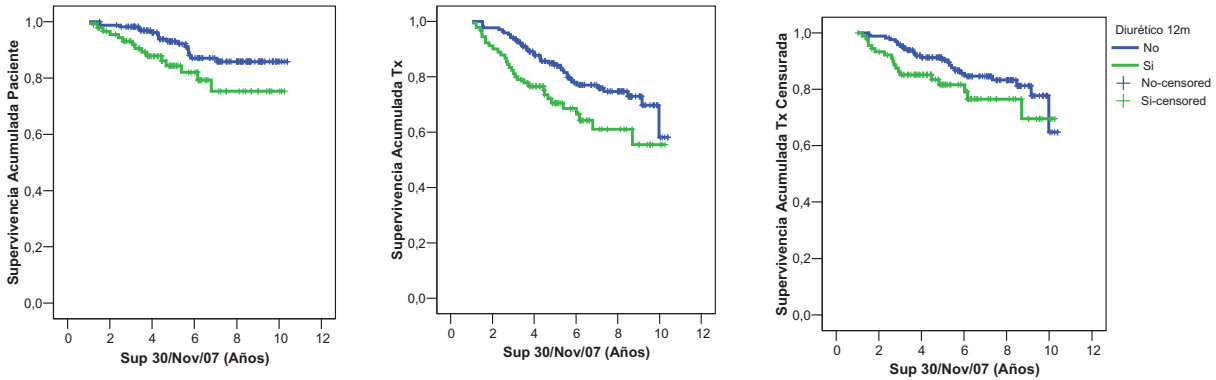


Figura 98. Curvas de supervivencia del paciente e injerto renal (sin censurar o censurado por el fallecimiento del paciente) en función de la necesidad de tratamiento diurético a los 12 meses post-trasplante renal.

El tratamiento con diuréticos a los 12 meses predispone a una peor supervivencia a largo plazo del paciente trasplantado renal y del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.

Sin embargo, en el caso de la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente influye a corto y medio plazo, pero no a largo plazo.

Tratamiento con ARA II a los 12 meses

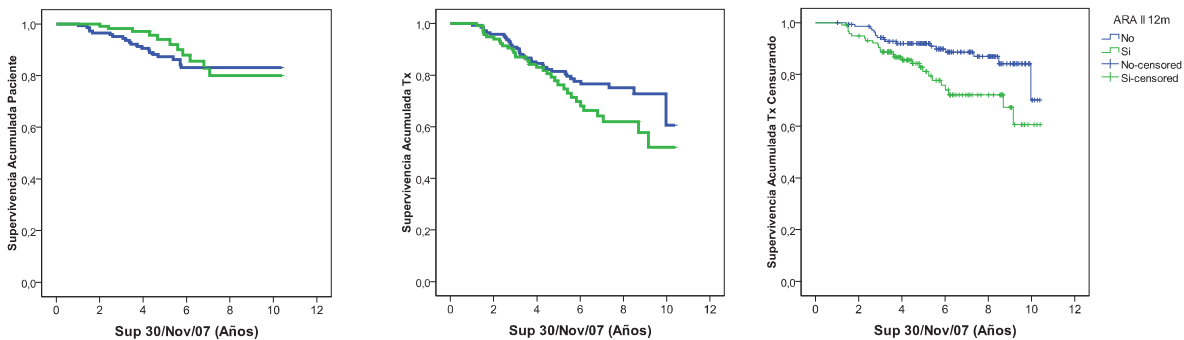


Figura 99. Curvas de supervivencia del paciente e injerto renal (sin censurar o censurado por el fallecimiento del paciente) en función de la necesidad de tratamiento con un antagonista del receptor ARA II a los 12 meses post-trasplante renal.

El tratamiento con ARA II sigue sin ejercer ninguna influencia en la supervivencia del paciente ni del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente. Sin embargo, como ha incrementado el número de pacientes en tratamiento desde los 6 hasta los 12 meses, ahora si se objetiva una influencia en la supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente.

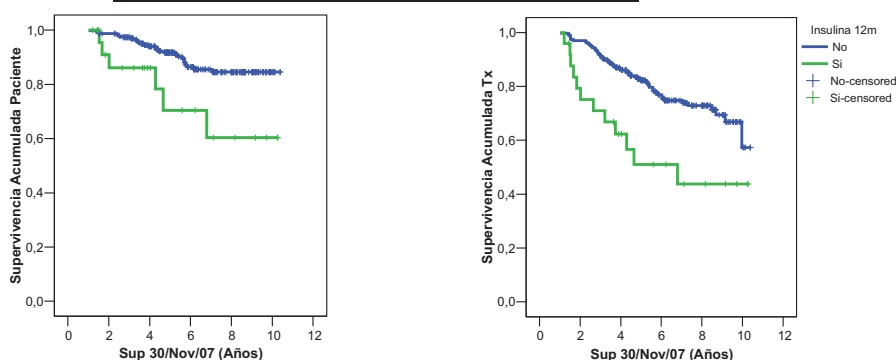
Nuevamente esta influencia es la opuesta a la esperada según el potencial efecto “nefroprotector” del ARA II pero la indicación de prescripción de este fármaco en nuestro centro no es la de prevención primaria sino la de tratamiento y prevención secundaria. Esta es una de las limitaciones del análisis retrospectivo: no se puede valorar el verdadero efecto del ARA II en el trasplante renal al no estar prescrito con el fin de prevenir la aparición de la nefropatía, sino con la finalidad de tratar alguna complicación post-trasplante (HTA, proteinuria o poliglobulia post-trasplante renal).

Como refleja injertos renales “complicados” es lógico que el injerto que precise tratamiento con ARA II tenga peor supervivencia que el injerto renal que “como va bien” no lo necesita.

En el caso de la supervivencia del paciente, el tratamiento con ARA II en el post-trasplante inmediato parece no ejercer ninguna influencia. Sin embargo, puede que fuese esperable, que se comportara más como un factor predictor de mortalidad que como un factor protector: por un posible incremento de la mortalidad cardiovascular de estos pacientes (al tratarse de injertos renales / pacientes “complicados”) y por un dudoso incremento de la mortalidad por neoplasias asociado a este tratamiento, según se ha publicado recientemente (66,67). Estudios posteriores tendrán que confirmar si realmente este tratamiento se puede considerar un factor predictor de mortalidad del paciente o no.

Tratamiento de la Diabetes

Tratamiento con insulina a los 12 meses



Tratamiento con Insulina o ADO a los 12 meses:

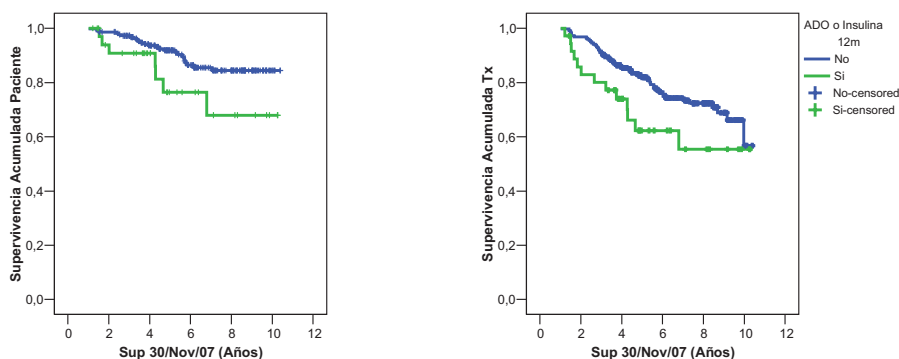
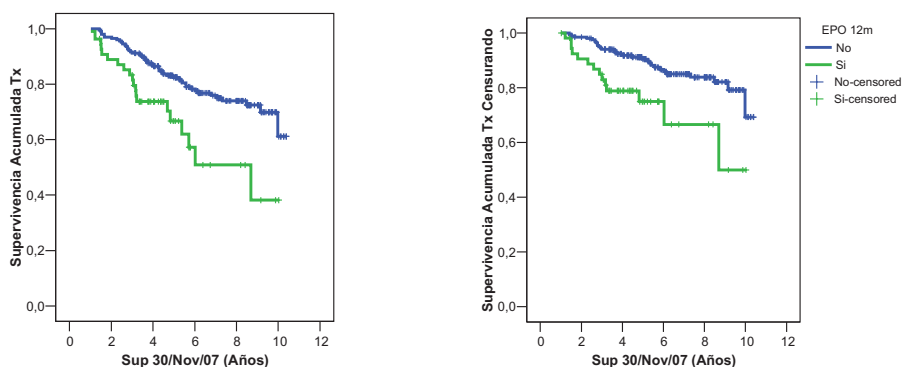


Figura 100. Curvas de supervivencia del paciente e injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente en función de la necesidad de tratamiento con insulina o con insulina o Antidiabético oral a los 12 meses post-trasplante renal.

A los 12 meses sí objetivamos que el tratamiento con Insulina y con menos potencia el tratamiento con ADO o Insulina predispone a una peor supervivencia del paciente a largo plazo en todo momento. Sin embargo, en este caso, no está claro que influya en la supervivencia del injerto renal (lo contrario a lo que encontramos a los 6 meses)

Tratamiento de la anemia

Tratamiento con EPO a los 12 meses:



Tratamiento con Hierro a los 12 meses:

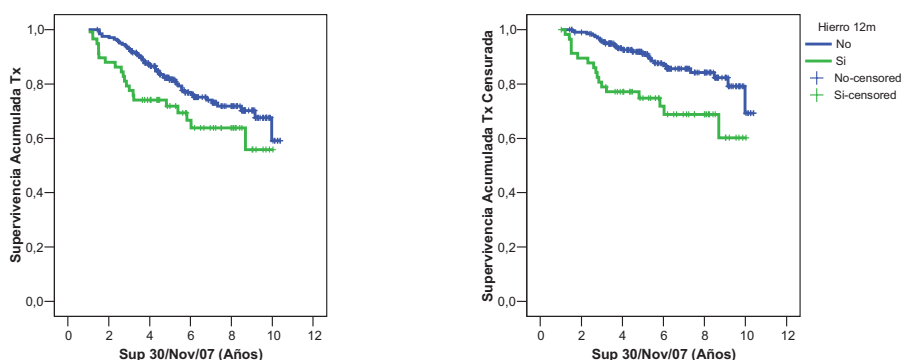


Figura 101. Curvas de supervivencia del injerto renal (sin censurar o censurado por el fallecimiento del paciente) en función de la necesidad de tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (EPO) o tratamiento con hierro a los 12 meses post-trasplante renal.

La necesidad de tratamiento con EPO y suplementos de hierro a los 12 meses predispone a una peor evolución del injerto renal. Es decir, aquellos pacientes que precisan tratamiento para la anemia a los 12 meses evolucionan peor que aquellos que no lo necesitan.

La anemia es un claro factor de riesgo cardiovascular y por otro lado, la necesidad de tratamiento con EPO es un claro marcador de disfunción parcial del injerto renal, por lo que era esperable que influyese en la supervivencia del injerto renal pero puede que también fuese esperable que ejerciera cierta influencia en la supervivencia del paciente.

En nuestros datos, lo que objetivamos, es que los niveles de Hemoglobina a los 12 meses sí influyen en la supervivencia del paciente pero no así la necesidad de tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. Imoagene-Oyededeji et al

(68), entre otros, también describieron una influencia de la anemia a los 12 meses (no de los valores de hemoglobina como variable cuantitativa) que se mantenía en el análisis multivariante, pero sin ajustar por el tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. Nosotros realizaremos un análisis multivariante, ajustando tanto por los valores de hemoglobina (para caracterizar si es la anemia o su tratamiento el factor predictor de mortalidad), el tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis y por la función del injerto renal (para descartar que no sea simplemente un reflejo de disfunción del injerto renal). Este análisis es el que nos va a dar respuesta a esta hipótesis.

En resumen, comparando estos resultados con los resultados obtenidos con el análisis de las variables terapéuticas a los 6 meses, podríamos decir:

- ❖ El tratamiento con diuréticos a los 12 meses influye negativamente en la supervivencia del paciente al igual que el tratamiento con diuréticos a los 6 meses.
- ❖ El tratamiento con ARA II a los 12 meses ejerce una influencia negativa en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente, hecho que no ocurría claramente con el tratamiento con ARA II a los 6 meses.
- ❖ El tratamiento hipotensor en general a los 6 meses influía en la supervivencia del injerto renal pero no es así en el tratamiento hipotensor en general a los 12 meses.
- ❖ El tratamiento con Insulina a los 6 meses no influía en la supervivencia del paciente pero sí en la supervivencia del injerto renal. El tratamiento con insulina a los 12 meses invierte este patrón: influye en la supervivencia del paciente pero no en la supervivencia del injerto renal.
- ❖ El tratamiento de la anemia que influye en la supervivencia del injerto renal era los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis y la Vitamina C a los 6 meses y los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis y el tratamiento con Hierro a los 12 meses.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

- Supervivencia del paciente

Incluimos todas las variables que son significativas en el análisis univariante:

- A los 6 meses encontramos significativas la TA pulso, la urea, la TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault y la estimada por MDRD7 y por Nankivell, los valores de enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) y el tratamiento con diuréticos.
- A los 12 meses incluiríamos: TA pulso, peso, urea, TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault y estimada por Nankivell, albúmina, GGT, tratamiento con diuréticos y tratamiento con insulina.
- En un tercer modelo incluiríamos los resultados de los modelos anteriores (modelo mixto)

Codificación de las Variables Categóricas

6 meses diuretico.1	,00=No 1,00=Si	(1) 1 0	12 meses diuretico.2	,00=No 1,00=Si	(1) 1 0	12 meses insulina.2	,00=No 1,00=Si	(1) 1 0
-------------------------------	-------------------	---------------	--------------------------------	-------------------	---------------	-------------------------------	-------------------	---------------

A. Modelo a los 6 meses:

No podemos incluir todas las variables en un solo modelo al tener un número de eventos aproximadamente entre 30 y 40. Por tanto agrupamos en función de categorías: HTA, función renal y alteración hepática.

Primer modelo (HTA): Incluimos en este análisis la presión de pulso y el tratamiento con diuréticos.

Variables incluidas en el modelo

(N=264 / Eventos=37)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	ta_pulso.1	,019	,008	5,199	1	,023	1,019	1,003	1,036
	Diuretico.1	-,747	,336	4,945	1	,026	,474	,245	,915

[Ambas variables permanecen significativas en el análisis multivariante](#)

Segundo modelo (Función renal): Incluimos todos los parámetros de función renal: urea, TFG calculada por Cockcroft-Gault y TFG estimada por MDRD7 o por Nankivell.

Variables incluidas en el modelo

(N=260 / Eventos=37)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	TFG.CG.1	-,053	,015	11,860	1	,001	,949	,921	,978
	TFG_MDRD7_1	,030	,015	4,054	1	,044	1,031	1,001	1,062

[Pierden significación tanto la uremia como la TFG estimada por Nankivell.](#)

Tercer modelo (Alteración hepática): incluimos los valores de AST, ALT y GGT

Variables incluidas en el modelo

(N=226 / Eventos=34)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	ggt.1	,005	,002	7,266	1	,007	1,005	1,001	1,009

Permanece en el modelo sólo los valores de GGT, desapareciendo ambas transaminasas.

Cuarto modelo (Modelo final a los 6 meses): incluimos las variables significativas de los modelos anteriores: presión de pulso, tratamiento con diuréticos, TFG calculada por Cockcroft-Gault, TFG estimada por MDRD7 y valores plasmáticos de GGT.

Variables incluidas en el modelo

(N=221 / Eventos=34)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	ggt.1	,006	,002	7,506	1	,006	1,006	1,002	1,010
	TFG_CG.1	-,022	,010	4,869	1	,027	,978	,960	,998
	diuretico.1	-,942	,370	6,482	1	,011	,390	,189	,805

Si incluimos todas las variables significativas de los modelos anteriores, objetivamos que las únicas que mantienen la significación son los valores de GGT, el tratamiento con diuréticos a los 6 meses y la TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault a los seis meses.

B. Modelo a los 12 meses

Ante el limitado número de eventos, nuevamente no podemos incluir todas las variables significativas en el univariante en un mismo modelo multivariante.

Primer modelo (HTA): Incluimos presión de pulso y tratamiento con diuréticos

Variables incluidas en el modelo

(N=221 / Eventos=31)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	ta_pulso.2	,025	,011	5,569	1	,018	1,026	1,004	1,048

En este caso desaparece la significación del tratamiento con diuréticos.

Segundo modelo (Función Renal): Incluimos urea, TFG calculada por Cockcroft-Gault y TFG estimada por Nankivell.

Variables incluidas en el modelo

(N=249 / Eventos=31)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	urea.2	,014	,004	11,098	1	,001	1,014	1,006	1,022

Desaparece la significación de la TFG estimada por cualquiera de las ecuaciones a favor de la uremia.

Variante segundo modelo (Función Renal + proteinuria): Incluimos urea, TFG calculada por Cockcroft-Gault, TFG estimada por Nankivell y proteinuria.

Variables incluidas en el modelo

(N=176 / Eventos=50)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	urea.2	,017	,003	40,610	1	,000	1,017	1,012	1,023

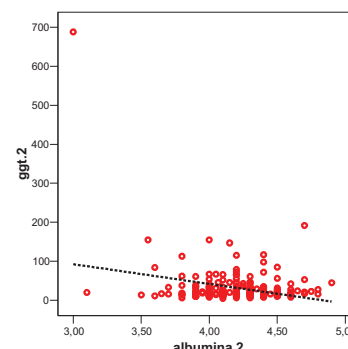
Desaparece la proteinuria junto a las otras estimaciones de la TFG. Sigue prevaleciendo la influencia de la urea a los 12 meses.

Tercer modelo (Alteración hepática): Incluimos los valores de GGT y de la albúmina plasmática

Variables incluidas en el modelo

(N=219 / Eventos=28)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	ggt.2	,005	,002	8,478	1	,004	1,005	1,002	1,008
Step 2	albumina.2	-1,303	,627	4,323	1	,038	,272	,080	,928
	ggt.2	,003	,002	1,904	1	,168	1,003	,999	1,006
Step 3	albumina.2	-1,597	,568	7,895	1	,005	,202	,066	,617

Se objetiva que inicialmente adquiere significación la GGT pero posteriormente la pierde para cedérsela a la albúmina. Ambas variables se correlacionan entre sí pero con un coeficiente de Pearson de -0.271 (correlación negativa débil, $p < 0.001$)



Persisten significativos los valores de albúmina plasmáticos

Cuarto modelo (Síndrome Metabólico): Incluimos el peso del paciente (marcador de obesidad), el tratamiento con insulina (marcador del metabolismo glucídico) y los valores de GGT y albúmina plasmática.

Variables incluidas en el modelo

(N=219 / Eventos=28)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Insulina.2	-1,677	,474	12,520	1	,000	,187	,074	,473
	ggt.2	,005	,002	8,883	1	,003	1,005	1,002	1,008
	Peso.2	-,031	,013	5,411	1	,020	,970	,945	,995

Se desplaza la albúmina plasmática del modelo (puede que por colinealidad con GGT). Por tanto persiste significativo el tratamiento con insulina, los valores de GGT y el peso del paciente a los 12 meses.

Quinto modelo (Modelo final a los 12 meses): Incluimos todas las variables significativas en los modelos previos: urea, presión de pulso, peso, GGT, albúmina plasmática y tratamiento con insulina

Variables incluidas en el modelo

(N=212 / Eventos=27)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	insulina.2	-1,515	,480	9,975	1	,002	,220	,086	,563
	ggt.2	,006	,002	12,084	1	,001	1,006	1,002	1,009
	Urea.2	,012	,004	8,617	1	,003	1,013	1,004	1,021

Por tanto, lo que realmente influye en la supervivencia del paciente son los niveles plasmáticos de urea y GGT y el tratamiento con insulina a los 12 meses.

Desaparece la influencia que presentaba la albúmina plasmática lo que puede estar relacionado con su colinealidad con los valores de GGT plasmáticos.

C. Modelo mixto (6 y 12 meses)

Tal y como hemos indicado previamente, en este modelo se analizan las variables significativas en el modelo previo: valores de GGT a los 6 y 12 meses; función renal por Cockcroft-Gault a los 6 meses y por la uremia a los 12 meses y la necesidad de tratamiento con diuréticos a los 6 meses y con insulina a los 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	ggt.2	,005	,002	8,554	1	,003	1,005	1,002	1,008
	urea.2	,012	,004	8,187	1	,004	1,013	1,004	1,021

Por tanto, permanecen significativas las variables de los 12 meses frente a las de los 6 meses. Pero hay que tener en cuenta la colinealidad que presenta el incluir una misma variable a los 6 y 12 meses (GGT).

Realizamos un último modelo excluyendo los valores de GGT a los 12 meses y los resultados son similares a los previos:

Variables incluidas en el modelo

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	urea.2	,012	,004	7,842	1	,005	1,012	1,004	1,020
	ggt.1	,004	,002	4,126	1	,042	1,004	1,000	1,009

Por tanto se podría concluir que en la supervivencia del paciente influyen los valores plasmáticos de urea a los 12 meses y los valores plasmáticos de GGT a los 6 o 12 meses.

D. Modelo incluyendo categorización por estadios a los 6 y 12 meses

En el análisis univariable encontramos que en la supervivencia del paciente trasplantado renal influía el estadio a los 6 meses pero no el estadio a los 12 meses.

Modelo a los 6 meses: presión de pulso, tratamiento con diuréticos, TFG calculada por Cockcroft-Gault, TFG estimada por MDRD7, estadio a los 6 meses y valores plasmáticos de GGT.

Variables incluidas en el modelo

(N=186 / Eventos=25)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	ggt.1	,009	,005	4,140	1	,042	1,009	1,000	1,018
	diuretico.1	-1,332	,416	10,238	1	,001	,264	,117	,597

Variante modelo 6 meses: Excluimos las variables de función renal y mantenemos sólo el estadio junto con la variables anteriores.

Variables incluidas en el modelo

(N=186 / Eventos=25)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	ggt.1	,009	,005	4,140	1	,042	1,009	1,000	1,018
	diuretico.1	-1,332	,416	10,238	1	,001	,264	,117	,597

Con respecto al modelo a los 6 meses original, prevalece la influencia de los valores plasmáticos de GGT y la necesidad de tratamiento diurético a los 6 meses, perdiendo su significación la TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault.

Modelo mixto: incluyendo los valores de GGT a los 6 y 12 meses, el tratamiento diurético a los 6 meses y la urea y el tratamiento con insulina a los 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

(Total 191 / Eventos 26)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	insulina.2	-1,108	,570	3,779	1	,052	,330	,108	1,009
	Urea.2	,011	,004	6,821	1	,009	1,011	1,003	1,020
	ggt.2	,005	,002	9,173	1	,002	1,005	1,002	1,008

Se confirman los resultados obtenidos en el modelo sin incluir la categorización en Estadios: lo que realmente influye en la supervivencia del paciente son los valores plasmáticos de urea a los 12 meses y GGT a los 6 y 12 meses.

Con respecto a los valores plasmáticos de urea podemos considerar que la urea plasmática es un marcador de función renal pero a la vez es un marcador indirecto de tratamiento con diuréticos.

- ❖ *Como marcador de función renal. Aunque existen otros parámetros que en la teoría valoran con más precisión la función del injerto renal, la uremia a los 12 meses no deja de ser uno más de ellos y como ya se había descrito previamente en la literatura (66) y nuestros datos han confirmado (ver capítulo 3) la función del injerto renal es un marcador de evolución de la supervivencia del paciente trasplantado renal, es decir, a peor función del injerto renal a los 12 meses, peor supervivencia del paciente a largo plazo.*
- ❖ *Como marcador de tratamiento con diuréticos. La uremia puede ser también un marcador de depleción de volumen y esto es característico del tratamiento con diuréticos. En el análisis univariante objetivamos que la necesidad de tratamiento diurético era la única variable que influía en la supervivencia del paciente tanto a los 6 como a los 12 meses. Nuestra hipótesis es que la necesidad del tratamiento con diuréticos es un reflejo de mal manejo de volumen, hipoproteinemía asociada o no a Síndrome Nefrótico y/o patología cardiológica de base.*

Esto explicaría claramente el gran valor que la uremia adquiere como marcador de mal pronóstico en la supervivencia del paciente trasplantado renal.

Con respecto a los valores plasmáticos de GGT, surge como hallazgo en este análisis al no existir literatura que lo apoye. Al igual que ocurría con el hallazgo de la Fosfatasa Alcalina en el capítulo anterior que ejercía un papel en la supervivencia del trasplante renal y posteriormente se publicaron varios estudios que confirmaron dicho papel en pacientes en diálisis (69,70); pudiera ser que los valores de GGT reflejaran una doble vertiente:

- ❖ *Como marcador de hepatopatía, teniendo en cuenta que en el análisis multivariante ajustamos por las enzimas hepáticas al menos a los seis meses.*
- ❖ *Como marcador de remodelado óseo y/o hiperparatiroidismo secundario. Hay que tener en cuenta que en este análisis multivariante por tamaño muestral no*

se ha incluido ni los valores de PTH ni los valores de Fosfatasa Alcalina ni el tratamiento con vitamina D. En el próximo capítulo analizaremos la influencia de estas variables medidas pretrasplante en los resultados del trasplante renal.

Por otro lado no podemos descartar que realmente lo que realmente esté influyendo en la supervivencia del paciente son los valores de albúmina plasmática y simplemente los valores de GGT por su colinealidad la han desplazado. Existe bibliografía que indirectamente apoyaría este hallazgo.

Dahlberg et al (54) no analizan la supervivencia del paciente por separado. Su objetivo compuesto es mortalidad del paciente o fallo del injerto (es decir supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento). El que encuentre diferencias nos podría sugerir que puede que la albúmina plasmática ejerza alguna influencia en la mortalidad del paciente o sólo en la del injerto renal.

Igualmente Vetromile et al (53) analizan el papel de la albúmina a los 3 meses post-trasplante en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente. Molnar et al (71), sin embargo, analiza la influencia de la albúmina plasmática pretrasplante tanto en la supervivencia del paciente (HR=0.87, IC 95% 0.82-0.93) como en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente (HR=0.93, IC 95% 0.89-0.97) ajustando por características demográficas y de diálisis. Estos resultados se modifican cuando se ajusta además por datos del trasplante, perdiendo su significación la supervivencia del paciente (HR=0.96, IC 95% 0.90-1.02, P=0.150).

El único artículo que efectivamente analizó la supervivencia del paciente lo publicaron Park et al (72) y analizaba la supervivencia del paciente una vez reiniciada diálisis en función de variables del periodo trasplantado renal. En este caso encontraron que las variables que influían en la supervivencia del paciente eran el índice de Charlson, la diabetes mellitus post-trasplante y la hipoalbuminemia previa a iniciar diálisis.

Estudios posteriores deberían investigar el verdadero papel de la GGT y/o de la albúmina plasmática para encontrar el parámetro a los seis o doce meses post-trasplante que mejor prediga la evolución a largo plazo del paciente trasplantado renal.

❖ Supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente

A. Modelos de los 6 meses

Las variables que obtuvimos significativas en el análisis univariante son las siguientes:

1. TA sistólica, presión de pulso, tratamiento con hipotensores y/o diuréticos.
2. Niveles de GGT, ácido úrico y glucemia y tratamiento con Insulina o ADO.
3. Función del injerto renal medida por creatinina o urea plasmática y la TFG calculada (Cockcroft-Gault) o estimada (MDRD-7, MDRD-Abreviada y Nankivell).
4. Metabolismo Calcio-Fósforo: el producto CaxP y los fosforemia.
5. Tratamiento con EPO e hierro. Delta del la HCM.

Todas estas variables no podemos incluirlas en un mismo análisis multivariante, no sólo porque presentan colinealidad entre ellas, sino también porque el número de variables a incluir está limitado por el número de eventos que se recogen.

Codificación de las Variables Categóricas

(1)			(1)			(1)		
Hipotensor.1	,00=No 1,00=Si	1 0	Epo.1	,00=No 1,00=Si	1 0	diuretico.1	,00=No 1,00=Si	1 0

Primer modelo (HTA): Incluye TA sistólica, TA pulso, tratamiento con hipotensores y tratamiento con diuréticos

Variables incluidas en el modelo

N=266 / Eventos=74		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	ta_pulso.1	,019	,006	10,887	1	,001	1,020	1,008	1,032
	diuretico.1	-,691	,238	8,442	1	,004	,501	,314	,799

Por tanto, se mantienen significativas tanto la presión de pulso como la necesidad de tratamiento con diuréticos a los 6 meses post-trasplante.

Segundo modelo (HTA): Incluye TA sistólica, TA pulso, tratamiento con hipotensores y/o diuréticos

Variables incluidas en el modelo

N=266 / Eventos=74		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	ta_pulso.1	,019	,006	10,887	1	,001	1,020	1,008	1,032
	diuretico.1	-,691	,238	8,442	1	,004	,501	,314	,799

A pesar de incluir una variable que incluye todos aquellos pacientes que están tomando tratamiento antihipertensivo (ya sea diuréticos, ARA II o cualquier otro fármaco) sigue prevaleciendo la influencia del tratamiento con diuréticos.

Tercer modelo (función renal): Incluye creatinina, uremia, TFG calculada y estimada tanto por MDRD-7 como por MDRD-Abreviada o Nankivell, ácido úrico y GGT.

Variables incluidas en el modelo

N=260 / Eventos=72		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Urea.1	,013	,002	37,969	1	,000	1,013	1,009	1,018
Step 2	Urea.1	,006	,003	2,950	1	,086	1,006	,999	1,013
	TFG_CG.1	-,027	,010	7,834	1	,005	,973	,954	,992

Los únicos parámetros que permanecen son la uremia y la TFG calculada por Cockcroft-Gault.

Cuarto modelo (complicaciones uremia): Incluimos el metabolismo Calcio-fósforo, el tratamiento de la anemia (EPO e hierro) y el delta de la HCM.

Variables incluidas en el modelo

N=124 / Eventos=25		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	fosforo.1	,810	,296	7,516	1	,006	2,249	1,260	4,014
Step 2	fosforo.1	,742	,295	6,321	1	,012	2,101	1,178	3,748
	Dhcm_12_6m	-,190	,089	4,570	1	,033	,827	,695	,984

Al incluir el delta de la HCM, se reduce la muestra y el número de eventos, por lo que repetimos el análisis sin incluir y los resultados son los siguientes:

Variables incluidas en el modelo

N=267 / Eventos 74		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	fosforo.1	,531	,152	12,250	1	,000	1,700	1,263	2,288
	epo.1	-,600	,260	5,323	1	,021	,549	,330	,914

Se observa que los valores de fósforo plasmático se mantienen en el análisis multivariante. Con respecto a la anemia, al incluir el delta de la HCM, se desplaza el tratamiento con EPO del modelo final.

Quinto modelo (uremia y complicaciones): Incluimos las variables anteriores junto a las medidas de función renal (urea y TFG calculada). Realizaremos también dos versiones: una incluyendo la EPO y la segunda incluyendo el delta de la HCM.

1. Incluyendo EPO: fósforo, EPO, urea y TFG calculada por Cockcroft-Gault.

Variables incluidas en el modelo

(N=265 / Eventos=73)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	urea.1	,013	,002	38,574	1	,000	1,013	1,009	1,018
Step 2	urea.1	,006	,003	3,074	1	,080	1,006	,999	1,013
	TFG_CG.1	-,027	,010	8,008	1	,005	,973	,955	,992

Prevalece la influencia de la función del injerto renal a los 6 meses medida por la TFG calculada por la fórmula de Cockcroft Gault.

2. Incluyendo Delta de la HCM junto con el fósforo, urea y TFG calculada.

Variables incluidas en el modelo

(N=124 / Eventos=25)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	urea.1	,020	,004	21,270	1	,000	1,020	1,012	1,029

Prevalece la influencia de la función del injerto renal a los 6 meses en este caso medida por la uremia.

Sexto modelo (Síndrome metabólico): Incluimos el metabolismo glucídico (glucemia y tratamiento con Insulina o ADO/Insulina), la hiperuricemia y la HTA (medida por la TA Sistólica y la TA de pulso)

Variables incluidas en el modelo

(N=254 / Eventos=71)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	aci_uri.1	,238	,079	9,033	1	,003	1,268	1,086	1,481
	ta_pulso.1	,016	,006	6,531	1	,011	1,016	1,004	1,029
	insulina.1	-1,211	,338	12,813	1	,000	,298	,154	,578

Se objetiva cómo los tres factores de riesgo se ven representados: la diabetes con la variable tratamiento con insulina, la HTA con la presión de pulso y la hiperuricemia con los valores plasmáticos de ácido úrico.

Séptimo modelo (Síndrome metabólico + Creatinina): seleccionamos como uno de los posibles marcadores de función renal la creatinina a los 6 meses y los analizamos junto a los parámetros anteriores (glucemia y tratamiento con Insulina, hiperuricemia e HTA medida por TA sistólica y presión de pulso)

Variables incluidas en el modelo

(N=254 / Eventos=71)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 4	creatinina.1	,480	,124	15,095	1	,000	1,616	1,269	2,060
	aci_uri.1	,169	,083	4,140	1	,042	1,184	1,006	1,393
	ta_pulso.1	,014	,006	4,816	1	,028	1,014	1,001	1,026
	insulina.1	-1,233	,337	13,415	1	,000	,291	,151	,564

No desaparecen las influencias ya descritas previamente pero el ácido úrico pierde algo de significación al incluir un parámetro de función del injerto renal.

Octavo modelo (Síndrome metabólico + Uremia): incluimos todos los marcadores de función renal junto con los parámetros anteriores.

Variables incluidas en el modelo

(N=252 / Eventos=70)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 4	insulina.1	-1,338	,305	19,217	1	,000	,262	,144	,477
	TFG_CG.1	-,038	,007	29,230	1	,000	,963	,950	,976

Como en los casos anteriores, predomina el cálculo de la TFG mediante la fórmula de Cockcroft-Gault frente a todos los demás marcadores de función renal (uremia, creatinemia o estimación de la TFG mediante MDRD)

Noveno modelo (Modelo final): Incluimos todas las variables significativas en los análisis anteriores: presión de pulso, tratamiento con diuréticos, TFG calculada por Cockcroft-Gault, urea, niveles de fósforo y tratamiento con insulina.

Variables incluidas en el modelo

(N=259 / Eventos=72)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 5	insulina.1	-1,278	,303	17,747	1	,000	,278	,154	,505
	diuretico.1	-,567	,244	5,394	1	,020	,567	,352	,915
	TFG_CG.1	-,034	,007	23,494	1	,000	,967	,954	,980

Por tanto, lo que realmente influye en la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente es la función renal a los 6 meses (calculada por Cockcroft-Gault) y la necesidad de tratamiento con insulina o diuréticos.

B. Modelos de los 12 meses

En el análisis univariante encontramos las siguientes variables significativas:

- TA sistólica, TA Media y Presión de pulso. Tratamiento diurético o con cualquiera de los hipotensores en general.
- Función renal medida por uremia, creatinemia, TFG calculada por Cockcroft-Gault y estimada por MDRD-7, MDRD-Abreviada y Nankivell.
- Valores plasmáticos de ácido úrico, albúmina, GGT, fósforo y producto CaxP
- Hemoglobina, tratamiento con EPO e Hierro.
- Peso del paciente y tratamiento con Insulina y ADO o Insulina.
- Proteinuria en orina de 24 horas y calciuria.

Recodificación de las Variables Categóricas

Variable	Recodificado	Variable	Recodificado
Diuretico.2	,00=No 1,00=Si	Epo.2	,00=No 1,00=Si
All_hipoTA.2	,00=No 1,00=Si	Hierro.2	,00=No 1,00=Si
Insulina.2	,00=No 1,00=Si	Ado_insulina.2	,00=No 1,00=Si

Primer modelo (HTA): Incluimos TA sistólica, TA media, Presión de pulso, tratamiento diurético o tratamiento con cualquier antihipertensivo a los 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

(N=253 / Eventos=65)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	ta_pulso.2	,025	,007	11,640	1	,001	1,026	1,011	1,041

De todas las variables anteriores, la única que prevalece es la presión de pulso.

Segundo modelo (Función renal): Incluimos los valores plasmáticos de creatinina y urea y la tasa de filtración glomerular calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault y la estimada utilizando las fórmulas de MDRD (7 y Abreviada) y Nankivell.

Variables incluidas en el modelo

N=250 / Eventos=65		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 4	creatinina.2	,652	,259	6,325	1	,012	1,919	1,155	3,190
	urea.2	,014	,004	10,843	1	,001	1,014	1,005	1,022
	TFG_CG.2	-,051	,012	18,485	1	,000	,950	,928	,973
	TFG_MDRD_A_2	,075	,019	15,726	1	,000	1,077	1,038	1,118

Por tanto, las únicas variables que desaparecen del análisis multivariante son la TFG estimada por la fórmula de MDRD-7 y la estimada por la ecuación de Nankivell, permaneciendo significativas el resto de las variables.

Variante segundo modelo (función renal + proteinuria). Incluimos las variables significativas en el análisis previo asociando la proteinuria de 24 horas.

Variables incluidas en el modelo

N=178 / Eventos=33		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	urea.2	,021	,003	42,973	1	,000	1,021	1,015	1,027

Desaparece la significación de la función renal estimada por cualquiera de las fórmulas así como la proteinuria, prevaleciendo el valor de la uremia a los 12 meses.

Tercer modelo (Complicaciones uremia): Incluimos los valores plasmáticos de albúmina, GGT, fósforo, producto CaxP, hemoglobina y el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (EPO) o hierro a los 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

(N=217 / Eventos=55)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	epo.2	-,790	,291	7,364	1	,007	,454	,256	,803
	albumina.2	-1,557	,411	14,313	1	,000	,211	,094	,472
	fosforo.2	,295	,111	7,076	1	,008	1,343	1,081	1,668

Se mantiene significativo un marcador de anemia (necesidad de tratamiento con EPO), un marcador del metabolismo Calcio-fósforo (niveles plasmáticos de fósforo) y un marcador de inflamación-desnutrición (albúmina plasmática)

Cuarto modelo (Complicaciones uremia + Función renal): Incluimos las variables que salieron significativas en los dos análisis previos (primera variante del modelo 2): creatinina, urea, TFG calculada y estimada por MDRD-A, albúmina, fósforo y tratamiento con EPO.

Variables incluidas en el modelo

(N=241 / Eventos=63)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	urea.2	,017	,002	49,964	1	,000	1,017	1,013	1,022
Step 2	albumina.2	-1,138	,428	7,058	1	,008	,321	,138	,742
	urea.2	,016	,002	39,956	1	,000	1,016	1,011	1,021

Las únicas variables que permanecen significativas son los valores plasmáticos de albúmina y urea a los 12 meses.

Quinto modelo (Síndrome metabólico): incluimos parámetros de obesidad (peso del paciente), del metabolismo glucídico (tratamiento con insulina y ADO o Insulina), de hiperuricemia (niveles plasmáticos de ácido úrico) y de HTA (TA Sistólica, TA Media y presión de pulso)

Variables incluidas en el modelo

(N=244 / Eventos=65)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 4	insulina.2	-1.389	,332	17,529	1	,000	,249	,130	,478
	ta_sis.2	,022	,007	9,186	1	,002	1,022	1,001	1,037
	peso.2	-,030	,009	10.469	1	,001	,970	,953	,988
	aci_uri.2	,269	,086	9,893	1	,002	1,309	1,107	1,547

Se mantienen significativo un parámetro de cada factor de riesgo cardiovascular.

Sexto modelo (Síndrome metabólico + Función renal): Añadimos a las variables que obtuvieron significación en el modelo anterior la función renal medida por creatinina, urea y la TFG calculada y estimada.

Variables incluidas en el modelo

(N=244 / Eventos=65)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 5	insulina.2	-1,165	,342	11,626	1	,001	,312	,160	,609
	ta_sis.2	.020	.008	6.753	1	.009	1.020	1.005	1.036
	creatinina.2	,869	,272	10.193	1	,001	2.385	1.399	4.066
	urea.2	,010	,004	5.345	1	,021	1,010	1,002	1,019
	TFG.CG.2	-,051	,012	19,852	1	,000	,950	,929	,972
	TFG_MDRD_A_2	,087	,019	20.460	1	,000	1,091	1,051	1,133

Ajustando por función del injerto renal prevalece la influencia del metabolismo glucídico y de la tensión arterial.

Séptimo modelo (Modelo final): Añadimos a las variables significativas en el análisis previo la albúmina plasmática (significativa en el cuarto modelo). Incluimos por tanto el tratamiento con insulina, la albúmina plasmática, la TA sistólica y la función renal medida por creatinina y urea o por TFG calculada o estimada.

Variables incluidas en el modelo

(N=241 / Eventos=63)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	insulina.2	-,929	,343	7,341	1	,007	,395	,202	,773
	albumina.2	-1,090	,437	6.218	1	,013	,336	,143	,792
	urea.2	,014	,003	31,912	1	,000	1,014	1,009	1,019

Por tanto, las únicas variables que realmente influyen en la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente son los valores de urea y albúmina plasmática a los 12 meses y el tratamiento con insulina a los 12 meses.

C. Modelo mixto de 6 y 12 meses

Incluimos las variables significativas en los modelos previos: la función renal medida por Cockcroft-Gault a los 6 meses y por uremia a los 12 meses, la albúmina plasmática a los 12 meses, el tratamiento con diuréticos a los 6 meses y el tratamiento con insulina a los 6 y 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

N=231 / Eventos=57		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	insulina.2	-,791	,364	4,729	1	,030	,453	,222	,925
	urea.2	,014	,003	29,909	1	,000	1,014	1,009	1,019
	albumina.2	-1,450	,456	10.127	1	,001	,235	,096	,573

Pierden su influencia las variables medidas a los 6 meses (función renal calculada, necesidad de tratamiento diurético y necesidad de tratamiento con insulina), manteniendo su influencia las variables del modelo de los 12 meses (urea y albúmina plasmática y tratamiento con insulina). Impresiona que los valores a los 12 meses del trasplante tienen una mayor capacidad de predicción de la supervivencia del injerto renal que los valores a los 6 meses.

Por tanto tras realizar el análisis multivariante, las variables que más influyen en la [supervivencia del injerto](#) sin censurar por el fallecimiento del paciente son la función renal del injerto a los 12 meses medida por la uremia, los niveles de albúmina plasmáticos (marcador de nutrición e inflamación) y la necesidad del tratamiento con insulina (marcador de diabetes mellitus).

D. Modelo incluyendo categorización por estadios a los 6 y 12 meses

En el análisis univariable encontramos que en la supervivencia del injerto renal influía tanto el estadio a los 6 meses como el estadio a los 12 meses.

Modelo a los 6 meses: Incluimos presión de pulso, tratamiento con diuréticos, TFG calculada por Cockcroft-Gault, urea, estadio a los 6 meses, niveles de fósforo y tratamiento con insulina.

Variables incluidas en el modelo

(N=219 / Eventos=48)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	insulina.1	-1,420	,375	14,362	1	,000	,242	,116	,504
	diuretico.1	-,619	,299	4,294	1	,038	,539	,300	,967
	TFG_CG.1	-,023	,009	6,464	1	,011	,977	,960	,995

Con respecto al modelo a los 6 meses original, prevalecen los resultados anteriores (se mantienen significativos tanto la TFG calculada por Cockcroft-Gault como el tratamiento con diuréticos o insulina a los 6 meses)

Modelo a los 12 meses: Incluimos el tratamiento con Insulina, la albúmina plasmática, la tensión arterial sistólica y la función renal medida por creatinina, urea, TFG calculada o estimada o el estadio a los 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

(N=228/ Eventos=55)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 6	Insulina.2	-1.497	,378	15,683	1	,000	,224	,107	,469
	ta_sis.2	.021	.008	6.813	1	.009	1.021	1.005	1.037
	TFG_CG.2	-.052	.012	20.554	1	.000	.949	.928	.971
	Estadiós3MDRDA_2				2	.000			
	Estadiós3MDRDA_2 (1)	1.598	,630	6.430	1	,011	4,944	1,437	17,004
	Estadiós3MDRDA_2(2)	-.551	,366	2.274	1	,132	,576	,281	1.180

En este caso los resultados del multivariante cambian completamente al incluir el estadiaje a los 12 meses. Al adquirir significación el estadiaje según la TFG estimada por la ecuación de MDRD-Abreviada, la urea y la albúmina plasmática (presentes en dicha ecuación) pierden significación. Por tanto, adquieren importancia otras variables que en el análisis previo habían desaparecido como son la TA sistólica y TFG estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault a los 12 meses. Lo único que no cambia es la influencia de la necesidad del tratamiento con insulina a los 12 meses.

Por tanto, en el análisis de supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente influye el tratamiento con insulina, la TA sistólica y la función renal medida por la TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault y la categorización en 3 estadios según la TFG estimada por la fórmula de MDRD-Abreviada a los 12 meses.

Modelo mixto: incluimos las variables que han permanecido significativas en los dos modelos previos: función renal calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y tratamiento con insulina a los 6 y 12 meses, tratamiento con diuréticos a los 6 meses, tensión arterial sistólica y estratificación en 3 estadios según la TFG estimada por MDRD-Abreviada a los 12 meses.

Variables in the Equation

(N=219/ Eventos=50)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Insulina.2	-1.296	,398	10.610	1	,001	,274	,125	,597
	Albumina.2	-1.555	,475	10.704	1	,001	,211	,0083	,539
	Urea.2	.016	,003	30.597	1	,000	1.016	1,010	1.022

Finalmente las variables que realmente ejercen influencia en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente son la necesidad de tratamiento con insulina, los valores plasmáticos de albúmina y los de urea a los 12 meses.

Con respecto a las necesidades de tratamiento con insulina a los 12 meses es completamente esperable que la supervivencia del injerto renal considerando fallo del injerto tanto al reinicio de diálisis como al fallecimiento del paciente, se vea influenciado negativamente por el diagnóstico de diabetes mellitas (necesidad de insulina).

Por otro lado, el hecho que el tratamiento con insulina a los 12 meses desplace el tratamiento a los 6 meses es difícil de explicar porque teóricamente las necesidades de insulina a los 6 meses reflejan un estado diabético más precoz y por tanto el tiempo de diagnóstico de diabetes será superior que el de los pacientes que precisan insulina a los 12 meses. Esto sería así si hubiese incrementado o cambiado el porcentaje de pacientes con necesidades de insulina entre los 6 y 12 meses, pero esto no ocurre en nuestros datos. Tanto a los 6 como a los 12 meses el 9.5% de la población presentan tratamiento con insulina.

Otro desplazamiento lógico es la pérdida de significación de la variable ADO o Insulina frente a la variable tratamiento con Insulina aislado. Está claro que una diabetes controlada con ADO es menos severa o agresiva que una diabetes que precisa insulinización para controlarla. Por otro lado, en el análisis univariante, ya objetivamos que aunque las variables insulina e insulina o ADO eran ambas significativas, el valor de significación era mayor para la variable insulina.

Con respecto a los **valores plasmáticos de urea** a los 12 meses podríamos repetir la justificación dada para la supervivencia del paciente trasplantado renal: la urea es un marcador de función del injerto renal y un reflejo indirecto del tratamiento diurético.

Con respecto a los **valores plasmáticos de albúmina** a los 12 meses como marcador tanto de nutrición como de inflamación así como posible marcador de proteinuria está ya bastante establecido en la literatura actual. Tal y como hemos indicado previamente existen varios artículos que confirman la influencia de la albúmina plasmática en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente: Dahlberg et al (54) (albúmina plasmática al año de trasplante), Vetromile et al (53) (albúmina a los 3 meses post-trasplante) y Molnar et al (71) (albúmina plasmática pretrasplante)

❖ Supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente

Al igual que realizamos en los apartados anteriores, previamente recordamos que variables obtuvieron significación en el análisis univariante a los 6 y 12 meses, para luego ir creando modelos con dichas variables al no poder incluirlas todas ellas en un solo modelo.

En la siguiente tabla presentamos las variables que han sido significativas en el univariante a los 6 y/o a los 12 meses y que vamos a ir incluyendo en diferentes modelos multivariantes.

En la columna denominada multivariante señalamos las que se van a incluir en el análisis final aunque sólo expresamos con un nivel de significación las que quedan definitivamente significativas tras realizar el último análisis.

		6 meses		12 meses	
		Univariante	Multivariante	Univariante	Multivariante
1	TA Sistólica	Si	Excluida	Si	0.016
	TA Media	No	-	Si	Excluida
	Presión de pulso	Si	Incluida	Si	Excluida
	Diuréticos	Si	Incluida	Si	Excluida
	Hipotensores	Si	0.050	No	-
	ARA II	Si	Excluida	Si	0.024
	Todos los AntiHTA	Si	Excluida	No	-
2	Uremia	Si	Excluida	Si	Incluida
	Creatinemia	Si	Excluida	Si	Excluida
	TFG C-G	Si	Excluida	Si	<0.001
	TFG MDRD-A	Si	Excluida	Si	Excluida
	TFG MDRD7	Si	Excluida	Si	Excluida
	TFG Nankivell	Si	<0.001	Si	Excluida
	Proteinuria 24 h	No	-	Si	-
3	Calciuria	No	-	Si	-
	Calcemia	Si	Excluida	Si	Excluida
	Fosforemia	Si	Incluida	Si	<0.001
	Producto CaxP	Si	Incluida	Si	Incluida
	Albúmina	No	-	Si	Excluida
	Hemoglobina	No	-	Si	Excluida
	EPO	Si	Incluida	Si	Incluida
	Vitamina C	Si	Excluida	No	-
	Hierro	No	-	Si	Excluida
	Delta Hb	Si	Excluida	-	-
	Delta HCM	Si	Excluida	-	-
5	Ácido úrico	Si	Incluida	No	-
	Glucemia	Si	Excluida	No	-
	Insulina	Si	0.003	Si	Excluida
	ADO o Insulina	Si	Excluida	No	-

Tabla 99. Tabla resumen de las variables analíticas y terapéuticas que fueron significativas en el análisis de supervivencia univariante a los 6 meses y 12 meses; tabla-guía de la agrupación de las variables anteriores en los diferentes modelos multivariante (cada modelo está numerado del 1 al 5) y tabla con resultados de cada uno de los modelos realizados a los 6 y 12 meses.

A. Modelo de los 6 meses

Primer Modelo (HTA): Incluimos TA Sistólica, Presión de pulso y tratamiento con ARA II, diuréticos, hipotensores o al menos con algunos de estos fármacos

Variables incluidas en el modelo.

(N=266 / Eventos=45)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Ta_pulso.1	,016	,008	4,441	1	,035	1,016	1,001	1,032
	hipotensor.1	-1,110	,532	4,356	1	,037	,330	,116	,935
	diuretico.1	-,596	,304	3,848	1	,050	,551	,304	,999

Se mantiene la presión de pulso y el tratamiento con hipotensores diferentes a los ARA II y diuréticos así como con un nivel de significación en el límite, el tratamiento con diuréticos.

Segundo Modelo (Función renal): Incluimos uremia, creatinemia y TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault o estimada mediante la fórmula de MDRD Abreviada, MDRD7 o Nankivell

Variables incluidas en el modelo

(N=260 / Eventos=43)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	TFG_Nankivell_1	-,040	,007	36,573	1	,000	,961	,949	,973

De todas las medidas de función renal establecidas, predomina la TFG estimada mediante la ecuación de Nankivell.

Tercer Modelo (Complicaciones uremia): Incluimos calcemia, fosforemia, producto CaxP, tratamiento con EPO y tratamiento con vitamina C.

Variables incluidas en el modelo

(N=267 / Eventos=44)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	fosforo.1	1,717	,453	14,381	1	,000	5,569	2,293	13,529
	CaxP_1	-,109	,044	6,147	1	,013	,897	,823	,977
	Epo.1	-,661	,335	3,896	1	,048	,516	,268	,995

Se mantienen significativos la fosforemia, el producto CaxP y el tratamiento con EPO.

Tercer Modelo alternativo (Deltas): analizamos el estado anémico utilizando las variables delta de Hb, delta de la HCM, tratamiento con EPO y con Vitamina C.

Variables incluidas en el modelo

(N=123 / Eventos=13)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Dhcm_12_6m	-,360	,117	9,454	1	,002	,698	,555	,878

Al incluir estas dos variables, el tratamiento con EPO pierde su significación, manteniéndose significativo el delta de la Hb corpuscular media.

Cuarto Modelo (Complicaciones uremia + Función renal): aunamos los dos modelos anteriores incluyendo como complicaciones de uremia el fósforo, el producto CaxP y el tratamiento con EPO (modelo A) o el delta de la HCM (modelo B) y como medida de función renal la TFG estimada mediante Nankivell.

A. Variables incluidas en el modelo

(N=261 / Eventos=44)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	TFG_Nankivell_1	-,039	,007	35,512	1	,000	,962	,950	,974

B. Variables incluidas en el modelo

(N=120 / Eventos=30)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	TFG_Nankivell_1	-,042	,012	11,553	1	,001	,959	,936	,982

En ambos modelos, prevalece la función renal sobre las complicaciones urémicas.

Quinto Modelo (Síndrome metabólico): Incluimos parámetros de metabolismo glucídico (glucemia, tratamiento con insulina e ADO o insulina), hiperuricemia (niveles plasmáticos de ácido úrico) e HTA (TA sistólica y presión de pulso)

Variables incluidas en el modelo

(N=254 / Eventos=43)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	Aci_uri.1	,273	,099	7,572	1	,006	1,314	1,082	1,596
	insulina.1	-1,621	,395	16,841	1	,000	,198	,091	,429

Permanecen significativos los valores de ácido úrico y el tratamiento con insulina a los 6 meses.

Sexto Modelo (Síndrome metabólico + Función renal): Incluimos las dos variables obtenidas como significativas en el modelo anterior junto con la TFG estimada mediante la ecuación de Nankivell.

Variables incluidas en el modelo

(N=254 / Eventos=43)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	insulina.1	-1,193	,392	9,268	1	,002	,303	,141	,654
	TFG_Nankivell_1	-,035	,006	30,685	1	,000	,965	,953	,977

Los valores plasmáticos de ácido úrico pierden su influencia al incluir en el modelo la función renal.

Séptimo Modelo (Modelo final): Incluimos todas las variables que han salido significativas en los modelos previos: la presión de pulso, el tratamiento diurético o el tratamiento antihipertensivo, el tratamiento con insulina y la función renal estimada utilizando la ecuación de Nankivell.

Variables incluidas en el modelo

(N=260 / Eventos=44)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	insulina.1	-1,135	,386	8,671	1	,003	,321	,151	,684
	TFG_Nankivell_1	-,034	,007	26,390	1	,000	,967	,955	,979
	hipotensor.1	-1,040	,530	3,857	1	,050	,353	,125	,998

Por tanto, lo que realmente influye en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente es la función renal a los 6 meses medida por la TFG estimada por Nankivell y el tratamiento con insulina. El tratamiento hipotensor se queda en el límite de la significación (p=0.050)

B. Modelos de los 12 meses

Primer Modelo (HTA): Incluimos TA Sistólica, TA Media, Presión de pulso y tratamiento con ARA II o diuréticos.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO

(N=253 / Eventos = 41)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	ta_sis.2	,027	,009	9,881	1	,002	1,027	1,010	1,045
	araii.2	-,723	,324	4,991	1	,025	,485	,257	,915

La tensión arterial sistólica desplaza a la tensión arterial media y la presión de pulso y el tratamiento con ARA II desplaza al tratamiento con diuréticos.

Segundo Modelo (Función renal): Incluimos uremia, creatininemia y TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault o estimada mediante la fórmula de MDRD-A, MDRD-7 o Nankivell.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO

(N=250 / Eventos=41)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	urea.2	,013	,004	9,698	1	,002	1,013	1,005	1,021
	TFG_CG.2	-,033	,013	6,246	1	,012	,967	,942	,993

En este caso lo que prevalece es la uremia y la TFG calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault.

Tercer modelo - A (Complicaciones uremia: síndrome anémico): Incluimos los valores plasmáticos de albúmina, hemoglobina y el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (EPO) o hierro a los 12 meses.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO

(N=241 / Eventos=38)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	epo.2	-,735	,361	4,137	1	,042	,480	,236	,974
	hemoglobín.2	-,212	,093	5,194	1	,023	,809	,674	,971

Permanecen significativos tanto los valores de Hemoglobina como la necesidad de tratamiento con EPO a los 12 meses (excluyendo la albúmina y el tratamiento con Hierro)

Tercer modelo - B (Complicaciones uremia: metabolismo Ca-P): Incluimos los valores plasmáticos de albúmina, calcio, fósforo, producto CaxP y calciuria.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO

(N=207 / Eventos=31)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 4	albumina.2	-1,749	,583	8,987	1	,003	,174	,055	,546
	calcio.2	1,561	,757	4,254	1	,039	4,763	1,081	20,993
	fosforo.2	5,394	1,856	8,451	1	,004	220,145	5,798	8359,338
	CaxP_2	-,446	,167	7,154	1	,007	,640	,462	,888

Sólo se excluye del modelo los valores de la calciuria

Tercer modelo - C (Complicaciones uremia: modelo final): Incluimos los valores plasmáticos de albúmina, calcio, fósforo, producto CaxP, hemoglobina y el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (EPO).

Variables incluidas en el modelo

(N=239 / Eventos=38)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	epo.2	-,998	,352	8,055	1	,005	,369	,185	,734
	fosforo.2	1,610	,477	11,378	1	,001	5,002	1,963	12,746
	CaxP_2	-,102	,041	6,154	1	,013	,903	,832	,979

Permanecen dos parámetros del metabolismo calcio-fósforo (fosforemia y producto CaxP) y un parámetro de anemia (tratamiento con EPO) excluyendo tanto la albúmina plasmática como los niveles de Hemoglobina.

Cuarto Modelo (Complicaciones uremia + Función renal): Incluimos las variables que han salido significativas en los dos modelos anteriores: urea, TFG calculada por Cockcroft-Gault, fosforemia, producto CaxP y tratamiento con EPO.

Variables incluidas en el modelo

(N=252 / Eventos=43)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	fosforo.2	,491	,136	13,142	1	,000	1,635	1,253	2,132
	urea.2	,011	,004	5,841	1	,016	1,011	1,002	1,019
	TFG_CG.2	-,036	,013	7,188	1	,007	,965	,940	,990

Sorprendentemente se mantiene la influencia que ejerce el fósforo sobre la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente.

Quinto Modelo (Síndrome metabólico): Incluimos un parámetro de metabolismo glucídico (tratamiento con insulina) y algunos de HTA (TA sistólica, TA Media y presión de pulso)

Variables incluidas en el modelo

(N=253 / Eventos=41)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	ta_sis.2	,029	,009	11,274	1	,001	1,029	1,012	1,046

Vuelve a prevalecer la TA sistólica frente al resto de las variables

Sexto Modelo (Síndrome metabólico + Función renal): incluimos la TA sistólica y la función renal medida por uremia o calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault.

Variables incluidas en el modelo

(N=248 / Eventos=41)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	ta_sis.2	,022	,010	5,118	1	,024	1,022	1,003	1,041
	urea.2	,012	,004	8,369	1	,004	1,012	1,004	1,021
	TFG_CG.2	-,029	,013	4,762	1	,029	,971	,946	,997

Todas las variables permanecen en el análisis multivariante

Séptimo Modelo (Modelo final): incluimos junto a las variables del modelo anterior, los valores de fósforo y el tratamiento con ARA II.

Variables incluidas en el modelo

(N=205 / Eventos=41)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 6	araii.2	-,750	,332	5,089	1	,024	,472	,246	,906
	fosforo.2	,688	,150	21,012	1	,000	1,990	1,483	2,672
	ta_sis.2	,023	,010	5,792	1	,016	1,024	1,004	1,043
	TFG_CG.2	-,056	,010	29,638	1	,000	,945	,926	,965

Por tanto, lo que realmente influye en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente son los valores de fósforo, la TFG calculada por Cockcroft-Gault, la TA Sistólica y el tratamiento con ARA II.

C. Modelo mixto (6-12 meses)

Incluimos las variables que han salido significativas en los modelos anteriores: el tratamiento con insulina a los 6 meses, la TFG estimada por Nankivell a los 6 meses y la TFG calculada por Cockcroft-Gault, los valores de fósforo, TA Sistólica y el tratamiento con ARA II a los 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 4	araii.2	-,849	,357	5,642	1	,018	,428	,212	,862
	insulina.1	-1,191	,440	7,342	1	,007	,304	,128	,719
	fosforo.2	,736	,144	26,250	1	,000	2,087	1,575	2,765
	TFG_CG.2	-,057	,011	29,276	1	,000	,944	,925	,964

Las únicas variables que pierden significación al unificar ambos modelos sería la función renal (TFG estimada por Nankivell) a los 6 meses y los valores de TA Sistólica a los 12 meses.

Persisten significativos tanto el tratamiento con Insulina a los 6 meses y la función renal (TFG calculada por Cockcroft-Gault), la fosforemia y el tratamiento con ARA II a los 12 meses.

D. Modelo incluyendo categorización por estadios a los 6 y 12 meses

En el análisis univariable encontramos que en la supervivencia del injerto renal influía tanto el estadio a los 6 meses como el estadio a los 12 meses.

Modelo a los 6 meses: Incluimos la presión de pulso, el tratamiento diurético o el tratamiento antihipertensivo, el tratamiento con insulina, la función renal estimada utilizando la ecuación de Nankivell y la categorización en Estadios.

Variables incluidas en el modelo

(N=221 / Eventos =27)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	insulina.1	-1,436	,501	8,207	1	,004	,238	,089	,635
	TFG_Nankivell_1	-,037	,015	6,213	1	,013	,964	,936	,992

Con respecto al modelo original a los 6 meses, prevalecen significativos tanto la TFG estimada por Nankivell como el tratamiento con insulina, perdiendo su influencia el tratamiento hipotensor (ya en el modelo original quedaba en el límite de la significación, $p=0.050$).

Modelo a los 12 meses: Incluimos la TA sistólica y la función renal medida por uremia o calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault, los valores de fósforo plasmático, el tratamiento con ARA II y la categorización en Estadios.

Variables incluidas en el modelo

(N=199 / Eventos=20)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	ta_sis.2	,034	,012	7,308	1	,007	1,034	1,009	1,060

Pierde su significación con respecto al modelo original tanto el tratamiento con ARA II, como los valores de fósforo plasmático y de la TFG calculada por Cockcroft-Gault.

Modelo mixto (6-12meses): se incluyen las variables significativas en los modelos previos: el tratamiento con insulina y la TFG calculada por Cockcroft-Gault a los 6 meses y la TA sistólica a los 12 meses.

Variables incluidas en el modelo

(N=225 / Eventos=35)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	insulina.1	-1,028	,427	5,796	1	,016	,358	,155	,826
	TFG_Nankivell_1	-,033	,008	18,874	1	,000	,967	,953	,982
	ta_sis.2	,022	,010	5,300	1	,021	1,022	1,003	1,042

En el análisis multivariante persisten significativas todas las variables anteriores.

Por tanto las variables que influyen en la supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente son:

- ❖ las necesidades de tratamiento con insulina a los 6 meses (reflejo de un estado diabético severo y precoz),
- ❖ la función del injerto renal a los 12 meses (estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault en el modelo en el que no incluimos el estadiaje según MDRD o por Nankivell en el modelo en el que incluimos el estadiaje),
- ❖ los valores de fósforo plasmático a los 12 meses (marcador de hiperparatiroidismo secundario o de bajo aclaramiento renal),
- ❖ y las necesidades de tratamiento con ARA II a los 12 meses (marcador de haber precisado iniciar tratamiento para control de HTA, proteinuria y/o eritrocitosis post-trasplante renal).

En el caso del modelo incluyendo el estadiaje, los valores de fósforo y las necesidades de tratamiento con ARA II a los 12 meses son desplazados por los valores de la tensión arterial sistólica a los 12 meses.

Con respecto a la influencia de los valores de la tensión arterial sistólica a los 12 meses hay que decir que Vetromile et al (53) publicaron que lo que realmente afectaba en la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente era la presión de pulso ya a los tres meses, desapareciendo del multivariante la influencia de los valores de tensión arterial sistólica. Sin embargo, estos resultados más que opuestos yo los consideraría complementarios el uno del otro por varios

motivos. El primero de ellos es que Vetromile et al analizan las variables en un periodo muy precoz (primeros 3 meses) por lo que seguro que están menos artefactados los resultados por el tratamiento antihipertensivo. En segundo lugar por definición y tal y como se ha demostrado en la literatura, existe una muy buena correlación entre la presión de pulso y los valores de tensión arterial sistólica (coeficiente de 0.850 y un nivel de significación inferior a 0.0001). Esto podría explicar que pudiesen intercalarse en el análisis multivariante cualquiera de estas variables indistintamente.

Otros autores como Tanaka et al (73) encontraron en su análisis que la necesidad de tratamiento antihipertensivo a los 2 y 3 años post-trasplante predisponía a la pérdida posterior del injerto renal (censurando por el fallecimiento del paciente). Esto confirma que la necesidad de tratamiento antihipertensivo vs la hipertensión arterial puede ser un factor de riesgo independientemente del momento post-trasplante que se estudie.

Por otro lado, se ha relacionado el desarrollo de hipertensión arterial como una de las consecuencias del deterioro de la función del injerto renal. Por este motivo, podría existir colinealidad entre ambas variables (tensión arterial y función del injerto renal) y la influencia que supuestamente parece ejercer la tensión arterial, realmente esté ejercida por la función del injerto renal. Estudios recientes (74,75) no corroboran esta teoría y describen que la influencia de los valores de tensión arterial al año de trasplante en la supervivencia del injerto renal es independiente de la función del injerto renal. Nuestros resultados apoyan a estos últimos artículos: la tensión arterial permanece significativa en el análisis multivariante una vez ajustado por la función del injerto renal.

Resumen del objetivo:

Sin incluir Estadíos ERC			Incluyendo Estadíos ERC		
Paciente	Injerto	Injerto Cens.	Paciente	Injerto	Injerto Cens.
Urea 12m	Urea 12m	C-Gault 12m	Urea 12m	Urea 12m	Nankivell 6m
GGT 12m	Albúmina 12m	Fósforo 12m	GGT 12m	Albúmina 12m	TA sist 12m
	Insulina 12m	Insulina 6m	Insulina 12m	Insulina 12m	Insulina 6m
		ARA II 12m			

Por tanto, los resultados del análisis multivariante se ven parcialmente modificados ante la inclusión en el modelo de la categorización en 3 estadíos de ERC según la TFG estimada por la ecuación de MDRD Abreviada.

En el caso de la supervivencia del paciente simplemente se añade la influencia del tratamiento con insulina a los 12 meses; en el caso de la supervivencia del injerto sin censurar no se modifican los resultados y sin embargo, en el caso de la supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento se intercambian las variables tensión arterial sistólica a los 12 meses en vez de tratamiento con ARA II y se pierde la significación de los valores de fósforo a los 12 meses.

Está claro que en un análisis multivariante en el que utilizamos el método Condicionado hacia delante, las variables van adquiriendo importancia en función del resto de las variables que hemos ido incluyendo en el modelo.

Independientemente de esto, nuestros resultados siguen una línea muy clara:

La supervivencia del paciente a largo plazo se ve influenciada por la uremia y los valores plasmáticos de GGT y el tratamiento con insulina a los 12 meses.

La supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente se ve influenciada por la uremia, los niveles de albúmina plasmática y nuevamente el tratamiento con insulina a los 12 meses.

La supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente se ve influenciada por la función del injerto renal a los 12 meses (sin estadíaje) o a los 6 meses (con Estadíos), el tratamiento con insulina a los 6 meses (en vez de a los 12 meses) y un marcador de hipertensión arterial a los 12 meses (ya sea los valores de tensión arterial sistólica o las necesidades de tratamiento con ARA II)

Algunos de estos resultados están apoyados por la literatura vigente; otros son contrarios a lo publicado previamente y el resto son “hallazgos” que futuros estudios deberían analizar para así, si se confirma, poder establecer las medidas terapéuticas o de vigilancia estrecha que permitan mejorar la supervivencia del injerto renal de los pacientes trasplantados renales.

Por tanto, la función del injerto renal precoz ejerce cierta influencia en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente pero no en la supervivencia del paciente ni del injerto renal sin censurar una vez ajustado por otras variables analíticas-terapéuticas post-trasplante.

Análisis multivariante ajustado por las variables peritrasplante que influyen en los resultados del trasplante (capítulo 1)

La principal limitación para realizar este estudio es el tamaño muestral. Por ejemplo, en el caso de la supervivencia del paciente sólo hay un total de 28 eventos por lo que no sería apropiado incluir más de 2-3 variables.

Las variables por las que deberíamos ajustar serían

Supervivencia Paciente	Supervivencia Tx	Supervivencia Tx Censurando
Edad Tiempo de hospitalización Año Tx o Año Tx_Q	Edad / Edad D Tiempo de hospitalización Primer Trasplante (S/N) Rechazo Agudo Año Tx o Año Tx_Q	Edad Donante Tiempo de hospitalización Primer Trasplante (S/N) Rechazo Agudo Año Tx o Año Tx_Q

Y los tamaños muestrales serían

Supervivencia Paciente	Supervivencia Tx	Supervivencia Tx Censurando
Total=219 / N=28	Total=244 / N=64	Total=265 / N=40

Por tanto, no realizamos el análisis multivariante en el caso de la Supervivencia del Paciente, y en los otros casos, realizamos varios modelos con el máximo permitido de número de variables.

De esta manera, una vez realizado los diferentes modelos multivariantes, persistieron significativas las variables que se reflejan en la tabla 100.

Supervivencia Paciente	Supervivencia Tx	Supervivencia Tx Censurando
	Insulina 12 meses Albúmina 12 meses Urea 12 meses	Insulina 6 meses TFG Cockcroft-Gault 12 meses
	Primer Trasplante (S/N) Rechazo Agudo Edad Donante	Primer Trasplante (S/N) Rechazo Agudo

Tabla 100. Resultado del análisis multivariante ajustando tanto por variables analíticas-terapéuticas del post-trasplante inmediato como por las variables peri-trasplante que salieron significativas en el análisis multivariante inicial (capítulo 1, resumen del capítulo, páginas 77-78)

En conclusión,

Una vez ajustado por las variables clásicas peritrasplante, las variables del post-trasplante inmediato siguen ejerciendo cierta influencia en la supervivencia del injerto renal censurando y sin censurar por el fallecimiento del paciente.

Estudios posteriores, con un mayor tamaño muestral, deberían confirmar estos hallazgos y estudiar qué ocurre en la supervivencia del paciente.

Capítulo 4: “Influencia de los factores previos al trasplante en los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo”

El paciente con insuficiencia renal crónica recorre varias etapas a lo largo de su vida: la consulta de Nefrología Clínica, la consulta de Bajo Aclaramiento y la terapia renal sustitutiva (TRS) con diálisis o trasplante renal. En la práctica clínica diaria todas estas fases pueden estar coordinadas por un mismo equipo de Nefrólogos (como es el caso de el HURS); sin embargo, en la mayoría de los estudios de supervivencia rara vez se incluyen variables pertenecientes a la fase previa, casi siempre porque no se disponen de estos datos. Clásicamente, por ejemplo, los estudios de supervivencia de diálisis finalizaban el seguimiento del paciente una vez que estos reciben un injerto renal. Por tanto, los estudios que describen variables que influyen en la mortalidad de los pacientes en diálisis como son la Fosfatasa Alcalina (69) no analizan la influencia de estas variables en estos pacientes una vez trasplantados.

En los últimos años, sin embargo, se está intentando considerar al enfermo como un todo y obviar esta subespecialización artificial intentando analizar variables interfases. Ejemplo de esto lo podemos encontrar en estudios previos de nuestro grupo como son el del análisis del valor de los niveles de ácido úrico en la época antes de iniciar diálisis en la mortalidad de los pacientes incidentes en diálisis (76) y el de los pacientes que reiniciaban diálisis desde el trasplante renal comparándolos con aquellos que iniciaban diálisis desde la consulta de bajo aclaramiento (77).

En el mundo del trasplante renal, además, existe una segunda limitación añadida a los estudios interfases, la existencia de centros trasplantadores que incluyen en su lista de espera pacientes provenientes de centros no trasplantadores. Los centros trasplantadores que reciben un paciente para incluir en su lista de espera contarán con limitados datos previos al trasplante de este paciente, motivo por el cual no podrán analizar muchas variables pretrasplante. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en los grandes registros americanos: recogen algunos datos demográficos-clínicos de los pacientes generales como datos previos al trasplante y posteriormente incluyen datos del momento del trasplante y posteriores al trasplante.

Recientemente también se han publicado algunos estudios interfases aislados en el campo del trasplante renal. Algunos de ellos incluyen alguna variable aislada pretrasplante dentro de la lista de variables analizadas, como es el caso de Schnitzler et al (61) y la albúmina pretrasplante; y una minoría de ellos analizan concretamente la influencia de algún aspecto en concreto de la época pretrasplante como serían los estudios de Rodrigo et al (78), Krüger et al (79) y Roodnat et al (28) que estudian la influencia del metabolismo óseo-mineral en los resultados del trasplante renal; el realizado por Linde et al (26) que analiza el estado anémico y el tratamiento; el de Varaganam et al (80), que analiza la influencia de la PCR pretrasplante renal y el publicado recientemente por Molnar et al (71) que analiza la influencia de los valores de albúmina pretrasplante.

Ante la escasez de literatura sobre el tema y la disponibilidad de contar con una base de datos en la que hemos incluido multitud de variables pre, peri y post-trasplante, nos propusimos analizar qué variables previas al trasplante pudiesen ejercer alguna influencia en la supervivencia del paciente y del injerto renal.

Material y métodos propios del capítulo:

Creamos la base de datos según los criterios establecidos en el apartado material y métodos de esta tesis e incluimos variables analítico-terapéuticas previas al trasplante de cada paciente (media de las tres últimas determinaciones mensuales o trimestrales de cada variable cuantitativa).

Una vez realizada esta base de datos, seleccionamos nuestra subpoblación de estudio: pacientes que contaban con datos recogidos pretrasplante. Previamente a iniciar el análisis estadístico, excluimos la posibilidad de estar ejerciendo un sesgo de selección, realizando varios análisis de supervivencia comparando la población total con la subpoblación de estudio (pacientes con datos pretrasplante).

Realizamos un seguimiento de estos pacientes hasta que ocurriese cualquiera de los siguientes eventos:

- Fallecimiento del paciente, incluyendo los pacientes que fallecen en los primeros 90 días tras reiniciar tratamiento renal sustitutivo con diálisis.
- Reinicio de tratamiento renal sustitutivo con diálisis (fallo del trasplante)
- Traslado a otro centro (perdida en el seguimiento) o alcanza la fecha final de seguimiento del estudio (30/Noviembre/2007).

Posteriormente realizamos un análisis estadístico primero descriptivo de variables clínico-demográficas, analíticas y terapéuticas pretrasplante de cada paciente y posteriormente un análisis de supervivencia incluyendo estas variables.

Este capítulo, por tanto, lo hemos dividido en cuatro grandes apartados:

4.I. Selección de la muestra

4.II. Análisis descriptivo de la muestra

- 4.II.1. Variables clínico-demográficas cualitativas y cuantitativas
- 4.II.2. Variables analíticas cualitativas
- 4.II.3. Variables terapéuticas cuantitativas

4.III. Análisis de Supervivencia Univariante

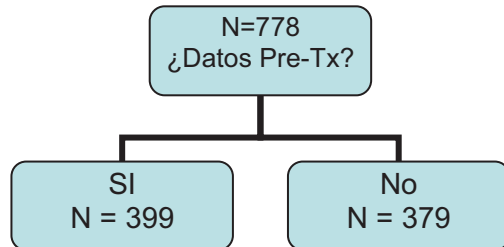
- 4.III.1. Variables cuantitativas (Cox)
- 4.III.2. Análisis univariante variables cualitativas (Kaplan-Meier)

4.IV. Análisis de Supervivencia Multivariante

- 4.IV.1. Supervivencia del paciente
- 4.IV.2. Supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente
- 4.IV.3. Supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente.

4.I. Selección de la muestra

1. Seleccionamos dentro de nuestra población de estudio aquella subpoblación de pacientes que cuentan con datos analíticos recogidos en el periodo previo al trasplante (el periodo en tratamiento sustitutivo con diálisis)



De los 778 pacientes que conforman nuestro estudio nos encontramos que un 51.3% tienen recogidos datos previos al trasplante (N=399).

Figura 102. Algoritmo de distribución de los pacientes en función de la disponibilidad de datos previos al trasplante o no.

2. Analizamos cuales serían los posibles motivos que justificarían el que no contáramos con los datos pretrasplante recogidos en la base de datos del Servicio:

- ❖ Pacientes que no pertenecían a nuestro Servicio antes del trasplante (al menos durante la época de tratamiento sustitutivo), como serían los pacientes pertenecientes a la lista de espera de Jaén.
- ❖ Pacientes que se trasplantaron (y por tanto estaban en diálisis) antes de la informatización de la base de datos de Nefrología (previos a 1988 en la unidad hospitalaria o previos a 2001 si se dializaban en Centros Periféricos)

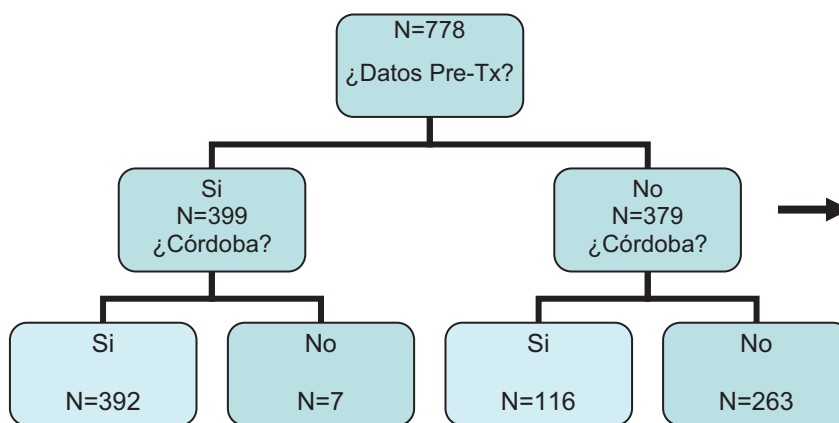


Figura 103. Algoritmo de distribución de los datos en función de la disponibilidad de datos pretrasplante y de la procedencia del receptor.

Como se puede ver en el la figura 103, los pacientes que tienen recogidos los datos pre-trasplante son fundamentalmente aquellos que se dializaban en Córdoba.

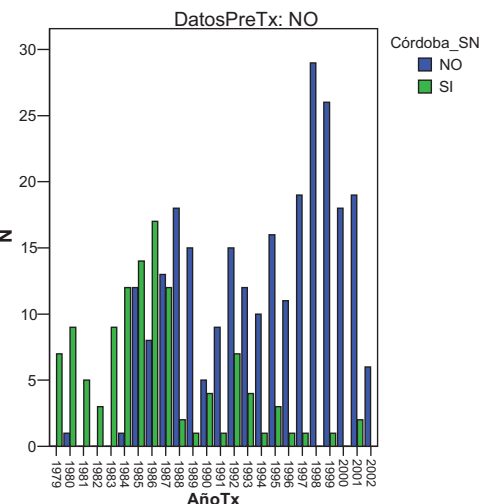


Figura 104. Histograma de distribución de los pacientes que no contaban con datos pretrasplante en función de la procedencia del receptor (Córdoba Si/No) y del año del trasplante.

Sólo existen 7 pacientes que tienen datos pretrasplante pero no pertenecen a Córdoba. Una posible explicación a esto es que en los tres meses previos al trasplante acudieron en algún momento a nuestro hospital por diferentes motivos.

Con respecto a los pacientes que no tienen recogidos los datos (sin datos pretrasplante), aunque la mayoría no pertenecen a Córdoba, existen un total de 116 pacientes que pertenecían a nuestro centro y que se distribuyen fundamentalmente en los primeros años del programa (figura 104, barras verdes), por lo que no tienen informatizados los datos pretrasplante.

3. Por otro lado, para asegurarnos que la subpoblación de estudio es representativa de la población original, analizamos los motivos de finalización del seguimiento, supervivencia del paciente y supervivencia del injerto renal comparando la subpoblación de estudio (pacientes con datos pretrasplante) con la población original.

❖ En la tabla siguiente mostramos los motivos de **finalización del seguimiento** tanto en la población total como en la subpoblación con datos pretrasplante.

Con datos PreTx				
	Exitus Paciente	Exitus - Fallo Tx < 90 días	Fallo Tx	Nov 07 + Traslados
N =399	52	14	108	225
%	13%	3.5%	27%	56.5%
Población Total				
	Exitus Paciente	Exitus - Fallo Tx < 90 días	Fallo Tx	Nov 07 + Traslados
N = 778	138	27	247	366
%	17.7%	3.5%	31.8%	47%

Tabla 101. Motivos de finalización del seguimiento de la población total (N=778) o de la subpoblación de estudio (N=399)

Numéricamente, los porcentajes impresionan de ser muy similares, incluso algunos iguales como es el caso de fallecimiento en los primeros 90 días de diálisis (3.5%).

Lo que sí impresiona es que en la subpoblación de estudio existe una menor pérdida del injerto renal (mayor porcentaje de pacientes finalizan el seguimiento por alcanzar la fecha de finalización del estudio o por traslado) que en la población original. Esto se justifica por el sesgo que existe en cuanto al año de trasplante a la hora de seleccionar la población (los pacientes que tienen datos pretrasplante son fundamentalmente trasplantes más recientes)

❖ La **supervivencia del paciente**, incluyendo los primeros 90 días tras inicio de diálisis.

Numéricamente, de los 778 pacientes de la población original, fallecieron un total de 165 pacientes (138 pacientes en el post-trasplante y 27 tras iniciar diálisis) y de los 399 pacientes con datos previos al trasplante fallecieron un total de 66 pacientes (52 en el periodo post-Tx y 14 en los primeros 90 días tras reinicio de diálisis).

La impresión clínica tras la observación de los datos obtenidos (tabla 102) es que la supervivencia de la subpoblación de estudio a largo plazo es algo superior que la supervivencia de la población original (a 15 años, 75.7% vs 69.5%)

Con datos PreTx							
	1 Año	2 Años	3 Años	5 años	7 Años	10 Años	15 Años
S. Paciente	93.74%	92.00%	90.20%	85.18%	80.45%	77.47%	75.67%
N =398	330	313	295	204	149	90	32
Población Total							
	1 Año	2 Años	3 Años	5 años	7 Años	10 Años	15 Años
S. Paciente	92.61%	91.13%	88.84%	83.35%	79.00%	75.23%	69.50%
N = 778	636	607	572	439	340	213	86

Tabla 102. Supervivencia actuarial del paciente (% pacientes vivos) en determinados momentos post-trasplante (1, 2, 3, 5, 7, 10 y 15 años post-trasplante) tanto en la población total (N=778) como en la subpoblación de estudio (N=398).

- ❖ La **supervivencia del injerto renal** en la mayor parte de los análisis se ha definido según dos criterios, censurando y sin censurar por la muerte del paciente.

Numéricamente: en la población original, de los 778 pacientes trasplantados renales, 274 pacientes reinician diálisis (el 35.3% de los pacientes) y en la subpoblación de estudio de los 399 pacientes incluidos, 122 pacientes reinician diálisis (el 30.5% de los pacientes). Estos serían los pacientes que pierden el injerto censurando por el fallecimiento del paciente (tabla 103)

Si consideramos la supervivencia del injerto renal sin censurar, numéricamente de los 778 pacientes, 412 injertos fallecen y de los 399 pacientes de nuestra subpoblación de estudio, 174 injertos fallecen, lo que representa un 53% y un 43.5% de los pacientes respectivamente (tabla 103)

Con datos PreTx							
	1 Año	2 Años	3 Años	5 años	7 Años	10 Años	15 Años
S. Tx sin censurar	82.71%	78.69%	74.16%	67.00%	59.89%	53.69%	44.64%
S. Tx censurando	86.54%	83.64%	80.14%	76.32%	70.28%	64.75%	55.11%
N = 399	330	313	295	204	149	90	32
Población total							
	1 Año	2 Años	3 Años	5 años	7 Años	10 Años	15 Años
S. Tx sin censurar	81.75%	78.15%	73.64%	64.51%	57.14%	49.77%	38.35%
S. Tx censurando	86.92%	84.17%	80.95%	75.27%	69.31%	62.68%	51.74%
N = 778	636	607	572	439	340	213	86

Tabla 103. Supervivencia actuarial del injerto renal (censurando y sin censurar) en determinados momentos post-trasplante (1, 2, 3, 5, 7, 10 y 15 años post-trasplante) tanto en la población total (N=778) como en la subpoblación de estudio (N=398).

Nuevamente impresiona que la supervivencia del injerto renal censurado y sin censurar es algo superior en la subpoblación de estudio vs la población total (censurado, 55% vs 52% y sin censurar 45% vs 38% respectivamente)

4. Por tanto, antes de continuar con el análisis debemos confirmar que no existe un sesgo de selección en la muestra comparando la supervivencia en ambos grupos de pacientes: aquellos con datos pretrasplante y aquellos sin datos pretrasplante.

Datos PreTx_SN	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.0472	0.1420	0.0981
Injerto (sin Censurar)	0.0191	0.1578	0.0703
Injerto (Censurando)	0.2797	0.7391	0.5068

Tabla 104. Test de supervivencia univariante del paciente e injerto renal en función de la disponibilidad de datos pretrasplante (subpoblación con datos pretrasplante y subpoblación sin datos pretrasplante).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas concluyentes entre los pacientes con y sin datos pretrasplante ni en la supervivencia del paciente ni en la del injerto, censurando y sin censurar por el fallecimiento del paciente, a pesar de la clara desviación a la izquierda con respecto al año de trasplante que presenta nuestra subpoblación de estudio.

4.II. Análisis descriptivo de la muestra (N=399 pacientes)

Inicialmente realizamos un análisis descriptivo de las variables clínico-demográficas clásicas de la subpoblación de estudio y de las variables analíticas y terapéuticas del periodo en diálisis del paciente inmediatamente anterior a la recepción del injerto renal. Las variables cualitativas se expresarán en tamaño muestral (N) y porcentajes y las variables cuantitativas se expresarán como el tamaño muestral, el rango (mínimo/máximo), la media y la Desviación Estándar.

4.II.1. Variables clínico-demográficas (cuantitativas y cualitativas)

Estas variables son las variables que clásicamente son incluidas en los análisis de supervivencia de trasplante renal: demográficas, clínicas y del momento del trasplante.

- Variables clínico-demográficas cuantitativas

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Edad Receptor	399	19	69	45.32	12.618
Tiempo hospitalización	399	1	136	20.74	16.726
Creatinina 7d	91	.9	13.6	3.926	3.1897
Creatinina 7-15d	193	.9	14.7	3.589	3.1206
Edad Donante	397	2	83	44.28	18.722
Edad DR (N Absolutos)*	397	0	43	13.59	10.290
Edad DR (N Enteros)**	397	-43	43	-1.07	17.027
Tiempo isquemia fría	397	1	47	19.18	7.234
Último PRA	372	0	95	8.30	20.792
Máximo PRA PreTx	182	2	100	50.89	33.681
Días (en TRS previo Tx)	399	8	8031	1189.21	1261.522
Tiempo Lista de Espera	399	9	8135	1269.34	1306.459

Tabla 105. Descripción de las variables clásicas clínico-demográficas de la población en estudio. (*) y (**) Con respecto a la **diferencia entre la edad del D-R** puede presentarse en números absolutos (*) ignorando así la dirección de la diferencia o en números enteros (**) en los que se tiene en cuenta tanto la magnitud como la dirección de la diferencia.

Con respecto a la **histocompatibilidad D-R** existe la posibilidad de agruparla siguiendo diferentes criterios: Haplotipo (Ninguno, 1), Match DR (Ninguno, 1 o 2) e Incompatibilidad DRB (variable anterior sumándole una cuarta categoría de incompatibilidad simultánea DR y B). Inicialmente para este estudio la hemos considerado como variable cuantitativa.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Compatibilidad DR	399	0	2	1.07	.585
Compatibilidad B	399	0	2	.70	.593
Compatibilidad A	399	0	2	.70	.601
Incompatibilidad DR	399	0	2	.76	.637
Incompatibilidad B	399	0	2	1.18	.650
Incompatibilidad A	399	0	2	1.10	.665
Total compatibilidades	399	0	5	2.47	.963
Total incompatibilidades	399	0	6	3.04	1.129

Tabla 106. Descripción de las compatibilidades HLA entre donante y receptor.

❖ Variables clínico-demográficas cualitativas

Variable	Categorías	N	%
Sexo Receptor	Masculino	244	61.2%
	Femenino	155	38.8%
Número del Trasplante	Primero	346	86.7%
	Segundo	48	12%
	Tercero	4	1%
	Cuarto	1	0.3%
Inhibidor de la Calcineurina	Ciclosporina	250	62.7%
	Tacrolimus	146	36.9%
	No	3	0.8%
Antimetabolito	Azatioprina	138	34.6%
	MMF	181	45.4%
	Ciego	9	2.3%
	No	71	17.8%
m TOR	Si	23	5.8%
	No	376	94.2%
Ac Inducción	Si	47	11.8%
	No	352	88.2%
Función Atrasada	Si	83	20.8%
	No	289	72.4%
	Fallo Primario	27	6.8%
Rechazo	Si	76	19%
	No	323	81%
Sexo Donante	Masculino	264	66.2%
	Femenino	130	32.6%
	Sin datos	5	1.3%
Sexo D-R	DonanteF-ReceptorF	49	12.3%
	DonanteM-ReceptorM	160	40.1%
	DonanteF-ReceptorM	81	20.3%
	DonanteM-ReceptorF	104	26.1%
Grupo ABO Receptor	O	162	40.6%
	A	180	45.1%
	AB	18	4.5%
	B	39	9.8%
Grupo ABO Donante	O	174	43.6%
	A	171	42.9%
	AB	15	3.8%
	B	38	9.5%
	No	1	0.3%
Órgano trasplantado	Derecho	231	57.9%
	Izquierdo	168	42.2%
Tipo de Donante	Donante vivo	3	0.8%
	Muerte cerebral	395	99%
	Asistolia	1	0.3%
Tipo de Diálisis*	HD	382	95.7%
	DP	17	4.3%

Tabla 107. Descripción de los datos clínico-demográficos clásicos cualitativos. En la tabla se expresan las diferentes categorías de cada variable, el tamaño muestral de cada categoría y la descripción de los datos (expresándolos en porcentajes)

Al estar analizando pacientes incluidos en dos técnicas de terapia renal sustitutiva diferentes, hemodiálisis vs diálisis peritoneal, comprobamos previamente que al menos en nuestro análisis no estamos incrementando el número de factores de confusión. Analizamos la supervivencia en función del tipo de tratamiento renal sustitutivo.

Tipo TRS	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.8903	0.8691	0.8823
Injerto (sin Censurar)	0.4182	0.7957	0.6244
Injerto (Censurando)	0.1421	0.3536	0.2460

Tabla 108. Análisis univariable de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la modalidad de diálisis previa al trasplante.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas ni en la supervivencia del paciente ni en la del injerto en función del tipo de tratamiento renal sustitutivo.

Estos datos confirman los descritos recientemente publicados por Freitas et al (81) en el que no encuentran diferencias en la supervivencia a largo plazo (1 y 3 años post-trasplante) en los pacientes trasplantados desde Hemodiálisis con respecto a los trasplantados desde Diálisis Peritoneal.

En nuestro grupo hemos realizado recientemente un estudio prospectivo matcheado 2:1 para hemodiálisis: diálisis peritoneal y hemos confirmado estos hallazgos (aceptado como oral en Congreso Nacional de Diálisis Peritoneal 2012) (82)

4.II.2. Variables analíticas previas al trasplante (media de las tres últimas analíticas antes del trasplante)

Según el protocolo de nuestro centro:

- Existen determinadas variables (creatinina, urea, iones, colesterol, triglicéridos) que se determinan en nuestro centro mensualmente, por tanto el valor incluido es la media de las tres últimas analíticas mensuales.
- Existen variables que se determinan en nuestro centro semanal o quincenalmente (hemoglobina) pero para homogeneizar se incluye la media de las tres últimas analíticas mensuales (para poder correlacionar con depósitos férricos).
- Sin embargo, existen otras variables que se determinan trimestralmente (PTH), por lo que en este caso el valor incluido es la media de las tres últimas determinaciones, lo que supondrá que el último valor incluido en la media será hasta 9 meses antes del momento del trasplante.

Las variables recogidas son las enumeradas en la tabla 2. Las unidades de cada variable se encuentran también expresadas en la tabla 2.

De todas estas variables cuantitativas, seleccionamos aquellas que están determinadas en al menos el 50% de la población de estudio, es decir, que el número de determinaciones es superior a 200 (marcadas con fondo gris).

Se incluyen por tanto la urea, creatinina, iones, parámetros de metabolismo Calcio-Fósforo (calcio, fósforo, PTH, FA), parámetros de síndrome metabólico (ácido úrico, IMC, glucemias, lípidos), parámetros de anemia (Hb, Hto, Ferritina), parámetros nutricionales proteicos (proteínas, albúmina, tasa de catabolismo proteico), enzimas hepáticas (AST, ALT) y parámetros de calidad de diálisis (Kt/V, Tac, Urr).

	N	Minimo	Máximo	Media	Desviación Estandar
Urea	399	32	275	175.25	37.492
Creatinina	399	1.10	18.80	11.6006	2.59455
Sodio	398	72	146	138.37	5.352
Potasio	398	3.40	7.83	5.5397	.75143
Co2	268	6.3	34.0	18.660	3.4606
Calcio	398	4.1	12.5	9.691	.9833
Fosforo	398	2.5	11.1	5.541	1.2842
CaxP	397	13.94	122.10	53.8174	13.51558
Fos_alc	396	25	1434	147.93	147.581
Ast	396	4	96	17.30	8.224
Alt	396	2	113	19.50	12.012
Ggt	115	1	193	25.23	27.534
Hemoglobina	374	5.80	15.10	10.9297	1.78956
Hematocrito	389	16.7	45.7	32.738	5.3137
Leucocitos	275	1057	17290	7125.70	2079.219
Plaquetas	106	48	468	198.20	65.302
Glucosa	383	62	347	102.19	28.450
Aci_uri	372	2.2	13.4	7.265	1.5604
Pro_tot	396	5.5	8.3	6.694	.4664
Albumina	378	3	5	4.05	.350
Trigliceris	328	46	674	162.51	83.403
Colesterol	327	74	322	167.61	42.048
Hdl_col	56	28	134	47.62	18.670
Ldl_col	47	27	252	81.67	43.538
Pro_c_rea	148	.3	98.5	10.610	12.4160
Sat_tra	134	10.7	88.0	28.903	12.0850
Homocistei	59	8	158	31.37	21.010
Ferritina	310	10	1295	422.64	260.501
Pth	217	5	1896	241.72	262.496
b2m	73	13	66	27.61	10.398
Magnesio	69	1.8	3.7	2.737	.3931
Lip_pro_a	27	2.0	167.0	48.963	44.1218
Vit_b12	30	164.0	1405.0	587.133	312.9190
Aci_fol	17	10.0	1106.0	509.271	351.4739
Ktv	276	.73	2.24	1.4164	.26977
Pcr	276	40.98	156.61	80.9200	18.21657
Pcr_nor	276	.48	2.52	1.2130	.27962
Tac	276	28.17	167.50	97.8964	21.47084
Urr	276	35.60	84.60	69.0281	8.13248
agu_cor	276	26.20	55.15	37.8972	5.08599
Sesión	276	120.0	360.0	220.121	34.4539
Diuresis	138	100	2650	900.69	631.838
Peso	288	34.5	115.0	68.405	13.2994
Talla	372	135	187	162.98	9.554
IMC	287	16.53	42.76	25.6487	4.74938
ta_sis	125	63	190	138.63	17.744
ta_dia	125	49	110	78.19	10.541
ta_media	125	54.33	136.67	98.3375	11.86655

Tabla 109. Descripción de la población de estudio en función de las diferentes variables cuantitativas.

4.II.3. Variables terapéuticas (tratamiento tres meses previos al trasplante)

Se consideran aquellos pacientes que al menos en algún momento de los tres meses previos al trasplante han estado en tratamiento con algún fármaco perteneciente a los grupos de fármacos estudiados (ver Material y Métodos, tabla 3)

Antes de analizar las variables terapéuticas, hay que destacar que de los 399 pacientes que conforman la muestra de este análisis, sólo 320 pacientes tienen recogidos el tratamiento en nuestra base de datos. Antes de realizar el análisis de supervivencia, comprobamos que la supervivencia entre ambos grupos (el grupo de pacientes con el tratamiento pretrasplante recogido en nuestra base de datos y el grupo de pacientes sin dicho tratamiento) no es estadísticamente diferente.

Tto PreTx si vs no	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Paciente	0.8235	0.7393	0.9200
Injerto (sin Censurar)	0.7093	0.8108	0.7720
Injerto (Censurando)	0.3576	0.3306	0.3331

Tabla 110. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal según la disponibilidad de los datos terapéuticos.

Para evitar que el diferente tamaño muestral de los grupos influya en nuestros resultados, incluimos en el análisis sólo aquellos grupos de fármacos que presentan al menos una N de 40 en la categoría más minoritaria (al menos un 10% de la muestra).

N Total = 320 / 399	SI		NO	
	N	%	N	%
Hipotensores	221	69.1	99	30.9
Estatinas	42	13.1	278	86.9
IECA	68	21.3	251	78.7
ARA II	60	18.7	260	81.3
Antiagregante	111	34.7	209	65.3
Vitamina D	108	33.7	212	66.3
Fibratos	3	0.9	317	99.1
Insulina	13	4.1	307	95.9
Vitamina C	260	81.3	60	18.7
Quelantes con Calcio	281	87.8	39	12.2
Quelantes con Aluminio	130	40.6	190	59.4
Suplementos de Calcio	12	3.7	308	96.3
Antihiperuricémicos	18	5.6	302	94.4
Hierro iv	248	77.5	72	22.5
AEEs	267	83.4	53	16.6

Tabla 111. Descripción de los datos terapéuticos de nuestra población de estudio.

Se incluyen los grupos de fármacos resaltados que incluyen fármacos para control anemia, metabolismo Calcio-fósforo, tensión arterial y prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares.

Como objetivamos en la tabla 111, los grupos de fármacos en los que predominan los pacientes que tienen tratamiento son los fármacos utilizados para controlar la anemia (83) (Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE), hierro i.v y vitamina C); para controlar la hiperfosforemia (84) (quelantes del fósforo con Calcio, 87.8%, y/o con aluminio, 40.6%), y para controlar las cifras de TA (hipotensores en general,

69.1%, IECA, 21.3%, ARA II, 18.7%). Todos estos factores son factores de riesgo de mortalidad en diálisis, pero ¿siguen ejerciendo alguna influencia también en los pacientes una vez que estos reciben un injerto renal? Para confirmar esta hipótesis realizamos el siguiente análisis estadístico.

4.III. Análisis de Supervivencia univariable en función de los factores pretrasplante

Analizamos la posible influencia de los parámetros analíticos (variables cuantitativas) y terapéuticos (variables cualitativas) en los resultados univariable del trasplante renal (supervivencia del paciente, del injerto sin censurar y del injerto censurando por el fallecimiento del paciente).

4.III.1. Análisis de supervivencia univariable según variables cuantitativas (Regresión de Cox)

	N	Paciente			Trasplante			Trasplante (Cens)		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Urea	399	1.001	0.995-1.008	0.666	1.001	0.997-1.005	0.711	1.000	0.995-1.005	0.946
Creatinina	399	0.951	0.871-1.037	0.255	0.988	0.934-1.045	0.668	0.987	0.923-1.055	0.706
Calcio	398	1.286	0.979-1.688	0.071	1.026	0.889-1.185	0.721	0.945	0.809-1.104	0.475
Fósforo	398	1.088	0.911-1.299	0.353	1.047	0.935-1.172	0.423	1.040	0.909-1.190	0.567
Producto CaP	397	1.013	0.997-1.029	0.123	1.004	0.993-1.014	0.513	1.000	0.987-1.013	0.990
FA	396	1.001	1.000-1.002	0.012	1.001	1.000-1.002	0.013	1.001	1.000-1.002	0.209
AST	396	1.009	0.987-1.032	0.414	1.009	0.995-1.023	0.228	1.009	0.992-1.026	0.285
GGT	115	1.008	0.995-1.021	0.222	1.004	0.994-1.014	0.478	0.999	0.985-1.014	0.909
Hemoglobina	374	1.077	0.922-1.243	0.311	1.063	0.972-1.162	0.182	1.090	0.980-1.213	0.112
Hematocrito	389	1.028	0.981-1.078	0.244	1.016	0.987-1.046	0.273	1.021	0.987-1.057	0.229
Leucocitos	275	1.000	1.000-1.000	0.509	1.000	1.000-1.000	0.172	1.000	1.000-1.000	0.203
Ácido úrico	372	0.934	0.796-1.095	0.400	0.918	0.832-1.013	0.089	0.947	0.842-1.064	0.358
Proteínas	396	1.593	0.950-2.670	0.077	0.959	0.695-1.324	0.801	0.798	0.543-1.172	0.249
Albúmina	378	0.520	0.266-1.018	0.057	0.724	0.468-1.118	0.145	0.781	0.466-1.310	0.348
Triglicéridos	328	0.998	0.994-1.001	0.218	1.000	0.998-1.002	0.778	1.001	0.998-1.003	0.614
Colesterol	327	0.995	0.989-1.002	0.178	1.000	0.996-1.004	0.938	1.002	0.997-1.006	0.458
Ferritina	310	1.001	1.000-1.002	0.247	1.000	1.000-1.001	0.279	1.000	1.000-1.001	0.416
PTH	217	1.001	1.000-1.002	0.007	1.000	1.000-1.001	0.436	1.000	0.999-1.001	0.679
Ktv	276	0.547	0.183-1.637	0.280	0.504	0.250-1.015	0.055	0.590	0.262-1.330	0.203
Pcr	276	1.004	0.987-1.021	0.631	1.007	0.997-1.017	0.189	1.012	1.000-1.024	0.046
Pcr normaliz	276	1.295	0.433-3.877	0.643	1.520	0.777-2.973	0.221	1.792	0.830-3.871	0.138
Tac	276	1.001	0.987-1.015	0.918	1.001	0.992-1.010	0.766	1.004	0.994-1.014	0.443
Urr	276	1.028	0.990-1.067	0.155	1.016	0.992-1.039	0.193	1.009	0.982-1.036	0.525

Tabla 112. Análisis de supervivencia univariable del paciente y del injerto según las variables analíticas recogidas a lo largo de los tres meses en diálisis previos a la recepción del injerto renal.

Por tanto se podría concluir que:

- ❖ los valores de PTH y de Fosfatasa Alcalina previos al trasplante parecen tener una cierta influencia en la Supervivencia del Paciente.
- ❖ en la supervivencia del injerto renal sin censurar la significación de la PTH desaparece, pero se mantiene la de la FA.
- ❖ estos resultados no se confirman en la supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente. En este caso presenta influencia la tasa de catabolismo proteico (pcr).

4.III.2. Análisis de Supervivencia univariable según variables cualitativas terapéuticas (Kaplan-Meier)

Realizamos un análisis de Kaplan-Meier de todas las variables terapéuticas disponibles pretrasplante para analizar si ejercen alguna influencia en la supervivencia del paciente, del trasplante censurando o sin censurar por el fallecimiento del paciente.

Supervivencia del Paciente				
Tratamiento PreTx	Eventos/N - Si (No)	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Estatinas	2/42 (48/278)	0.1103	0.1962	0.1472
Hipotensor	38/221 (12/99)	0.4624	0.7537	0.6185
IECA	12/69 (38/251)	0.7744	0.4543	0.5568
ARA II	11/60 (39/260)	0.2363	0.4103	0.3199
IECA o ARA II	23/127 (27/193)	0.4958	0.9409	0.7434
Antiagregantes	18/111 (32/209)	0.5175	0.4081	0.4250
Hierro iv	43/248 (7/72)	0.1818	0.1990	0.1836
Vitamina C iv (Fig.105)	46/260 (4/60)	0.0285	0.0524	0.0329
AEE	39/267 (11/53)	0.4721	0.4353	0.4462
Vitamina D (Fig.109)	13/108 (37/212)	0.1202	0.1507	0.1396
Quelantes Aluminio	24/130 (26/190)	0.2754	0.2398	0.2482
Quelantes Calcio	45/281 (5/39)	0.8194	0.8051	0.8373

Supervivencia del Injerto sin censurar				
Tratamiento PreTx	Eventos/N - Si (No)	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Estatinas	12/42 (116/278)	0.4453	0.6895	0.5766
Hipotensor	87/221 (41/99)	0.4790	0.3095	0.3637
IECA	29/69 (99/251)	0.5822	0.1697	0.2826
ARA II	19/60 (109/260)	0.5651	0.4314	0.4811
IECA o ARA II	48/127 (80/193)	0.4217	0.0934	0.1743
Antiagregantes	46/111 (82/209)	0.3863	0.2096	0.2544
Hierro iv	98/248 (30/72)	0.6911	0.6260	0.6473
Vitamina C iv (Fig.105)	113/260 (15/60)	0.0162	0.0210	0.0173
AEE (Fig.108)	101/267 (27/53)	0.2755	0.1333	0.1740
Vitamina D (Fig.109)	37/108 (91/212)	0.0873	0.0753	0.0754
Quelantes Aluminio	54/130 (74/190)	0.6628	0.9594	0.8277
Quelantes Calcio	114/281 (14/39)	0.8410	0.9451	0.9398

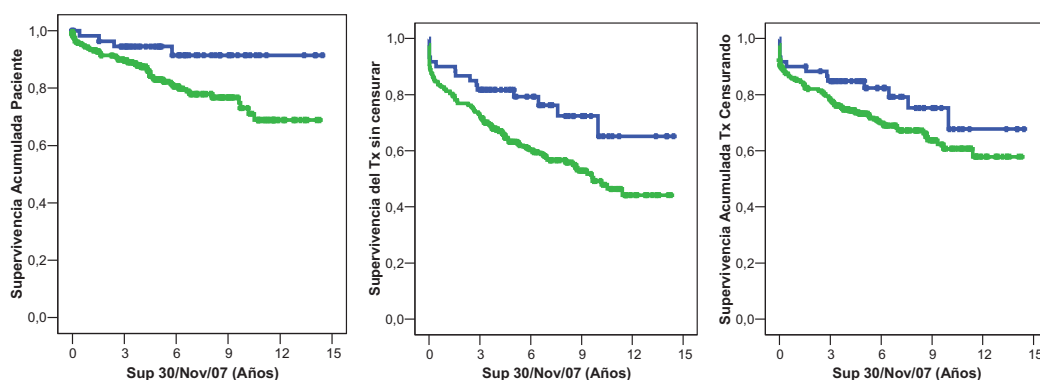
Supervivencia del Injerto censurando				
Tratamiento PreTx	Eventos/N - Si (No)	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
Estatinas	11/42 (82/278)	0.9451	0.7402	0.8196
Hipotensor (Fig.106)	59/221 (34/99)	0.1287	0.0938	0.1003
IECA (Fig.107)	17/69 (76/251)	0.1675	0.0674	0.0927
ARA II (Fig.107)	12/60 (81/260)	0.2971	0.1931	0.2260
IECA o ARA II (Fig.107)	29/127 (64/193)	0.0578	0.0128	0.0219
Antiagregantes	33/111 (60/209)	0.5515	0.3463	0.4087
Hierro iv	68/248 (25/72)	0.2587	0.2042	0.2156
Vitamina C iv (Fig.105)	80/260 (13/60)	0.1331	0.1102	0.1130
AEE	73/267 (20/53)	0.2782	0.1052	0.1571
Vitamina D (Fig.109)	26/108 (67/212)	0.1089	0.0921	0.0896
Quelantes Aluminio	36/130 (51/190)	0.7668	0.5458	0.6296
Quelantes Calcio	84/281 (9/39)	0.5731	0.7247	0.6815

Tabla 113. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal en función de las variables terapéuticas previas al trasplante renal.

En la supervivencia del paciente y del injerto sin censurar, la única variable que parece ejercer cierta influencia es el tratamiento con vitamina C intravenoso (figura 105). Sin embargo, en el caso de la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente, la variable terapéutica que ejerce cierta influencia es el tratamiento con IECA o ARA II (figura 106 y 107).

Tratamiento con Vitamina C intravenoso (Figura 105)

Representación gráfica de la supervivencia según el tratamiento con vitamina C intravenoso pretrasplante en los últimos 3 meses en diálisis. Indicaciones: anemia de trastornos crónicos (déficit de utilización de los depósitos de hierro).



N									Supervivencia	Log Rank	Breslow	T-Ware
	Años	0	2	4	6	8	10	12	Paciente	0,0285	0,0524	0,0329
No	60	52	39	29	19	9	4	Injerto sin Censurar	0,0162	0,0210	0,0173	
Si	260	199	155	95	68	37	12	Injerto Censurando	0,1331	0,1102	0,1130	

Figura 105. Análisis univariable de supervivencia del paciente e injerto renal en función del tratamiento con vitamina C intravenoso pretrasplante (líneas verdes) vs no precisar este tratamiento (líneas azules).

Aunque gráficamente parece que existen diferencias significativas en todos los apartados, estadísticamente estas diferencias sólo se confirman en la supervivencia del paciente y del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente.

Los pacientes que en su etapa de diálisis previa al trasplante precisan tratamiento con vitamina C intravenoso tienen peor supervivencia del paciente y por tanto, del injerto renal sin censurar (en los que se incluyen como pérdida del injerto el fallecimiento del paciente). Estos resultados habrá que ajustarlos en el análisis multivariable por otras variables clásicamente predictoras de mortalidad en los pacientes en diálisis.

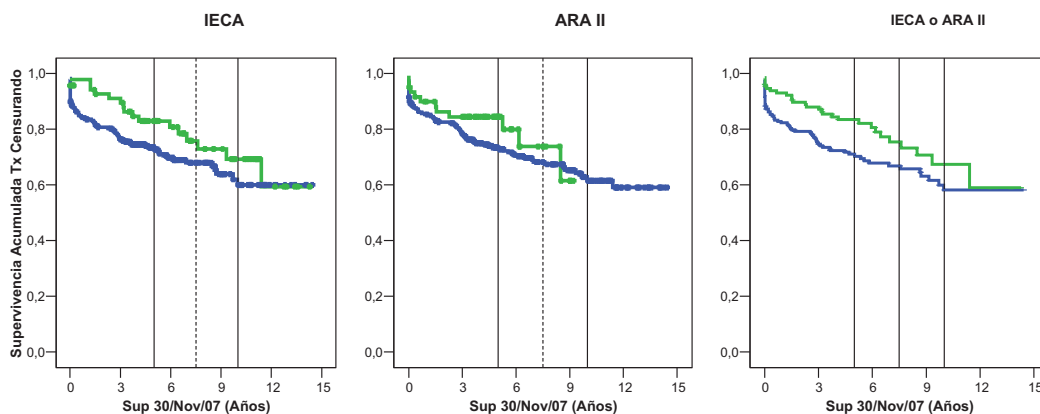
Tratamiento con IECA y/o ARA II vs Tratamiento Antihipertensivo general (Figura 106 y 107)

No está claro el verdadero valor del tratamiento con Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (en cualquiera de sus indicaciones: antiproteínúrico, antipoliglobulínico o antihipertensivo) vs la necesidad de tratamiento antihipertensivo con fármacos de cualquier otra familia terapéutica.

En el análisis de supervivencia univariable no objetivamos que ninguna de estas variables ejerza ninguna influencia ni en la supervivencia del paciente ni en la del

injerto sin censurar. Lo único que objetivamos es que la variable IECA o ARA II, por su efecto nefroprotector, parece que ejerce influencia en la supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente (figura 106).

Figura 106. Supervivencia del trasplante censurada por la muerte del paciente con respecto al tratamiento con IECA y/o ARA II previo al trasplante.



	IECA								ARA II								IECA o ARA II						
Años	0	2	4	6	8	10	12	Años	0	2	4	6	8	10	12	Años	0	2	4	6	8	10	12
No	251	192	144	87	62	29	10	No	260	204	159	110	80	46	16	No	193	136	88	59	35	19	4
Si	69	58	50	37	25	16	6	Si	60	47	35	14	7	0	0	Si	127	98	59	38	21	7	2

Figura 106. Análisis de supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente según el tratamiento con IECA y/o ARA II.

Llama la atención gráficamente que las curvas, al final del seguimiento, se crucen. Estadísticamente no encontramos que ejerzan ninguna de las variables una clara influencia en los resultados del trasplante renal excepto la variable combinada IECA o ARA II en la influencia de la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente

Como el cruce de las curvas es en el periodo final, decidimos analizar qué ocurría si finalizábamos el seguimiento a los 5 años. Una vez repetido el análisis, confirmamos los hallazgos previos: gráficamente encontramos diferencias significativas a los cinco años en todos los grupos, pero sólo se confirma estadísticamente con respecto al último grupo (IECA o ARA II)

Supervivencia	IECA			ARA II			IECA o ARA II		
	Log-R	Breslow	T-Ware	Log-R	Breslow	T-Ware	Log-R	Breslow	T-Ware
A largo plazo	0,1438	0,0650	0,0854	0,2881	0,1891	0,2210	0,0578	0,0128	0,0219
A los 5 años	0,0857	0,0627	0,0721	0,1182	0,1346	0,1265	0,0091	0,0075	0,0081

Tabla 114. Supervivencia actuarial a los 5 años post-trasplante renal e influencia de los fármacos que inhiben el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (IECA y/o ARA II)

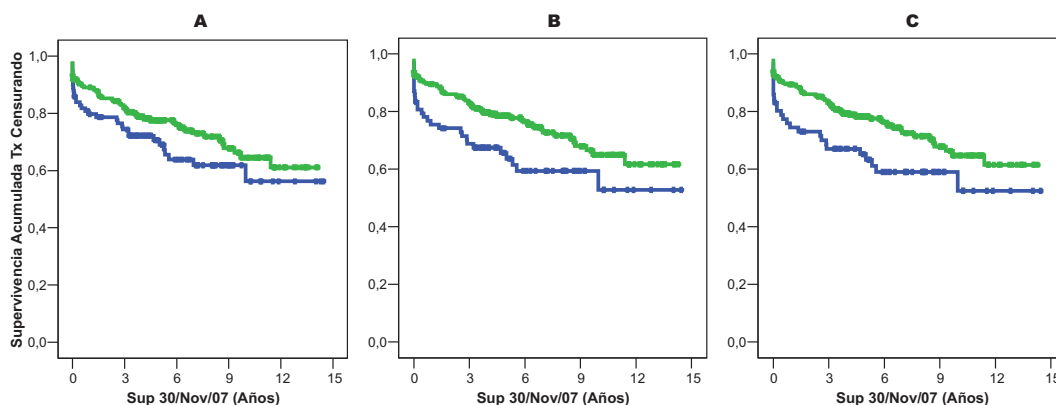
Este efecto de los Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) puede estar relacionado por su efecto antihipertensivo (por tanto podría aparecer con otros antihipertensivos) o puede ser un efecto clase específico. Para profundizar en esto, analizamos tres posibles modelos diferentes (figura 107):

A. Incluyendo sólo el grupo farmacológico de hipotensores (sin incluir IECA, ARAII o diuréticos).

B. Tratamiento antihipertensivo (incluyendo tanto la variable hipotensores como las variables IECA, ARA II y diuréticos)

C. Definiendo HTA en función de la necesidad de algún tratamiento antihipertensivo (incluyendo las cuatro variables previas) o con cifras de TA superiores a 140/90.

Figura 107. Supervivencia del trasplante censurada por el fallecimiento del paciente con respecto al tratamiento antihipertensivo previo al trasplante incluyendo o no el tratamiento con IECA o ARA II.



N	A							B							C						
	0	2	4	6	8	10	12	0	2	4	6	8	10	12	0	2	4	6	8	10	12
No	99	73	55	36	27	10	4	78	55	42	27	20	8	3	71	49	39	27	20	8	3
Si	221	178	139	88	60	36	12	242	196	152	97	67	38	13	249	202	155	97	67	38	13

Kaplan-Meier	Log-Rank	Breslow	Tarone-Ware
A	0,1287	0,0938	0,1003
B	0,0226	0,0089	0,0120
C	0,0230	0,0076	0,0111

Figura 107. Análisis univariable de los pacientes de nuestra población de estudio en función del tratamiento antihipertensivo. Modelo A= Antihipertensivos en general (excluyendo diuréticos y ARA II); Modelo B: Anhipertensivos en general (sin exclusiones) y Modelo C= definiendo HTA en función de la necesidad de iniciar tratamiento antihipertensivo y/o cifras de TA por encima de la normalidad.

Podemos concluir que el tratamiento con SRAA en diálisis influyen en la supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente independientemente del control de TA y/o la asociación del tratamiento con otros fármacos antihipertensivos.

Con respecto a la Tensión Arterial en diálisis, se ha discutido ampliamente si la hipertensión arterial pudiese comportarse o no como un factor epidemiológico inverso (mejora la supervivencia del paciente en vez de empeorarla). Actualmente se ha llegado a la conclusión que la tensión arterial en los pacientes en diálisis sigue el patrón habitual de la población general y por tanto, debe estar controlada (85)

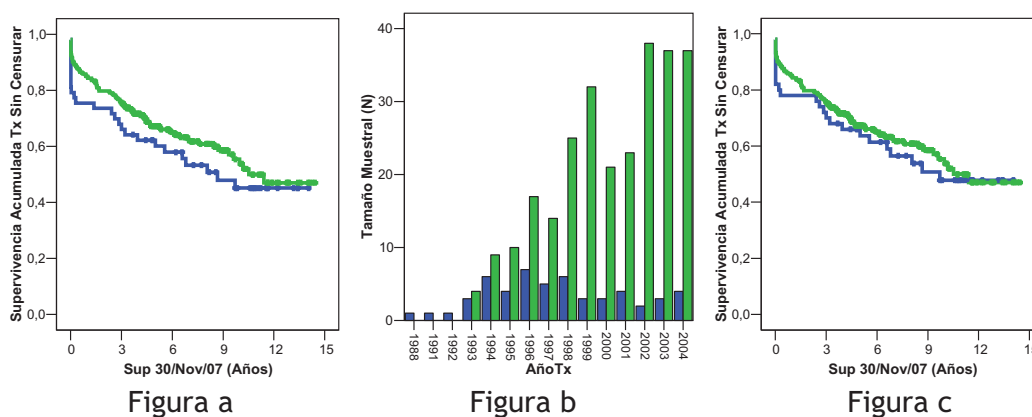
Tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (Figura 108):

En el caso de la supervivencia del injerto sin censurar según el tratamiento con AEE (Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis) en los 3 últimos meses previos al trasplante, aunque no exista significación estadística, gráficamente, impresiona que al menos a corto y largo plazo pudiese existir una mejor supervivencia en los pacientes que precisan este tratamiento, hecho que es difícil de justificar biológicamente.

Intentando buscar una posible explicación a este hallazgo y para ello analizamos los grupos (pacientes sin y con tratamiento con AEE) y comprobamos:

- 1) que existe una gran desproporción de tamaño entre cada grupo (53 vs 267 respectivamente)
- 2) que existe una gran diferencia en el patrón de distribución según el año del trasplante ($\chi^2 < 0,001$) (ver figura 108)

Repetimos el análisis eliminando los pacientes trasplantados antes de 1993 (que todavía no existía el tratamiento con AEE) y comprobamos que existe un cambio gráfico importante (figura 108). Se han excluido sólo 3 pacientes del análisis (se incluyen 317 pacientes en vez de 320 pacientes) lo que demuestra que parece que ejerce mayor influencia el tamaño muestral que el año del trasplante.



Toda la población (N=320)							Tx posteriores a 1993 (N=317)								
Años	0	2	4	6	8	10	12	Años	0	2	4	6	8	10	12
No	53	39	32	27	21	14	5	No	50	39	32	27	21	14	5
Si	267	212	162	97	66	32	11	Si	267	212	162	97	66	32	11

Figura 108. Histograma de distribución de la población de estudio en función de la necesidad de mantener tratamiento con AEE tres meses antes del trasplante renal (b); curvas de supervivencia en función del tratamiento con AEE de la subpoblación de estudio (N=320) (a) vs la subpoblación que surge tras excluir todos los pacientes que han recibido el injerto renal antes de 1993 (N=317) (c)

Por tanto, podemos concluir que el tratamiento con AEE no parece ejercer ninguna influencia ni en la supervivencia del paciente ni en la del injerto renal censurando o sin censurar por el fallecimiento del paciente.

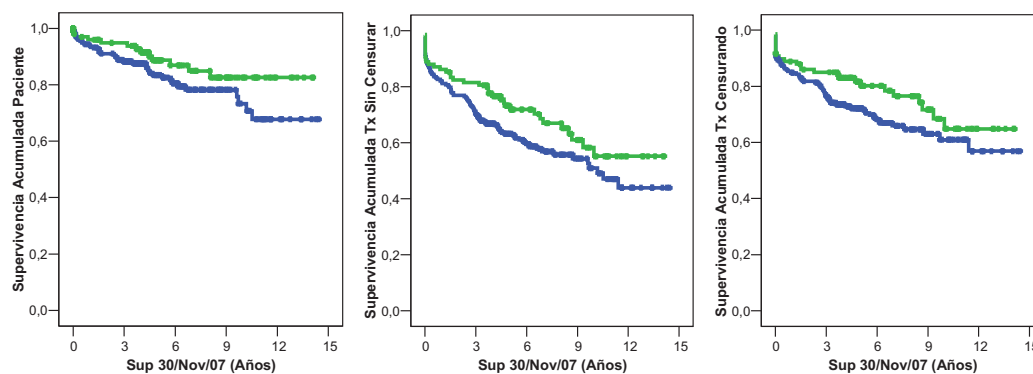
La influencia de la anemia y el tratamiento con AEE pretrasplante en los resultados del trasplante renal es un tema muy controvertido. En los estudios iniciales se consideraba que el tratamiento con AEE (86) predisponía a la trombosis del injerto. Posteriormente se han publicado artículos en los que no se ha confirmado este hallazgo (87,26), es más, parece que incluso puede llegar a ser beneficioso en tratamiento con AEE previo al trasplante.

Realmente lo que demuestra nuestro análisis de supervivencia es que los pacientes que están con AEE podrían tener una mejor supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente pero que esto no se confirma estadísticamente. De todas maneras, este es un análisis univariante en el que no se incluye ni el valor de hemoglobina ni las dosis de AEE utilizadas. Este hallazgo fue objeto de un análisis profundo realizado como proyecto de investigación y memoria

final del curso europeo de trasplantes denominado HESPERIS organizado por la ESOT (Sociedad Europea de Órganos y Tejidos) y presentado posteriormente en la 8ª Reunión de la Sociedad Catalana de Trasplantes (88)

Tratamiento con Vitamina D (Figura 109)

Otro ejemplo de curvas gráficamente diferentes pero sin significación estadística es la supervivencia según el tratamiento con vitamina D.



N								Supervivencia	Log Rank	Breslow	T-Ware
Años	0	2	4	6	8	10	12	Paciente	0,1202	0,1507	0,1396
No	212	163	117	76	49	28	10	Injerto sin Censurar	0,0873	0,0753	0,0754
Si	108	88	77	48	38	18	6	Injerto Censurando	0,1089	0,0921	0,0896

Figura 109. Análisis de supervivencia univariable del paciente e injerto renal en función del tratamiento con vitamina D pretrasplante. Curvas de supervivencia; tamaño muestral y nivel de significación de los test de comparación de supervivencia.

Se ha descrito que el tratamiento con vitamina D ejerce una influencia positiva en los análisis de supervivencia de los pacientes en diálisis (89) Sin embargo, en nuestro estudio, aunque gráficamente encontrábamos esa misma tendencia, el análisis estadístico posterior no confirma estos datos.

Resumen del análisis univariable

- ❖ En la supervivencia del paciente trasplantado renal parece influir los valores de PTH, FA y el tratamiento con vitamina C intravenoso.
- ❖ En la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente influyen la FA y el tratamiento con vitamina C Intravenoso,
- ❖ En la supervivencia del injerto renal censurado por el fallecimiento del paciente influyen la tasa de catabolismo proteico y el tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.

4.IV. Análisis multivariante según las variables analíticas-terapéuticas pretrasplante renal.

Se realiza un análisis multivariante utilizando la Regresión de Cox (método Forward Conditional) incluyendo aquellas variables significativas en el análisis univariante.

Este análisis lo dividimos en tres grandes apartados: supervivencia del paciente, supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente y supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente.

4.IV.1. Supervivencia del paciente

Variables analíticas pretrasplante

En el análisis univariante de la supervivencia del paciente encontramos significativas la Fosfatasa Alcalina y la PTH como variables cuantitativas. Ambas son marcadores de hiperparatiroidismo secundario por lo que realizamos un primer modelo incluyéndolas ambas para ver si persiste la influencia de una independientemente de la otra.

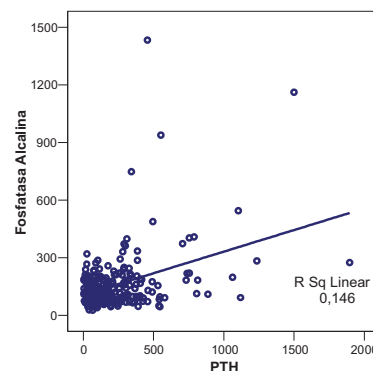
Modelo 1: Incluyendo los valores pretrasplante de Fosfatasa Alcalina y PTH.

Variables que permanecen en el modelo

(N=217 / Eventos=25)	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Step 1 fos_alc	,002	,001	10,778	1	,001	1,002	1,001	1,003

En el análisis multivariante, desaparece la influencia que ejercía la PTH al ajustar por los valores de Fosfatasa Alcalina.

Esto podría estar relacionado con la existencia de una **correlación** entre los valores de ambas variables. Analizamos dicha correlación y objetivamos que presentan una correlación positiva débil (coeficiente de Pearson = 0.382, $p < 0.001$).



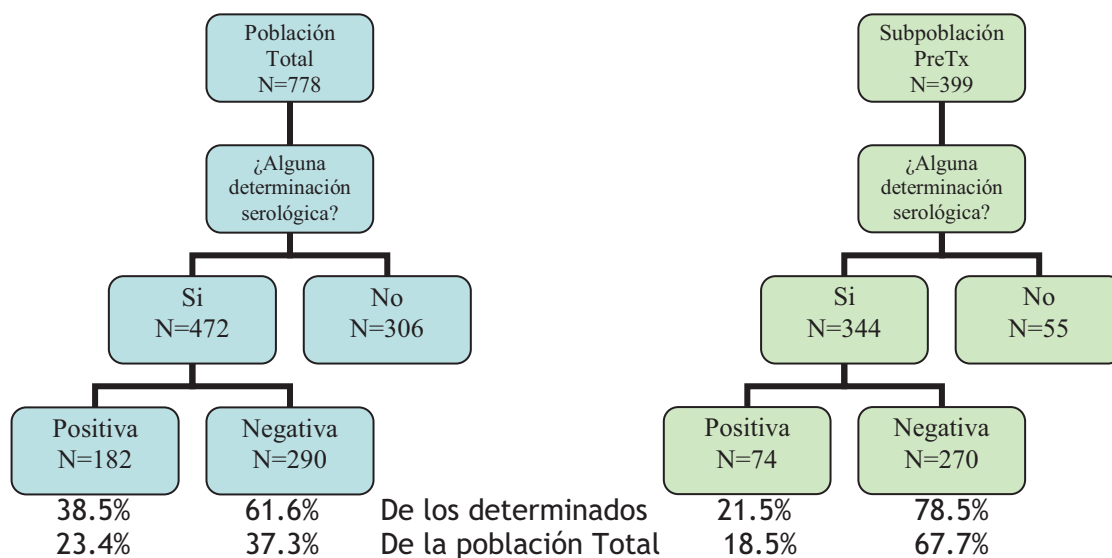
Por otro lado, es conocido que los valores de Fosfatasa Alcalina pueden ser tanto un marcador óseo como un **marcador hepático**, por ello, para intentar controlar la posible confusión que ejerce con respecto a los pacientes con serología viral hepática positiva, repetimos este análisis pero en la subpoblación de pacientes trasplantados con serología para virus de hepatitis B y C negativa en todo momento (pre y post-trasplante).

Para ello:

- clasificamos ambas poblaciones (población original y subpoblación de estudio con datos pretrasplante): en función de si tiene alguna determinación recogida de serología para hepatitis B o C tanto pre como post-trasplante y posteriormente si esta es positiva o negativa (ver algoritmos);
- analizamos posibles sesgos: analizamos que los pacientes que tienen recogida la serología de hepatitis son representativos de la población origen (y por tanto el tener recogido o no ese dato influye en los resultados del trasplante renal) y que la exclusión de los pacientes con serología positiva no ejerce ningún sesgo de selección.

c. repetimos el análisis multivariante: repetimos el análisis de Cox incluyendo sólo aquellos pacientes con serología recogida negativa.

a. Clasificación de las poblaciones



Existe una clara diferencia entre las determinaciones realizadas en la población original (están determinados un total de 60.7% de la población total) con respecto a las determinaciones realizadas en la subpoblación de estudio (aquella con datos pretrasplante), determinados un total del 86.2% de la subpoblación de estudio.

Esta diferencia se basa fundamentalmente en la diferencia existente entre ambas poblaciones en la distribución según el año del trasplante (en la subpoblación se incluye pacientes trasplantados más recientemente, que son los que cuentan con datos recogidos pretrasplante)

b. Análisis de posibles sesgos:

➤ Analizamos la supervivencia en función de aquellos pacientes que tienen alguna determinación serológica versus aquellos que no tienen ninguna determinación.

	Población Total			Con Datos PreTx		
	Log-Rank	Breslow	T-Ware	Log-Rank	Breslow	T-Ware
Paciente	0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3082	0.0568	0.1092
Tx	0.0071	0.0003	0.0007	0.7245	0.4814	0.5382
Tx_C	0.9868	0.6301	0.7294	0.4762	0.4528	0.4524

Tabla 115. Análisis univariante de supervivencia del paciente e injerto renal en la población total y en la subpoblación de estudio en función de aquellos pacientes que poseen alguna determinación serológica vs aquellos que no la poseen.

Comprobamos como en nuestra subpoblación de estudio, el tener determinada alguna serología no ejerce ninguna influencia en la supervivencia ni del paciente ni del injerto renal a diferencia de lo que ocurre en la población total. Nuevamente la posible justificación de este hecho la encontremos en el diferente patrón de distribución en función del año de trasplante de ambas poblaciones.

Los pacientes que no tienen ninguna determinación serológica pertenecen fundamentalmente a las primeras épocas de nuestro programa (y esos pacientes son también los que no tienen informatizados los datos previos al trasplante) y por tanto no están incluidos en la subpoblación de pacientes con datos pretrasplante.

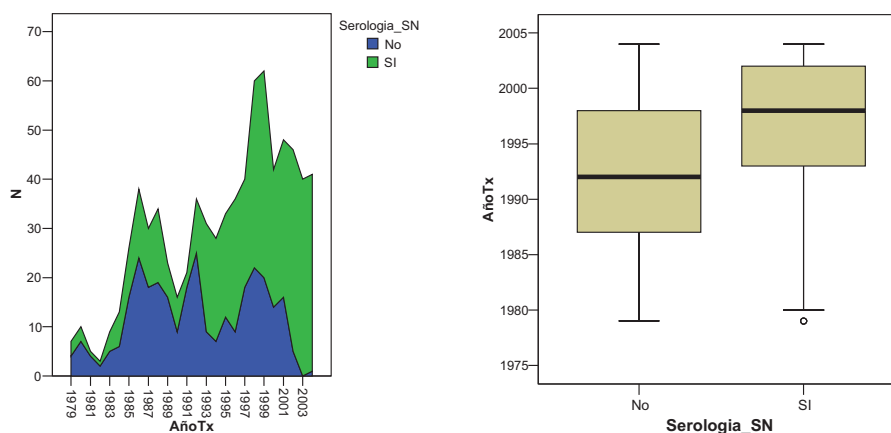


Figura 106. Distribución de los pacientes en años del trasplante en función de si tienen o no determinada la serología para hepatitis.

- Analizamos, así mismo, dentro de la subpoblación de pacientes que tienen determinado alguna serología, la supervivencia entre los pacientes con serología positiva (independientemente de que se trate de serología hepatitis B o C) vs aquellos completamente negativos:

Población total (N=778) con alguna determinación serológica (N=472)						
Serología Hepatitis (+/-)	Eventos /N	N +	N -	Log-Rank	Breslow	T-Ware
Paciente	76 /472	32/182	44/290	0.1179	0.0850	0.0962
Injerto (sin Censurar)	222/472	118/182	104/290	0.1614	0.4333	0.2763
Injerto (Censurando)	166/472	90/182	76/290	0.0674	0.2839	0.1532
Con datos preTx (N=399) con alguna determinación serológica (N=344)						
Serología Hepatitis (+/-)	Eventos /N	N +	N -	Log-Rank	Breslow	T-Ware
Paciente	52/344	12/74	40/270	0.8096	0.6873	0.7083
Injerto (sin Censurar)	140/344	48/74	92/270	0.0004	0.0010	0.0005
Injerto (Censurando)	103/344	36/74	67/270	0.0013	0.0045	0.0024

Tabla 116. Análisis univariante de supervivencia del paciente e injerto renal en función de la positividad de la serología para hepatitis.

Nuevamente objetivamos resultados contrapuestos en la población total con respecto a nuestra subpoblación de estudio: en la población total la serología de hepatitis no parece ejercer ninguna influencia y, sin embargo, en nuestra subpoblación de estudio, sí ejerce influencia en la supervivencia del injerto (peor supervivencia en aquellos con serología de hepatitis positiva en algún momento) pero no en la supervivencia del paciente que es lo que estamos analizando en este momento.

En un subanálisis de mortalidad presentado en la Sociedad Andaluza de Trasplantes de Órganos y Tejidos 2006 (36) se analizaron un total de 127 trasplantes virus hepatitis C positivos (de los 709 trasplantes que tienen recogidos estos datos en nuestra base de datos) y no se objetivaron diferencias en la mortalidad de estos pacientes con respecto a los pacientes negativos.

- c. Repetir el análisis multivariante de supervivencia del paciente seleccionando los pacientes con datos pre-trasplante y serología negativa (N=344).

Variables incluidas en el modelo

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Step 1 pth	,002	,001	5,717	1	,017	1,002	1,000	1,004

En este caso, los valores de PTH consiguen desplazar a los valores de Fosfatasa Alcalina en el análisis multivariante (en la subpoblación con serología negativa)

Por tanto, si controlamos por la serología de virus de hepatitis, la variable que realmente influye en la supervivencia del paciente es la PTH, desplazando a los valores de la Fosfatasa Alcalina del análisis multivariante.

El hallazgo de que los valores de Fosfatasa Alcalina (marcador óseo y hepático) pudiesen ser un predictor de mortalidad en nuestro estudio unicéntrico, adquieren aún más valor tras la publicación casi simultáneamente de dos artículos multicéntricos: Regidor et al (70) que analizan 580 centros de diálisis americanos y Blayney et al (69) que analizan 248 centros de diálisis internacionales (incluyendo un total de 101 centros de diálisis europeos) confirmando ambos estudios nuestros hallazgos.

Como la mayoría de los estudios de supervivencia en diálisis, en ambos estudios, los pacientes que reciben un injerto renal son censurados en el seguimiento. Nosotros, hemos confirmado que en los pacientes trasplantados renales la influencia que ejercen los niveles de Fosfatasa Alcalina desaparece en favor de los niveles de PTH una vez ajustamos por la serología de los virus de hepatitis B y C.

Incluyendo las variables terapéuticas pretrasplante:

En el análisis univariante de supervivencia del paciente encontramos diferencias significativas en los pacientes tratados con vitamina C (peor pronóstico) y tendían a la significación los pacientes tratados con vitamina D (mejor pronóstico) y los tratados con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (peor pronóstico). En este último caso existía un claro sesgo por el diferente tamaño muestral de cada grupo por tanto en el análisis multivariante incluiremos sólo las dos primeras variables.

Nueva recodificación de las variables

Vitamina D	Frecuencia	(1)	Vitamina C	Frecuencia	(1)
0=NO	127	1	0=NO	41	1
1=SI	84	0	1=SI	170	0

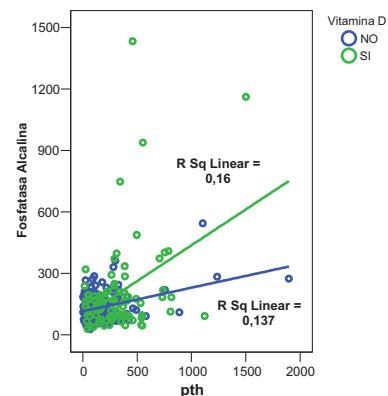
Modelo 2: incluyendo la variable terapéutica categórica de **tratamiento con vitamina D** y las dos variables analíticas anteriores (valores de Fosfatasa Alcalina y de PTH)

Variables que permanecen en el modelo

(N=211 Eventos=25)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Vitaminad	1,172	,505	5,379	1	,020	3,228	1,199	8,692
	fos_alc	,002	,001	5,756	1	,016	1,002	1,000	1,003
	Pth	,001	,001	5,531	1	,019	1,001	1,000	1,002

En este caso, persiste la influencia que ejerce cada una de ellas por separado, permaneciendo en el modelo las tres variables. Sin embargo, no podemos descartar que la vitamina D esté ejerciendo un sesgo de confusión ya que se ha descrito que el tratamiento con vitamina D en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica reduce los niveles de Fosfatasa Alcalina más que los de PTH (90)

Esto es una señal de alarma del posible factor confundente de la vitamina D por lo que repetimos el análisis tras estratificar en función del tratamiento con vitamina D.



Vitamina D	N	Fos Alc	PTH	Pearson	P
No	127	136.8 ± 76.4	184.5 ± 245.8	0.370	<0.001
Si	84	202.5 ± 224.5	326.9 ± 256.4	0.399	<0001
Mann-Whitney		0.008	<0.001		

Tabla 117. Comparación de los valores plasmáticos de Fosfatasa Alcalina y PTH en los pacientes con tratamiento con vitamina D y en aquellos sin tratamiento con vitamina D (Mann-Whitney) y correlación entre ambas variables (Fosfatasa Alcalina y PTH) también en cada grupo de pacientes (coeficiente de Pearson y niveles de significación).

1. Grupo en tratamiento con vitamina D: N=77 / Eventos=8

Variables que persisten en el modelo

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	fos_alc	,002	,001	10,016	1	,002	1,002	1,001	1,004

En el grupo en tratamiento con vitamina D, la PTH pierde su influencia tras ajustar por los valores de Fosfatasa Alcalina.

2. Grupo sin tratamiento con vitamina D: N=127 / Eventos=17

Variables que persisten en el modelo

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	pth	,001	,001	5,091	1	,024	1,001	1,000	1,003

En el grupo sin tratamiento con vitamina D es la Fosfatasa Alcalina la que pierde su influencia frente a los valores de PTH.

Por tanto el tratamiento con vitamina D se puede considerar un factor confundente de los resultados previos.

Modelo 3: incluyendo la variable terapéutica categórica de **tratamiento con vitamina C** además de las variables cuantitativas Fosfatasa Alcalina y PTH.

Variables que permanecen en el modelo

(N=211 / Eventos=25)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	fos_alc	,002	,001	10,361	1	,001	1,002	1,001	1,003
Step 2	Vitaminac	-1,571	,795	3,906	1	,048	,208	,044	,987
	fos_alc	,002	,001	13,339	1	,000	1,002	1,001	1,004

Al incluir la vitamina C en el análisis, los valores de PTH pierden su significación mientras que los valores de Fosfatasa Alcalina la mantienen. Es decir, las variables pretrasplante que influyen en la supervivencia del paciente son los valores de Fosfatasa Alcalina y el tratamiento con Vitamina C intravenoso.

Analizamos la relación entre los pacientes tratados con vitamina C vs los no tratados y repetimos el análisis esta vez estratificando por dicha variable.

Vitamina C	N	Fos Alc	PTH	Pearson (p)	N/Eventos	Cox
No	41	173.8 ± 213.1	228.4 ± 304.3	0.238 (0.133)	37/2	Ninguna
Si	170	160.4 ± 140	244.3 ± 247.8	0.451 (<0.001)	170/23	Fos Alc
Mann-W		0.557	0.594			

Tabla 118. Comparación de los valores plasmáticos de Fosfatasa Alcalina y PTH en los pacientes con tratamiento con vitamina C y en aquellos sin tratamiento con vitamina C (Mann-Whitney); correlación entre ambas variables (Fosfatasa Alcalina y PTH) también en cada grupo de pacientes (coeficiente de Pearson y niveles de significación) y análisis de supervivencia (tamaño muestral/número de eventos/resultado de la regresión de Cox).

No existen diferencias significativas entre ambos grupos y sólo existe una correlación positiva débil (Coeficiente de Pearson 0.451, $p < 0.001$) entre ambas variables en el caso del grupo de pacientes tratados con vitamina C.

Con respecto al análisis de Regresión de Cox en cada grupo por separado:

- En el grupo de pacientes sin tratamiento (sólo 2 eventos) se excluyen ambas variables en el modelo (PTH y Fosfatasa Alcalina).
- En el grupo de pacientes tratados con vitamina C, se mantiene significativa Fosfatasa Alcalina excluyéndose la PTH.

El tratamiento con vitamina C no lo consideramos por tanto un factor confundente en el análisis de supervivencia del paciente.

Modelo 4: incluyendo todas las variables anteriores: Fosfatasa Alcalina, PTH, tratamiento con vitamina D y tratamiento con vitamina C.

Variables que permanecen en el modelo

(N=211 / Eventos=25)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Vitaminac	-1,686	,813	4,305	1	,038	,185	,038	,911
	Vitaminad	1,059	,507	4,367	1	,037	2,883	1,068	7,785
	fos_alc	,003	,001	16,782	1	,000	1,003	1,002	1,005

Nuevamente se excluye del modelo los valores de PTH permaneciendo significativos las tres variables restantes: valores de Fosfatasa Alcalina, tratamiento con vitamina C y vitamina D.

Tras estos cuatro modelos multivariante impresiona que realmente lo que ejerce alguna influencia positiva en la supervivencia del paciente es el no tener tratamiento con vitamina C, el tener tratamiento con vitamina D y los niveles de Fosfatasa Alcalina elevados previos al trasplante.

Repetimos todos los modelos previos ajustando por la serología de hepatitis y por los valores de transaminasas:

1. Análisis de la subpoblación de pacientes con serología para hepatitis negativa.

	Modelo 1 (PTH y FA)		Modelo 2 (PTH, FA y VitD)		Modelo 3 (PTH, FA y VitC)		Modelo 4 (PTH, FA, VitD y VitC)	
	Total	Negativos	Total	Negativos	Total	Negativos	Total	Negativos
N/E	217/25	178 / 19	211/25	175/19	211/25	175/19	211/25	175/19
PTH	Excluida	0.017	0.019	<0.001	Excluida	0.018	Excluida	0.001
F.A.	0.001	Excluida	0.016	0.013	<0.001	Excluida	<0.001	0.005
Vit C	-	-	-	-	0.048	Excluida	0.038	Excluida
Vit D.	-	-	0.020	0.001	-	-	0.037	0.001

Tabla 119. Modelos multivariante de la supervivencia del paciente en la población total de estudio y en la subpoblación de pacientes con serología de hepatitis negativa.

Impresiona que la influencia de los valores de Fosfatasa Alcalina dependen tanto de la serología de los pacientes como del tratamiento con vitamina D:

- ❖ En aquellos modelos en los que no incluimos el tratamiento con vitamina D (modelo 1 y modelo 3) los valores de PTH desplazan a los de Fosfatasa Alcalina en la subpoblación de pacientes negativos.
- ❖ Sin embargo, en aquellos modelos en los que incluimos el tratamiento con vitamina D (modelo 2 y modelo 4), se mantiene la influencia tanto de la PTH como de la Fosfatasa Alcalina tanto en la población total como en la subpoblación de pacientes negativos.

Así mismo, también impresiona que el tratamiento con vitamina C pierde su influencia en la supervivencia del paciente en la subpoblación de pacientes con serología negativa.

2. Análisis incluyendo los valores de ALT como variable cuantitativa.

	Modelo 1 (PTH y FA)		Modelo 2 (PTH, FA y VitD)		Modelo 3 (PTH, FA y VitC)		Modelo 4 (PTH, FA, VitD y VitC)	
	Total	ALT	Total	ALT	Total	ALT	Total	ALT
N/E	217/25	217/25	211/25	211/25	211/25	211/25	211/25	211/25
PTH	Excluida	Excluida	0.019	0.019	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
F.A.	0.001	0.001	0.016	0.016	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Vit C	-	-	-	-	0.048	0.048	0.038	0.038
Vit D.	-	-	0.020	0.020	-	-	0.037	0.037

Tabla 120. Modelos multivariante de supervivencia del paciente incluyendo los valores de ALT como variable cuantitativa.

Los resultados son muy similares a los resultados del análisis inicial al no incluirse en el modelo final los valores de ALT.

En conclusión,

1. los niveles de Fosfatasa Alcalina dependen tanto de la serología de hepatitis como de la variable terapéutica de la vitamina D.
2. en pacientes con serología negativa y tras ajustar por el tratamiento con vitamina D, la variable pretrasplante que más influencia ejerce en la supervivencia del paciente es la PTH.
3. la influencia del tratamiento con vitamina C desaparece en la subpoblación de pacientes con serología negativa.

Por tanto, lo que realmente influye en la supervivencia del paciente con serología para la hepatitis negativa es su grado de hiperparatiroidismo secundario en la época de diálisis previa al trasplante, medido fundamentalmente por los valores de PTH (al ser la única variable que permanece en el análisis tras ajustar por todas las demás)

Esta conclusión concuerda con lo descrito en los pacientes en diálisis (91) en los que se ha demostrado un incremento de la supervivencia del paciente asociado a un buen control del metabolismo Calcio-Fósforo consiguiendo mantener los niveles del calcio, fósforo y PTH dentro del rango establecido por las Guías de Actuación Clínica. Un metanálisis posterior publicado por Palmer et al (92) no confirman el potencial papel de la PTH en la supervivencia del paciente, pero como bien refiere Floege et al (93) en su carta al editor la principal limitación de este metanálisis entre otras es no estar realizado en un grupo homogéneo de pacientes, sino que incluyen estudios de pacientes en diálisis, pacientes con IRC estadio 3-4 y pacientes trasplantados renales.

Por tanto estudios posteriores deberán confirmar el papel de la PTH en la supervivencia del paciente urémico independientemente de la fase en la que el paciente se encuentre (bajo aclaramiento, diálisis y trasplante renal) y la posible influencia de PTH entre las distintas fases (influencia de la PTH pretrasplante en los pacientes una vez trasplantado renal).

A este respecto, Roodnat et al (28) analizó la influencia de los niveles de PTH pretrasplante en los resultados del trasplante renal y contrariamente a nosotros lo que encontró fue que los niveles de PTH pretrasplante no influyen en la supervivencia del paciente trasplantado renal pero si en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente. Las variables que ellos encuentran que realmente influyen en la supervivencia del paciente son la edad del receptor y la historia cardiovascular del paciente pretrasplante.

Por tanto, sin ajustar por otras variables clásicas que influyen en la supervivencia del paciente (edad del receptor entre ellas), con nuestros datos podemos sugerir que si alguna variable pretrasplante ejerciera alguna influencia sobre la supervivencia del paciente, esta sería los niveles de PTH pretrasplante.

4.IV.2. Supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente:

Modelo 1:

En el análisis univariante sólo encontramos que ejercía alguna influencia los valores de Fosfatasa Alcalina (al igual que en el apartado anterior) así como el tratamiento con vitamina C intravenoso. Por tanto, realizamos un primer modelo incluyendo sólo estas dos variables.

Variables que permanecen en el modelo

(N=320 / Eventos=128)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Vitaminac	-,625	,275	5,165	1	,023	,535	,312	,918
Step 2	Vitaminac	-,655	,276	5,622	1	,018	,520	,302	,893
	fos_alc	,001	,000	5,381	1	,020	1,001	1,000	1,002

Tanto el tratamiento con vitamina C como los valores de Fosfatasa Alcalina mantienen su influencia en la supervivencia del injerto sin censurar en el análisis multivariante.

Modelo 2: añadimos la variable terapéutica de tratamiento con **vitamina D** al modelo anterior (al presentar un nivel de significación muy cercano a 0.05)

Variables que permanecen en el modelo

(N=320 / Eventos=128)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Vitaminac	-,652	,277	5,563	1	,018	,521	,303	,896
	Vitaminad	,483	,207	5,462	1	,019	1,621	1,081	2,430
	fos_alc	,001	,000	8,800	1	,003	1,001	1,000	1,002

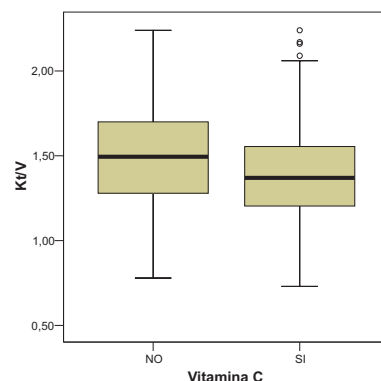
Sorprendentemente en el análisis multivariante la vitamina D ejerce una influencia significativa a pesar de que no la encontramos en el análisis univariante. Estos resultados son equiparables a los encontrados en el análisis de la supervivencia del paciente (estamos hablando de supervivencia del trasplante sin censurar)

Si además de las variables anteriores, realizamos dos modelos extras incluyendo dos variables más que nos han impresionado de ejercer cierta influencia aunque no hayan alcanzado valores significativos, como son los valores de Kt/V (niveles de significación 0.055) y el tratamiento con AEE (gráficamente impresionan de ser diferentes)

Modelo 3: incluyendo además de las variables anteriores (Fosfatasa Alcalina, tratamiento con vitamina C y tratamiento con vitamina D), los valores de Kt/V. En este modelo todas las variables pierden cualquier significación en el análisis multivariado (no queda ninguna de ellas en el modelo definitivo).

Esto puede ser debido a que el Kt/V consigue desplazar tanto al tratamiento con vitamina C (1) como a los valores de Fosfatasa Alcalina (2) en el análisis multivariado.

(1) **Vitamina C y Kt/V:** Comparamos las medias de los Kt/V de los pacientes que están tomando vitamina C con los que no la están tomando y objetivamos que los pacientes en tratamiento con vitamina C tienen un valor de Kt/V significativamente inferior a los pacientes sin tratamiento (1.4 ± 0.26 vs 1.49 ± 0.3 , $p=0.047$).



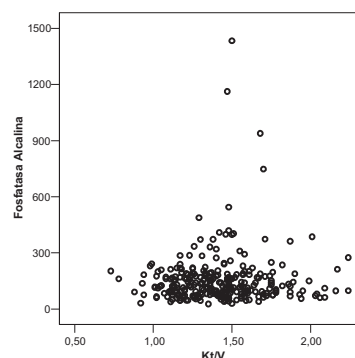
Comparando las características basales de los pacientes en tratamiento con vitamina C vs los no tratados objetivamos que existen diferencias en los valores de creatinina, ferritina y Kt/V.

	Urea	Creat	Hb	Hto	IST	Ferritina	PCR	CaxP	PTH	FA	Kt/V
NO	165	10.6	11.6	35	28.3	351	10.7	52.9	228	160	1.5
SI	173	11.5	11.2	33.9	29	443	10.6	53	244	151	1.4
P	0.079	0.012	0.080	0.065	0.902	0.017	0.657	0.512	0.594	0.557	0.031

Tabla 121. Comparación de las características basales de los pacientes tratados con vitamina C vs de los pacientes no tratados.

Podríamos concluir que existe colinealidad entre ambas variables, vitamina C y Kt/V, justificada al existir un sesgo de selección al iniciar el tratamiento con vitamina C en aquellos pacientes peor dializados, microinflamados y por tanto con una anemia de trastornos crónicos.

(2) **Fosfatasa Alcalina y Kt/V:** Realizamos tanto un análisis de correlación como un análisis de regresión lineal en el que no objetivamos que exista ninguna colinealidad entre ambas variables ($p=0.309$) que expliquen su exclusión en el modelo creado al incluir los valores de Kt/V.



Por tanto, podría existir un sesgo de selección que crea colinealidad entre Kt/V y el tratamiento con vitamina C.

Modelo 4: realizamos un último modelo en el que incluimos todas las variables anteriores (a pesar del sesgo de selección) junto con el tratamiento con AEE.

Variables que permanecen en el modelo

(N=276 / Eventos=108)		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	vitaminad	,506	,229	4,876	1	,027	1,659	1,059	2,601
	fos_alc	,001	,000	8,010	1	,005	1,001	1,000	1,002
	Ktv	-,736	,365	4,077	1	,043	,479	,234	,979

En este caso vuelve a desaparecer la influencia de la vitamina C, cediéndole el sitio a los valores de Kt/V, pero se mantiene en el análisis tanto los valores de Fosfatasa Alcalina como el tratamiento con Vitamina D.

Los valores elevados de Fosfatasa Alcalina, los valores bajos de Kt/V y el estar sin tratamiento con vitamina D empeora la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente.

- ❖ Siempre hay que tener el concepto de **Kt/V** con respecto a cada una de las **modalidades de diálisis**, por tanto, repetimos el análisis, pero en esta ocasión incluyendo sólo aquellos pacientes que pertenecen a hemodiálisis.

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	Todos	HD	Todos	HD	Todos	HD	Todos	HD
N/Eventos	320/128	304/120	320/128	304/120	276/108	275/107	276/108	275/107
FA	0.020	0.023	0.003	0.002	Excluida	Excluida	0.005	0.008
Vitamina C	0.018	0.012	0.018	0.010	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Vitamina D	-	-	0.019	0.010	Excluida	Excluida	0.027	0.029
Kt/V	-	-	-	-	Excluida	Excluida	0.043	Excluida
EPO	-	-	-	-	-	-	Excluida	Excluida

Tabla 122. Modelos multivariante de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente incluyendo sólo los pacientes en hemodiálisis.

Por tanto, una vez que ajustamos por la modalidad de diálisis, el Kt/V pierde toda significación en el análisis multivariante permaneciendo los valores de Fosfatasa Alcalina y el tratamiento con vitamina D.

Lo que realmente influye en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente son los valores de Fosfatasa Alcalina y el tratamiento con vitamina D pretrasplante, ambos marcadores del grado de hiperparatiroidismo secundario del paciente.

- ❖ Por otro lado, nuevamente debemos confirmar que los valores de **Fosfatasa Alcalina** no reflejan un **estado serológico** de virus de la hepatitis positivo, por tanto, excluimos los pacientes con anticuerpos antiVHC o con antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B positivo y realizamos nuevamente el análisis multivariado.

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	Todos	Negat.	Todos	Negat.	Todos	Negat.	Todos	Negat.
N/Eventos	320/128	266/90	320/128	266/90	276/108	231/78	276/108	231/78
FA	0.020	Excluida	0.003	0.010	Excluida	Excluida	0.005	Excluida
Vitamina C	0.018	0.016	0.018	0.011	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Vitamina D	-	-	0.019	0.010	Excluida	0.020	0.027	0.026
Kt/V	-	-	-	-	Excluida	Excluida	0.043	Excluida
EPO	-	-	-	-	-	-	Excluida	Excluida

Tabla 123. Modelos multivariante de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente en la población de pacientes con serología para la hepatitis negativa.

Se comprueba cómo la Fosfatasa Alcalina pierde influencia en casi todos los modelos excepto en el segundo de ellos (que existe el factor de confusión que ejerce el tratamiento con vitamina D) y que la vitamina D adquiere importancia cuando se introduce en el modelo.

- ❖ Para descartar que pueda ser un reflejo indirecto de los valores de PTH repetimos el análisis incluyendo en esta ocasión la variable PTH.

En todos los modelos en los que incluimos sólo los pacientes con serología virus hepatitis negativa, los valores de Fosfatasa Alcalina son desplazados por los valores de PTH pretrasplante (al igual que ocurría en la supervivencia del paciente).

Modelo 2 + PTH:

Variables incluidas en el modelo de la población pretrasplante

(N=211 / Eventos=73)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	vitaminac	-,974	,401	5,890	1	,015	,378	,172	,829
	vitaminad	,723	,270	7,191	1	,007	2,061	1,215	3,496
	fos_alc	,002	,001	7,303	1	,007	1,002	1,000	1,003

Variables incluidas en el modelo de la población con datos pretrasplante y serología negativa.

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	vitaminac	-1,334	,597	5,001	1	,025	,263	,082	,848
	vitaminad	1,234	,354	12,142	1	,000	3,434	1,716	6,875
	pth	,002	,001	8,014	1	,005	1,002	1,001	1,003

	Modelo 1 + PTH		Modelo 2 + PTH		Modelo 3 + PTH		Modelo 4 + PTH	
	Todos	Negat.	Todos	Negat.	Todos	Negat.	Todos	Negat.
N/Eventos	211/73	175/51	211/73	175/51	186/66	152/45	186/66	152/45
PTH	Excluida	Excluida	Excluida	0.005	Excluida	0.005	Excluida	0.014
FA	0.053	Excluida	0.007	Excluida	0.023	Excluida	0.005	Excluida
Vitamina C	0.019	0.019	0.015	0.025	Excluida	Excluida	0.055	Excluida
Vitamina D	-	-	0.007	<0.001	0.009	0.001	0.013	0.003
Kt/V	-	-	-	-	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
EPO	-	-	-	-	-	-	Excluida	Excluida

Tabla 124. Modelos multivariante de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente incluyendo la variable PTH.

- ❖ Unificando los dos ajustes previos. Es decir, seleccionando aquellos pacientes con datos pretrasplante en hemodiálisis y con serología de hepatitis negativa, se confirman los datos previos.

Sin PTH	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	Todos	HD + Neg.	Todos	HD + Neg.	Todos	HD + Neg.	Todos	HD + Neg.
N/Eventos	320/128	252/84	320/128	252/84	276/108	230/77	276/108	230/77
FA	0.020	Excluida	0.003	0.009	Excluida	Excluida	0.005	Excluida
Vitamina C	0.018	0.018	0.018	0.010	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Vitamina D	-	-	0.019	0.007	Excluida	0.023	0.027	0.030
Kt/V	-	-	-	-	Excluida	Excluida	0.043	Excluida
EPO	-	-	-	-	-	-	Excluida	Excluida

Con PTH	Modelo 1 + PTH		Modelo 2 + PTH		Modelo 3 + PTH		Modelo 4 + PTH	
	Todos	HD + Neg.	Todos	HD + Neg.	Todos	HD + Neg.	Todos	HD + Neg.
N/Eventos	211/73	166/48	211/73	166/48	186/66	152/45	186/66	152/45
PTH	Excluida	Excluida	Excluida	0.005	Excluida	0.005	Excluida	0.014
FA	0.053	Excluida	0.007	Excluida	0.023	Excluida	0.005	Excluida
Vitamina C	0.019	0.034	0.015	0.045	Excluida	Excluida	0.055	Excluida
Vitamina D	-	-	0.007	0.001	0.009	0.001	0.013	0.003
Kt/V	-	-	-	-	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
EPO	-	-	-	-	-	-	Excluida	Excluida

Tabla 125. Modelos multivariante de supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente de la población de pacientes en hemodiálisis, con serología para la hepatitis negativa y sin incluir o incluyendo los valores de PTH.

Por tanto podemos concluir que con respecto a la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente:

- ❖ La influencia de los niveles de Fosfatasa Alcalina dependen de la serología de hepatitis del paciente.
- ❖ El tratamiento con vitamina C depende de la calidad de la diálisis (Kt/V) y este a su vez depende de la modalidad de diálisis.
- ❖ Lo que realmente influye son el tratamiento con vitamina D y los valores de Fosfatasa Alcalina en toda la población o PTH cuando se incluyen sólo los receptores con serología negativa.

En conclusión, en la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente influyen además de la variable que influían en la supervivencia del paciente (PTH pretrasplante en pacientes con serología negativa), el tratamiento con vitamina D. Ambas variables son marcadores del grado de hiperparatiroidismo en la época de diálisis previa al trasplante.

4.IV.3. Supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente:

En el análisis univariante objetivamos que las únicas variables significativas fueron la tasa de catabolismo proteico y el tratamiento antihipertensivo.

Modelo 1: Incluimos las variables tasa de catabolismo proteico y el tratamiento con IECA y/o ARA II.

Variables que permanecen en el modelo

(N=283 / Eventos=81)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	IECA/ARAI	,471	,239	3,894	1	,048	1,602	1,003	2,557
	Pcr	,014	,006	5,486	1	,019	1,014	1,002	1,025

Ambas variables permanecen significativas en el análisis multivariante, es decir, tanto una tasa de catabolismo proteico más elevada como el uso de IECA y/o ARA II mejoran la supervivencia del injerto renal censurando por fallecimiento del paciente.

Modelo 2: Incluimos la variable tasa de catabolismo proteico junto con todas las variables que representan hipertensión: IECA y/o ARA II, tratamiento con cualquier fármaco antihipertensivo o HTA definida tanto por la necesidad de cualquier tratamiento antihipertensivo como por cifras de tensión arterial superiores a 140/90.

Variables incluidas en el modelo

(N=276 / Eventos=79)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Pcr	,013	,006	4,513	1	,034	1,013	1,001	1,025

En este caso prevalece la significación de la tasa de catabolismo proteico frente al del concepto de HTA, es decir, desaparece la significación de cualquiera de las variables que designan HTA en el periodo inmediato pretrasplante.

Modelo 3: Incluimos todas las variables anteriores excepto la variable tratamiento con cualquier antihipertensivo al poder estar ejerciendo colinealidad con la definición establecida de HTA.

Variables incluidas en el modelo

(N=283 / Eventos=81)		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 2	Pcr	,014	,006	5,486	1	,019	1,014	1,002	1,025
	IecaOarall	,471	,239	3,894	1	,048	1,602	1,003	2,557

Nuevamente las variables que influyen en la supervivencia del injerto renal censurando por el fallecimiento del paciente son la tasa de catabolismo proteico y el tratamiento con IECA o ARA II pretrasplante.

Modelo 4: A pesar de no objetivar significación en el análisis univariado, repetimos los dos modelos anteriores incluyendo las cuatro variables que influían tanto en la supervivencia del paciente como en la del trasplante sin censurar por el fallecimiento

del paciente: Fosfatasa Alcalina, PTH, tratamiento con vitamina D y tratamiento con vitamina C.

	Modelo 1 (pcr / IECAyARAI)				Modelo 2 (pcr / HTA)			
	Todos /HD		Neg / HD+Neg		Todos /HD		Neg / HD+Neg	
	P	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	P	RR (IC 95%)
N/Eventos	N=186 / E=51		N=152/ E=36		N=186 / E=51		N=152/ E=36	
Pcr	Excluida		Excluida		Excluida		Excluida	
IECA/ARA II	Excluida		Excluida		-		-	
HTA	-		-		Excluida		Excluida	
PTH	Excluida		Excluida		Excluida		Excluida	
FA	Excluida		Excluida		Excluida		Excluida	
Vitamina C	Excluida		Excluida		Excluida		Excluida	
Vitamina D	0.016	2.132 (1.150-3.954)	0.022	2.420 (1.134-5.163)	0.016	2.132 (1.150-3.954)	0.022	2.420 (1.134-5.163)

Tabla 126. Modelos multivariante de supervivencia del injerto censurando por el fallecimiento del paciente excluyendo los pacientes en diálisis peritoneal y/o los pacientes con serología para la hepatitis negativa e incluyendo como variable relacionada con la hipertensión arterial o el tratamiento con IECA/ARA II o la definición de HTA.

De esta manera objetivamos que a pesar de no encontrar diferencias en el univariante, el tratamiento con vitamina D influye en la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente desplazando incluso a la tasa de catabolismo proteico y el tratamiento con IECA o ARAII o el concepto de HTA en diálisis.

Resumen del objetivo

- Las variables que influyen tanto en la supervivencia del paciente como en la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente son las que reflejan el metabolismo Calcio-fósforo del paciente en su época de diálisis previa al trasplante: tratamiento con **vitamina D y niveles de PTH**.
 - La Fosfatasa Alcalina depende tanto del estado serológico de hepatitis como del tratamiento con vitamina D.
 - El tratamiento con vitamina C presenta un sesgo de selección en nuestros pacientes (Kt/V) y también depende de la serología de los pacientes.
- Con respecto a la supervivencia del injerto censurando por la muerte del paciente lo que podría tener una cierta influencia sería la **tasa de catabolismo proteico y el tratamiento en diálisis con IECA y/o ARA II**. Sin embargo, al incluir los parámetros de metabolismo calcio-fósforo lo que realmente ejerce influencia es el tratamiento con vitamina D.

Por tanto, en la supervivencia del paciente influyen los niveles de PTH elevados previos al trasplante, en la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente el tratamiento con vitamina D y en la supervivencia del injerto renal sin censurar ambas variables, los niveles de PTH y el tratamiento con vitamina D.

Estos resultados son biológicamente difícil de demostrar ya que ambas variables están interrelacionadas: el tratamiento con vitamina D en los pacientes en diálisis se indica ante un estado de hiperparatiroidismo secundario (con niveles de PTH elevados) y a su vez, el tratamiento con vitamina D consigue reducir los niveles de PTH elevados.

Lo que sí podemos decir es que ambas variables son marcadores de HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO pretrasplante y es por tanto este el que marca tanto la supervivencia del paciente como del injerto renal post-trasplante. Este HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO puede detectarse tanto por los niveles elevados de PTH como por la necesidad de haber precisado iniciar tratamiento con vitamina D en algún momento.

Lo que si está claro es que en el caso de la supervivencia del paciente lo que realmente influye son los niveles de PTH y no el tratamiento con vitamina D. Es decir, un hiperparatiroidismo secundario todavía no tratado o lo que es más probable, refractario al tratamiento instaurado. Ya se ha descrito que el hiperparatiroidismo secundario es uno de los factores de riesgo cardiovascular no clásicos de los pacientes urémicos por lo que es muy lógico que incremente la mortalidad del paciente.

En el caso de la supervivencia del injerto censurada por el fallecimiento del paciente lo que influye es el tratamiento con vitamina D independientemente de los niveles de PTH. Este tratamiento, aunque la indicación por la que se prescribe es el hiperparatiroidismo secundario, puede estar ejerciendo algún otro efecto que protege la mortalidad del injerto renal.

En el caso de la supervivencia del injerto sin censurar por el fallecimiento del paciente, como por definición es una mezcla de los conceptos previos (se considera

fallecimiento del injerto renal tanto el reinicio de diálisis como el fallecimiento del paciente) influyen ambas variables: los niveles de PTH y el tratamiento con vitamina D. Esto parece que confirma el papel protector de la vitamina D independientemente del grado de hiperparatiroidismo.

Estudios posteriores deberían confirmar estos hallazgos y profundizar en la etiopatogenia del efecto protector de la vitamina D pretrasplante en la supervivencia del injerto renal, para, si se confirma, plantear la posibilidad del tratamiento previo al trasplante para mejorar los resultados a medio y a largo plazo del trasplante renal.

Valor de los factores pretrasplante ajustado por las variables clásicas que influyen en los resultados del trasplante renal.

Para poder confirmar la importancia que realmente ejercen los factores pretrasplante en los resultados del trasplante renal debemos ajustar por los factores clásicos de riesgo, que son, entre otras, las variables: tiempo de hospitalización, el ser primer trasplante o no, la edad del receptor, la edad del donante, el origen local del donante, los episodios de rechazo agudo y el año de trasplante (tanto como variable cuantitativa como cualitativa)

Cuando se incluye en el mismo análisis los valores de PTH pretrasplante y la categorización en cuartiles según el año de trasplante, el tamaño muestral se reduce considerablemente, es más, en el primer cuartil (1979-1989) existe un único paciente, que con vistas al análisis multivariante según la categorización en cuartiles hemos excluido de la población de estudio.

Sin DGF / Sin PRA preTx	Año Tx			Año Tx Cuartiles		
	Paciente	Tx	Tx_C	Paciente	Tx	Tx_C
N total / Eventos	320/50	320/128	320/93	319/50	319/127	319/92
T Hospitalización	0.007	<0.001	<0.001	0.006	<0.001	<0.001
Primer Tx SN	0.047	0.001	0.011	0.049	0.001	0.010
Edad R	0.001	Excluida	Excluida	0.001	Excluida	Excluida
Edad D	Excluida	0.004	0.002	Excluida	0.004	0.001
Origen Local D	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Rechazo Agudo	Excluida	Excluida	0.019	Excluida	Excluida	0.016
PTH preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Vitamina D preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Año Tx / Año Tx Q	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida

En conclusión, aunque el grado de hiperparatiroidismo secundario pretrasplante (valores de PTH y/o tratamiento con vitamina D) parece ejercer cierta influencia en los resultados del trasplante renal, pierde su valor frente a las variables clínico demográficas clásicas (edad, tiempo de hospitalización y primer trasplante fundamentalmente).

Por otro lado, está claro que la variable edad del receptor puede y debe influir en los resultados del trasplante renal, sobre todo en la supervivencia del paciente y del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente. Esta fuerte influencia puede estar enmascarando el papel de alguno de los parámetros pretrasplante analizados. Para intentar controlar este posible sesgo, estratificamos la población según los terciles de edades y repetimos el análisis multivariante en cada uno de los subgrupos de población.

Edad Receptor < 37 años	Año Tx			Año Tx Cuartiles		
	Paciente	Tx	Tx_C	Paciente	Tx	Tx_C
N total / Eventos	81/9	88/34	88/27	80/9	87/33	87/26
Edad R	Excluida	Excluida	0.006	Excluida	Excluida	0.020
Edad D	Excluida	0.022	Excluida	Excluida	0.010	0.024
Origen Local D	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
T Hospitalización	Excluida	<0.001	<0.001	Excluida	<0.001	<0.001
Primer Tx SN	Excluida	Excluida	0.038	Excluida	Excluida	Excluida
Rechazo Agudo	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
PTH preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Vitamina D preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Año Tx / Año Tx Q	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida

En este primer grupo de edad, se reduce tanto el tamaño muestral que los resultados no son significativos al no ser estadísticamente correcto incluir el número de variables que hemos incluido (superando el 10% de los eventos ocurridos)

Edad Receptor 37-51 años	Año Tx			Año Tx Cuartiles		
	Paciente	Tx	Tx_C	Paciente	Tx	Tx_C
N total / Eventos	102/13	112/46	112/37	101/13	111/45	111/36
Edad R	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Edad D	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Origen Local D	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
T Hospitalización	Excluida	<0.001	<0.001	Excluida	<0.001	<0.001
Primer Tx SN	Excluida	0.023	Excluida	Excluida	0.044	Excluida
Rechazo Agudo	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
PTH preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Vitamina D preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Año Tx / Año Tx Q	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida

Edad Receptor > 51 años	Año Tx			Año Tx Cuartiles		
	Paciente	Tx	Tx_C	Paciente	Tx	Tx_C
N total / Eventos	133/31	133/55	133/33	133/31	133/55	133/33
Edad R	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Edad D	Excluida	0.021	<0.001	Excluida	0.021	<0.001
Origen Local D	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
T Hospitalización	0.009	0.002	0.001	0.009	0.002	0.001
Primer Tx SN	0.025	Excluida	0.014	0.025	Excluida	0.014
Rechazo Agudo	Excluida	0.001	Excluida	Excluida	0.001	Excluida
PTH preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Vitamina D preTrasplante	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida
Año Tx / Año Tx Q	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida

En los dos siguientes grupos de edad, por el contrario, el número de variables incluidas en el modelo supera el 10% del número de eventos, por lo que se puede establecer alguna conclusión. Tras repetir el modelo multivariante, las variables pretrasplante siguen sin ejercer ninguna influencia en los resultados del trasplante renal cuando están presentes las variables clínico demográficas peritrasplante clásicas.

Por tanto, aunque de todas las variables pretrasplante, las que podrían ejercer cierta influencia en los resultados del trasplante renal son las relacionadas con el grado de hiperparatiroidismo y/o su tratamiento; en un análisis multivariante, esta influencia, desaparece a favor de las variables clínico demográficas peritrasplante clásicas: edad, tiempo de hospitalización, primer trasplante y/o episodios de rechazo agudo independientemente del grupo de edad del receptor estudiado.

Las variables analíticas y/o terapéuticas pretrasplante no ejercen ninguna influencia en los resultados del trasplante renal una vez ajustado por las variables clínico-demográficas clásicas peritrasplante.

CONCLUSIONES

PRIMER OBJETIVO

Analizar la influencia de la **época del trasplante** en la evolución a medio y largo plazo del trasplante renal.

(1) El año/época del trasplante influye en la supervivencia del paciente y en la supervivencia del injerto renal sin censurar por el fallecimiento del paciente, en las épocas previas a la introducción del inhibidor de la calcineurina, independientemente de otras variables como son la edad del receptor y el tiempo de hospitalización.

- ❖ Analizar la proyección de la vida media como método matemático para estimar los resultados del trasplante renal.

(2) La proyección de la vida media es un test útil y eficaz siempre y cuando cumpla una serie de condiciones, como son, seleccionar la ecuación matemática biológicamente plausible (*excluir ramas descendentes de ecuaciones polinómicas*) que mejor se ajuste (*según el coeficiente de ajuste*) a un número adecuado de observaciones reales (*130 observaciones reales*) que no incluyan el periodo de mortalidad precoz (*seis primeros meses post-trasplante*).

SEGUNDO OBJETIVO

Analizar la influencia de la **función precoz del injerto renal** en los resultados del trasplante renal a medio y largo plazo.

(3) La función del injerto renal a los 12 meses influye en la supervivencia del injerto renal censurada por el fallecimiento del paciente, pero no en la supervivencia del paciente ni del injerto renal sin censurar, una vez ajustado por otras variables analíticas-terapéuticas post-trasplante.

- ❖ Analizar como posibles factores confundentes los parámetros analíticos - terapéuticos del periodo previo al trasplante (diálisis).

(4) La severidad del hiperparatiroidismo secundario (PTH, Fosfatasa Alcalina y tratamiento con vitamina D) en diálisis parece influir en la supervivencia del paciente y del injerto renal una vez ajustado por otros parámetros previos al trasplante. Sin embargo, el limitado número de eventos puede estar dificultando la posibilidad de encontrar diferencias en el análisis multivariante ajustado por factores de riesgo clásicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009; 6.8.ii. Disponible en: http://www.usrds.org/2009/pdf/V2_06_09.pdf
2. Burton PR, Walls J. "Selection-adjusted comparison of life-expectancy of patients on continuous ambulatory-peritoneal dialysis, haemodialysis, and renal transplantation". *Lancet* 1987; 1: 1115-1119.
3. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR. "Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease" *New England Journal of Medicine* 1983; 308: 1553-1558.
4. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. "Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients" *JAMA* 1993; 270 (11): 1339-1343.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. "Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant". *New England Journal of Medicine* 1999; 342: 1725-1730.
6. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. "Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation". *Journal of American Society of Nephrology* 2005; 16: 1859-1865.
7. 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" *Journal of American Society of Nephrology* 2001; 12: 589-597.
8. 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 (21): 2726-2733.
9. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. "Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcome. A paired donor kidney analysis" *Transplantation* 2002; 74 (10): 1377-1381.
10. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. "Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996". *New England Journal of Medicine* 2000; 342 (9): 605-612.
11. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. "Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies?" *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1289-1295.
12. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. "Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era". *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 378-383.
13. Sola E, Gonzalez-Molina M, Cabello M, Burgos D, Ramos J, Gutierrez C, et al. "Long-Term Improvement of Deceased Donor Renal Allograft Survival Since 1996: A Single Transplant Center Study". *Transplantation* 2010; 89 (6): 714-720.
14. Serur D, Saal S, Wang J, Sullivan J, Bologa R, Hartono C, et al. "Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival" *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 317-324.

15. Remuzzi G, 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" *New England Journal of Medicine* 2006; 354 (4): 343-352.
16. Serón D, Moreso F, Arias M, Campistol JM, Curto J, Hernández D, et al; Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. "Estimation of renal allograft half-life: fact or fiction?" *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3013-3018.
17. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. "The Stability of the Glomerular Filtration Rate after Renal Transplantation Is Improving". *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14: 2387-2394.
18. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, et al. "Long-term deterioration of kidney allograft function". *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1405-1414.
19. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. "Post-transplant renal function in the first year predicts long-term transplant survival". *Kidney International* 2002; 62: 311-318.
20. Kasiske BL, Andany MA, Hernández D, Silkensen J, Rabb H, McClean J, et al. "Comparing Methods for Monitoring Serum Creatinine to Predict Late Renal Allograft Failure" *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38 (5): 1065-1073.
21. Kasiske BL, Andany MA, Danielson B. "A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late renal allograft failure" *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39 (4): 762-768.
22. Magott-Procelewska M, Boratynska M, Janczak D, Chudoba P, Patrzalek D, Biecek P, et al. "Estimated Glomerular Filtration Rate Evolution between 6 and 24 Months Predicts Long-Term Kidney Transplant Survival Among Patients with Inferior Graft Function" *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 3028-3032.
23. Pöge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. "MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients" *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1306-1311.
24. Perico N, Gaspari F, Remuzzi G. "Assessing renal function by GFR prediction equations in kidney transplantation" *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1175-1176.
25. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. "Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation". *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1826-1835.
26. Linde T, Ekberg H, Forslund T, Furuland H, Holdaas H, Nyberg G, et al. "The use of pretransplant erythropoietin to normalize haemoglobin levels has no deleterious effects on renal transplantation outcome" *Transplantation* 2001; 71 (1): 79-82.
27. Krüger B, Schnitzbauer AA, Böger CA, Hoffmann U, Banas B, Farkas S, et al. "Pretransplant calcium levels have no predictive value for delay graft function, long-term graft function, cardiovascular events, or graft and patient survival in renal transplantation" *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 697-700.
28. Roodnat JI, Van Gurp EAFJ, Mulder PGH, 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 (3): 362-367.
29. Sampaio MS, Molnar MZ, Koverdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, et al. "Association of pretransplant serum phosphorus with posttransplant outcomes" *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6.

30. Kaplan B, Meier-Kriesche HD. "Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation" *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 970-974.
31. Raju DL, Raju DL, Grover VK, Shoker A. "Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient" *Clinical Transplantation* 2005; 19: 259-268.
32. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. "Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation". *Transplantation* 1995; 59 (12): 1683-1688.
33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group" *Ann Intern Med* 1999; 130 (6): 461-70.
34. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. "Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis - role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up". *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21 (4): 984-990.
35. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJG. "The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation" *Kidney International* 2005; 68: 2345-2351
36. López Oliva MO, Agüera Morales ML, Ojeda López R, Almoguera González A, Navarro Cabello MD, Rodríguez Benot A, et al. "Impacto del VHC en el trasplante renal" Ponencia presentada en el IV Congreso de La Sociedad Andaluza de Trasplantes de Órganos y Tejidos, 2006 marzo 1-4; Marbella, Málaga.
37. Schnuelle P, Gottmann U, Köppel H, Brinkkoetter PT, Krzossok S, Weiss J, et al. "Comparison of early renal function parameter for the prediction of 5-year graft survival after kidney transplantation" *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 235-45.
38. Kalil RS, Dyer CS, Rayhill SC. "Long-Term Outcome of Deceased Donor Renal Transplant Correlates with the 30-Day Creatinine Reduction Ratio" *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2253-2257.
39. Lin SJ, Koford JK, Baird BC, Habib AN, Reznik I, Chelamcharla M, et al. "The association between length of post-kidney transplant hospitalization and long-term graft and recipient survival" *Clin Transplant* 2006; 20: 245-252.
40. Agüera Morales ML, Rodríguez Benot A, Navarro Cabello MD, García Morillo-Velarde P, López Andréu M, Moyano Peregrín C, et al. "¿Ejerce algún papel la diferencia entre la edad del donante y la edad del receptor en los resultados del trasplante renal?" Ponencia presentada en el 10º Congreso de la Sociedad Catalana de Trasplantament, 2009 feb 22-25, Barcelona.
41. Agüera ML, Navarro MD, Rodríguez-Benot A, García-Morillo P, Ariza F, Moyano C, et al. "Diferencia entre edad del donante y del receptor. ¿Un posible factor predictor de supervivencia en el trasplante renal?" Ponencia presentada en el XXXVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología, 2008 marzo 27-29, Almería.
42. Agüera Morales ML, Rodríguez-Benot A, Navarro Cabello MD, López Andréu M, Ariza F, Moyano C, et al. "Diferencia entre edad del donante y del receptor: ¿un posible Factor Predictor de Supervivencia en el Trasplante Renal" (Resumen). *Nefrología* 2008; 28 (Supl 4): 116.

43. Port FK, Merion RM, Finley MP, Goodrich NP, Wolf RA. "Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1996-2005" *American Journal of Transplantation* 2007; 7 (2): 1319-1326.
44. United States Renal Data System, *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2006. Disponible en: http://www.usrds.org/2006/ref/F_tx_outcomes_06.pdf
45. "Long term management of the transplant recipients" *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (supl 4): 61-63.
46. Hariharan S, Kasiske B, Matas A, Cohen A, Harmon W, Rabb H. "Surrogate markers for long-term renal allograft survival" *Am J Transplant* 2004; 4 (7), 1179-83.
47. Schold JD, Kaplan B. "The Elephant in the Room: Failings of Current Clinical Endpoints in Kidney Transplantation." *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 1163-1166.
48. Serón D, Arias M, Campistol JM, Morales JM; Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. "Late Renal Allograft Failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario". *Transplantation* 2003; 76: 1588-1594.
49. Woo YM, Jardine AG, Clark AF, MacGregor MS, Bowman AW, MacPherson SG, et al. "Early Graft Function and patient survival following cadaveric renal transplantation" *Kidney International* 1999; 55: 692-299.
50. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. "Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation" *Transplantation* 2003; 75 (8): 1291-1295.
51. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, et al. "Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: application to BENEFIT and BENEFIT-EXIT trials" *Transplantation* 2012; 93 (2): 172-81.
52. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. "Poor Predictive Value of Serum Creatinine for Renal Allograft Loss" *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 1560-1565.
53. Vetromile F, Szwarc I, Garrigue V, Delmas S, Fesler P, Mimran A, et al. "Early High Pulse Pressure is associated with graft dysfunction and predicts poor kidney allograft survival" *Transplantation* 2009; 88 (9): 1088-1094.
54. Dahlberg R, Muth B, Samaniego M, Hofmann RM, Pirsch J, Djamali A. "One year serum albumin is an independent predictor of outcomes in kidney transplant recipients" *Journal of Renal Nutrition* 2010; 20 (6): 392-397.
55. Fonseca I, Almeida M, Martins LS, Santos J, Dias L, Lobato L, et al. "First-year renal function predicts long-term renal allograft loss" *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 106-112.
56. National Kidney Foundation. "NKF/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification". *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Supl. 1):S46-S75.
57. Marcén R, Pascual J, Tenorio M, Ocaña EJ, Teruel JL, Villafruela JJ, et al. "Chronic Kidney Disease in Renal Transplant Recipients" *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 3718-3720.

58. Costa de Oliveira CM, Mota MU, Mota RS, Nóbrega JO, Melo DS, Vieira AS, et al. "Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients" *Clinical Transplantation* 2009; 23: 628-636.
59. Marcén R, Del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, et al. "Achieving Chronic Kidney Disease Treatment Targets in Renal Transplant Recipients: Results from a Cross-Sectional Study in Spain" *Transplantation* 2009; 87 (9): 1340-1346.
60. Keith DS, deMattos A, Golconda M, Prather J, Cantarovich M, Paraskevas S, et al. "Factors associated with Improvement in Deceased Donor Renal Allograft Function in the 1990s" *Journal American Society of Nephrology* 2005; 16: 1512-1521.
61. Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. "Associations of Renal Function at 1-Year After Kidney Transplantation with Subsequent Return to Dialysis, Mortality, and Healthcare Costs" *Transplantation* 2011; 91:1347-1356
62. Srinivas TR, Flechner SM, Poggio ED, Askar M, Goldfarb DA, Navaneethan SD, et al. "Glomerular Filtration Rate Slopes have significantly improves among renal trasplants in the United States" *Transplantation* 2010; 80 (12): 1499-1505.
63. Smavatkul C, Pascual J, Desai AG, Samaniego M, Becker BN, Djmal A. "Disease progression and outcomes in Type 1 Diabetic Kidney Transplant Recipients Based on Posttransplantation CKD Staging". *Am J Kidney Disease* 2007; 50 (4): 631-640.
64. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Wojnarowski K, Zdrojewski Z, Aleksandrowicz W, et al. "Renal Allograft Protection with Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist" *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 243-248.
65. Nuñez-Córdoba JM, Martínez-González MA. "Antioxidans vitamins and Cardiovascular disease" *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2011; 11 (14): 1861-1869.
66. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. "Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324168 participants from randomised trials" *Lancet Oncol* 2011; 12: 65-82.
67. The ARB trialists Collaboration. "Effects of telmisartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138769 individuals" *Journal Hypertension* 2011; 29: 623-636.
68. Imoagene-Oyedede AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. "Posttransplantation Anemia at 12 months in Kidney Recipients Treated with Mycophenolate Mofetil: Risk Factors and Implications for Mortality". *Journal of the American Society* 2006; 17: 3240-3247.
69. Blayne MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, et al. "High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death" *Kidney International* 2008; 74:655-663.
70. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. "Serum Alkaline Phosphatase Predicts Mortality among Maintenance Hemodialysis Patients" *Journal of American Society of Nephrology* 2008; 19: 2193-2203.
71. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Mehrotra R, Krishnan M, et al. "Associations of Pretransplant Serum Albumin with Post-trasplant Outcomes in Kidney Transplant Recipients" *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 1006-1015.
72. Park JT, Yoo TH, Chang TI, Lee JH, Lee DH, Kim BS, et al. "Predictors of mortality in patients returning to dialysis after allograft loss" *Blood Purif* 2010; 30 (1): 56-63.

73. Tanaka T, Takahara S, Hatori M, Toki K, Wang JD, Permpongkosol S, et al. "The differences between late graft loss group and long-term graft survival group in renal transplantation" *Clin Transplantation* 2001; 15 (Suppl 5): 16-21.
74. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. "Arterial Hypertension and Renal Allograft Survival" *JAMA* 2000; 283 (5): 633 - 638.
75. Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, Martín de Francisco AL, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, et al. "Hypertension and long-term renal allograft survival" *Nephrol Dial Transplantation* 2001; 16 (Suppl 1): 105-109
76. Agüera ML, Soriano S, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, Santamaría R, Ojeda R, et al. "Niveles plasmáticos de ácido úrico y mortalidad en pacientes en hemodiálisis" (Resumen). *Nefrología* 2005; 25 (Supl 3): 69.
77. Soriano Cabrera S, Moyano Peregrín C, Agüera Morales ML, Ojeda López R, García Morillo-Velarde P, Rodríguez-Benot A, et al. "Influencia del fracaso del injerto renal de los pacientes que reinician hemodiálisis en la anemia, inflamación y supervivencia" (Resumen). *Nefrología* 2008; 28 (Supl 4): 82.
78. Rodrigo E, Ruiz San Millán JC, Gago M, Ruiz Criado J, Piñera Haces C, Fernández Fresnedo G, et al. "Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral pretrasplante no influyen en la evolución inicial del injerto renal" *Nefrología* 2009; 29 (2): 143-149.
79. Krüger B, Schnitzbauer AA, Böger CA, Hoffmann U, Banas B, Frakas S, et al. "Pretransplant calcium levels have no predictive value for delayed graft function, long-term graft function, cardiovascular events, or graft and patient survival in renal transplantation" *Transplantation Proceedings* 2006; 36: 697-700.
80. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. "Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality but no graft outcome, in kidney transplant recipients" *American Journal of Kidney Disease* 2004; 43: 502-507.
81. Freitas C, Fructuoso M, Martins LS, Almeida M, Pedroso S, Dias L, et al. "Posttransplant Outcomes of Peritoneal Dialysis versus Hemodialysis patients". *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 113-116.
82. Rabasco C, García Montemayor V, González Burdiel L, Gómez Pérez J, Agüera Morales ML, Del Castillo Caba D, et al. "¿Mejora el trasplante renal el estado inflamatorio y la anemia de igual forma en los pacientes en hemodiálisis vs diálisis peritoneal?" Ponencia presentada en la VIII Reunión Nacional de Diálisis Peritoneal, 2012 feb 2-4, Oviedo.
83. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al; RISCAVID Study Group. "Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study". *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (8): 2641-2648.
84. Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Álvarez de Lara A, Rodríguez M, Aljama P. "Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients". *American Journal of Kidney Disease* 2005; 46 (1): 68-77.
85. Agarwal R. "Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients - Past lessons and future opportunities". *Kidney International* 2005; 67: 1-13.
86. Vasquez E, Pollak R. "Effect of pretransplant erythropoietin therapy on renal allograft outcome". *Transplantation* 1996; 62 (7): 1026-1028.

87. Fernandez Lucas M, Marcen R, Villafruela J, Teruel JL, Tato A, Rivera M, et al. "Effect of rHuEpo therapy in dialysis patients on endogenous erythropoietin synthesis after renal transplantation". *Nephron* 1996; 73 (1): 54-57.
88. Agüera Morales ML, Rodríguez-Benot A, Navarro Cabello MD, López Andréu M, López Oliva MO, Almoguera González A, et al. "Anemia en el trasplante renal: valor de la hemoglobina pretrasplante" Ponencia presentada en el 9^a Congreso de la Societat Catalana de Transplantament, 2007 feb 25-28, Barcelona.
89. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA, et al. "Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study". *Journal American Society Nephrology* 2005; 16: 1115-1125.
90. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. "Meta-analysis: Vitamin D compounds in Chronic Kidney Disease" *Ann Intern Med* 2007; 147: 840-853.
91. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, et al; ARO Investigators. "Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population" *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948-1955.
92. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. "Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals with Chronic Kidney Disease. Asystemic Review and Meta-analysis" *JAMA* 2011, 305(11): 1119-1127.
93. Floege J, Kronenberg F, Froissart M. "Mortality in Chronic Kidney Disease and Mineral Metabolism" *JAMA* 2011, 306 (2): 159-160.