



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

**Factores pronósticos para la supervivencia del injerto renal de donante
cadáver: análisis del impacto del tipo de donación y los parámetros
clínicos del trasplante en la supervivencia del injerto**

J. Salguero

2023



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

Factores pronósticos para la supervivencia del injerto renal de donante cadáver: análisis del impacto del tipo de donación y los parámetros clínicos del trasplante en la supervivencia del injerto

Memoria presentada por D. Joseba Salguero Segura para aspirar al Grado de Doctor por la Universidad de Navarra en el Programa de Doctorado de Medicina Aplicada y Biomedicina.

Pamplona, agosto de 2023

D. José Enrique Robles García, Profesor Titular de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y Consultor del Departamento de Urología de la Clínica Universidad de Navarra,

y

D. Juan Pablo Campos Hernández, Profesor Asociado de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba y jefe de Sección de Urología de Trasplante Renal del Hospital Reina Sofía de Córdoba,

Certifican:

Que D. Joseba Salguero Segura ha realizado bajo nuestra codirección el trabajo titulado “Factores pronósticos para la supervivencia del injerto renal de donante cadáver: análisis del impacto del tipo de donación y los parámetros clínicos del trasplante en la supervivencia del injerto” para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado el mismo, estamos conformes en su presentación para ser juzgado.

Pamplona, 28 de agosto de 2023


Dr. Juan Pablo Campos Hernández


Dr. José Enrique Robles García

AGRADECIMIENTOS

A mi compañera de vida, Montse Porcel, agradezco enormemente su ayuda constante y la manera en que siempre facilita mis proyectos. Su inquebrantable apoyo y disposición son un faro en cada empeño que emprendo. Por siempre al pie de cañón.

A mi familia, y en particular a mi madre, Maravillas Segura, mi profundo amor y gratitud. Su constante dedicación para proporcionarme la educación, saber estar y ayudarme con los recursos necesarios, ha sido fundamental para ser quién soy y alcanzar el punto en el que me encuentro hoy.

A los directores de esta tesis, José Enrique Robles y Pablo Campos, les agradezco de corazón por su creencia en este proyecto y por facilitar su desarrollo. Especialmente a Pablo por su constante apoyo y cariño, en los momentos difíciles, en las idas y en las vueltas, por sus consejos valiosos que siempre son valiosos.

A todos aquellos que han compartido este viaje conmigo, tutores, amigos y compañeros de trabajo y de investigaciones, espero que este logro no sea sino el primer paso hacia nuevas aventuras y éxitos

ÍNDICE

Índice de figuras	xv
Índice de tablas	xvii
Abreviaturas	xxv
Resumen	xxix

Introducción	1
1.1 Enfermedad renal crónica	3
1.2 Enfermedad renal estadio terminal.....	4
1.3 Terapia renal sustitutiva	5
1.4 Trasplante renal	6
1.4.1 Recuerdo historico del trasplante renal.....	6
1.4.2 Técnicas quirúrgicas	9
1.4.2.1 Tecnica quirurgica estandar.....	9
1.4.2.2 Tecnica quirurgica para tercer y sucesivos injertos	10
2. Selección de receptor de trasplante renal	13
2.1 Causa de la Enfermedad Renal Crónica	13
2.2 Edad.....	13
2.3 Obesidad.....	14
2.4 Evaluación cardiológica y vascular periférica.....	14
2.5 Estudio Inmunológico.....	15
3. Selección del donante y del injerto para el trasplante	16
3.1 La organización nacional de trasplantes	16
3.2 Programas de donación	16
3.2.1 Donante vivo.....	17
3.2.2 Donante cadáver	18
3.2.2.1 Donante en muerte encefálica	18
3.2.2.1.1 Donante con criterios estándar.....	18
3.2.2.1.2 Donante con criterios expandidos	19
3.2.2.2 Donante en asistolia.....	20
3.2.2.2.1 Donante en asistolia no controlada.....	21
3.2.2.2.2 Donante en asistolia controlada.....	22
3.2.2.2.3 Donante en asistolia controlada con criterios expandidos	23
3.2.2.2.4 Técnicas de extracción	24
3.2.2.2.4.1 Canulación super -rápida con perfusión in situ hipotérmica.....	24

3.2.2.2.4.2 Perfusión regional normotérmica in situ asistida por membrana de oxigenación extracorpórea ECMO	25
4. Factores pronóstico de resultado	26
4.1 KDRI/KDPI (Kidney Donor Risk Index/ Kidney Donor Risk Profile)	26
4.2 Retraso en la función del injerto (DGF).....	28
4.3 Gammagrafía renal	29
Hipótesis y objetivos.....	31
5.1 Hipótesis.....	35
5.2 Objetivos	36
Material y métodos	37
6.1 Diseño y población	39
6.2 Grupos de estudio	40
6.3 Variables	42
6.4 Técnica de extracción e implante	42
6.5 Características y protocolo gammagráfico	45
6.6 Análisis estadístico.....	47
Resultados	49
7. Descripción de la cohorte	51
7.1 Variables relacionadas con el receptor	52
7.2 Variables relacionadas con el donante	53
7.3 Variables relacionadas con el trasplante.....	54
7.4 Supervivencia del paciente y del injerto	55
8. Comparación entre injertos de donante en muerte encefálica y donante en asistolia	56
8.1 Análisis comparativo	56
8.1.1 Variables relacionadas con el receptor	56
8.1.2 Variables relacionadas con el donante	56
8.1.3 Variables relacionadas con el trasplante	57
8.2 Análisis de supervivencia del injerto.....	59

9. Comparación entre injertos de donante en asistolia según la técnica de extracción: RR y NRP	61
9.1 Análisis comparativo	61
9.1.1 Variables relacionadas con el receptor	61
9.1.2 Variables relacionadas con el donante	62
9.1.3 Variables relacionadas con el trasplante	63
9.2 Análisis por puntaje de propensión y multivariante sobre la incidencia de retraso de función del injerto.	64
9.3 Análisis multivariante sobre la supervivencia del injerto.....	66
10. Comparación de injertos con criterio estándar y expandido en donantes en muerte encefálica	67
10.1 Análisis comparativo	67
10.1.1 Variables relacionadas con el receptor	67
10.1.2 Variables relacionadas con el donante	68
10.1.3 Variables relacionadas con el trasplante	69
10.2 Análisis de supervivencia del injerto.....	70
11 Comparación de injertos con criterio estandar y criterio expandido en donantes en asistolia	72
11.1 Análisis comparativo	72
11.1.1 Variables relacionadas con el receptor	72
11.1.2 Variables relacionadas con el donante	73
11.1.3 Variables relacionadas con el trasplante	74
11.2 Análisis de supervivencia del injerto y del paciente.....	76
12 Variables clinicas con influencia sobre la supervivencia del injerto renal	79
12.1 Variables relacionadas con el receptor	79
12.2 Variables relacionadas con el donante	79
12.3 Variables relacionadas con el trasplante	80
12.4 Análisis multivariante	80
12.5 Retraso de la funcion del injerto	81
12.5.1 Análisis comparativo.....	81
12.5.1.1 Variables relacionadas con el receptor	81
12.5.1.2 Variables relacionadas con el donante.....	82
12.5.1.3 Variables relacionadas con el trasplante.....	83

12.5.2	Análisis de supervivencia del injerto	83
12.5.3	Análisis del efecto del DGF en función de las características del injerto	85
12.6	La gammagrafía renal temprana como factor predictor de la supervivencia del injerto.....	87
12.6.1	Análisis comparativo.....	87
12.6.1.1	Variables relacionadas con el receptor	87
12.6.1.2	Variables relacionadas con el donante.....	88
12.6.1.3	Variables relacionadas con el trasplante.....	89
12.6.2	Análisis de supervivencia del injerto	90
Discusión	93
13	Justificación del estudio.....	95
14	Donación en asistolia controlada y donación en muerte encefálica ...	96
15	La donación en asistolia con extracción mediante perfusión normotérmica asistida por ecmo	98
16	Injertos de donantes en muerte encefálica con criterios estándar y con criterios expandidos	100
17	El efecto sinérgico de la donación en asistolia y los criterios expandidos	102
18	Variables con capacidad predictiva de supervivencia en la cohorte: un análisis de supervivencia basado en datos clínicos	104
18.1	Obesidad del receptor.....	104
18.2	Tiempo de permanencia en terapia renal sustitutiva.....	104
18.3	Retrasplante.....	105
18.4	Factores relacionados con el donante	105
18.5	Rechazos agudos	106
18.6	Modelos multivariantes	106
19.	El retraso de la función del injerto	108
20	La gammagrafía renal temprana como factor predictor de la agresión sobre el injerto.....	110
21	Limitaciones	111
22	Perspectivas futuras.....	111
Conclusiones	113
Bibliografía	117
Anexo	137

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Grupos pronósticos de la enfermedad renal crónica	3
Figura 2. Línea temporal de los principales hitos históricos en el desarrollo del trasplante renal.	8
Figura 3. Diseño de trasplante renal realizado por René Küss en 1950.	9
Figura 4. Clasificación de Maastricht de donación en asistolia.....	21
Figura 5. Fases y tiempos de isquemia en donantes en asistolia controlada tipo III (Protocolo del Hospital Universitario Reina Sofía)	23
Figura 6. Supervivencia media del injerto renal según el tipo de donación y el índice KDPI.....	27
Figura 7 Ejemplos de estudios gammagráficos realizados en la serie según y clasificados según las curvas de Heaf and Iversen.	30
Figura 8. Distribución de los grupos de análisis.....	41
Figura 9. Curvas gammagráficas.....	46
Figura 10. Distribución de los pacientes según el tipo de trasplante, donación y criterios expandidos de los injertos.....	51
Figura 11. Supervivencia global del paciente y del injerto	55
Figura 12. Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según la donación en muerte encefálica o en asistolia.	60
Figura 13. Diferencia de medias estandarizadas antes y tras realizar el puntaje por propensión para las variables seleccionadas.	64
Figura 14. Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según el tipo de donación y técnica de extracción.....	66
Figura 15. Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según los criterios del donante.	70
Figura 16. Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según el tipo de donación y los criterios del donante.....	76
Figura 17. Descripción y análisis de las curvas de supervivencia del paciente según el tipo de donación y criterios del donante.....	78
Figura 18. Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según el desarrollo de retraso de función del injerto.....	84
Figura 19. Curvas de Kaplan-Meier comparando los subgrupos de DGF y NO DGF basados en el índice KDRI (Izquierda: $KDRI \leq 1$, Derecha: $KDRI > 1$) y Diferencias Medias Estandarizadas antes y después del Emparejamiento por Puntaje de Propensión	86
Figura 20. Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables relacionadas con el receptor en la cohorte global.....	52
Tabla 2. Variables relacionadas con el donante en la cohorte global.	53
Tabla 3. Variables relacionadas con el trasplante en la cohorte global.....	54
Tabla 4. Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos con donante en muerte encefálica y asistolia.....	56
Tabla 5. Variables relacionadas con el donante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia.....	57
Tabla 6. Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia.....	58
Tabla 7. Supervivencia del injerto según la donación en muerte encefálica o en asistolia.....	59
Tabla 8. Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia con extracción super rápida y con perfusión regional normo térmica.	61
Tabla 9 Variables relacionadas con el donante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia con extracción super rápida y con perfusión regional normo térmica.	62
Tabla 10. Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia con extracción super rápida y con perfusión regional normo térmica.	63
Tabla 11. Supervivencia del injerto e incidencia de retraso de función de injerto según el tipo de donación y la técnica de extracción, antes y después de realizar el puntaje de propensión (PSM) por las variables seleccionadas.	65
Tabla 12. Variables relacionadas con el receptor en la cohorte de muerte encefálica y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos.....	67
Tabla 13. Variables relacionadas con el donante en la cohorte de muerte encefálica y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos.	68
Tabla 14. Variables relacionadas con el trasplante en la cohorte de muerte encefálica y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos.	69
Tabla 15. Supervivencia del injerto según los criterios del donante.....	71
Tabla 16. Variables relacionadas con el receptor en la cohorte y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos, en muerte encefálica y asistolia.....	72

Tabla 17. <i>Variables relacionadas con el donante en la cohorte y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos, en muerte encefálica y asistolia.</i>	73
Tabla 18 <i>Variables relacionadas con el trasplante en la cohorte y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos, en muerte encefálica y asistolia.</i>	75
Tabla 19. <i>Supervivencia del injerto e incidencia de retraso de función de injerto según el tipo de donación y los criterios del donante.</i>	77
Tabla 20. <i>Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos con desarrollo de retraso de función del injerto y sin desarrollo del mismo.</i>	81
Tabla 21. <i>Variables relacionadas con el donante en los subgrupos con desarrollo de retraso de función del injerto y sin desarrollo del mismo.</i>	82
Tabla 22. <i>Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos con desarrollo de retraso de función del injerto y sin desarrollo del mismo.</i>	83
Tabla 23. <i>Supervivencia del injerto según el desarrollo de retraso de función del injerto.</i>	84
Tabla 24. <i>Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.</i>	87
Tabla 25. <i>Variables relacionadas con el donante en los subgrupos según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.</i>	88
Tabla 26. <i>Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.</i>	89
Tabla 27 <i>Supervivencia del injerto según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.</i>	90
Tabla anexo 1. <i>Variables relacionadas con el receptor tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.</i>	142
Tabla anexo 2. <i>Variables relacionadas con el donante tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.</i>	142
Tabla anexo 3. <i>Variables relacionadas con el trasplante tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.</i>	143
Tabla anexo 4. <i>Modelo lineal univariante sobre el filtrado glomerular a 3 y 5 años entre los diferentes grupos de donación.</i>	143
Tabla anexo 5. <i>Regresión de Cox univariante para las variables del estudio.</i>	144
Tabla anexo 6. <i>Variables relacionadas con el receptor tras realizar el PSM sobre los grupos con y sin DGF, y subgrupos con KDRI <1 y KDRI ≥1.</i>	145
Tabla anexo 7. <i>Variables relacionadas con el donante tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.</i>	145

Tabla anexo 8. *Variables relacionadas con el trasplante tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.* 146

ABREVIATURAS

ACVA: Accidente Cerebro-Vascular Agudo

AS: Asistolia

DE: Desviación Estándar

DGF: Delayed Graft Function (Retraso de la función del injerto)

DM: Diabetes Mellitus

DTPA: Dietilpentaaminotetracético

EAU: European Association of Urology

ECD: Expanded Criteria Donor (Donante de criterio expandido)

ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxigenation (Membrana de oxigenación extracorpórea)

eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate (Filtrado glomerular estimado)

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERT: Enfermedad Renal en estadio Terminal

ESP: Eurotransplant Senior Program (Programa de trasplante añoso, Eurotransplant)

HTA: Hipertensión Arterial.

HLA: Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitario Humano)

HURS: Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

IMC: Índice de Masa Corporal

MAG-3: Mercaptoacetiltriglicina

ME: Muerte Encefálica

mmHg: milímetros de mercurio

NRP: Normothermic Regional Perfusion (perfusión regional normo térmica)

NTA: Necrosis Tubular Aguda

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PAM: Presión Arterial Media

PRA: Panel Reactivo de Anticuerpos

PSM: Propensity Score Matching (emparejamiento por puntaje de propensión)

KDRI: Kidney Donor Risk Index (Índice de valoración del riesgo de los donantes de riñón)

KDPI: Kidney Donor Profile Index (Índice de valoración del perfil de los donantes de riñón)

KeV: Kilo electroVoltio

RIC: Rango InterCuartilico

ROI: regiones de interés (Regions Of Interest)

RR: Rapid Recovery (Técnica de extracción super rápida)

SCD: Standar Criteria Donor (Donante de criterio estándar)

SMD: Standarized Mean Difference (diferencia media estandarizada)

TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico

Tmax: Tiempo máximo.

T_{1/2}: Tiempo medio

99mTc: pernectato de sodio tecnecio 99m

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se destaca como el enfoque más eficaz para abordar la enfermedad renal terminal. A pesar de esto, la discrepancia entre la oferta y la demanda de órganos persiste como un desafío significativo.

En respuesta a esta problemática, se han implementado diversas estrategias, como el estímulo a los programas de donantes vivos, la promoción de la donación en asistolia y la selección de donantes con criterios ampliados.

En el espectro de injertos de donante cadáver, aquellos derivados de donación en muerte encefálica con criterios estándar se consideran de elección. Sin embargo, debido a cambios demográficos, estilo de vida y cuidados en pacientes críticos, la disponibilidad de estos injertos es reducida.

En la actualidad, cerca de la mitad de los donantes en España superan los 60 años y se clasifican como donantes de criterios expandidos. Estos injertos presentan un riesgo relativo de fallo del injerto aproximadamente entre 1.3 a 1.7 veces superior con respecto a los injertos estándar. No obstante, las mejoras en el manejo del donante, terapias inmunológicas, técnicas quirúrgicas y avances en la compatibilidad donante-receptor han demostrado tasas de supervivencia equivalentes entre ambos grupos.

La donación en asistolia se configura como la segunda fuente de injertos. Aproximadamente el 36% de los trasplantes renales en nuestro contexto provienen de donantes en asistolia.

Dado que los criterios iniciales han sido insuficientes para satisfacer las necesidades de la población con enfermedad renal terminal, se ha sugerido la inclusión de donantes en asistolia con criterios expandidos como una fuente viable de injertos.

Aunque la evidencia es limitada, algunos estudios han mostrado tasas de supervivencia de injertos similares entre los donantes en muerte encefálica y los donantes en asistolia, tanto con criterios estándar como expandidos. Sin embargo, los donantes en asistolia han exhibido una menor tasa estimada de filtración glomerular y una mayor incidencia de retraso en la función del injerto.

El retraso en la función del injerto, parece ser un factor de riesgo para la pérdida del injerto, especialmente en casos de injertos con capacidad funcional limitada. Este efecto difiere en relación a los injertos estándar.

En consecuencia, parece imperativo implementar estrategias para diagnosticar, pronosticar y prevenir el daño renal irreversible.

Estas estrategias pueden involucrar el uso de técnicas como la gammagrafía renal y la perfusión regional normotérmica en la extracción y preservación del injerto.

El propósito de este estudio es examinar la supervivencia y la función del injerto en relación al tipo de donación y el perfil clínico del donante fallecido. Además, se pretende analizar el impacto del retraso en la función del injerto en la supervivencia del mismo, empleando un enfoque que incluye el perfil del injerto, el uso de gammagrafía como método de diagnóstico y pronóstico, y la utilización de perfusión regional normotérmica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo en una cohorte prospectiva de pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (HURS) durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019. Se recopilaron datos demográficos y clínicos relacionados con el receptor, el donante y el momento del trasplante, así como el seguimiento posterior.

Se consideró criterio de exclusión el trasplante multiorgánico simultáneo y el trasplante de donante vivo.

Se recogieron variables demográficas y clínicas del receptor, del donante y relacionadas con el trasplante, así como el seguimiento. Se realizó un emparejamiento de cada injerto a las características del donante para su posterior análisis.

Se utilizaron análisis descriptivos y analíticos para examinar las variables de interés entre los diferentes grupos. Se llevaron a cabo regresiones univariantes y multivariantes, así como emparejamiento por puntaje de propensión para analizar la supervivencia del injerto, el desarrollo de retraso en la función del injerto y la función del injerto en sí.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 327 pacientes trasplantados en el estudio con un total de 221 donantes.

La distribución de los injertos fue de 256 injertos procedentes de donación en muerte encefálica, correspondiendo 143 (55,85%) a injertos con criterios expandidos.

Los 71 injertos restantes fueron tras donación en asistolia. En 52 (73,23%) pacientes el método de extracción fue la técnica super rápida, y en los 19 (26,77%) restantes se realizó mediante perfusión regional normotérmica.

Entre los donantes con empleo de la técnica super rápida 27 (51,92%) cumplían criterios de injertos ampliados.

En el análisis comparativo entre la donación en muerte encefálica y la donación en asistolia controlada, no se encontraron diferencias significativas en la función del injerto ni en la supervivencia del injerto (HR: 1,24 IC95%: 0.46 – 3,32, $p=0.66$).

Los injertos obtenidos de donantes en asistolia con extracción mediante perfusión regional normotérmica presentaron un riesgo de retraso en la función del injerto similar a los obtenidos de donantes en muerte encefálica (OR: 0.21, IC 95%: 0.25 - 1.77, $p = 0.21$). Sin embargo, la donación en asistolia con extracción super rápida se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de función retrasada del injerto (OR: 13.60, IC 95%: 1.47 - 125.31, $p=0.02$). Estos resultados se mantuvieron incluso después del emparejamiento por puntaje de propensión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto entre los dos métodos de extracción en asistolia (NRP: HR: 2.88, IC 95%: 0.49 - 16.81, $p=0.239$).

La combinación de donación en asistolia y criterios expandidos aumentó el riesgo de desarrollar retraso en la función del injerto (OR: 6,93 IC95%: 2,22 – 21,71, $p<0,01$). Además, esta combinación de factores se asoció con una mayor estancia hospitalaria (Mediana: Muerte encefálica: criterios estándar 11 días, criterios expandidos 11 días; Asistolia: criterios estándar 14 días, criterios expandidos 15 días; $p<0.01$).

En el análisis comparativo del filtrado glomerular a 3 y 5 años, se encontraron diferencias entre el grupo de control (muerte encefálica criterio estándar) y

los grupos con criterios expandidos y asistolia. Estas diferencias estimadas abarcaron un rango entre $-5.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ y $-15.51 \text{ ml/min/1.73m}^2$. En cuanto a la supervivencia del injerto, no se encontraron diferencias significativas entre los cuatro grupos analizados (HR: 0.66 IC 95%: 0.12 – 3.5).

El retraso de la función del injerto constituyó un factor de riesgo para el fallo del injerto, particularmente en los injertos con un perfil menos favorable (KDRI >1) (HR: 4,17; IC 95%: 1,93 – 9,01; $p < 0.01$), presentando los injertos con gammagrafía renal con captación de radiofármaco disminuida peores resultados de supervivencia con respecto a los injertos con una captación total normal (HR: 2,81; IC^{95%}: 1,14 – 6,92; $p=0,02$)

CONCLUSIONES

La utilización de injertos de donantes en asistolia es segura y muestra resultados similares en términos de supervivencia y función del injerto en comparación con los riñones de donantes en muerte encefálica.

La perfusión regional normotérmica asistida por ECMO en la asistolia controlada es una técnica que reduce el riesgo de desarrollo de retraso en la función del injerto, mejorando los resultados postoperatorios inmediatos

Los injertos con criterios expandidos presentan peores valores de creatinina y filtrado glomerular a lo largo del seguimiento.

La combinación de donación en asistolia y criterios expandidos aumenta el riesgo de retraso en la función del injerto, que a su vez constituye un factor de riesgo para la supervivencia del injerto.

La gammagrafía renal realizada en las primeras 48 horas después del trasplante proporciona información independiente y pronostica la supervivencia del injerto a medio y largo plazo, siendo un método útil en la evaluación postoperatoria.

El desarrollo de programas multidisciplinarios con experiencia, estrategias para minimizar el tiempo de isquemia y un cuidadoso emparejamiento entre donante y receptor contribuyen a reducir los efectos negativos del retraso en la función del injerto, lo que permite utilizar riñones previamente considerados subóptimos con buenos resultados.

INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) implica una anormalidad en la estructura o función renal presente durante un período prolongado (> 3 meses) y con implicaciones para la salud. Se trata de un problema de salud pública, que representa un factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad, además de generar una carga significativa en los recursos sanitarios¹.

En nuestro entorno, se estima que la prevalencia de la enfermedad renal crónica es del 15.1%². Los principales factores etiológicos^{2,3} incluyen la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad. Además, se han identificado otras causas como las desconocidas o idiopáticas, glomerulonefritis, la enfermedad renal quística y enfermedades urinarias.

Actualmente, se recomienda clasificar a los pacientes con enfermedad renal crónica en grupos pronósticos en base al filtrado glomerular estimado y a la albuminuria. Existen cinco subgrupos basados en el filtrado glomerular y tres subgrupos basados en la albuminuria medida mediante el cociente albúmina/creatinina. Estas categorías, conjuntamente, definen los diferentes grupos pronósticos para eventos cardiorrenales (véase figura 1)¹

Figura 1. Grupos pronósticos de la enfermedad renal crónica

Filtrado glomerular Categoría, descripción y rango (mL/min/1.73m ²)			Albuminuria		
			Categorías, descripción, y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
			< 30 mg/g	30 – 300 mg/g	> 300 mg/g
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60 - 89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45 - 59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30 - 44			
G4	Gravemente disminuido	15 - 29			
G5	Fallo renal	≤ 15			

Verde: Bajo riesgo (si no otros signos de ERC, no ERC); Amarillo: riesgo moderadamente elevado; Naranja: Alto riesgo; Rojo: Muy alto riesgo. Tomado de KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*¹.

1.2. ENFERMEDAD RENAL ESTADIO TERMINAL

La enfermedad renal en estadio terminal (ERT) se refiere a aquellos pacientes cuya función renal ha disminuido y ya no pueden realizar sus funciones de manera adecuada, lo que requiere el inicio de terapias de sustitución.

La terapia renal sustitutiva debe iniciarse cuando uno o más los siguientes síntomas están presentes¹:

- Serositis
- Desequilibrios acido-base
- Desequilibrios electrolíticos
- Prurito
- Descontrol del volumen
- Mal control de la presión arterial
- Deterioro progresivo del estado nutricional a pesar de intervención dietética
- Deterioro cognitivo

Estos signos y síntomas suelen ocurrir, pero no exclusivamente, cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 15 mL/min/1.73m². Idealmente, los pacientes deben ser evaluados para iniciar la terapia renal sustitutiva y considerar la posibilidad de trasplante renal cuando el filtrado sea inferior a 20 mL/min/1.73m² y exista evidencia de enfermedad renal crónica progresiva e irreversible en los últimos seis a doce meses precedentes¹.

A pesar de que la tasa de incidencia ajustada de pacientes con enfermedad renal en estadio terminal ha disminuido ligeramente en el periodo 2006 a 2018, la prevalencia de pacientes con fallo renal o en alto riesgo de desarrollarlo continúa aumentando³. En nuestro entorno, la prevalencia de pacientes con enfermedad renal terminal es del 0.9%, siendo el 0.1% pacientes² con filtrado glomerular inferior a 15 ml/min/1.73m².

1.3. TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

Existen diversas opciones de tratamiento para la enfermedad renal en estadio terminal, siendo las más comúnmente utilizadas la hemodiálisis en centro sanitario, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. Otros subtipos de terapias sustitutivas son la hemodiafiltración y la hemodiálisis en el domicilio del paciente.

Aunque este tipo de terapias se aplican a menos del 1 % de la población, representan aproximadamente el 5% del presupuesto de los sistemas sanitarios¹. Además, la expectativa de vida para los pacientes en diálisis se estima de un sexto a un cuarto con respecto a la población general.

Sin embargo, la esperanza de vida se multiplica por 2 a 3 veces cuando se opta por un trasplante renal, lo que reduce la diferencia de expectativa de vida en solo un 25% en comparación con la población general⁴. Se ha demostrado que un programa que combina diferentes terapias renales sustitutivas a lo largo de la vida del paciente, permitiendo la transición entre ellas según sus necesidades, aumenta la supervivencia en comparación con la permanencia en hemodiálisis⁵.

Adicionalmente, se debe considerar el trasplante renal como la mejor opción de tratamiento para la enfermedad renal en estadio terminal⁶. Esta terapia sustitutiva ha demostrado ventajas en términos de calidad de vida^{7,8}, supervivencia, y costo-efectividad⁹, incluso en pacientes que requieren retrasplante¹⁰.

1.4. TRASPLANTE RENAL

1.4.1 RECUERDO HISTORICO DEL TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal, tal y como lo conocemos en la actualidad, se debe a una serie de avances tanto quirúrgicos como inmunológicos que se han realizado a lo largo del último milenio y más específicamente a lo largo del siglo XIX¹¹.

A lo largo de estos avances, se pueden destacar hitos como las primeras ligaduras arteriales descritas por Aboulcassis en Córdoba en 963, las arteriotomías de Jassinowsky¹² en Viena en 1889, la prótesis de cristal entre dos vasos arteriales de Abbe¹³ y la técnica de anastomosis termino-terminales y termino-laterales descrita por Carrel¹⁴ en 1902.

Estos avances representaron un desarrollo de 1000 años en el conocimiento técnico necesario para el manejo vascular del trasplante renal.

Con este conocimiento, en 1906, Jaboulay realizó un xenotrasplante de cerdo en el codo de una paciente, logrando la excreción de 1500 cc. de orina antes de que se produjera la trombosis a las 24h¹⁵. Unos meses después, trasplantó otro xenotrasplante, esta vez de cabra, a otra paciente, con idéntico resultado¹¹.

Finalmente, Carrel, quien recibió el Premio Nobel en 1912 por sus investigaciones en el trasplante renal, consiguió realizar en 1909 un alotrasplante entre perros, obteniendo un injerto funcionante durante un año¹⁶.

En 1933, Voronoy realizó el primer alotrasplante entre humanos en Kiev, con anastomosis sobre los vasos femorales, logrando únicamente el funcionamiento del riñón trasplantado durante 12 días¹⁷.

A pesar del avance en las técnicas quirúrgicas, el campo de la inmunidad adquirida, tolerancia y rechazo, aún no se había investigado a fondo hasta aproximadamente 1960, cuando Medawar y Macfarlane recibieron el Premio Nobel por sus trabajos sobre la inmunidad adquirida, principalmente en el campo de injertos cutaneos¹⁸.

Durante ese período se realizaron numerosos intentos de trasplante renal en diferentes países y por diferentes equipos, pero no se lograron resultados satisfactorios. Sin embargo, como consecuencia de dichos intentos surgió la técnica de trasplante renal heterotópico descrita por Kuss et al. en 1950¹⁹.

Es importante destacar el año 1952, cuando Gilberte Renard decidió donar un riñón a su hijo Marius, lo que se convirtió como el primer trasplante de donante vivo de la historia. Desafortunadamente, el resultado no fue funcional más allá de 21 días²⁰.

En 1954, Merrill, Murray y su equipo lograron el primer trasplante exitoso de órgano²¹, alcanzando una supervivencia de 8 años hasta que el receptor falleció debido a la recidiva de su enfermedad renal. La peculiaridad de este trasplante de donante vivo radica en que se trató de un trasplante entre gemelos homocigotos. Esta hazaña le valió a Murray la concesión del Premio Nobel en 1990.

Se realizaron múltiples trasplantes entre gemelos homocigotos en los años sucesivos, incluso logrando el récord del injerto con mayor duración funcional, ya que se mantuvo funcionando durante 55 años hasta el fallecimiento de la receptora²².

Paralelamente a estos trasplantes, se desarrolló el campo de la inmunidad. En 1955 se descubrió la reacción cruzada entre suero y leucocitos de diferentes individuos, seguido del descubrimiento de los antígenos leucocitarios²³ en 1957. Posteriormente, se agruparon los diferentes antígenos según el sistema HLA, lo que permitió describir el grado de compatibilidad entre el donante y el receptor²⁴

Con el tiempo, se fueron realizando trasplantes entre donantes emparentados que no eran gemelos, y emergió, como técnica de inmunosupresión, el uso de la irradiación total del receptor previo al trasplante, aunque no estuvo exenta de complicaciones²⁵

Finalmente, en 1966 se describió el uso de la ciclofosfamida como tratamiento inmunosupresor en los trasplante²⁶, lo que marcó el inicio de la era de los inmunosupresores.

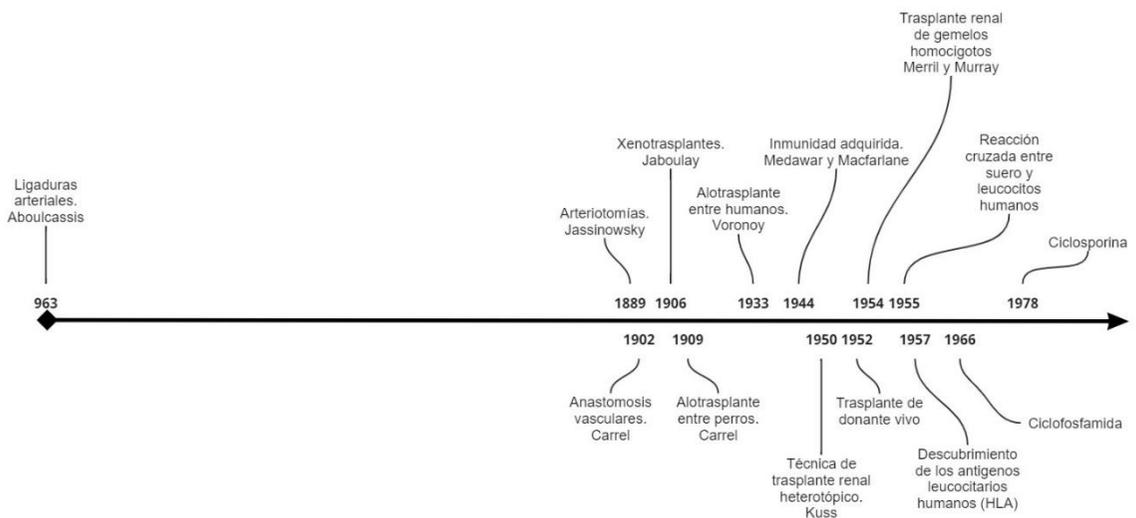
A lo largo del tiempo, se han ido sucediendo diferentes protocolos de inmunosupresores, incluyendo corticosteroides y azatioprina²⁷. Paralelamente, se iniciaron programas de trasplante de otros órganos sólidos, como el hepático, y se establecieron los principios que siguen siendo vigentes para lograr un trasplante exitoso²⁸:

- Preferencia, si es posible, de la donación de órganos en vivo de donantes emparentados.

- Trasplante en pacientes que compartan el mismo grupo de histocompatibilidad (iso-grupo).
- Asegurar una buena perfusión del órgano donante en las horas previas a la donación, en el caso de donantes cadáveres.
- Preservación hipotérmica del injerto.
- Realización de una técnica quirúrgica rigurosa.
- Prevención del rechazo con la utilización de un régimen con múltiples inmunosupresores.
- Tratamiento eficaz y precoz del rechazo agudo con la utilización bolos de corticosteroides.

La introducción de la ciclosporina en 1978 permitió mejorar los resultados funcionales en el trasplante renal²⁹ y fue un hito en el desarrollo de los inmunosupresores modernos. En años sucesivos, los equipos de trasplante e investigación han ampliado los intereses hacia otras áreas del trasplante, como la preservación del donante y del injerto, así como el tratamiento de inducción.

Figura 2. Línea temporal de los principales hitos históricos en el desarrollo del trasplante renal.

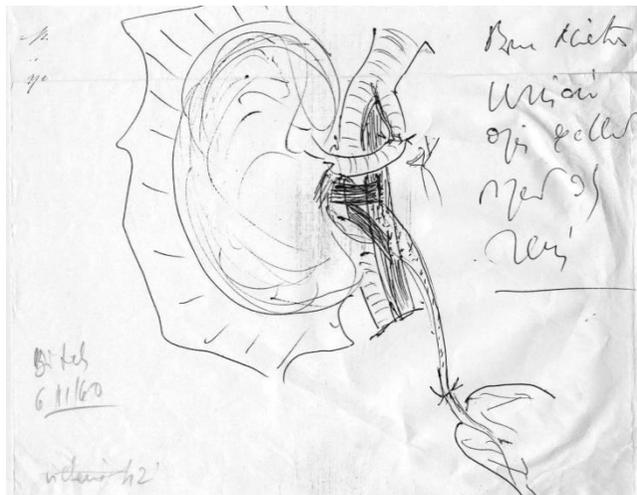


1.4.2 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS:

1.4.2.1 TÉCNICA QUIRÚRGICA ESTANDAR

La técnica quirúrgica que se emplea en la actualidad para el trasplante renal, se describe en 1950 por René Küss, quien ideó la técnica de trasplante renal heterotópico sobre la fosa iliaca y en una posición extraperitoneal (véase figura 3)

Figura 3. Diseño de trasplante renal realizado por René Küss en 1950.



Tomado de: *Hommage à René Küss et Jean Hamburger. Bull Acad Natl Med. 2011;195(2):327-334.*

En 1951, Murray empleó la técnica descrita por Küss para realizar una serie de trasplante que fueron publicados en 1963 junto con Harrison³⁰.

En esta técnica se realiza una incisión en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, paralela y por encima del ligamento inguinal.

Después de disecar y seccionar los músculos oblicuos externos e internos, se rechaza el peritoneo para crear un espacio adecuado donde se colocará el injerto renal.

En aquel entonces, se realizaba una disección rigurosa de los vasos iliacos externos e internos con la intención de realizar una anastomosis arterial termino-terminal sobre la arteria iliaca interna^{28,30}. Sin embargo, en la actualidad, la anastomosis de elección es la anastomosis termino-lateral sobre la arteria y vena iliacas comunes o externas^{31,32}.

La elección del eje iliaco común o externo se debe a una menor afectación por placas de aterosclerosis en comparación al eje iliaco interno. Sin embargo, hasta ahora solo se ha realizado un ensayo clínico con un número limitado de participantes (n=38) y sin ajustar por factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Este ensayo no encontró diferencias entre la anastomosis termino-terminal sobre iliaca interna y la termino-lateral sobre el eje común o externo³³.

La anastomosis ureteral se realizaba mediante ureteroneocistotomía o mediante una anastomosis termino-terminal entre el uréter del donante y el uréter nativo del receptor³⁰.

Es cierto que existen múltiples técnicas para el implante ureteral en el trasplante renal. Sin embargo, la ureteroneocistostomía según la técnica descrita por Lich³⁴ y Gregoir³⁵ ha demostrado tener una menor proporción de complicaciones en el postoperatorio, como fístula urinaria, estenosis, hematuria y pielonefritis del injerto^{36,37}. Por esta razón, es la técnica recomendada por las guías de la EAU³².

Además, se sugiere que la anastomosis urinaria este tutorizada por un catéter ureteral³⁸ lo cual puede contribuir a prevenir complicaciones. La retirada del cateter se recomienda que se realice de forma precoz entre los primeros 7 días³⁹ a 21días⁴⁰ tras el injerto, dependiendo de la evolución y las características del paciente.

1.4.2.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA PARA TERCER Y SUCESIVOS INJERTOS

A pesar de los avances logrados en la selección y cuidados del donante, así como en las terapias inmunosupresoras y las técnicas de compatibilidad, la supervivencia a largo plazo de los injertos renales todavía presenta desafíos significativos con una tasa de supervivencia del 37% a los 15 años⁴¹.

Esta situación conlleva la necesidad de que los pacientes que pierden la función del injerto se vean obligados a retornar a los programas de diálisis o considerar la opción de un retrasplante.

El trasplante renal sigue siendo la mejor opción de tratamiento para pacientes con pérdida de la función del injerto renal¹⁰. Gracias a los avances en inmunosupresión y técnicas quirúrgicas, el retrasplante de tercer o sucesivo injerto se considera como la mejor opción⁴².

Se estima que aproximadamente entre el 25% y el 33% de los pacientes que se encuentran en lista de espera para un trasplante renal han experimentado la pérdida de al menos un injerto previo⁴³. Además, debido al aumento en la esperanza de vida, existe una tendencia ascendente en estas cifras⁴⁴.

En los casos de retrasplante renal, se disponen de diversas opciones quirúrgicas, como el trasplante renal ortotópico, los trasplantes transperitoneales y el extraperitoneales heterotópicos. Cada una de estas opciones presenta desafíos técnicos y están asociadas a potenciales complicaciones⁴⁵⁻⁴⁹. Por todo esto, es crucial llevar a cabo una planificación exhaustiva previa a la cirugía y realizar el trasplante en centros con amplia experiencial³².

La mayor dificultad en el acceso vascular del receptor constituye un desafío adicional. Esta condición se debe a diferentes condiciones como son la enfermedad renal subyacente, las cirugías previas, el uso prolongado de inmunosupresores y la presencia de comorbilidades múltiples. Ante esta situación, las técnicas extraperitoneal y transperitoneal heterotópicas son las más utilizadas por los diferentes grupos⁴⁵, y, aunque no existe una técnica específica de referencia, la asociación europea de urología, sin emitir recomendación, prioriza estas técnicas³².

En ciertos casos, es necesario realizar una exposición extensa de los vasos iliacos externos, los vasos iliacos comunes e incluso de la vena cava³².

En este sentido, la técnica transperitoneal la permite un acceso vascular más amplio^{48,50}. Sin embargo, cuando el eje iliaco externo o común esta permeable y existe espacio adecuado para el implante del injerto, la técnica extraperitoneal heterotópica se considera preferible. Esta técnica es similar a la técnica utilizada para primer y segundo injerto, facilitando su ejecución.

Con el objetivo de conseguir un mejor acceso vascular o espacio suficiente para el injerto, en el retrasplante, antes del implante, puede ser necesaria la realización de una trasplantectomía, que puede realizarse previo al trasplante renal o en el mismo acto³².

En la técnica transperitoneal, se realiza una incisión en línea media infraumbilical. Se moviliza el colon sigmoide o el ciego con el objeto de lograr una exposición adecuada de los vasos iliacos comunes izquierdos o derechos respectivamente. El injerto se colocará en la fosa iliaca y se llevará a cabo la anastomosis termino-laterales con la arteria iliaca externa o común y venas iliaca externa, común o vena cava inferior⁴⁵, según cada caso específico.

El implante ureteral se realiza según la técnica descrita por Lich-Gregoir^{34,35}, intraperitoneal y, generalmente, sobre la cúpula vesical⁴⁵.

El trasplante, en estos casos, conlleva un mayor riesgo de complicaciones tanto en el periodo temprano (<30 días), como tardío (> 30 días) tras la cirugía. Sin embargo, a pesar de la presencia de estas complicaciones, los resultados de supervivencia del injerto no parecen comprometidos⁴⁸.

2. SELECCIÓN DE RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL

El principal objetivo del trasplante es la mejora de la supervivencia y de la calidad de vida del receptor³¹. Por lo tanto, es esencial considerar a todos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal como candidatos para un trasplante renal.

La historia clínica y la exploración física del candidato a trasplante son fundamentales y requieren una investigación exhaustiva multidisciplinar.

Es importante indagar en los antecedentes del paciente, prestando especial atención a la presencia de infecciones crónicas o recurrentes, historial de cáncer, enfermedades del sistema digestivo o hepático, afecciones cardíacas, respiratorias, vasculares, psiquiátricas, ginecológicas, entre otras. Esto permite obtener una visión completa de la salud del paciente y evaluar cualquier factor que pueda influir en el proceso de trasplante y en los resultados postoperatorios.

2.1 Causa de la Enfermedad Renal Crónica

La historia renal debe centrarse en el diagnóstico y la duración de la enfermedad renal inicial.

Algunas enfermedades específicas, como la glomeruloesclerosis primaria focal y segmentaria⁵¹, el síndrome hemolítico-urémico⁵², la glomerulonefritis membranoproliferativa⁵³ y la hiperoxaluria primaria⁵⁴ se asocian con un mayor riesgo de recurrencia después del trasplante renal. Además, enfermedades como la enfermedad de Fabry⁵⁵, la amiloidosis⁵⁶ y la enfermedad de células falciformes⁵⁷ también deben tenerse en cuenta por su riesgo de recurrencia.

2.2 Edad

La edad avanzada en sí misma no se considera una contraindicación absoluta para el trasplante renal. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, mortalidad y pérdida del injerto debido a la presencia de comorbilidades asociadas⁵⁸.

Con el envejecimiento de la población, cada vez más pacientes mayores de 65 años son considerados para trasplante renal. Esto ha llevado a la implementación de programas específicos, como estrategias "old to old" o

programas de emparejamiento de riñones de donantes mayores, como el programa senior de Eurotrasplant⁵⁹. Estos programas han demostrado buenos resultados y evitan la exclusión de pacientes mayores de los programas de trasplante renal.

2.3 Obesidad

En cuanto a la obesidad, clásicamente se asociaba con peores resultados en términos de pérdida de injerto y mortalidad. Sin embargo, estudios recientes han mostrado resultados no inferiores en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², excepto en la incidencia de retraso en la función del injerto (DGF, por sus siglas en inglés)⁶⁰.

Aunque estos hallazgos pueden ser alentadores, es importante destacar que la pérdida de peso antes del trasplante sigue siendo recomendada debido a una menor incidencia de complicaciones, especialmente en comparación con pacientes con obesidad morbida⁶¹.

2.4 Evaluación cardiológica y vascular periférica

Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal presentan enfermedad coronaria arterial de forma concomitante³¹, lo que resalta la importancia de realizar una evaluación cardiológica inicial y periódica en estos paciente⁶².

La presencia de factores de riesgo cardiovascular, como enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardiovascular, aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias y representa la principal causa de muerte en pacientes con injerto renal funcionante. Por lo tanto, cualquier intervención que contribuya a reducir el riesgo cardiovascular debe considerarse prioritaria en la evaluación del candidato al trasplante renal⁵⁸.

La alta prevalencia de diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) puede tener consecuencias en el sistema vascular, incluyendo el eje aorto-iliaco. Estas condiciones contribuyen al desarrollo de placas de ateroma en las arterias, lo que puede comprometer el flujo sanguíneo hacia el injerto y otras partes del cuerpo³¹.

2.5 Estudio Inmunológico

En el proceso de evaluación para el trasplante renal, se realiza un estudio inmunológico que incluye el tipaje de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) de tipo I y tipo II, así como la determinación del grupo sanguíneo ABO tanto en donantes como receptores. Los fenotipos HLA-A, HLA-B y HLA-DR deben determinarse en todos los posibles donantes y receptores.

Además, se analizan los anticuerpos contra el HLA en el receptor utilizando el panel reactivo de anticuerpos (PRA). Este estudio tiene como objetivo identificar a los pacientes que presentan una respuesta inmunológica hiperactiva, lo que conlleva ciertas desventajas.

Una de las principales desventajas de tener una respuesta inmunológica hiperactiva es el mayor tiempo en lista de espera para encontrar un donante compatible. Los pacientes hiperinmunizados suelen requerir un mayor tiempo para encontrar un donante compatible, lo que limita las opciones de trasplante⁶³.

Además, los pacientes hiperinmunizados tienen un mayor riesgo de disfunción del injerto y rechazo^{64,65}.

En los trasplantes de donante cadáver, es preferible asignar los riñones de donantes a receptores con el menor número posible de incompatibilidades de los antígenos leucocitarios humanos⁶⁶. Esto se debe al riesgo de desarrollar anticuerpos contra el HLA, lo que aumenta el riesgo de rechazo del injerto³¹.

Para reducir la probabilidad de un rechazo hiperagudo, se realiza un estudio de compatibilidad cruzada o crossmatch antes del trasplante. Este estudio consiste en detectar la presencia de autoanticuerpos preformados en el suero del receptor que puedan reaccionar contra los linfocitos del donante. Esto ayuda a prevenir el trasplante de un órgano que podría desencadenar una respuesta inmunológica negativa en el receptor.

Los pacientes con un PRA mayor o igual al 85% se consideran hiperinmunizados⁶⁷, y la historia de embarazo, transfusiones sanguíneas, algunas infecciones y trasplantes previos, predisponen a obtener una mayor reactividad en los paneles de anticuerpos³¹, indicando una mayor respuesta inmunológica del receptor.

3. SELECCIÓN DEL DONANTE Y DEL INJERTO PARA EL TRASPLANTE

A pesar de que el trasplante renal constituye el mejor tratamiento posible para la enfermedad renal crónica terminal, existe un desbalance entre el número de pacientes en lista de espera y la oferta de injertos para el trasplante.

Es por ello, que se han desarrollado múltiples estrategias para la obtención de injertos renales con el objetivo de optimizar el proceso de donación y trasplante.

3.1 LA ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

En 1989, se creó la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) con el objetivo de la promoción de la donación y la correcta distribución de los órganos.

Con la creación de la ONT se fundamentaron las bases de lo que se conoce como el *“modelo español”* fundamentado en la creación de una red de coordinación de trasplante renal desde tres niveles diferentes: hospitalario, regional y nacional. Estos coordinadores son parte del personal del hospital trasplantador y su principal función es la de la identificación de posibles donantes, con especial atención a la atención del potencial donante y a su familia⁶⁸.

Estas estrategias han permitido aumentar la tasa de donantes por millón de habitantes desde los 14 en 1989 hasta los 46.3 en la actualidad^{68,69}.

Junto a la promoción de la donación, la ONT ha contribuido a la creación y a la promoción de los diferentes programas de donación de órganos tanto de donante vivo como de donante cadáver.

3.2 PROGRAMAS DE DONACIÓN

Los pacientes en muerte encefálica (ME) constituyen la principal fuente de riñones en nuestro ámbito⁷⁰, sin embargo, los avances y cambios en la atención al paciente crítico, así como la reducción en la mortalidad relevante para la donación (accidente de tráfico y enfermedad cardiovascular)⁷¹, ha provocado una reducción en el número de potenciales donantes.

Es por ello que se han realizado importantes esfuerzos en el desarrollo de programas de donación que permitan diversificar el origen de los injertos y asegurar la disponibilidad de órganos para el trasplante⁷¹.

3.2.1 Donante vivo

El trasplante renal de donante vivo se considera el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica en estadio terminal debido a los resultados superiores en comparación con el trasplante renal de donante cadáver, así como al bajo riesgo de complicaciones para el donante⁷².

Se estima que esta ventaja en términos de supervivencia del injerto es del 10% a los 5 años en comparación con los injertos de donante cadáver, siendo la supervivencia del injerto del 90% a los 5 años para los injertos de donante vivo y del 80% a los 5 años para los injertos de donante cadáver⁷³.

Cuando se trata de injertos de donante vivo no emparentado, los resultados son ligeramente superiores a los de los injertos cadáver estándar con compatibilidad absoluta de HLA y es igual a la de los injertos vivos emparentados no de gemelos homocigotos⁷⁴.

En la actualidad, aproximadamente el 10% de todos los trasplantes realizados en nuestro medio son de donantes vivos⁶⁹, pero esta cifra ha disminuido gradualmente en los últimos años⁷².

Esta reducción puede atribuirse a varios factores, incluyendo la complejidad del proceso de trasplante, que requiere una exhaustiva evaluación del donante para minimizar los posibles riesgos y garantizar que la donación sea libre, consciente y desinteresada⁷¹.

Entre otros factores que han contribuido a la disminución de la actividad de trasplante de donante vivo se encuentran los hallazgos publicados en estudios realizados en Estados Unidos⁷⁵, Noruega⁷⁶, y metaanálisis posteriores⁷⁷, que han demostrado un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en los donantes vivos. Sin embargo, se ha sugerido que un adecuado despistaje de posibles enfermedades autoinmunes, así como un tratamiento temprano de estas y otras enfermedades perjudiciales para la función renal, como la hipertensión arterial o la diabetes, pueden minimizar este riesgo⁷⁸.

Además, el trasplante renal de donante vivo conlleva implicaciones psicosociales que pueden tener un impacto tanto positivo como negativo en la salud mental tanto del donante como del receptor, dependiendo del resultado del trasplante⁷⁹, lo que contribuye a la complejidad de este procedimiento.

Por último, se ha teorizado que las estrategias implementadas para aumentar la disponibilidad de injertos de donante cadáver han contribuido a la reducción del uso de injertos de donante vivo⁷².

3.2.2 Donante cadáver

La definición de muerte más ampliamente aceptada a nivel internacional fue desarrollada en 1981 por la President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research⁸⁰

Esta comisión propuso la adopción de lo que se conoce como el Acta de Determinación Uniforme de la Muerte, la cual establece claramente los criterios para determinar el fallecimiento de un individuo. Según esta acta, una persona se considera muerta cuando ha experimentado el cese irreversible de todas las funciones cerebrales, incluyendo el tronco cerebral, o el cese de manera irreversible de las funciones respiratorias y circulatorias.

Por lo tanto, en este marco, se diferencian dos principales categorías de donantes cadáver: el donante en muerte encefálica, en el que se ha producido el cese irreversible de todas las funciones cerebrales; y el donante en asistolia, en el que se produce el cese de las funciones respiratorias y circulatorias.

3.2.2.1 Donante en muerte encefálica

La donación en muerte encefálica continúa siendo la primera fuente de órganos para el trasplante^{69,81}. Debido a los cambios en las causas de morbilidad y mortalidad, así como los avances en el cuidado de pacientes críticos, el perfil de los donantes en muerte encefálica ha evolucionado con el tiempo. En la actualidad, se pueden distinguir dos grupos principales de donantes en muerte encefálica:

3.2.2.1.1 Donante con criterios estándar

Inicialmente, solo se consideraban para trasplante a donantes jóvenes sin antecedentes patológicos relevantes. Sin embargo, las necesidades de órganos para trasplante seguían en aumento⁸².

En un principio, no existía una definición clara de lo que se consideraba un injerto "ideal" o "marginal", pero se había demostrado que los riñones de donantes de edad avanzada (> 50 años) tenían peores resultados, al igual que los donantes con ciertas patologías como hipertensión o diabetes, que se consideraban "*marginales*"⁸³.

La necesidad de aumentar la disponibilidad de donantes llevó a un progresivo incremento en la edad del donante para considerarlo como estándar, llegando a los 60 años en la actualidad si el donante no presenta factores de riesgo para un deterioro temprano del injerto, o 50 años si tiene dichos factores de riesgo⁷¹.

La determinación de qué factores de riesgo y en qué medida influían sobre la supervivencia del injerto contribuyó a la definición de donante con criterios expandidos⁸⁴

3.2.2.1.2 Donante con criterios expandidos

Como resultado del envejecimiento de la población y de la reducción de la mortalidad, se estableció una definición para los donantes previamente considerados marginales⁸⁴, con el objetivo de maximizar la obtención de injertos.

Se definió donante de criterio expandido (ECD, por sus siglas en inglés)⁸⁴:

- Donante de 60 años o más.
- Donante de entre 50 y 59 años con al menos 2 de los siguientes criterios:
 - Historia personal de hipertensión arterial.
 - Niveles de creatinina superiores a 1.5 mg/dL.
 - Fallecimiento debido a un accidente cerebrovascular agudo (ACVA).

Según los datos proporcionados por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), durante el año 2021, el 48.41% de los donantes de riñón eran mayores de 60 años⁶⁹.

Cuando se analiza los resultados de este tipo de injertos en comparación con los considerados estándar (SCD, por sus siglas en inglés), se observa un riesgo relativo de fallo del injerto de 1.7⁸⁵, con tasas de supervivencia del injerto a los 3 años del 79,4% para los injertos estándar y del 68% para los injertos expandidos⁸⁴. Estos resultados se han mantenido consistentes en múltiples estudios, aunque las diferencias entre ambos grupos parecen haberse reducido en las dos últimas décadas⁸⁶, lo que implica un fallo de injerto en promedio 8 meses antes en los pacientes con criterios expandidos en comparación a SCD⁸⁵.

Aunque los riñones provenientes de donantes expandidos presentan una ventaja en términos de supervivencia en comparación con permanecer en

lista de espera⁸⁷, aquellos que reciben un injerto de criterio expandido presentan un exceso de mortalidad durante los primeros 3.5 años posteriores al trasplante, hasta que se iguala a los pacientes con injertos de donantes estandar⁸⁶.

Los pacientes que han demostrado beneficiarse más al recibir riñones expandidos son aquellos mayores de 40 años, no sensibilizados, hipertensos, y pacientes diabéticos con una larga estancia en lista de espera superior a 47 meses⁸⁷.

Como resultado, el grupo de consenso Eurotrasplant llegó a la conclusión de que los riñones expandidos deben ser ofrecidos a pacientes de edad avanzada que cumplan con los criterios del Eurotrasplant Senior Program (ESP)⁸⁸, en una estrategia conocida como *“old for old”*⁸⁹.

Los criterios para la inclusión en ESP son: receptores mayores de 65 años, candidatos a su primer trasplante renal y con un panel reactivo de anticuerpos (PRA) inferior al 5%.

Los centros adscritos deben comprometerse a mantener los tiempos de isquemia fría lo más bajos posible, utilizando el mínimo necesario para el emparejamiento según HLA y trasplantando los riñones únicamente a receptores locales⁸⁸.

Los resultados de los programas *“old for old”* muestran una supervivencia del injerto, después de ajustar por la supervivencia del paciente, similar a la de los pacientes en programa estándar^{87,89,90}. Sin embargo, en estos programas, la edad del receptor se convierte en un factor de riesgo para la supervivencia del paciente^{90,91}.

3.2.2.2 Donante en asistolia

Se denomina muerte en parada circulatoria o asistolia a la ausencia de contractilidad cardíaca efectiva y/o ausencia de actividad electrocardiográfica que tiene como consecuencia una parada circulatoria y el fallecimiento del donante.

Con el objetivo de aumentar la disponibilidad de injertos renales, se han implementado en muchos centros e instituciones programas de donación en asistolia como un complemento clave al donante en muerte encefálica con criterio expandido⁷¹.

A lo largo de los años, se han desarrollado estos programas, lo que ha llevado a que, en el año 2021, aproximadamente el 35.9% de los injertos renales trasplantados provengan de donantes en asistolia, especialmente en programas de asistolia controlada⁶⁹

Los donantes en asistolia se clasifican según la clasificación de Maastricht modificada⁹² (véase figura 4).

Figura 4. Clasificación de Maastricht de donación en asistolia

Donación no controlada
Tipo I: Fallecimiento por parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria.
Tipo II: Parada cardiorrespiratoria con resucitación infructuosa II.a: Extrahospitalaria: Las maniobras de resucitación se realizan en medio extrahospitalario. II.b: Intrahospitalaria: Las maniobras de resucitación se inician en medio hospitalario de forma inmediata.
Donación controlada
Tipo III: Pacientes con parada cardiorrespiratoria tras limitación de las técnicas de soporte vital.
Tipo IV: Parada cardiorrespiratoria en pacientes con muerte encefálica.

Los injertos de donantes en asistolia presentan un daño adicional debido a la isquemia caliente en comparación con los injertos de donantes en muerte encefálica, especialmente los injertos de donantes en asistolia no controlada.

Esta diferencia en el grado de estrés isquémico que presentan los injertos, especialmente los injertos de donantes en asistolia, hace necesario que se diferencie entre los injertos de donantes en asistolia no controlada de aquellos en asistolia controlada:

3.2.2.2.1 Donante en asistolia no controlada

En el caso de la asistolia no controlada, la determinación del fallecimiento se realiza cuando no es posible restablecer la función cardiorrespiratoria después de realizar maniobras avanzadas de resucitación. Una vez confirmado el cese irreversible de la función circulatoria, se aplica una limitación del esfuerzo terapéutico, lo que implica el cese de la función circulatoria del donante⁹³.

Este tipo de donación presenta desafíos logísticos y estructurales en el sistema sanitario, lo que limita su aplicación a un número reducido de

potenciales donantes⁹⁴. Como resultado, el número de injertos obtenidos de este tipo de donación es limitado, representando solo el 2% del total de trasplantes renales en nuestro entorno⁷⁰.

Desde el punto de vista funcional, los injertos provenientes de donación en asistolia no controlada experimentan un mayor estrés por isquemia caliente debido a los tiempos necesarios para identificar la parada cardiorrespiratoria, implementar las maniobras de resucitación y declarar el fallecimiento del paciente sin aplicar más intervenciones, lo cual varía entre los diferentes países⁹⁴ y en nuestro medio el periodo “*non-touch*” está establecido en 5 minutos⁹³.

Estas características conllevan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones en el período perioperatorio, una mayor incidencia de retraso en la función del injerto y un mayor riesgo de pérdida del injerto⁹⁴. Sin embargo, cuando los tiempos de isquemia caliente total son identificables y reducidos (< 60 min) suponen una fuente aceptable de injertos⁹⁵

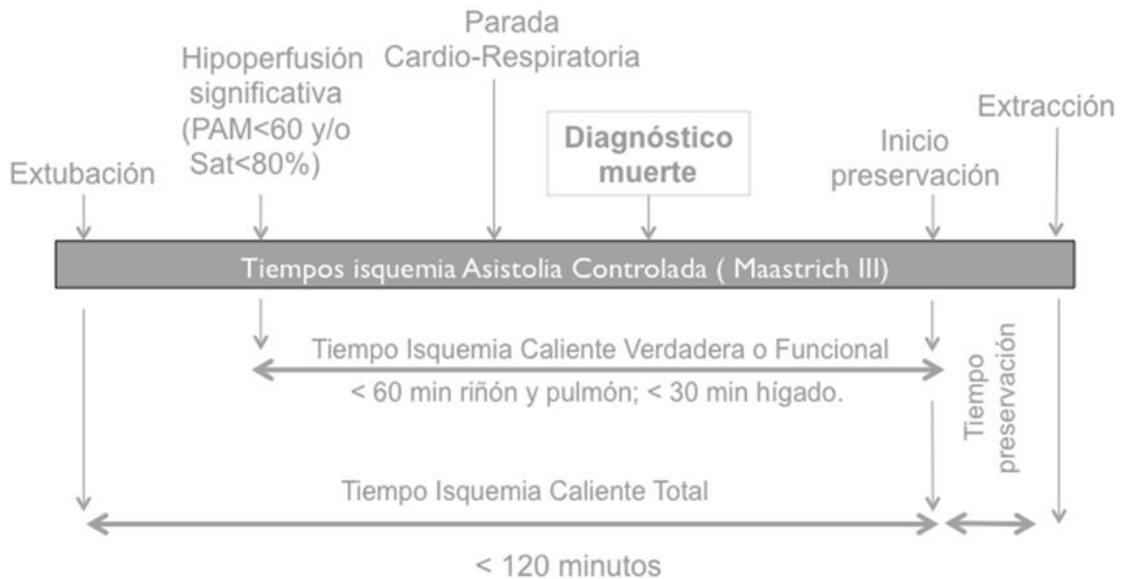
3.2.2.2.2 Donante en asistolia controlada

Debido a las dificultades asociadas a la donación en asistolia no controlada, se ha incrementado el uso de la donación en asistolia controlada. Esta técnica permite una mejor monitorización del donante, lo que facilita la identificación de los tiempos de isquemia y de los eventos de hipoperfusión y anoxia del injerto⁹⁶.

Además, la donación en asistolia controlada no requiere una estructura tan compleja como la necesaria para la asistolia no controlada, lo que facilita su implementación en hospitales con experiencia previa en trasplantes⁷¹.

Sin embargo, los injertos provenientes de la donación en asistolia controlada no están exentos de daño causado por la hipoperfusión y la reperfusión, lo que resulta en una mayor incidencia de retraso en la función del injerto (DGF, por sus siglas en inglés)⁹⁵ y una mayor incidencia de injertos primariamente no funcionantes (1% - 2.4%)^{97,98}. pesar de esto, no se ha demostrado que presenten una menor supervivencia del injerto en comparación con los injertos provenientes de donantes en muerte encefalica^{95,99,100}.

Figura 5. Fases y tiempos de isquemia en donantes en asistolia controlada tipo III (Protocolo del Hospital Universitario Reina Sofía)



Tomado de: Chamorro Castillo L, Gomez Gomez E, Marquez Lopez J, Salguero Segura J, Campos Hernández JP. Trasplante renal. Selección del donante y el receptor. Libro Del Residente de Urología. ; 2023⁷¹.

3.2.2.2.3 Donante en asistolia controlada con criterios expandidos

Con el objetivo de mejorar los resultados de supervivencia del injerto en la donación en asistolia, inicialmente se establecieron criterios más restrictivos para evitar la acumulación de factores de riesgo que podrían ser perjudiciales, como la edad del donante¹⁰¹ y los factores de riesgo cardiovascular¹⁰².

Sin embargo, con el avance y la acumulación de experiencia en los programas de donación en asistolia, se ha flexibilizado los criterios de selección de donantes, incluyendo a aquellos que podrían cumplir con la definición de donantes de criterio expandido (ECD), llegando a constituir más del 50% de los donantes en asistolia⁶⁹.

Estos injertos de donación en asistolia muestran resultados comparables a los injertos provenientes de donantes en muerte encefálica estándar (AS-SCD) y donantes de criterio expandido (ME-ECD) a corto¹⁰³ y a largo plazo^{102,104–106}. Sin embargo, se ha observado que tienen peores valores de filtrado glomerular en comparación con otros injertos¹⁰⁴.

Al igual que en los riñones provenientes de donantes de criterio expandido, el tiempo de isquemia fría juega un papel crucial en la supervivencia y función del injerto⁹⁷. Por lo tanto, se han implementado estrategias para reducir al mínimo los tiempos de isquemia en estos casos.

3.2.2.2.4 Técnicas de extracción

3.2.2.2.4.1 Canulación super -rápida con perfusión in situ hipotérmica

La técnica quirúrgica más utilizada para la extracción y preservación de órganos en la donación en asistolia es la conocida como técnica de canulación super rápida (RR: Rapid Recovery). Esta técnica se basa en el principio de perfusión de fluidos que ayudan a preservar el órgano y detener los procesos de deterioro causados por la isquemia premortem.

Debido a que el tiempo de isquemia caliente contribuye a empeorar los resultados del trasplante^{32,107}, y los efectos deletéreos de la isquemia comienzan cuando el donante presenta una hipoperfusión con una presión arterial media inferior a 60 mmHg o una saturación de oxígeno inferior a 80%, se desarrolló la técnica super rápida con el objetivo de iniciar la perfusión de la solución hipotérmica lo más rápido posible¹⁰⁸.

La técnica super rápida se basa en alcanzar los grandes vasos y comenzar la canulación aórtica, infusión y enfriamiento de los injertos lo antes posible. Posteriormente se realiza el drenaje a través de la vena cava infrarrenal, y se cierra el circuito sucesivamente mediante el clampaje aórtico supra o infraceliaco seguido del clampaje de la vena cava a nivel suprarrenal^{71,109}. Se consideran tiempos de canulación razonables aquellos inferiores a 4 minutos¹¹⁰.

Específicamente, después del proceso de limitación del esfuerzo terapéutico, se inicia un período deletéreo que provoca isquemia caliente debido a los eventos hemodinámicos desfavorables durante la fase agónica, el período de observación de 5 minutos antes de verificar el fallecimiento y la posterior extracción. Estos factores exponen los órganos a un período de isquemia caliente que se ve exacerbado por la isquemia fría posterior¹¹¹.

3.2.2.2.4.2 Perfusión regional normotérmica in situ asistida por membrana de oxigenación extracorpórea ECMO

La técnica de perfusión regional normotérmica in situ (NRP) con ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) ha demostrado ser una estrategia prometedora para reducir el tiempo de isquemia caliente en la donación en asistolia^{111,112}. Inicialmente utilizada en la donación en asistolia no controlada, se ha despertado un creciente interés en su aplicación en la donación en asistolia controlada debido a sus prometedores resultados a corto y largo plazo^{94,113,114}.

La NRP implica la canulación del paciente a través de la arteria y vena femoral utilizando anestesia local y un enfoque percutáneo. Se introduce un catéter con un balón de oclusión hasta la aorta torácica y la vena cava inferior. Después de implementar las medidas de limitación del soporte vital y confirmar el fallecimiento del paciente, se inflan los balones de oclusión y se inicia la perfusión regional normotérmica¹¹².

La técnica de NRP permite minimizar los tiempos de isquemia caliente al mínimo posible, y, además, permite evaluar la viabilidad y reconstitución de otros órganos sólidos, como hígado o páncreas, después del fallecimiento del donante.

Aunque la NRP puede ser más compleja y costosa en comparación con otras técnicas, estudios preliminares han mostrado resultados prometedores en términos de reducción de la incidencia de retraso en la función del injerto^{115–117} y de injertos primariamente no funcionantes. Además, se ha observado una mejora en las tasas de supervivencia similar a los injertos de donantes en muerte encefálica^{109,113,116–118}.

Aunque la evidencia actual es limitada y se requieren más estudios a largo plazo, la NRP con ECMO representa una opción potencialmente beneficiosa para mejorar los resultados de los trasplantes renales de donantes en asistolia controlada.

4. FACTORES PRONÓSTICO DE RESULTADO

Además de los factores relacionados con el perfil del receptor y la compatibilidad inmunológica con el donante, varios elementos influyen en el pronóstico tanto para la supervivencia del injerto como para la del paciente. La consideración de criterios expandidos y el tipo de donación, así como la técnica de extracción empleada, especialmente en donantes en asistolia, y los períodos de isquemia en frío y caliente, se presentan como factores críticos. Más allá de los factores analizados previamente, se han explorado diversas variables adicionales que podrían desempeñar un papel significativo en la determinación de los resultados.

4.1 KDRI/KDPI (Kidney Donor Risk Index/ Kidney Donor Risk Profile)

Se han desarrollado escalas pronósticas, como el KDRI¹¹⁹ y el KDPI¹²⁰, para evaluar de manera individualizada cada injerto renal. Estas escalas combinan varios factores del donante, como la edad, peso, talla, etnia, historia médica (hipertensión arterial, diabetes mellitus), causa del fallecimiento, creatinina sérica previa, estado de portador del virus de la hepatitis C y tipo de donación (asistolia o muerte encefálica).

El KDRI proporciona un valor que estima el riesgo relativo de fallo del injerto en comparación con un donante de referencia (40 años, caucásico, sin historial de hipertensión arterial o diabetes, con creatinina sérica de 1 mg/dL, fallecido por una causa distinta a un accidente cerebrovascular agudo, con una altura de 170 cm y un peso de 80 kg, donante en muerte encefálica, sin hepatitis C, con un tiempo de isquemia fría de 20 horas y 3 incompatibilidades HLA). Este modelo de referencia se obtuvo a partir del análisis de cerca de 70,000 injertos utilizados en Estados Unidos entre 1995 y 2005 ¹¹⁹.

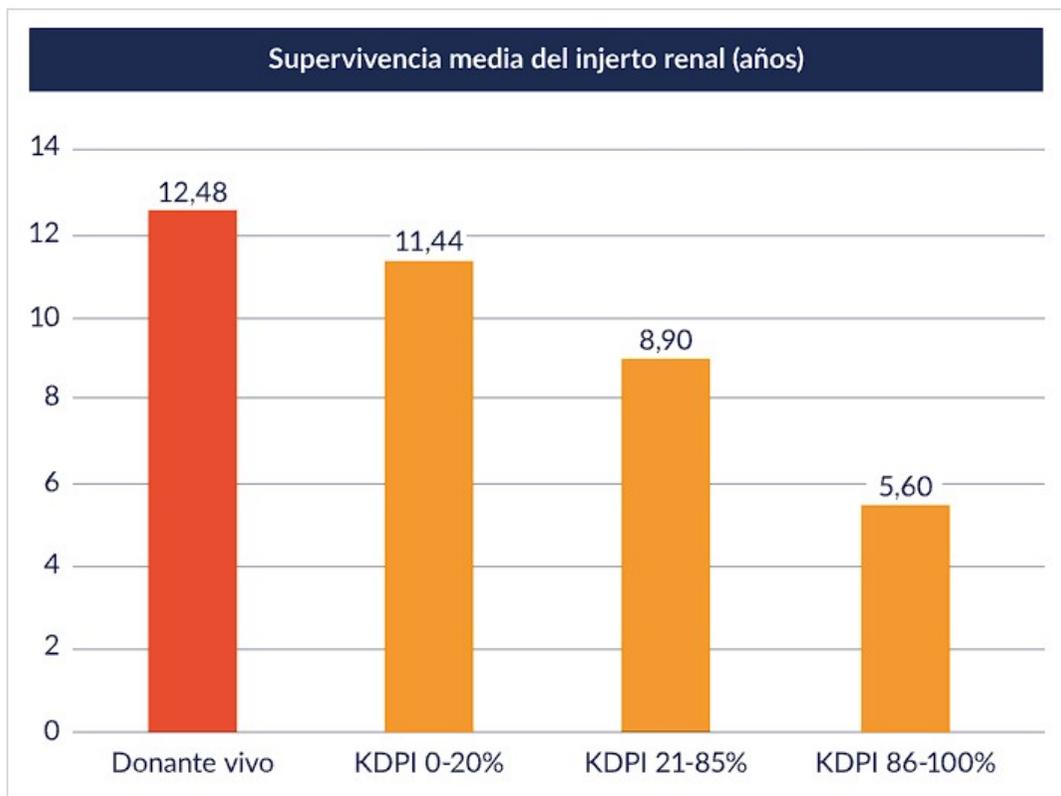
El KDPI, derivado del KDRI, traduce la escala relativa en un porcentaje que estima el porcentaje de fallo de los riñones en comparación con el resto de los injertos del estudio inicial¹²⁰.

Estos índices generan una puntuación continua en vez de categorizar el riñón como estándar o de criterio expandido. Los valores resultantes ofrecen una estimación de la supervivencia del injerto en caso de trasplante, empleando como referencia todos los riñones extraídos y trasplantados en Estados Unidos durante el año correspondiente⁷¹.

Se ha intentado validar estas escalas en cohortes fuera de Estados Unidos, con resultados favorables¹²¹. Sin embargo, su capacidad predictiva por sí sola es insuficiente (Área bajo la curva [AUC]: 0.64¹²² - 0.68¹²³), similar a la capacidad predictiva basada únicamente en la edad del donante¹²³.

Por ello, se recomienda el desarrollo de calculadoras específicas para cada región^{123,124} o el uso de otras técnicas, como la biopsia preimplantacional^{122,125}, para mejorar la toma de decisiones en el trasplante renal.

Figura 6. Supervivencia media del injerto renal segun el tipo de donacion y el indice KDPI.



Tomado de: Chamorro Castillo L, Gomez Gomez E, Marquez Lopez J, Salguero Segura J, Campos Hernández JP. *Trasplante renal. Selección del donante y el receptor. Libro Del Residente de Urología.* ; 2023⁷¹.

4.2 Retraso en la función del injerto (DGF)

La función retrasada del injerto (DGF) se define como la necesidad de diálisis durante los primeros 7 días después del trasplante renal. Se ha demostrado que está relacionada con el daño causado por el proceso de isquemia-reperusión y está influenciada por múltiples factores tanto del donante como del receptor¹²⁶. A pesar de que no se ha demostrado que los pacientes que experimentan DGF tengan una peor supervivencia del injerto a largo plazo en estudios individuales^{41,127}. Sin embargo, dos metaanálisis han mostrado un mayor riesgo relativo (RR: 1.41) para la pérdida de injerto en este grupo^{127,128}.

La inferior supervivencia a largo plazo en los riñones con DGF se ha relacionado con el daño causado por la isquemia-reperusión, que puede llevar a la muerte celular, la inflamación y la fibrosis^{117,126}. Se ha teorizado que el retraso en la función del injerto puede conducir a una progresión de la fibrosis en el mismo¹¹⁷, pero los resultados al respecto son contradictorios¹²⁹.

Se ha demostrado que el DGF es un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo del injerto y afecta tanto la supervivencia del paciente como la del injerto^{127,128}.

Los hallazgos contradictorios sobre el impacto del DGF en la supervivencia del injerto y los resultados funcionales pueden deberse a la capacidad de reserva y regeneración que tienen los injertos en el momento del trasplante.

Los riñones con criterios estándar parecen tener daños reversibles que permiten una recuperación después del retraso en la función del injerto. Sin embargo, en los injertos con criterios expandidos, el desarrollo de DGF puede ser el resultado de cambios crónicos en el parénquima renal que conducen a consecuencias irreversibles debido a una capacidad de reparación y una masa de nefronas reducidas¹³⁰. Esto se traduce en resultados inferiores en términos de supervivencia del injerto y filtrado glomerular^{126,130-132}.

4.3 Gammagrafía renal

La gammagrafía renal con tecnecio-99m (99mTc) en combinación con dietilpentaaminotetracetato (DTPA) o mercaptoacetiltriglicina (MAG-3) se utiliza como un método de diagnóstico no invasivo para evaluar la función renal en el período inmediato posterior al trasplante renal. Esta técnica puede detectar complicaciones como problemas quirúrgicos, necrosis tubular aguda (NTA) o rechazo agudo¹³³.

Actualmente, se prefiere el uso de la gammagrafía con 99mTc-MAG3¹³⁴ debido a su capacidad de excreción y mejor calidad de imagen que ofrece en comparación con el uso de 99mTc-DTPA¹³³.

Se ha observado que la gammagrafía con 99mTc-DTPA se correlaciona con la supervivencia a corto y largo plazo del injerto¹³⁵. Por otro lado, aunque la gammagrafía con 99mTc-MAG3 se ha utilizado para predecir la duración del retraso en la función del injerto y, por lo tanto, la duración de la hospitalización¹³⁶, así como para evaluar la viabilidad del injerto y el pronóstico inmediato^{137,138}, hay poca evidencia sobre su capacidad predictiva en términos de supervivencia del injerto y función a largo plazo¹³⁹⁻¹⁴².

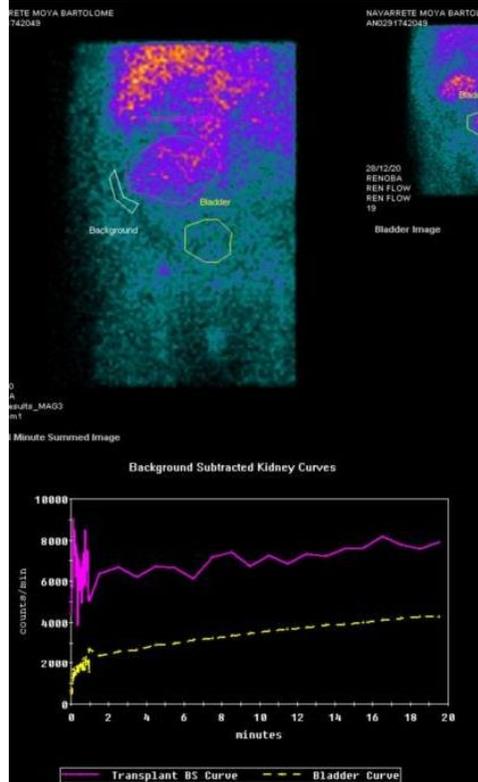
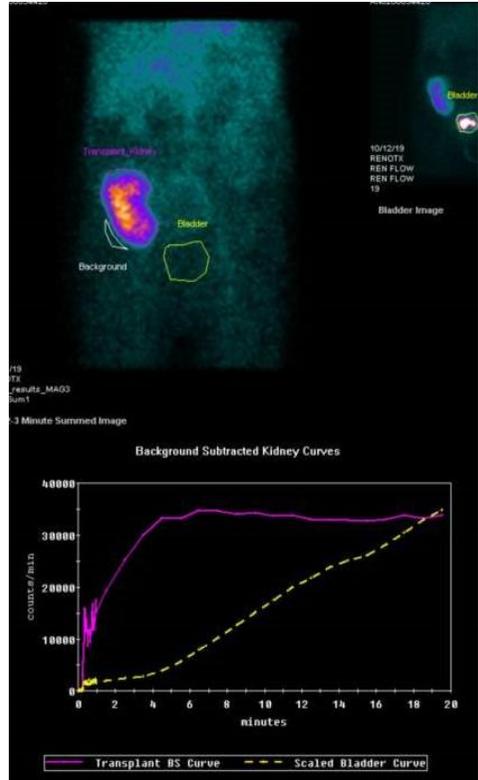
Existen diferentes métodos de análisis de los hallazgos gammagráficos, que van desde enfoques meramente cualitativos hasta enfoques mixtos y cuantitativos. Estos métodos permiten evaluar la distribución, y la posterior excreción del fármaco por parte del injerto. Algunos de estos métodos incluyen las curvas de Heaf e Iversen (figura 7), que permiten un análisis semicuantitativo del comportamiento del fármaco a lo largo del tiempo, proporcionando información pronóstica, diagnóstica y de monitorización en caso necesario¹³⁸.

Figura 7 Ejemplos de estudios gammagráficos realizados en la serie según y clasificados según las curvas de Heaf and Iversen.

Arriba derecha: Curva gammagráfica Grado 1. Captación normal (en morado) y una excreción reducida (en amarillo).

Abajo izquierda: Curva gammagráfica Grado 2. Captación total normal (en morado), curva de excreción plana y reducida (en amarillo).

Abajo derecha: Curva gammagráfica Grado 3. Captación lentamente ascendente (en morado), sin llegar a excreción significativa (en amarillo).



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El trasplante renal es considerado el mejor tratamiento para la enfermedad renal crónica en estadio terminal⁶, sin embargo, la disparidad entre la oferta y demanda de órganos se ha convertido en un problema común.

En consecuencia, se han implementado varias estrategias para ampliar el pool de donantes, entre ellas se encuentra la donación en muerte encefálica con criterios expandidos (ME-ECD)⁸⁶ y la donación en asistolia⁹⁵.

Actualmente, en España, la mayoría de los injertos provienen de donación en ME, constituyendo más del 50% a donantes mayores de 60 años, y la segunda fuente de donación constituye la donación en asistolia con aproximadamente el 36% de los injertos⁶⁹.

La principal diferencia entre ambas modalidades de donación reside en la isquemia caliente y sus efectos deletéreos sobre el injerto.

Sin embargo, varios estudios han demostrado tasas de supervivencia equivalentes entre la donación en muerte encefálica y la asistolia controlada^{95,99,100}.

Cuando se comparan los resultados de los injertos de ME-ECD, muestran un riesgo de fallo de injerto 1.7 mayor frente a los injertos procedentes de donantes estándar (ME-SCD)⁸⁴, reduciéndose ese riesgo a 1.3 en la última década⁸⁵.

Los criterios para la aceptación de un donante en asistolia incluyen una menor edad y menor prevalencia de comorbilidades que permitan compensar el daño por isquemia caliente.

Pese a las estrategias de ampliación de los criterios de donación en muerte encefálica y la donación en asistolia, persiste un desbalance entre los pacientes en lista de espera para recibir un trasplante renal y los injertos disponibles. Por ese motivo, se ha considerado la utilización de donantes en asistolia considerados subóptimos¹⁰²⁻¹⁰⁴ al presentar criterios considerados como expandidos si la donación fuese en muerte encefálica. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la utilización de estos injertos es limitada.

Es importante considerar que cuando se establecen comparaciones de supervivencia de injertos los resultados se ven influenciados por múltiples variables demográficas, clínicas y analíticas tanto del donante como del receptor, así como variables relacionadas con la técnica de extracción y el momento del trasplante

Es por ello que se tratará de responder a la pregunta de si hay diferencias en la supervivencia del injerto en el trasplante renal según el tipo de donante, partiendo de la premisa de categorización de las características del donante y analizando otras posibles variables que influyan en la supervivencia del injerto.

5.1 HIPÓTESIS

Hipótesis principal:

La supervivencia del paciente trasplantado y la función del injerto están influenciados por el tipo de donación (muerte encefálica o asistolia controlada) así como por las características clínicas del donante (estándar o de criterio expandido).

Como **hipótesis secundarias** se establecieron las siguientes:

- 1- La técnica de extracción en los donantes en asistolia controlada mediante el uso de perfusión normotérmica asistida por ECMO reduce el daño por isquemia caliente, y como consecuencia presentan una menor incidencia de retraso en la función inicial del injerto y en una mayor supervivencia del injerto si lo comparamos con las técnicas de canulación postmortem (extracción súper rápida).
- 2- Los trasplantes de riñón procedentes de donantes en muerte encefálica o asistolia controlada considerados de criterio expandido (edad ≥ 65 años; o donante de edad entre 50 y 59 años, y con al menos 2 de los siguientes: historia personal de HTA, creatinina superior a 1.5 mg/dL y/o ACVA como causa del fallecimiento), se asocian a una menor supervivencia del injerto y receptor.
- 3- La presencia de factores considerados como criterios expandidos en los donantes puede tener un efecto sinérgico negativo en la incidencia de retraso de función del injerto.
- 4- El retraso en la función del injerto puede constituyen un factor pronóstico significativo de la supervivencia y función del injerto después del trasplante renal.
- 5- La gammagrafía renal temprana puede proporcionar información predictiva, adicional e independiente, de la supervivencia del injerto después del trasplante renal.

5.2 OBJETIVOS

Objetivo principal:

Comparar la supervivencia y la función de los injertos en la población de receptores de trasplantes renales, según sea la fuente del donante: muerte encefálica o asistolia controlada

Como **objetivos secundarios** se establecieron los siguientes:

- 1- Investigar el efecto del uso de perfusión normotérmica asistida por ECMO sobre la supervivencia del injerto y la incidencia de retraso de función del injerto
- 2- Comparar la supervivencia de los injertos procedentes de donación en muerte encefálica según la presencia de factores considerados como criterios expandidos en los donantes (donante con edad ≥ 65 años, o donante con edad entre 50 y 59 años, y al menos 2 de los siguientes: historia personal de HTA, creatinina superior a 1.5 mg/dL y/o ACVA como causa del fallecimiento) con respecto al donante estándar.
- 3- Investigar si la combinación de la donación por asistolia y la presencia de factores considerados como criterios expandidos en los donantes tiene un efecto sinérgico negativo en la supervivencia del injerto.
- 4- Analizar qué variables clínicas derivadas del donante y receptor tienen factor pronóstico de la supervivencia y función del injerto.
- 5- Determinar si la gammagrafía postoperatoria puede proporcionar información predictiva, adicional e independiente, de la supervivencia del injerto después del trasplante renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO Y POBLACIÓN

Análisis retrospectivo sobre una cohorte prospectiva de pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (HURS) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019 ambos inclusive.

Se realizó el análisis con actualización de seguimiento hasta el 30 de junio de 2022.

El estudio fue aprobado por el comité ético local (Referencia 4365, N298) y todos los pacientes firmaron consentimiento informado para la donación, el trasplante renal y la recogida de datos para investigación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Los receptores de injertos incluidos en el estudio debían de presentar los siguientes criterios de inclusión:

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes cuya inclusión, trasplante y seguimiento posterior fue realizado en el área de referencia para trasplante renal del HURS
- Datos demográficos, clínicos y de seguimiento disponibles en la Historia Clínica Digital del Sistema Sanitario Andaluz.
- Disponibilidad de datos clínicos del donante y del proceso de extracción de órganos, disponibles en el registro de la Coordinación de Trasplantes del HURS.
- Consentimiento informado específico para la donación y trasplante renal y registro de datos codificado.

Se consideró como criterio de exclusión:

- Trasplante multiorgánico simultáneo.
- Trasplante de donante vivo.

6.2. GRUPOS DE ESTUDIO

Se llevó a cabo un análisis secuencial de la cohorte de estudio con el propósito de detectar tendencias y patrones significativos, con el fin de ofrecer una comprensión más profunda y precisa de los resultados obtenidos (figura 8).

Se emparejó cada receptor con las características del donante de su respectivo injerto y se subdividió la cohorte siguiendo los objetivos propuestos para la investigación.

a) Análisis de las características de la donación y del donante.

- 1- Injertos de donante en muerte encefálica
- 2- Injertos de donante en asistolia.

Posteriormente se realizó un análisis de subgrupos en los injertos de donante en asistolia en función del tipo de extracción que se realizó, manteniendo el grupo de muerte encefálica como el grupo de referencia:

- 1- Injertos de donante en muerte encefálica.
- 2- Injerto de donante en asistolia con extracción super rápida.
- 3- Injerto de donante en asistolia con extracción con empleo de perfusión normotérmica asistida por ECMO.

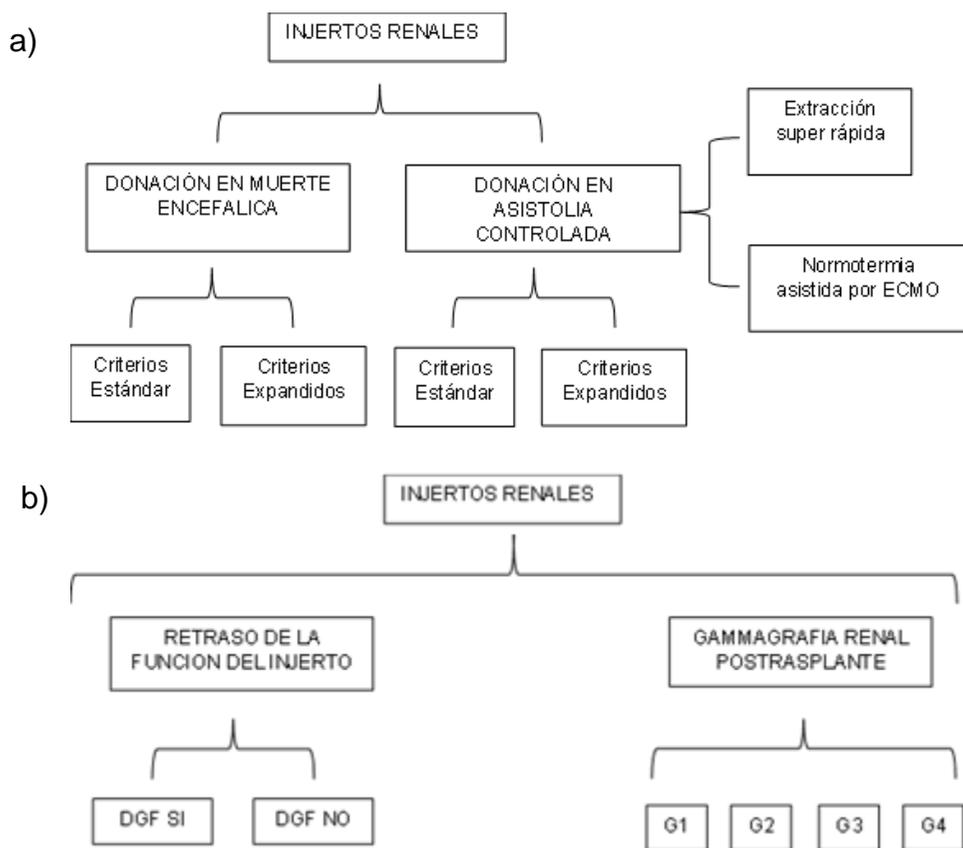
En el segundo análisis de subgrupos se emplearon 4 diferentes grupos principales para los análisis, excluyendo los pacientes con extracción mediante empleo de ECMO:

- 1- Injertos de donante en muerte encefálica con criterios estándar.
- 2- Injertos de donante en muerte encefálica con criterios expandidos
- 3- Injertos de donante en asistolia controlada con criterios estándar.
- 4- Injertos de donante en asistolia controlada con criterios expandidos.

b) Análisis de las variables dependientes de resultado

- Desarrollo de retraso de la función del injerto
- Curvas gammagráficas desarrolladas por los injertos, según la clasificación descrita por Heaf and Iversen¹³⁸.

Figura 8. Distribución de los subgrupos de análisis



a) *Análisis de subgrupos según las características del donante y del tipo de donación.*

b) *Análisis de subgrupos según las variables dependientes de resultado.*

6.3. VARIABLES

Las variables recogidas para el análisis se catalogaron según los siguientes apartados:

- Variables relacionadas con el receptor: Edad, sexo, Índice de Masa Corporal (IMC), historia de diabetes mellitus (DM), historia de hipertensión arterial (HTA), historia de arteriopatía periférica, historia de infarto agudo de miocardio (IAM), historia de accidente cerebrovascular agudo (ACVA), tipo de terapia renal sustitutiva, tiempo en diálisis, historia previa de trasplante renal, hiperinmunización (PRA \geq 80%)
- Variables relacionadas con el donante: edad, sexo, IMC, DM, HTA, arteriopatía periférica, IAM, ACVA, causa de fallecimiento, niveles de creatinina en sangre al momento de la donación, valor KDRI.
- Variables relacionadas con el trasplante: tiempo de isquemia fría, incompatibilidades HLA, número de rechazos durante el seguimiento, retraso de función del injerto (DGF), días de estancia hospitalaria tras el trasplante, hallazgos gammagráficos en las primeras 48h tras el trasplante, creatinina sérica y filtrado glomerular estimado MDRD-4 en los meses 1, 3, 6 y años 1, 3 y 5 tras el trasplante.

El cálculo de KDRI se realizó utilizando la calculadora de la “*Organ Procurement and Transplantation Network*” del “*U.S Department of Health and Human services*” en fecha de abril de 2021.

Se consideró retraso de función del injerto a la necesidad de diálisis durante la primera semana tras el implante renal.

La supervivencia del injerto se consideró con censura por fallecimiento del paciente si el injerto se encontraba funcionando al momento del fallecimiento.

Las definiciones de las variables recopiladas se encuentran disponibles para su consulta en el anexo.

6.4. TÉCNICA DE EXTRACCION E IMPLANTE

La extracción de los injertos en muerte encefálica se realizó mediante laparotomía media supra-infraumbilical con ampliación en cruz, según la siguiente secuencia:

1. Laparotomía en cruz.
2. Disección retroperitoneal de los grandes vasos y preparación del circuito de perfusión intraabdominal, referenciando la cava y aorta a nivel supra e infrarrenal.
3. Cierre de aorta infrarrenal y canulación de la aorta infrarrenal.
4. Cierre de vena cava infrarrenal.
5. Inicio de perfusión: cierre de aorta supra celiaca y comienzo de la perfusión aórtica de manera simultánea (isquemia caliente "0", al coincidir el momento de cese de circulación sanguínea al riñón con la entrada de líquido de perfusión frío)
6. Drenaje mediante venotomía a nivel de cava inferior.
7. Colocación de hielo a nivel abdominal y fosas renales.
8. Cierre de cava suprarrenal.
9. Mejora de la perfusión a riñones, mediante clampaje de los territorios mesentérico superior e inferior y pedículo hepático, si resulta posible.

En los injertos en asistolia controlada, se emplearon dos técnicas de extracción que se describen a continuación:

Cuando se empleó la técnica super rápida (Rapid Recovery) se siguió el protocolo descrito en la figura 5 y según la siguiente secuencia:

1. Limitación de la terapia de soporte vital, descenso de la tensión arterial media o saturación, parada circulatoria y confirmación de muerte tras 5 minutos.
2. Laparotomía en cruz
3. Disección retroperitoneal con exposición y canulación de la aorta infrarrenal lo más rápido posible.
4. Inicio de perfusión con líquido de perfusión frío a través de aorta infrarrenal.
5. Drenaje mediante venotomía a nivel de cava inferior.
6. Colocación de hielo a nivel abdominal y fosas renales.
7. Se completa el circuito de perfusión mediante clampaje de aorta supra celiaca y vena supra e infrarrenal.
8. Mejora de la perfusión a riñones, mediante clampaje de los territorios mesentérico superior e inferior y pedículo hepático, si resulta posible.

Con la introducción de la perfusión regional normotérmica, se estableció un programa en el centro a partir de 2018 para los pacientes con donación multiorgánica.

Para los donantes que se empleó la técnica de perfusión regional normotérmica se empleó la siguiente secuencia:

1. Se realizó la canulación del paciente pre-mortem, a través de la arteria y vena femoral, con anestesia local y percutáneamente, avanzando el catéter con balón de oclusión hasta la aorta torácica y vena cava inferior.
2. Una vez iniciadas las técnicas de limitación del soporte vital y tras declarado el fallecimiento del paciente, se replecionaron los balones oclusivos y se comenzó con la recirculación y oxigenación de la sangre dentro del circuito, con posterior extracción de los órganos.

La técnica quirúrgica de implante empleada fue la estándar para primeros y segundos injertos y la extraperitoneal o transperitoneal para terceros o cuartos injertos⁴⁸.

6.5. CARACTERÍSTICAS Y PROTOCOLO GAMMAGRÁFICO

La gammagrafía renal se realizó dentro de las primeras 48h tras el trasplante.

El estudio se adquirió en una gamma cámara General Electric modelo Optima NM/CT 640 o en una gamma cámara modelo Millenium MPR.

El equipo detector estaba equipado con un colimador de orificios paralelos de alta resolución (LEHR), con una ventana de adquisición del 20% centrada en el fotópico del ^{99m}Tc (140 KeV) y la matriz utilizada fue de 128x128 píxeles.

Las imágenes se obtuvieron inmediatamente después de la inyección intravenosa de 4.5 mCi (166.5 MBq) de ^{99m}Tc -MAG3 en forma de bolo con 20 ml de SSF, con el paciente posicionado en decúbito supino bajo cámara y con el campo de visión del detector para la toma de imágenes en proyección anterior de región abdominopélvica centradas en el injerto renal e incluyendo a la vejiga.

El protocolo del estudio gammagráfico estaba configurado para la adquisición de un estudio dinámico de dos fases: la primera fase o fase angiogammagráfica se obtuvo a una velocidad de 2 segundo por imagen durante un minuto (30 imágenes). La segunda fase se adquirió a una velocidad de 1 minuto por imagen durante 19 minutos (19 imágenes). Al final del estudio dinámico se realizó una imagen estática de 1 minuto.

El procesado del estudio se realizó en una estación General Electric modelo eNTEGRA.

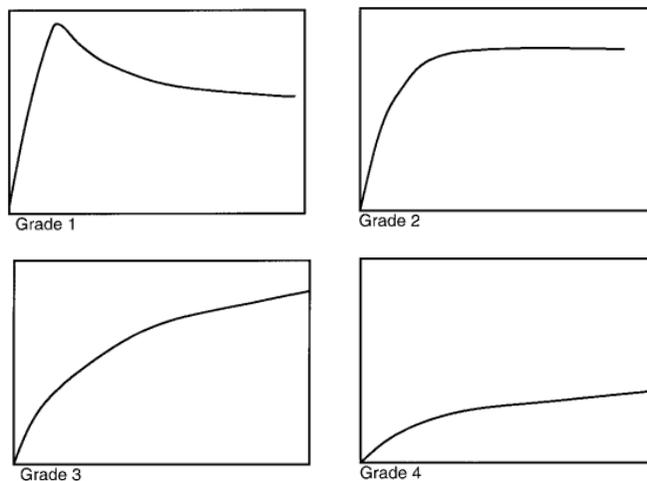
Se realizó una disposición de una serie de imágenes en el primer minuto (denominadas imágenes de perfusión) y otra desde el segundo minuto hasta el final del estudio e incluyendo la imagen estática final (denominadas imágenes de función e imagen final-postmiccional).

Las regiones de interés (ROI) se dibujaron manualmente. La ROI renal se dibujó incluyendo a toda la corteza renal y la ROI de fondo se dibujó en forma de media luna inferolateral al riñón, lo que resultó en una curva de renograma actividad-tiempo corregida de fondo, desde el inicio del procedimiento hasta los 20 minutos.

El análisis de los datos gammagráficos se realizó de forma semicuantitativa, analizando la morfología de la curva del renograma y sus parámetros cuantitativos como el Tmax, altura de la curva, índice de perfusión y $T_{1/2}$, distribuyendo a los pacientes según las curvas descritas por Heaf and Iversen¹³⁸

La descripción del renograma se realizó en base a los siguientes grados: Grado 1 = captación normal, excreción reducida; Grado 2 = captación normal, curva de excreción plana; Grado 3 = curva de captación ascendente, sin llegar a excreción significativa; Grado 4 = tasa de captación reducida, curva ascendente y captación absoluta reducida (figura 9).

Figura 9 Curvas gammagráficas.



Tomado de: Heaf JG, Iversen J. Uses and limitations of renal scintigraphy in renal transplantation monitoring¹³⁸.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se describieron utilizando la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIC) según corresponda.

La distribución de las variables independientes se comparó utilizando la prueba de chi-cuadrado, y los test de U de Mann Whitney y de Kruskal-Wallis según corresponda.

Se realizó modelo de regresión lineal univariante para comparar el valor de creatinina sérica y el filtrado glomerular estimado (eGFR) durante el seguimiento.

Se utilizaron análisis descriptivos mediante curvas de supervivencia Kaplan Meier y regresión de Cox tanto uni como multivariante para el análisis de la supervivencia del injerto.

Para la inferencia del riesgo de desarrollo de retraso de función de injerto (DGF) se realizaron análisis de regresión logística uni y multivariantes y análisis de curvas de características operativas del receptor (ROC) cuando corresponde.

Se calcularon intervalos de confianza al 95% para los análisis uni y multivariantes.

Se realizó el emparejamiento por puntaje de propensión (PSM) para estimar el efecto marginal promedio del tipo de extracción asistolia (RR vs NRP) en aquellos que lo recibieron, teniendo en cuenta la confusión causada por las covariables incluidas mediante un emparejamiento óptimo de pares 1:1 en las covariables KDRI y el tiempo de isquemia fría.

Se realizó una actualización de los datos de los pacientes seleccionados en el PSM en el grupo de NRP para recoger los seguimientos hasta el 30 de marzo de 2023.

Se definió un equilibrio adecuado entre los grupos como una diferencia media estandarizada (SMD) para las covariables por debajo de 0,2.

Los análisis se realizaron utilizando SPSS (v.17.0) (IBM Corp.), Epidat (v3.1) y R (v.4.2.2).

Se utilizó un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$) para denotar diferencias estadísticamente significativas.

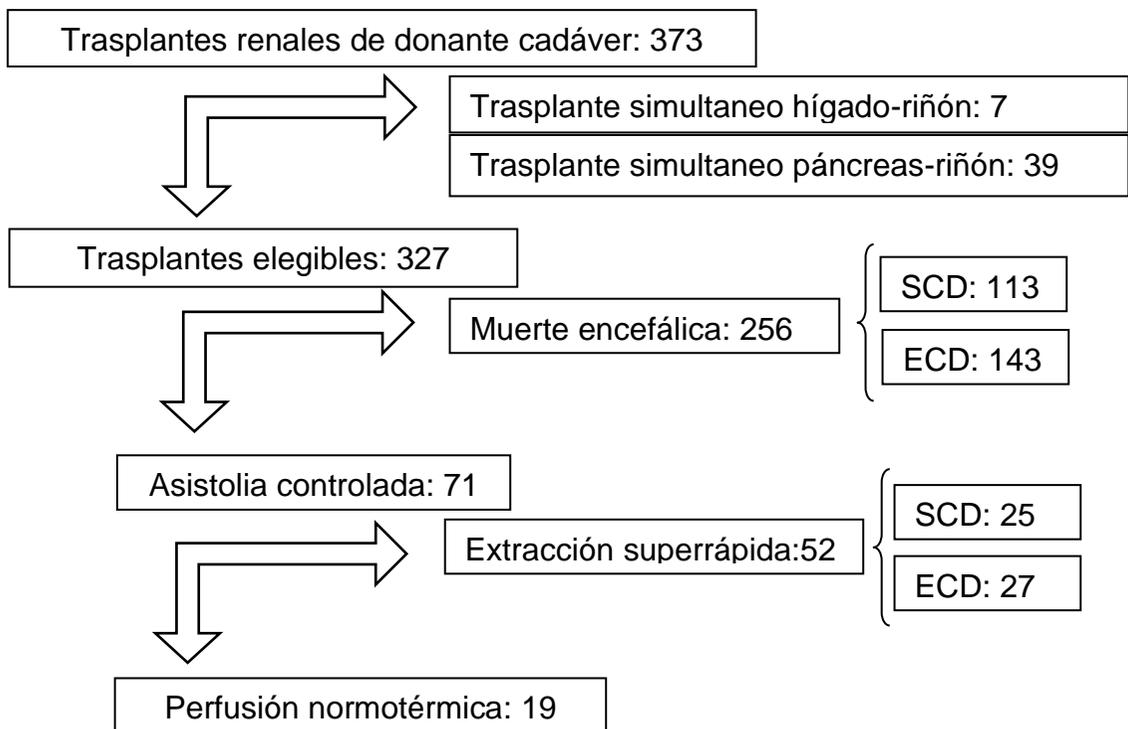
RESULTADOS

7. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE

Durante el período de análisis, se llevaron a cabo un total de 373 trasplantes renales. De esos, 327 (87,66%) trasplantes cumplieron con los criterios de selección establecidos, como se muestra en la figura 10

Se excluyeron 7 (1,87%) pacientes al tratarse de trasplante combinado hígado-riñón y 39 (10,45%) al tratarse de trasplante páncreas-riñón.

Figura 10 Distribución de los pacientes según el tipo de trasplante, donación y criterios expandidos de los injertos



7.1 Variables relacionadas con el receptor

Un total de 327 receptores se incluyeron en la serie global presentando una edad media de 55,33 años, y tratándose de 212 (64.8%) de pacientes con género masculino siendo. Además, se identificó que 75 (22.9%) receptores presentaban diagnóstico de diabetes mellitus y 269 (82.3%) estaban diagnosticados de hipertensión.

En lo que respecta a la terapia renal sustitutiva previa al trasplante, la modalidad predominante fue la hemodiálisis con 264 (80.7%) pacientes presentando un tiempo de permanencia promedio de 28.49 meses. Se observó que 44 (13.5%) receptores presentaban una alta reactividad en los paneles de anticuerpos y que 55 (16.8%) receptores habían experimentado un trasplante renal previo, como detalla en la tabla 1.

Tabla 1 Variables relacionadas con el receptor en la cohorte global

VARIABLE	COHORTE (n=327)
Edad (años), media (DE)	55.33 (13.00)
Sexo (masculino), n (%)	212 (64.8)
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27.52 (5.25)
DM (si), n (%)	75 (22.9)
HTA (si), n (%)	269 (82.3)
Arteriopatía periférica (si), n (%)	18 (5.5)
IAM (si), n (%)	19 (5.8)
ACVA (si), n (%)	10 (3.1)
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA	
Prediálisis, n (%)	11 (3.4)
Diálisis peritoneal, n (%)	52 (15.9)
Hemodiálisis, n (%)	264 (80.7)
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	28.49 (40.71)
Hiperinmunización (si), n (%)	44 (13.5)
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	55 (16.8)

DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

7.2 Variables relacionadas con el donante

Al describir la cohorte de los donantes de los injertos, 106 (47,96%) donantes aportaron los dos injertos que se implantaron en nuestro centro, y de 115 (52,31%) donantes se implantó un riñón en nuestro hospital.

La edad media de los donantes fue de 56.28 años, siendo 134 (62.4%) de género masculino. En términos de la causa de fallecimiento, la causa más prevalente fue el accidente cerebrovascular agudo con 139 donantes (62.9%). Los datos clínicos obtenidos de los donantes revelaron un índice KDRI promedio de 1.27 (véase tabla 2).

Tabla 2 Variables relacionadas con el donante en la cohorte global.

VARIABLE	COHORTE (n=221)
Edad (años), media (DE)	56.28 (15.61)
Sexo (masculino), n (%)	134 (60.6)
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27.42 (4.65)
CAUSA DEL FALLECIMIENTO	
ACVA, n (%)	139 (62.9)
Anoxia, n (%)	38 (17.2)
TCE, n (%)	41 (18.6)
Otros, n (%)	3 (1.4)
DM (si), n (%)	32 (14.5)
HTA (si), n (%)	91 (41.2)
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	4 (1.8)
IAM (Si), n (%)	18 (8.1)
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0.82 (0.64)
KDRI, media (DE)	1,27 (0,46)

DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

7.3 Variables relacionadas con el trasplante

El promedio del tiempo de isquemia fría resultó en 11.67 horas, mientras que la mediana de incompatibilidades entre el donante y el receptor fue de 4. Durante el período postoperatorio inmediato, se observó que 83 (25.4%) pacientes experimentaron un retraso en la función del injerto, y la estancia hospitalaria presentó una mediana de 12 días.

Una vez superada la fase inicial de recuperación de un mes, los valores de creatinina y el filtrado glomerular, ajustados tras considerar censura a los pacientes que experimentaron fallo del injerto, se mantuvieron en un rango de 1.6 a 1.7 mg/dL y 48-51 ml/min/1.73m² respectivamente, como se detalla en la tabla 3.

Tabla 3 Variables relacionadas con el trasplante en la cohorte global

VARIABLE	COHORTE (n=327)
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	11.67 (4.17)
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (4 - 5)
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 1)
DGF (si), n (%)	83 (25.4)
Ingreso (días), mediana (RIC)	12 (10 – 15)
Creatinina (mg/dL)	
1 mes*	2,78 (2,06)
3 mes*	1,72 (0,85)
6 mes+	1,68 (0,94)
1 año#	1,62 (0,71)
3 año¶	1,61 (0,76)
5 año‡	1,70 (1,03)
eGFR (ml/min/1.73m²)	
1 mes*	36,00 (22,19)
3 mes*	48,49 (20,72)
6 mes+	50,08 (20,08)
1 año#	50,40 (20,04)
3 año¶	51,03 (20,21)
5 año‡	50,81 (20,56)
Seguimiento medio (meses)	45,09 (20,69)

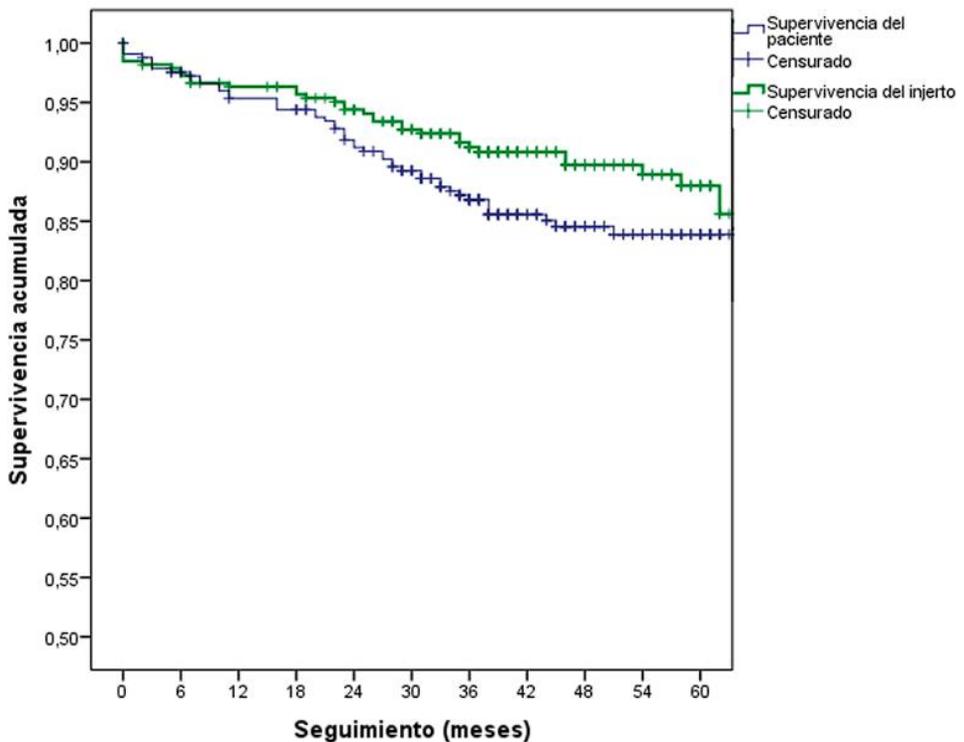
*n=322, + n=322, #n=306, ¶n= 256, ‡n=97. DE: Desviación Estándar, RIC: Rango Intercuartílico. DGF: Delayed Graft Function, eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate.

7.4 Supervivencia del paciente y del injerto

La tasa de supervivencia del injerto a los 5 años se estableció en un 85%, mientras que un 84% de los pacientes que se sometieron al trasplante sobrevivieron en dicho periodo. Se observó que la incidencia de eventos se acentuó a partir del primer año, con una estabilización en el cuarto año en lo que respecta a los fallecimientos de los pacientes.

En términos de los fallos del injerto, la incidencia de eventos sigue una pendiente más progresiva hasta el quinto año, cuando ambas cifras se equipararon, como se ilustra en la figura 11.

Figura 11. Supervivencia global del paciente y del injerto



Sujetos a riesgo

PACIENTE	327	314	303	300	286	269	239	177	145	109	84
INJERTO	327	313	302	299	284	266	236	176	145	109	78

8. COMPARACIÓN ENTRE INJERTOS DE DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA Y DONANTE EN ASISTOLIA

8.1 Análisis comparativo

8.1.1 Variables relacionadas con el receptor

Al comparar las características de los receptores entre los injertos donados por muerte encefálica y asistolia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (véase la tabla 4).

Tabla 4 Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos con donante en muerte encefálica y asistolia

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA	ASISTOLIA	p-valor
	(n=256)	(n=71)	
Edad (años), media (DE)	55,48 (13,37)	54,78 (11,61)	0,43
Sexo (masculino), n (%)	170 (66,4)	42 (59,2)	0,25
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,60 (5,31)	27,24 (5,04)	0,62
DM (si), n (%)	59 (23)	16 (22,5)	0,92
HTA (si), n (%)	210 (82)	59 (83,1)	0,83
Arteriopatía periférica (si), n (%)	15 (5,9)	3 (4,2)	0,77
IAM (si), n (%)	16 (6,3)	3 (4,2)	0,77
ACVA (si), n (%)	9 (3,5)	1 (1,4)	0,69
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA			0,93
Prediálisis, n (%)	9 (3,5)	2 (2,8)	
Diálisis peritoneal, n (%)	40 (15,6)	12 (16,9)	
Hemodiálisis, n (%)	207 (80,9)	57 (80,3)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	28,44 (39,64)	28,64 (44,67)	0,65
Hiperinmunización (si), n (%)	32 (12,5)	12 (16,9)	0,33
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	43 (16,8)	12 (16,9)	0,98

DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

8.1.2 Variables relacionadas con el donante

En cuanto a las características de los donantes, se observó que los donantes en asistolia eran significativamente más jóvenes (54,09 años vs 57.17 años) y presentaban niveles significativamente más bajos de creatinina en comparación con los donantes por muerte encefálica (diferencia de medias: - 0.21 mg/dL, $p < 0.01$).

Los donantes en asistolia presentaban una distribución en las causas de fallecimiento estadísticamente diferente a la de los donantes en muerte encefálica, presentando una menor proporción relativa de donación tras ACVA y TCE, y una mayor proporción de donantes que fallecieron tras episodios de anoxia.

A pesar de estas diferencias, los valores del Kidney Donor Risk Index (KDRI) fueron equivalentes entre los grupos (1.28 vs 1.22, $p = 0.36$) (véase la tabla 5).

Tabla 5 Variables relacionadas con el donante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia.

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA	ASISTOLIA	p-valor
	(n=256)	(n=71)	
Edad (años), media (DE)	57,17 (15,41)	54,09 (12,23)	0,02
Sexo (masculino), n (%)	153 (59,8)	51 (71,8)	0,06
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,63 (4,40)	28,13 (5,75)	0,57
CAUSA DEL FALLECIMIENTO			<0,01
ACVA, n (%)	173 (67,6)	35 (49,3)	
Anoxia, n (%)	28 (10,9)	23 (32,4)	
TCE, n (%)	52 (20,3)	11 (15,5)	
Otros, n (%)	3 (1,2)	2 (2,8)	
DM (si), n (%)	35 (13,7)	11 (15,5)	0,70
HTA (si), n (%)	110 (43)	23 (32,4)	0,10
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	5 (2)	-	0,58
IAM (Si), n (%)	20 (7,8)	5 (7,0)	0,82
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0,89 (0,68)	0,68 (0,59)	<0,01
KDRI, media (DE)	1,28 (0,44)	1,22 (0,35)	0,36

DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

8.1.3 Variables relacionadas con el trasplante

Al analizar las variables relacionadas con el trasplante renal, se encontró que los injertos provenientes de donación por muerte encefálica presentaron un tiempo de isquemia fría significativamente mayor en comparación con los injertos de donantes en asistolia (diferencia de medias: 4.5 horas, $p < 0.01$).

No se observaron diferencias en la incidencia de DGF entre ambos grupos. Sin embargo, los receptores de injertos en donación en asistolia presentaron una estancia hospitalaria más prolongada, con una mediana de 13 días para

los injertos de asistolia y 11 días para los injertos de muerte encefálica (p=0.05) (véase la tabla 6).

Tabla 6 Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA (n=256)	ASISTOLIA (n=71)	p-valor
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	12,65 (3,64)	8,15 (4,05)	<0,01
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (4 - 5)	4 (3 - 5)	0,69
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0,11
DGF (si), n (%)	62 (24,5)*	21 (29,6)+	0,31
Ingreso (días), mediana (RIC)	11 (10 - 15)	13 (10 - 18)	0,05
Creatinina (mg/dL)			
1 mes	2,71 (2,06)*	3,05 (2,03)+	0,12
3 mes	1,74 (0,90)*	1,65 (0,68)+	0,57
6 mes	1,70 (0,99)#	1,57 (0,69)+	0,27
1 año	1,65 (0,74)¶	1,51 (0,57)†	0,15
3 año	1,64 (0,82)**	1,48 (0,39)‡	0,78
5 año	1,75 (1,16)§	1,53 (0,46)††	0,55
eGFR (ml/min/1.73m²)			
1 mes	37,35 (23,02)*	31,06 (18,12)+	0,06
3 mes	48,81 (21,82)*	47,30 (16,15)+	0,97
6 mes	50,09 (21,08)#	50,06 (16,36)+	0,54
1 año	50,19 (20,95)¶	51,15 (16,36)†	0,35
3 año	51,65 (21,82)**	49,37 (13,15)‡	0,70
5 año	51,68 (22,25)§	48,13 (14,32)††	0,33
Seguimiento medio (meses)	45,26 (20,75)	46,36 (19,52)	0,66

*n=253, + n=69, #n=247, ¶n= 241, †n=65, **n=203, ‡n=58, §n=73, ††n=24. DE: Desviación Estándar, RIC: Rango Intercuartílico. DGF: Delayed Graft Function, eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate.

Al analizar la función del injerto durante el seguimiento, no se encontraron diferencias clínicamente significativas entre ambos grupos (véase la tabla 6).

En cuanto a las complicaciones que resultaron en el fallecimiento del paciente o el fallo del injerto durante el período postoperatorio inmediato (<30 días), se registraron los siguientes casos:

- En los injertos de donantes en muerte encefálica:
Se observaron dos casos de trombosis arterial que requirieron una extracción temprana del injerto, y uno de los pacientes falleció debido a isquemia mesentérica posterior.
Adicionalmente, se registró un caso de exitus debido a shock cardiogénico.
Por último, un paciente presento sangrado del polo superior renal en el 7 día postoperatorio que requirió de reintervención con trasplantectomía.

- En los injertos de donantes en asistolia:
Se presentó un caso de trombosis venosa que requirió una extracción temprana del injerto. Asimismo, se registró un caso de exitus debido a neumonía bilateral e insuficiencia cardiaca.

En la serie analizada, no se produjo ningún caso de injerto primariamente no funcionante definido como la falta de función del injerto desde el momento del trasplante y con evidencia de una correcta perfusión del injerto y descarte de otras causas mediante al menos de biopsia¹⁴³.

8.2 Análisis de supervivencia del injerto

En cuanto al análisis de supervivencia del injerto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Incluso después de realizar el ajuste por el índice KDRI y tiempo de isquemia fría, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la supervivencia del injerto (HR: 1.24, IC95%: 0.46 – 3.32, p=0.66) (véase la figura 12 y tabla 7).

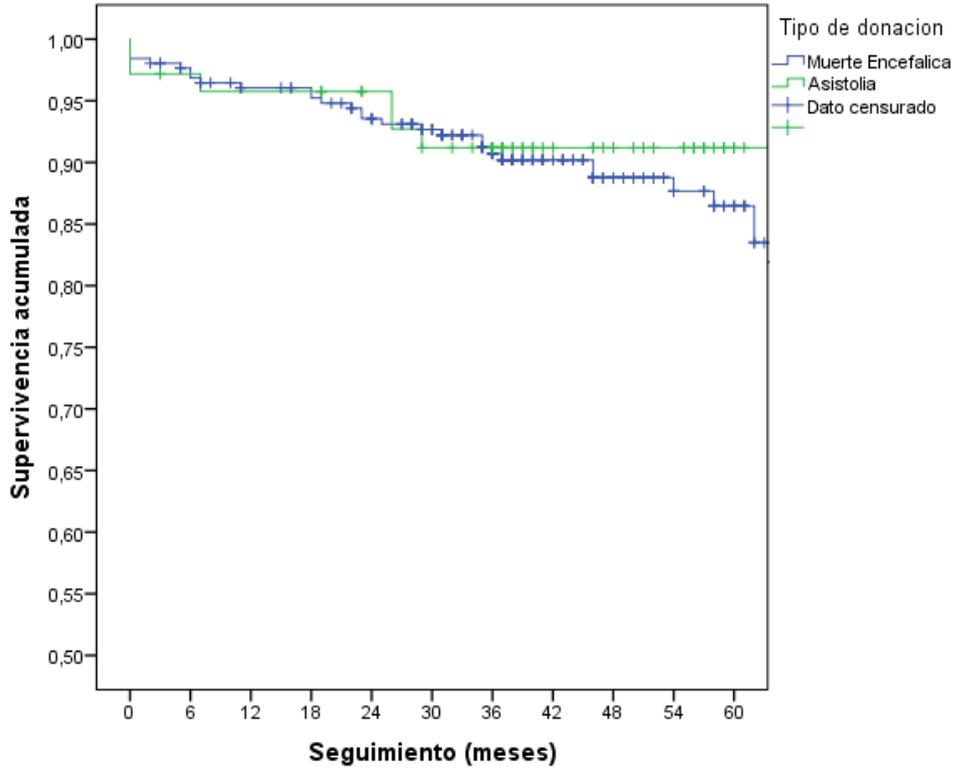
Tabla 7 Supervivencia del injerto según la donación en muerte encefálica o en asistolia.

Perdida de injerto	MUERTE ENCEFALICA ASISTOLIA	Univariante		Ajustado ^a	
		HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
		Referencia		Referencia	
		1,46 (0,61 – 3,51)	0,392	1,24 (0,46 - 3,32)	0,669

HR: Hazard Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

^a Variables de ajuste: Donante: KDRI; Trasplante: Tiempo de isquemia fría.

Figura 12 Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según la donación en muerte encefálica o en asistolia.



Injertos a riesgo

MUERTE ENCEFALICA	256	245	235	232	221	207	179	139	112	81	66
ASISTOLIA	71	68	68	68	63	59	57	37	33	28	18

9. COMPARACION ENTRE INJERTOS DE DONANTE EN ASISTOLIA SEGÚN LA TÉCNICA DE EXTRACCION: RR Y NRP.

9.1 Análisis comparativo

9.1.1 Variables relacionadas con el receptor

Al analizar la aplicación de la técnica de perfusión normotérmica (NRP) asistida por ECMO en comparación con la extracción super rápida (RR) en asistolia o la donación en muerte encefálica, se observó que los receptores de injertos no mostraron diferencias significativas, excepto en la prevalencia de diabetes mellitus.

Se encontró una mayor prevalencia de diabetes mellitus en los receptores de injertos con donación mediante NRP, seguidos de los injertos con donación en muerte encefálica, y en último lugar, los injertos en asistolia RR (47.4% vs. 23% vs. 13.5%, $p < 0.01$) (véase la tabla 8).

Tabla 8 Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia con extracción super rápida y con perfusión regional normo térmica.

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA (n=256)	ASISTOLIA RR (n=52)	ASISTOLIA NRP (n=19)	p-valor
Edad (años), media (DE)	55,48 (13,37)	54,69 (11,04)	55.05 (13.36)	0.69
Sexo (masculino), n (%)	170 (66,4)	29 (55,8)	13 (68.4)	0.33
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,60 (5,31)	27,23 (5,39)	27.27 (4.03)	0.86
DM (si), n (%)	59 (23)	7 (13,5)	9 (47.4)	0.01
HTA (si), n (%)	210 (82)	43 (82,7)	16 (84.2)	0.96
Arteriopatía periférica (si), n (%)	15 (5,9)	3 (5,8)	0 (0)	0.33
IAM (si), n (%)	16 (6,3)	1 (1,9)	2 (10.5)	0.26
ACVA (si), n (%)	9 (3,5)	1 (1,9)	0 (0)	0.44
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA				0.85
Prediálisis, n (%)	9 (3,5)	1 (1,9)	1 (5.3)	
Diálisis peritoneal, n (%)	40 (15,6)	10 (19,2)	2 (10.5)	
Hemodiálisis, n (%)	207 (80,9)	41 (78,8)	16 (84.2)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	28,44 (39,64)	29,28 (49,32)	26.89 (29.39)	0.87
Hiperinmunización (si), n (%)	32 (12,5)	7 (13,5)	5 (26.3)	0.30
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	43 (16,8)	6 (11,5)	6 (31.6)	0.16

RR: Rapid Recovery, NRP: Normothermic Regional Perfusion, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

9.1.2 Variables relacionadas con el donante

Se observó que los donantes sometidos a NRP eran más jóvenes que los donantes en RR o en muerte encefálica (48.84 años vs. 56.01 años vs. 57.17 años, $p = 0.02$). También presentaban una menor prevalencia de diabetes mellitus (0% vs. 21.2% vs. 13.7%, $p = 0.02$) y niveles más bajos de creatinina sérica (0.63 mg/dL vs. 0.71 mg/dL vs. 0.89 mg/dL, $p < 0.01$) (véase la tabla 9).

En el análisis de subgrupos, no se encontraron diferencias significativas en la distribución de las causas de fallecimiento entre los injertos de donación NRP al compararlos con respecto a los donantes en asistolia RR ($p = 0.85$) y los donantes en muerte encefálica ($p = 0.07$), pese a que sí existieron diferencias entre los grupos de muerte encefálica y asistolia RR ($p < 0.01$) (véase la tabla 9).

Tabla 9 Variables relacionadas con el donante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia con extracción super rápida y con perfusión regional normo térmica.

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA (n=256)	ASISTOLIA RR (n=52)	ASISTOLIA NRP (n=19)	p-valor
Edad (años), media (DE)	57,17 (15,41)	56,01 (10,71)	48,84 (14,72)	0.02
Sexo (masculino), n (%)	153 (59,8)	39 (75)	12 (63,2)	0.10
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,63 (4,40)	27,34 (5,63)	30,29 (5,64)	0.10
CAUSA DEL FALLECIMIENTO				<0.01
ACVA, n (%)	173 (67,6)	25 (48,1)	10 (52,6)	
Anoxia, n (%)	28 (10,9)	17 (32,7)	6 (31,6)	
TCE, n (%)	52 (20,3)	8 (15,4)	3 (15,8)	
Otros, n (%)	3 (1,2)	2 (3,8)	-	
DM (si), n (%)	35 (13,7)	11 (21,2)	-	0.02
HTA (si), n (%)	110 (43)	17 (32,7)	6 (31,6)	0.25
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	5 (2)	-	0 (0)	0.29
IAM (Si), n (%)	20 (7,8)	2 (3,8)	3 (15,8)	0.26
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0,89 (0,68)	0,71 (0,65)	0,63 (0,40)	<0.01
KDRI, media (DE)	1,28 (0,44)	1,27 (0,36)	1,09 (0,31)	0,17

RR: Rapid Recovery, NRP: Normothermic Regional Perfusion, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

9.1.3 Variables relacionadas con el trasplante

El tiempo de isquemia fría fue significativamente mayor en los donantes mediante NRP con respecto a los donantes mediante RR (diferencia de medias: 3,26 h, $p < 0.01$), sin embargo, no hubo diferencias con respecto a los donantes en muerte encefálica (diferencia de medias: -2,11, $p = 0.07$).

Se observó una mayor incidencia de retraso en la función del injerto (DGF) en los injertos obtenidos de donantes en asistolia con extracción super rápida en comparación con los injertos de NRP y muerte encefálica (39.2% vs. 5.1% vs. 24.5%, $p = 0.01$). Esto resultó en un tiempo de hospitalización más prolongado (mediana: 15 días vs. 10 días vs. 11 días, $p < 0.01$) y una recuperación renal más lenta, evidenciada por niveles más altos de creatinina en el primer mes (3.39 mg/dL vs. 2.16 mg/dL vs. 2.71 mg/dL, $p = 0.04$) y un menor filtrado glomerular (28.24 ml/min/1.73m² vs. 38.46 ml/min/1.73m² vs. 37.35 ml/min/1.73m², $p = 0.02$) (véase la tabla 10).

Tabla 10 Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos con donantes en muerte encefálica y asistolia con extracción super rápida y con perfusión regional normo térmica.

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA (n=256)	ASISTOLIA RR (n=52)	ASISTOLIA NRP (n=19)	p-valor
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	12,65 (3,64)	7,28 (3,57)	10,54 (4,39)	<0.01
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	4 (3 - 5)	0.68
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0.16
DGF (si), n (%)	62 (24,5)*	20 (39,2)+	1 (5,3)	0.01
Ingreso (días), mediana (RIC)	11 (10 - 15)	15 (12 - 19)	10 (9 - 11)	<0.01
Creatinina (mg/dL)				
1 mes ^a	2,71 (2,06)	3,39 (2,20)	2,16 (1,12)	0.04
3 mes ^a	1,74 (0,90)	1,63 (0,69)	1,70 (0,65)	0.65
6 mes ^b	1,70 (0,99)	1,54 (0,69)	1,66 (0,72)	0.40
1 año ^c	1,65 (0,74)	1,42 (0,46)	1,75 (0,78)	0.09
3 año ^d	1,64 (0,82)	1,44 (0,37)	1,56 (0,44)	0.65
eGFR (ml/min/1.73m ²)				
1 mes ^a	37,35 (23,02)	28,24 (18,11)	38,46 (16,37)	0.02
3 mes ^a	48,81 (21,82)	47,81 (16,88)	45,96 (14,37)	0.97
6 mes ^b	50,09 (21,08)	50,39 (15,52)	49,17 (17,86)	0.78
1 año ^c	50,19 (20,95)	52,92 (16,24)	46,17 (16,13)	0.31
3 año ^d	51,65 (21,82)	50,04 (12,99)	47,68 (13,85)	0.86
Seguimiento medio (meses)	45,26 (20,75)	49,96 (20,92)	36,52 (10,08)	0,02

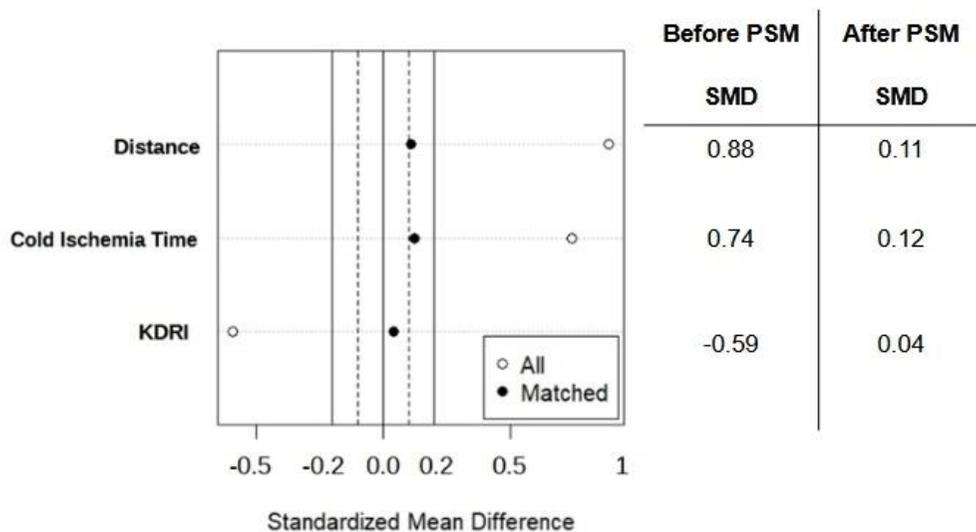
RR: Rapid Recovery, NRP: Normothermic Regional Perfusion, ME: Muerte Encefálica, DE: Desviación Estándar, RIC: Rango Intercuartílico. DGF: Delayed Graft Function, eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate.

*n=253, + n=50; ^a: cohorte n=322, ME n=253, RR n = 50, NRP n = 19; ^b: cohorte n=315, ME n=247, RR n = 50, NRP n = 18; ^c: cohorte n=306, ME n=241, RR n = 41, NRP n = 17; ^d: cohorte n=264, ME n=206, RR n = 42, NRP n = 16.

9.2 Análisis por puntaje de propensión y multivariante sobre la incidencia de retraso de función del injerto.

Se llevó a cabo un emparejamiento por puntaje de propensión (PSM) para las variables KDRI y tiempo de isquemia fría, logrando un buen ajuste con diferencias de medias estandarizadas (SMD) inferiores a 0.2 (véase la figura 13).

Figura 13 Diferencia de medias estandarizadas antes y tras realizar el puntaje por propensión para las variables seleccionadas.



Al comparar los casos de NRP con sus respectivos controles de RR, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los aspectos relacionados con los receptores (véase la tabla anexo 1) ni con los donantes (véase la tabla anexo 2).

La incidencia de retraso en la función del injerto persistió siendo significativamente mayor en el grupo de RR (42.1% vs. 5.3%, $p=0.01$), lo cual se asoció con una estancia hospitalaria más prolongada (mediana: 16 días vs. 10 días, $p<0.01$) (véase la tabla anexo 3).

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante, ajustando por variables del receptor como edad, diabetes, hipertensión, IMC, tiempo en

diálisis, hiperinmunización, del donante como KDRI, y del trasplante como tiempo de isquemia fría y número de rechazos. Este análisis reveló que la donación en asistolia con extracción super rápida constituyó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DGF (OR: 3.10, IC 95%: 1.36 - 7.05, $p < 0.01$) con una capacidad discriminativa del modelo del 74.8% (IC 95%: 0.684 - 0.812, $p < 0.01$).

Los injertos obtenidos de donantes en asistolia con extracción mediante NRP presentaron un riesgo de DGF similar a los obtenidos de donantes en muerte encefálica (OR: 0.21, IC 95%: 0.25 - 1.77, $p = 0.21$), y se observó un efecto protector en comparación con la donación en asistolia con extracción super rápida (RR: OR: 13.60, IC 95%: 1.47 - 125.31, $p = 0.02$) (véase la tabla 11).

Tabla 11 Supervivencia del injerto e incidencia de retraso de función de injerto según el tipo de donación y la técnica de extracción, antes y después de realizar el puntaje de propensión (PSM) por las variables seleccionadas.

		SIN PSM				DESPUES PSM	
		Univariante		Ajustado ^a			
		OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor
DGF	ME	Referencia		Referencia		-	
	NRP	0.18 (0.02, 1.39)	0.100	0.21 (0.25, 1.77)	0.211	Referencia	
	RR	1.98 (1.05, 3.73)	0.033	3.10 (1.36, 7.05)	0.007	13.60 (1.47, 125.31)	0.02

		Univariante		Ajustado ^b			
		HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
Perdida de injerto	ME	Referencia		Referencia		-	
	NRP	1.18 (0.27, 5.03)	0.819	2.88 (0.49, 16.81)	0.239	Referencia	
	RR	0.87 (0.30, 2.54)	0.810	0.84 (0.20, 3.57)	0.841	1.68 (0.28, 10.08)	0.20

PSM: Propensity Score Matching, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza, ME: Muerte Encefálica, NRP: Normothermic Regional Perfusion, RR: Rapid Recovery, HR: Hazard Ratio, IMC: Índice de Masa Corporal, DGF: Delayed Graft Function, ROC: Receiving Operating characteristic Curve

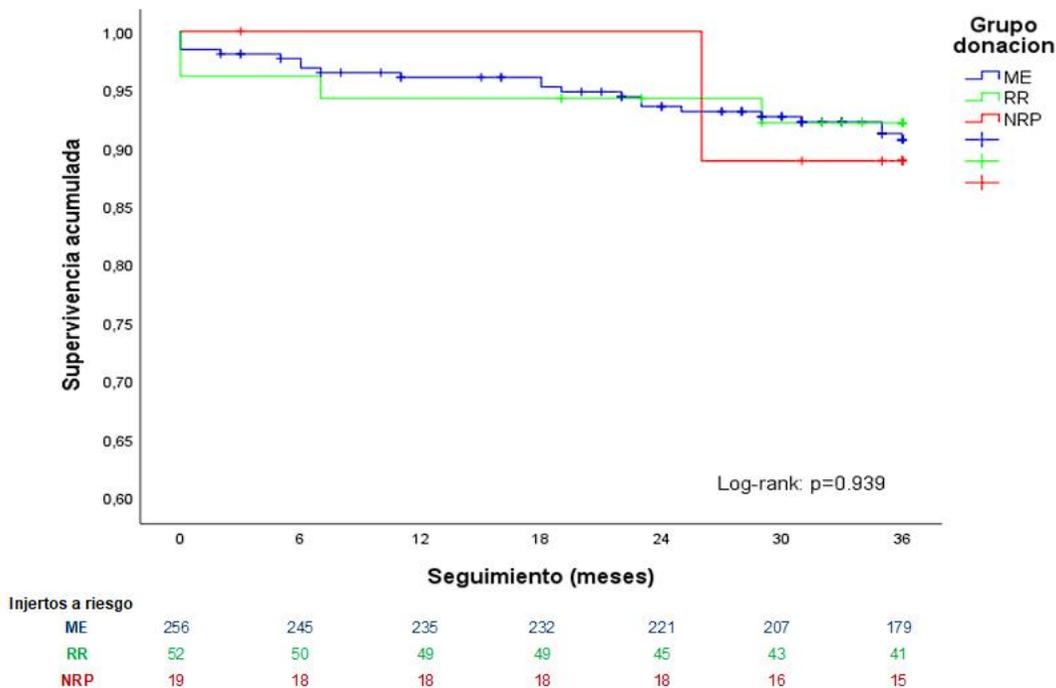
^a Ajustado por: Receptor: edad, diabetes, hipertensión, IMC, tiempo en diálisis, hiperinmunización; Donante: KDRI; Trasplante, Tiempo de isquemia fría, Numero de rechazos. ROC: 0.748 IC95% (0.684-0.812) $p < 0.001$

^b Ajustado por: Receptor: edad, diabetes, hipertensión, IMC, tiempo en diálisis, hiperinmunización; Donante: KDRI; Trasplante: Tiempo de isquemia fría, Numero de rechazos, DGF.

9.3 Análisis multivariante sobre la supervivencia del injerto

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del injerto tanto en el análisis univariante como después de ajustar por posibles variables confusoras, que incluyen características del receptor como edad, diabetes, hipertensión, IMC, tiempo en diálisis e hiperinmunización, características del donante como KDRI, y factores relacionados con el trasplante como tiempo de isquemia fría, número de rechazos y DGF (NRP: HR: 2.88, IC 95%: 0.49 - 16.81, $p=0.239$). Esto se mantuvo incluso después del análisis de emparejamiento por puntaje de propensión (PSM) (véase la figura 14 y la tabla 11).

Figura 14 Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según el tipo de donación y técnica de extracción.



10.COMPARACIÓN DE INJERTOS CON CRITERIO ESTÁNDAR Y EXPANDIDO EN DONANTES EN MUERTE ENCEFÁLICA

10.1 Análisis comparativo

10.1.1 Variables relacionadas con el receptor

Al analizar las características de los receptores de los injertos de donantes en muerte encefálica considerados como criterio expandido, se observan algunas diferencias significativas:

Los receptores de injertos de criterio expandido tienen una edad media significativamente mayor (55.48 años vs. 54.69 años, $p < 0.01$). Así mismo, presentan una mayor prevalencia de diabetes mellitus (29,4% vs 15% $p < 0.01$), de arteriopatía periférica (8,4% vs 2,7% $p = 0,05$) y accidentes cerebrovasculares (6,3% vs 0% $p < 0.01$). Sin embargo, registran una menor proporción de trasplante renal previo (10,5% vs 24,8% $p < 0.01$) y, en consecuencia, una menor tasa de hiperinmunización (7,7 % vs 18,6% $p < 0.01$) (véase la tabla 12).

Tabla 12 Variables relacionadas con el receptor en la cohorte de muerte encefálica y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos

VARIABLE	SCD (n=113)	ECD (n=143)	p-valor
Edad (años), media (DE)	47,09 (13,42)	62,10 (8,89)	<0,01
Sexo (masculino), n (%)	76 (67,3)	94 (65,7)	0,79
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,14 (5,5)	27,97 (5,15)	0,09
DM (si), n (%)	17 (15)	42 (29,4)	<0,01
HTA (si), n (%)	91 (80,5)	119 (83,2)	0,57
Arteriopatía periférica (si), n (%)	3 (2,7)	12 (8,4)	0,05
IAM (si), n (%)	5 (4,4)	11 (7,7)	0,28
ACVA (si), n (%)	-	9 (6,3)	<0,01
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA			0,08
Prediálisis, n (%)	3 (2,7)	6 (4,2)	
Diálisis peritoneal, n (%)	24 (21,2)	16 (11,2)	
Hemodiálisis, n (%)	86 (76,1)	121 (84,6)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	30,55 (45,29)	26,78 (34,61)	0,63
Hiperinmunización (si), n (%)	21 (18,6)	11 (7,7)	<0,01
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	28 (24,8)	15 (10,5)	<0,01

SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

10.1.2 Variables relacionadas con el donante

Al analizar las características de los donantes, se observa lo siguiente:

Los donantes de criterio expandido presentan una edad media significativamente mayor (diferencia de medias: 23,78 $p < 0.01$). El ACVA constituye la principal causa de donación en este grupo (83,9% vs 46,9% $p < 0.01$). También se registra una mayor proporción de donantes con diabetes mellitus (18,2% vs 8% $p = 0.01$), hipertensión arterial (67,8 % vs 11,5% $p < 0.01$) y mayor porcentaje de donantes con historia previa de infarto de miocardio (12,6% vs 1,8% $p < 0.01$).

Todas estas diferencias en el perfil de los donantes se traducen en un KDRI significativamente mayor en el grupo con criterios expandidos (1,58 vs 0,91 $p < 0.01$) (véase la tabla 13).

Es importante destacar que estas diferencias se deben a la definición de los injertos de criterio expandido.

Tabla 13 Variables relacionadas con el donante en la cohorte de muerte encefálica y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos.

VARIABLE	SCD	ECD	p-valor
	(n=113)	(n=143)	
Edad (años), media (DE)	43,89 (12,39)	67,67 (7,35)	<0,01
Sexo (masculino), n (%)	72 (63,7)	81 (56,6)	0,25
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,41 (4,59)	27,81 (4,24)	0,80
CAUSA DEL FALLECIMIENTO			<0,01
ACVA, n (%)	56 (46,9)	120 (83,9)	
Anoxia, n (%)	22 (19,5)	6 (4,2)	
TCE, n (%)	35 (31)	17 (11,9)	
Otros, n (%)	3 (2,7)	-	
DM (si), n (%)	9 (8)	26 (18,2)	0,01
HTA (si), n (%)	13 (11,5)	97 (67,8)	<0,01
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	-	5 (3,5)	0,06
IAM (Si), n (%)	2 (1,8)	18 (12,6)	<0,01
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0,95 (0,78)	0,84 (0,58)	0,12
KDRI, media (DE)	0,91 (0,24)	1,58 (0,32)	<0,01

SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

10.1.3 Variables relacionadas con el trasplante

En cuanto a las variables relacionadas con el trasplante, se han identificado diferencias en el número de incompatibilidades HLA (mediana 4 incompatibilidades en SCD vs 5 incompatibilidades en ECD $p < 0.01$), así como en los valores de creatinina sérica y filtrado glomerular a lo largo del seguimiento, donde los pacientes con injertos de criterio expandido presentaron valores menos favorables (véase la tabla 14).

Tabla 14 Variables relacionadas con el trasplante en la cohorte de muerte encefálica y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos.

VARIABLE	SCD	ECD	P-valor
	(n=113)	(n=143)	
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	12,43 (3,66)	12,83 (3,63)	0,42
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (3 - 5)	5 (4 - 5)	<0,01
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,57
DGF (si), n (%)	25 (22,1)	37 (25,9)+	0,42
Ingreso (días), mediana (RIC)	11 (10 - 14)	11 (10 - 16)	0,21
Creatinina (mg/dL)			
1 mes	2,49 (1,81)	2,90 (2,24)+	0,07
3 mes	1,62 (0,85)	1,84 (0,92)+	<0,01
6 mes	1,51 (0,84)*	1,86 (1,08)#	<0,01
1 año	1,47 (0,64)¶	1,81 (0,78)§	<0,01
3 año	1,46 (0,70)**	1,79 (0,89)‡	<0,01
5 año	1,47 (0,94)	2,06 (1,30)††	<0,01
eGFR (ml/min/1.73m²)			
1 mes	42,27 (25,75)	33,38 (19,77)+	0,01
3 mes	55,21 (24,64)	43,65 (17,71)+	<0,01
6 mes	57,95 (22,34)*	43,67 (17,64)#	<0,01
1 año	58,77 (22,35)¶	43,12 (16,76)§	<0,01
3 año	59,41 (22,73)**	44,96 (18,65)‡	<0,01
5 año	59,12 (20,07)	43,61 (21,93)††	<0,01
Seguimiento medio (meses)	47,90 (20,12)	43,18 (21,06)	0,08

SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor DE: Desviación Estándar, RIC: Rango Intercuartílico. DGF: Delayed Graft Function, eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate.

*n=111, +n=140, #n=136, ¶n=109, §n=132, **n=94, ‡n=112, ||n=38 ††n=35

En el grupo de injertos de criterios con criterios expandidos, se registraron las siguientes complicaciones que resultaron en el fallecimiento del paciente o el fallo del injerto durante el postoperatorio inmediato (< 30 días), previamente descritas:

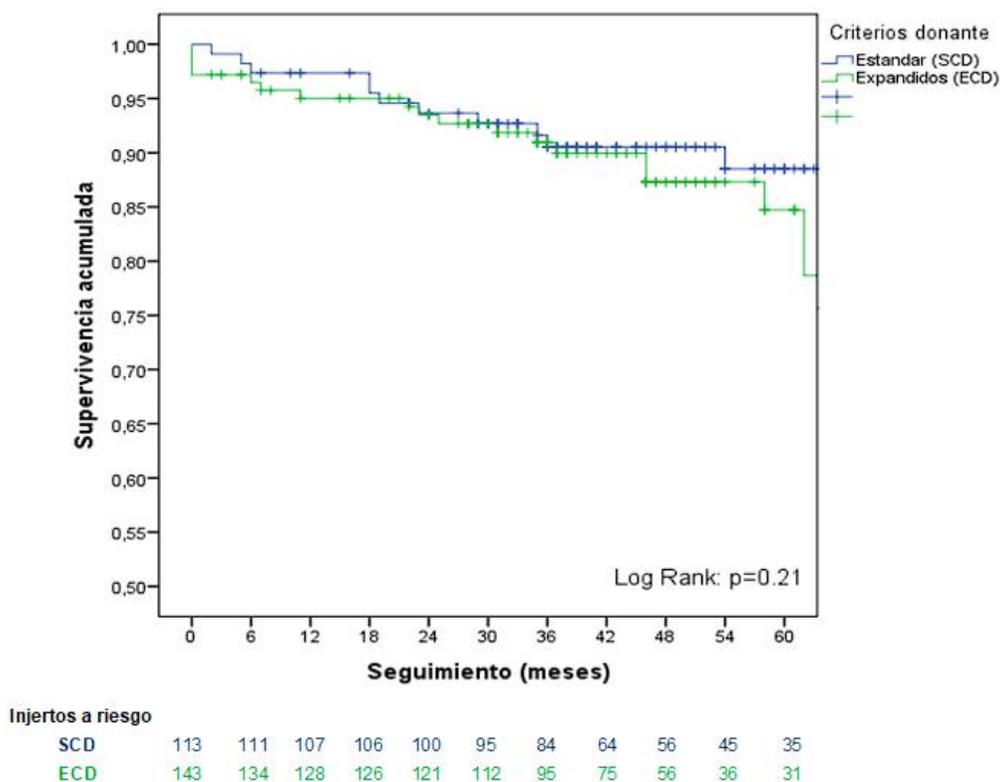
- Se presentaron dos casos de trombosis arterial con trasplantectomía precoz. Uno de los pacientes falleció posteriormente debido a isquemia mesentérica

- También se registró un caso de exitus por shock cardiogénico.
- Por último, un paciente presento sangrado del polo superior renal en el 7 día postoperatorio que requirió de reintervención con trasplantectomía.

10.2 Análisis de supervivencia del injerto

Al evaluar la supervivencia del injerto, no se observan diferencias significativas entre los grupos analizados (prueba de Log-Rank, $p = 0.21$,) (véase la figura 15).

Figura 15 Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según los criterios del donante.



Después de realizar el ajuste considerando las variables del receptor, como la edad, la presencia de diabetes mellitus, la arteriopatía periférica y la historia previa de trasplante renal, así como las variables relacionadas con el trasplante, como el retraso en la función del injerto (DGF) y el número de

incompatibilidades HLA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de regresión de Cox multivariante (HR: 1.48, IC95%: 0.66-3.31, p = 0.336) (véase la tabla 15).

Tabla 15 Supervivencia del injerto según los criterios del donante.

		Univariante		Ajustado ^a	
		HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
Perdida de injerto	SCD	Referencia		Referencia	
	ECD	1,59 (0,76 - 3,32)	0,216	1,48 (0,66 – 3,31)	0,336

SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza. DM: Diabetes Mellitus, DGF: Delayed Graft Function

^aVariables de ajuste: Receptor: edad, DM, arteriopatía periférica, historia previa de trasplante renal; Trasplante: DGF, numero de incompatibilidades.

11.COMPARACIÓN DE INJERTOS CON CRITERIO ESTANDAR Y CRITERIO EXPANDIDO EN DONANTES EN ASISTOLIA

11.1 Análisis comparativo

11.1.1 Variables relacionadas con el receptor

Al analizar los receptores de los pacientes en asistolia que también cumplen criterios considerados como expandidos, al igual que en los receptores de injertos expandidos de donantes en muerte encefálica, se observa que estos receptores son de mayor edad en comparación con los receptores que cumplen criterios estándar. Además, presentan una mayor prevalencia de hipertensión arterial en comparación con los receptores estándar, tanto en los injertos provenientes de donantes en muerte encefálica como en los de asistolia (véase la tabla 16).

Tabla 16 Variables relacionadas con el receptor en la cohorte y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos, en muerte encefálica y asistolia.

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA		ASISTOLIA		P-valor
	SCD (n=113)	ECD (n=143)	SCD (n=25)	ECD (n=27)	
Edad (años), media (DE)	47,09 (13,42)	62,10 (8,89)	50,24 (11,41)	58,81 (9,07)	<0.01
Sexo (masculino), n (%)	76 (67,3)	94 (65,7)	13 (52)	16 (59,3)	0,47
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,14 (5,5)	27,97 (5,15)	25,94 (4,69)	28,42 (5,80)	0,13
DM (si), n (%)	17 (15)	42 (29,4)	4 (16)	3 (11,1)	0.01
HTA (si), n (%)	91 (80,5)	119 (83,2)	17 (68)	26 (96,3)	0.03
Arteriopatía periférica (si), n (%)	3 (2,7)	12 (8,4)	1 (4)	2 (7,4)	0,25
IAM (si), n (%)	5 (4,4)	11 (7,7)	1 (4)	0 (0)	0,35
ACVA (si), n (%)	-	9 (6,3)	0 (0)	1 (3,7)	0.03
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA					0,17
Prediálisis, n (%)	3 (2,7)	6 (4,2)	0 (0)	1 (3,7)	
Diálisis peritoneal, n (%)	24 (21,2)	16 (11,2)	3 (12)	7 (25,9)	
Hemodiálisis, n (%)	86 (76,1)	121 (84,6)	22 (88)	19 (70,4)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	30,55 (45,29)	26,78 (34,61)	42,92 (67,45)	16,66 (15,07)	0,66
Hiperinmunización (si), n (%)	21 (18,6)	11 (7,7)	4 (16)	3 (11,1)	0,06
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	28 (24,8)	15 (10,5)	3 (12)	3 (11,1)	0.01

SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo

Sin embargo, al realizar un análisis de subgrupos, no se encontraron diferencias en el resto de variables en comparación con el grupo de receptores de injertos en muerte encefálica con criterios estándar, que es considerado como el grupo referencia (Test de Fisher: DM $p=0,76$; ACVA $p=0,19$; Historia previa de trasplante renal $p=0,12$).

11.1.2 Variables relacionadas con el donante

Al examinar a los donantes de los injertos, se observa que los donantes en asistolia con criterios expandidos, en comparación con el grupo de referencia, tienen una mayor edad (diferencia de medias: 19,11 $p<0.01$), una mayor prevalencia de diabetes mellitus (33,3% vs 8% $p<0.01$) e hipertensión arterial (59.3% vs 11,5% $p<0.01$) (véase la tabla 17).

Tabla 17 Variables relacionadas con el donante en la cohorte y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos, en muerte encefálica y asistolia.

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA		ASISTOLIA		p-valor
	SCD (n=113)	ECD (n=143)	SCD (n=25)	ECD (n=27)	
Edad (años), media (DE)	43.89 (12.39)	67.67 (7.35)	48.48 (9.63)	63 (5.85)	<0.01
Sexo (masculino), n (%)	72 (63.7)	81 (56.6)	20 (80)	19 (70.4)	0.10
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27.41 (4.59)	27.81 (4.24)	27.04 (5.87)	27.61 (5.50)	0.90
CAUSA DEL FALLECIMIENTO					<0,01
ACVA, n (%)	53 (46.9)	120 (83.9)	7 (28)	18 (66.6)	
Anoxia, n (%)	22 (19.5)	6 (4,2)	10 (40)	7 (25.9)	
TCE, n (%)	35 (31)	17 (11,9)	8 (32)	-	
Otros, n (%)	3 (2.7)	-	-	2 (7.4)	
DM (si), n (%)	9 (8)	26 (18.2)	2 (8)	9 (33.3)	<0.01
HTA (si), n (%)	13 (11.5)	97 (67.8)	1 (4)	16 (59.3)	<0.01
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	0 (0)	5 (3.5)	0 (0)	0 (0)	<0.01
IAM (Si), n (%)	2 (1.8)	18 (12.6)	1 (4)	1 (3.7)	0.11
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0.95 (0.78)	0.84 (0.58)	0.79 (0.92)	0.63 (0.21)	<0.01
KDRI, media (DE)	0.91 (0.24)	1.58 (0.32)	1.00 (0.16)	1.53 (0.30)	<0.01

SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

En cuanto a la causa de fallecimiento de los donantes, en comparación con los injertos de donantes en muerte encefálica con criterios estándar, se observa un mayor porcentaje de fallecimiento por ACVA en los donantes en asistolia con criterios expandidos, aunque esta diferencia no alcanza significación estadística (66,6% vs 46,9% $p=0.06$). Además, ninguno de los donantes en asistolia con criterios expandidos falleció a causa de

traumatismo craneoencefálico, a diferencia del grupo de referencia que tuvo un porcentaje significativo de fallecimientos por esta causa (0% vs 31%, $p < 0.01$).

Adicionalmente, a pesar de tener una creatinina más baja (diferencia de medias: -0.32 $p < 0.01$), los donantes en asistolia con criterios expandidos presentan un mayor índice de donante de riesgo (KDRI) (diferencia de medias: $0,62$ $p < 0.01$).

11.1.3 Variables relacionadas con el trasplante

En cuanto al tiempo de isquemia de los injertos, se observa que los injertos de donantes en asistolia con criterio expandido tienen un tiempo de isquemia significativamente menor que los injertos de donantes en muerte encefálica (véase la tabla 18), aunque estas diferencias no son significativas al comparar los subgrupos de asistolia (Diferencia de medias: $- 1,85$ horas, $p = 0.23$).

Al igual que los injertos de donantes en muerte encefálica con criterio expandido, los receptores de injertos en asistolia con criterios expandidos presentaban un mayor número de incompatibilidades HLA.

Cuando se analiza la función renal a lo largo del seguimiento, se encuentran diferencias significativas en el filtrado glomerular entre los grupos estudiados (véase la tabla 18). Mediante un modelo lineal univariante, se realizó un análisis comparativo del filtrado glomerular a 3 y 5 años, y se observaron diferencias entre el grupo de control (muerte encefálica criterio estándar) y los grupos con criterios expandidos tanto en la muerte encefálica como en la asistolia a los 3 y 5 años de seguimiento (véase la tabla anexo 4). Estas diferencias estimadas abarcan un rango entre -5.7 ml/min/1.73m² y -15.51 ml/min/1.73m².

La combinación de donación en asistolia y características de criterios expandidos aumenta el riesgo de desarrollar retraso en la función del injerto (OR: $2,81$ IC95%: $1,16 - 6,78$, $p = 0,02$), y este riesgo se incrementa después de ajustar por factores de confusión (OR: $6,93$ IC95%: $2,22 - 21,71$, $p < 0,01$) (véase la tabla 19). Además, esta combinación de factores contribuye a una mayor estancia hospitalaria (Mediana: ME-SCD 11 días, ME-ECD 11 días, AS-SCD 14 días, AS-ECD 15 días; $p < 0.01$) (véase la tabla 18).

Tabla 18 Variables relacionadas con el trasplante en la cohorte y en los subgrupos con donantes con criterios estándar y expandidos, en muerte encefálica y asistolia.

VARIABLE	MUERTE ENCEFALICA		ASISTOLIA		p-valor
	SCD (n=113)	ECD (n=143)	SCD (n=25)	ECD (n=27)	
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	12.43 (3.66)	12.83 (3.63)	8.24 (4.31)	6.39 (2.48)	<0,01
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (3 – 5)	5 (4 – 5)	4 (3 – 4)	5 (4 – 5)	<0,01
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0.53
DGF (si), n (%)	25 (22.1)	37 (25.9)	8 (32)	12 (44.4)	0.10
Ingreso (días), mediana (RIC)	11 (10 - 14)	11 (10 - 16)	14 (11 - 19)	15 (13 - 19)	<0,01
Creatinina (mg/dL)					
1 mes	2,49 (1,81)	2,90 (2,24)+	3,30 (2,24)¥	3,47 (2,22)Ш	0,03
3 mes	1,62 (0,85)	1,84 (0,92)+	1,55 (0,68)¥	1,70 (0,71)Ш	0,01
6 mes	1,51 (0,84)*	1,86 (1,08)#	1,47 (0,51)¥	1,60 (0,82)Ш	<0,01
1 año	1,47 (0,64)¶	1,81 (0,78)§	1,42 (0,52)¥	1,43 (0,41)Ш	<0,01
3 año	1,46 (0,70)**	1,79 (0,89)‡	1,46 (0,40)±	1,43 (0,36)Θ	<0,01
5 año	1,47 (0,94)	2,06 (1,30)††	1,68 (0,53)φ	1,33 (0,26)λ	<0,03
eGFR (ml/min/1.73m ²)					
1 mes	42,27 (25,75)	33,38 (19,77)+	31,07 (20,99)¥	25,64 (14,93)Ш	<0,01
3 mes	55,21 (24,64)	43,65 (17,71)+	52,66 (19,42)¥	43,33 (12,97)Ш	<0,01
6 mes	57,95 (22,34)*	43,67 (17,64)#	52,96 (16,74)¥	48,01 (14,21)Ш	<0,01
1 año	58,77 (22,35)¶	43,12 (16,76)§	55,82 (19,70)¥	50,25 (12,05)Ш	<0,01
3 año	59,41 (22,73)**	44,96 (18,65)‡	51,56 (15,99)±	48,59 (9,48)Θ	<0,01
5 año	59,12 (20,07)	43,61 (21,93)††	44,37 (16,18)φ	53,40 (9,66)λ	<0,01
Seguimiento medio (meses)	47.69 (20.28)	42.95 (21.15)	49.16 (22.85)	50.14 (19.90)	0.130

SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, DE: Desviación Estándar, RIC: Rango Intercuartílico.

DGF: Delayed Graft Function, eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate.

*n=111, +n=140, #n=136, ¶n=109, §n=132, **n=94, ‡n=112, ||n=38 ††n=35, ¥n=24, ±n=20, φn=14, Шn=26, Θn=21, λn=10

11.2 Análisis de supervivencia del injerto y del paciente.

En cuanto a la supervivencia del injerto, no se encontraron diferencias significativas en el análisis univariante ni después de ajustar por variables de confusión (HR: 0.66 IC 95%: 0.12 – 3.5) (véase la figura 16 y la tabla 19). Esto sugiere que, en términos de supervivencia del injerto, no se observa una disparidad significativa entre los grupos estudiados.

Figura 16 Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según el tipo de donación y los criterios del donante.

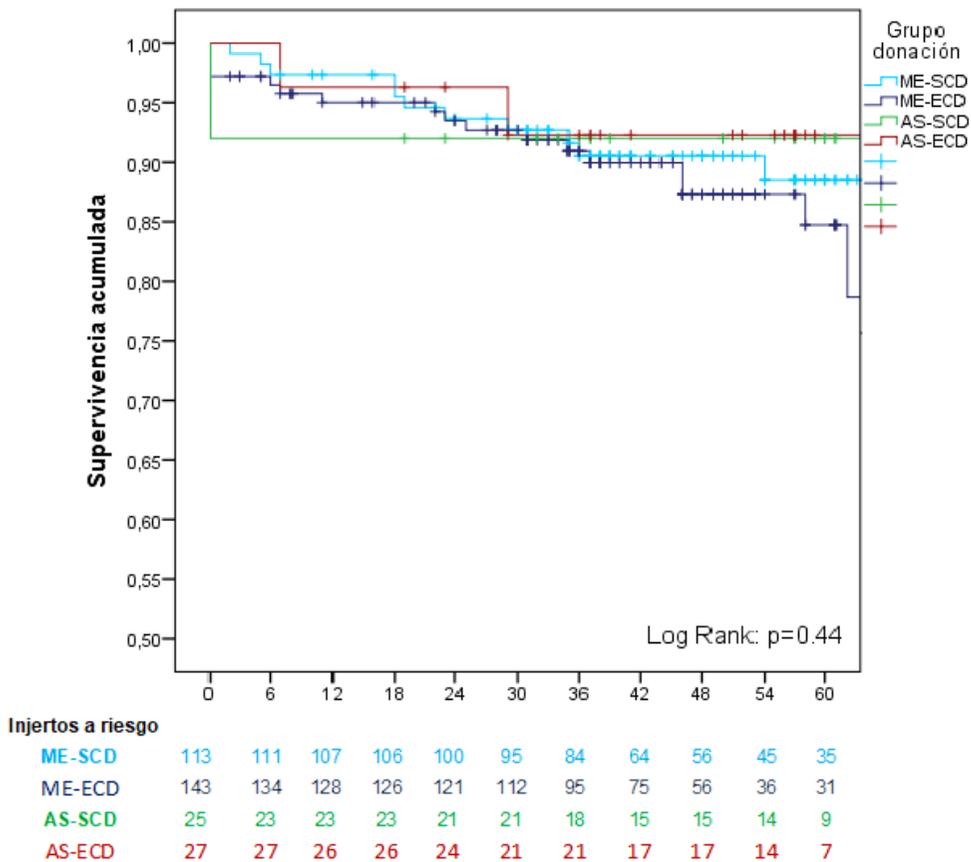


Tabla 19 Supervivencia del injerto e incidencia de retraso de función de injerto según el tipo de donación y los criterios del donante.

		Univariante		Ajustado ^a	
		OR (95% CI)	Sig	OR (95% CI)	p-valor
Retraso de función del injerto (DGF)	ME- SCD	Referencia		Referencia	
	ME- ECD	1.26 (0.70 – 2.26)	0.429	1.18 (0.55 – 2.52)	0.669
	AS- SCD	1.76 (0.67 – 4.58)	0.247	2.03 (0.65 – 6.39)	0.222
	AS- ECD	2.81 (1.16 – 6.78)	0.021	6.93 (2.22 – 21.71)	<0.001

		Univariante		Ajustado ^b	
		HR (95% CI)	Sig	HR (95% CI)	p-valor
Pérdida de injerto	ME- SCD	Referencia		Referencia	
	ME- ECD	1.57 (0.75 – 3.29)	0.226	0.83 (0.35 – 2.01)	0.694
	AS- SCD	0.79 (0.17 – 3.59)	0.766	0.26 (0.03 – 2.39)	0.237
	AS- ECD	0.73 (0.16 -3.30)	0.685	0.66 (0.12 – 3.5)	0.630

ME: Muerte Encefálica, AS: Asistolia, SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo., DGF: Delayed Graft Function.

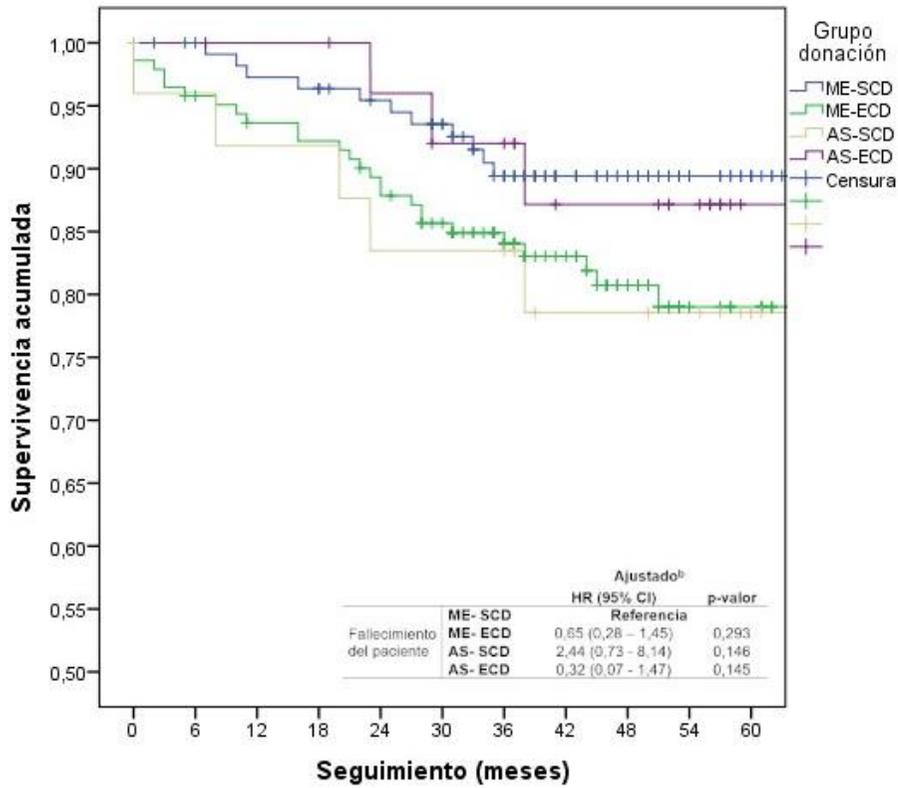
^a Ajustado por: Receptor: edad, diabetes, hipertensión, ACVA, historia previa de trasplante, tiempo en diálisis; y Trasplante: isquemia fría y número de incompatibilidades.

^b Ajustado por: Receptor: edad, diabetes, hipertensión, ACVA, historia previa de trasplante, tiempo en diálisis; y Trasplante: isquemia fría, número de incompatibilidades, DGF y número de rechazos agudos.

Cuando se analizó la supervivencia del paciente, tras ajustar por las variables de confusión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tanto en el modelo univariante como en el multivariante (véase la figura 17).

Por otro lado, si se identificaron factores significativos en relación a la supervivencia del paciente, el tiempo de permanencia en terapia renal sustitutiva (HR: 1.009, IC 95%: 1.003 – 1.015, $p < 0.01$), al igual que la presencia de diabetes mellitus en el receptor (HR: 2.56, IC 95%: 1.31 – 5.01, $p < 0.01$) y la edad del receptor (HR: 1.08, IC 95%: 1.04 – 1.13, $p < 0.01$).

Figura 17 Descripción y análisis de las curvas de supervivencia del paciente según el tipo de donación y criterios del donante



12. VARIABLES CLÍNICAS CON INFLUENCIA SOBRE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL

Se realizó un análisis de regresión de Cox univariante para examinar los factores clínicos que influyen en la supervivencia del injerto renal en nuestra cohorte.

12.1 Variables relacionadas con el receptor

Los resultados revelaron que el índice de masa corporal (IMC) del receptor (HR: 0.93, IC 95%: 0.87 - 0.99, $p=0.04$), el tiempo de permanencia en diálisis (HR: 1.009, IC 95%: 1.005 - 1.014, $p<0.01$), el estado de hiperinmunización (HR: 2.75, IC 95%: 1.36 - 5.58, $p<0.01$) y la historia previa de trasplante renal (HR: 2.13, IC 95%: 1.05 - 4.31, $p=0.03$) mostraron ser factores que afectan la supervivencia del injerto renal (véase la tabla anexo 5).

Al realizar un análisis dicotómico basado en el IMC del receptor y utilizando un punto de corte para la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (HR: 1.65, IC 95%: 0.72 - 3.78, $p=0.23$).

12.2 Variables relacionadas con el donante

Entre las variables relacionadas con el donante, la donación después de un accidente cerebrovascular fue un factor significativo (HR: 4.42, IC 95%: 1.05 - 18.56, $p=0.04$), mientras que la donación después de una anoxia estuvo cerca de alcanzar significación estadística (HR: 4.80, IC 95%: 0.99 - 23.12, $p=0.05$), en comparación con la donación después de un traumatismo craneoencefálico.

Asimismo, la presencia de diabetes en el donante (HR: 3.07, IC 95%: 1.51 - 6.23, $p<0.01$) y, por ende, el índice KDRI (HR: 2.40, IC 95%: 1.17 - 4.90, $p=0.01$) mostraron ser significativos para la supervivencia del injerto (véase la tabla anexo 5).

12.3 Variables relacionadas con el trasplante

En cuanto a las variables relacionadas con el trasplante en sí, el número de rechazos durante el seguimiento (HR: 1.98, IC 95%: 1.47 - 2.67, $p < 0.01$), el desarrollo de retraso en la función del injerto (HR: 4.95, IC 95%: 2.46 - 9.97, $p < 0.01$) y la presencia de una curva gammagráfica tipo 4 en la gammagrafía temprana (HR: 7.69, IC 95%: 1.03 - 57.22, $p = 0.04$) se asociaron con la supervivencia del injerto.

12.4 Análisis multivariante

En el análisis explicativo multivariante condicional hacia adelante realizado, se identificaron las variables significativas en la cohorte analizada. Estas variables se dividieron en dos modelos predictivos diferentes. A continuación, se presentan las variables destacadas en cada modelo:

- Modelo 1 (variables con impacto en la cohorte):
 1. Hiperinmunización (sí) (HR: 3,83; IC^{95%}: 1,53 - 7,46; $p < 0,01$).
 2. DM donante (sí) (HR: 3,03; IC^{95%}: 1,38 - 6,61; $p < 0,01$).
 3. Nº de rechazos (HR: 1,82; IC^{95%}: 1,32 - 2,52; $p < 0,01$).
 4. DGF (sí) (HR: 2,72; IC^{95%}: 1,19 - 6,22; $p = 0,01$).
 5. Gammagrafía Curva 4 (HR: 2,81; IC^{95%}: 1,14 – 6,92; $p = 0,02$).

Estas variables mostraron tener un impacto significativo en el modelo y están relacionadas con la cohorte analizada.

- Modelo 2 (variables clínicas pretrasplante con impacto):
 1. Sexo del receptor (femenino) (HR: 0,30; IC^{95%}: 0,12 - 0,73; $p < 0,01$).
 2. Hiperinmunización (sí) (HR: 2,82; IC^{95%}: 1,12 – 7,08; $p = 0,02$).
 3. Tiempo en diálisis (meses) (HR: 1,008; IC^{95%}: 1,003 – 1,014; $p < 0,01$).
 4. KDRI (HR: 2,81; IC^{95%}: 1,10 – 7,16; $p = 0,03$).

Estas variables fueron seleccionadas como significativas en el modelo predictivo y mediante selección de plausibilidad biológica y están relacionadas con las características clínicas pretrasplante.

12.5. RETRASO DE LA FUNCION DEL INJERTO

Se ha observado que el retraso en la función del injerto puede presentar influencia sobre la supervivencia de este. Se analizaron posibles factores de confusión al distribuir la cohorte según el desarrollo o no del retraso de la función del injerto.

12.5.1 Análisis comparativo

12.5.1.1 Variables relacionadas con el receptor

Entre las variables del receptor, los pacientes que no desarrollaron DGF mostraron una mayor prevalencia de hipertensión arterial en comparación con aquellos que sí desarrollaron DGF (85,8% vs. 73,5%; $p=0,01$). Además, la historia previa de ACVA (1,6% vs. 6%; $p=0,05$) y el tiempo medio en diálisis (diferencia de medias: -18,52 meses; $p<0,01$) también presentaron distribuciones distintas (véase la tabla 20).

Tabla 20 Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos con desarrollo de retraso de función del injerto y sin desarrollo del mismo.

VARIABLE	DGF NO (n=239)	DGF SI (n=83)	p-valor
Edad (años), media (DE)	55,49 (12,79)	54,44 (13,87)	0,74
Sexo (masculino), n (%)	150 (62,8)	59 (71,1)	0,17
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,28 (5,23)	28,21 (5,31)	0,17
DM II (si), n (%)	49 (20,5)	24 (28,9)	0,11
HTA (si), n (%)	205 (85,8)	61 (73,5)	0,01
Arteriopatía periférica (si), n (%)	11 (4,6)	7 (8,4)	0,26
IAM (si), n (%)	13 (5,4)	5 (6,0)	0,78
ACVA (si), n (%)	4 (1,7)	5 (6,0)	0,05
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA			0,09
Prediálisis, n (%)	11 (4,6)	-	
Diálisis peritoneal, n (%)	40 (16,7)	11 (13,3)	
Hemodiálisis, n (%)	188 (78,7)	72 (86,7)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	23,97 (33,28)	42,49 (55,64)	<0,01
Hiperinmunización (si), n (%)	34 (14,2)	10 (12,0)	0,61
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	39 (16,3)	16 (19,3)	0,53

DGF: Delayed Graft Function, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo

12.5.1.2 Variables relacionadas con el donante

En cuanto a los donantes de los injertos que desarrollaron DGF, se observó una mayor proporción de hombres (73,5% vs. 59%; $p=0,01$), una mayor prevalencia de diabetes mellitus (20,5% vs. 11,3%; $p=0,03$), niveles más altos de creatinina (diferencia de medias: 0,14; $p<0,01$) y un mayor KDRI (diferencia de medias: 0,13; $p=0,01$), consecuencia tanto por el perfil del donante como por el tipo de donación y extracción, en comparación con los donantes sin DGF (véase la tabla 21).

Tabla 21 Variables relacionadas con el donante en los subgrupos con desarrollo de retraso de función del injerto y sin desarrollo del mismo.

VARIABLE	DGF NO (n=239)	DGF SI (n=83)	p-valor
Edad (años), media (DE)	55,49 (15,70)	58,78 (11,67)	0,19
Sexo (masculino), n (%)	141 (59,0)	61 (73,5)	0,01
IMC (Kg/m ²), media (DE)	27,42 (4,65)	28,42 (4,70)	0,10
CAUSA DEL FALLECIMIENTO			0,39
ACVA, n (%)	149 (62,3)	56 (67,5)	
Anoxia, n (%)	36 (15,1)	14 (16,9)	
TCE, n (%)	51 (21,3)	11 (13,3)	
Otros, n (%)	3 (1,3)	2 (2,4)	
DM (si), n (%)	27 (11,3)	17 (20,5)	0,03
HTA (si), n (%)	90 (37,7)	41 (49,4)	0,06
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	4 (1,7)	1 (1,2)	1,00
IAM (Si), n (%)	19 (7,9)	6 (7,2)	0,83
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0,81 (0,68)	0,95 (0,63)	<0,01
GRUPO DE DONACION:			0,03
ME- SCD	88 (36,8)	25 (30,1)	
ME- ECD	103 (43,1)	37 (44,6)	
AS- SCD	16 (6,7)	8 (9,7)	
AS - ECD	15 (6,3)	12 (14,4)	
TÉCNICA DE EXTRACCION:			0,01
ME	191 (79,9)	62 (74,7)	
ASISTOLIA RR	31 (13)	20 (24,1)	
ASISTOLIA NRP	17 (7,1)	1 (1,2)	
KDRI, media (DE)	1,23 (0,42)	1,36 (0,40)	0,01

DGF: Delayed Graft Function, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

12.5.1.3 Variables relacionadas con el trasplante

Durante el seguimiento, los pacientes con DGF presentaron una mayor estancia hospitalaria postoperatoria (mediana: 17 días vs 11 días; $p<0.01$), mayor número de rechazos agudos ($p=0.02$) y peores cifras de creatinina y filtrado glomerular (véase la tabla 22).

Tabla 22 Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos con desarrollo de retraso de función del injerto y sin desarrollo del mismo.

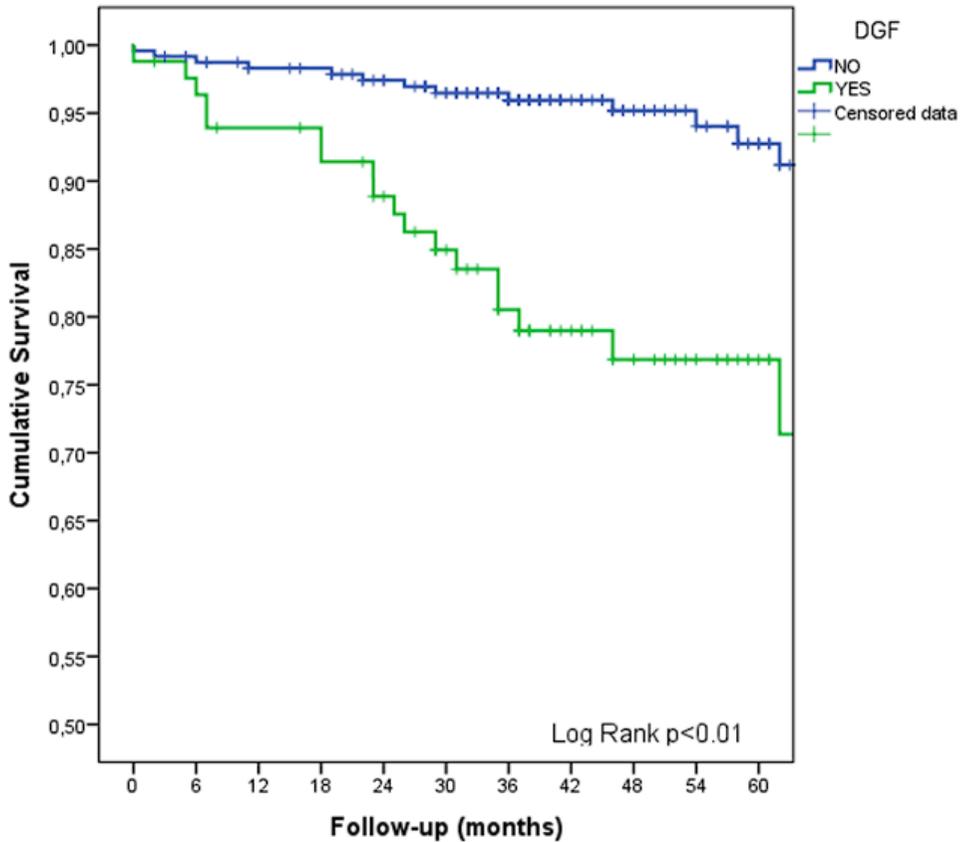
VARIABLE	DGF NO (n=239)	DGF SI (n=83)	p-valor
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	11,61 (4,02)	11,85 (4,63)	0,76
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (4 - 5)	5 (4 - 5)	0,15
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,02
Ingreso (días), mediana (RIC)	11 (9 - 13)	17 (14 - 20)	<0,01
Creatinina (mg/dL)			
1 mes	2,15 (1,25)	4,62 (2,75)	<0,01
3 mes	1,61 (0,72)	2,02 (1,00)	<0,01
6 mes	1,57 (0,81)	1,90 (0,81)	<0,01
1 año	1,54 (0,67)	1,88 (0,76)	<0,01
3 año	1,59 (0,97)	1,86 (0,96)	<0,01
5 año	1,59 (0,97)	2,03 (1,17)	0,01
eGFR (ml/min/1.73m ²)			
1 mes	41,15 (20,78)	21,04 (19,06)	<0,01
3 mes	50,67 (19,84)	42,39 (22,03)	<0,01
6 mes	52,31 (19,74)	43,63 (19,43)	<0,01
1 año	52,54 (19,64)	44,15 (20,11)	<0,01
3 año	52,95 (20,45)	44,91 (18,47)	<0,01
5 año	53,33 (20,95)	43,13 (17,59)	0,04
Seguimiento medio (meses)	47,21 (19,81)	42,77 (20,22)	0,09

DGF: Delayed Graft Function, DE: Desviación Estándar, RIC: Rango Intercuartílico, eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate.

12.5.2 Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia, tanto univariante (véase la figura 16, la tabla 23 y la tabla anexo 5) (HR: 4,95; IC 95%: 2,46 - 9,97; $p<0,01$), como multivariante tras ajuste por posibles variables confusoras del receptor (HTA, ACVA, tiempo en diálisis), del donante (sexo, KDRI) y del acto del trasplante (número de rechazos y tipo de donación), confirmó que el retraso en la función del injerto es un factor de riesgo independiente para la supervivencia del injerto (HR: 4,17; IC^{95%}: 1,93 - 9,01; $p<0.01$) (véase la tabla 23).

Figura 18 Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según el desarrollo de retraso de función del injerto.



DGF NO	239	232	225	223	214	204	183	134	111	82	67
DGF YES	83	80	76	75	69	61	52	41	34	27	17

Tabla 23 Supervivencia del injerto según el desarrollo de retraso de función del injerto.

		Univariante		Ajustado ^a	
		HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
Pérdida de injerto	DGF NO	Referencia		Referencia	
	DGF SI	4,95 (2,46 - 9,97)	<0.001	4,17 (1,93 - 9,01)	<0.001

DGF: Delayed Graft Function. HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de Confianza, HTA: Hipertensión arterial, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo

^aAjustado para: Receptor: HTA, ACVA, Tiempo en Diálisis; Donante: Sexo, KDRI; Trasplante: Número de rechazos, Tipo de donación.

12.5.3 Análisis del efecto del DGF en función de las características del injerto

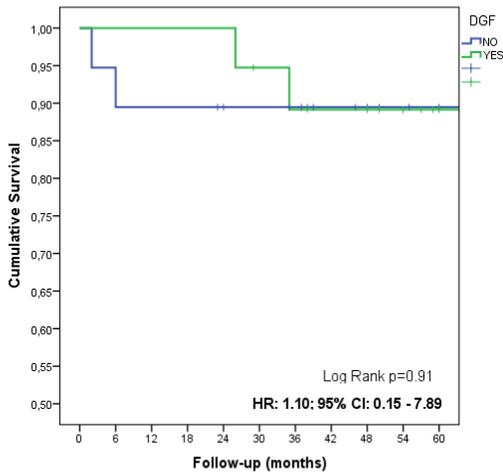
Se realizó análisis de subgrupos tomando como referencia los pacientes con un KDRI ≤ 1 y KDRI > 1 . Tras el mismo se realizó un análisis por puntaje de propensión (PSM) para las características de sexo del donante, hipertensión arterial del donante, índice KDRI, desarrollo de al menos un episodio de rechazo agudo tras el trasplante y tiempo en diálisis del receptor.

Después de realizar PSM en el subgrupo con KDRI ≤ 1 , se logró emparejar exitosamente a los 19 pacientes con DGF con sus respectivos 19 controles, logrando un ajuste sólido. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas y demográficas, así como en el análisis de supervivencia (HR: 1.10; IC 95%: 0.15 - 7.89; $p = 0.917$) (Figura 19 y tablas anexo 6, 7 y 8).

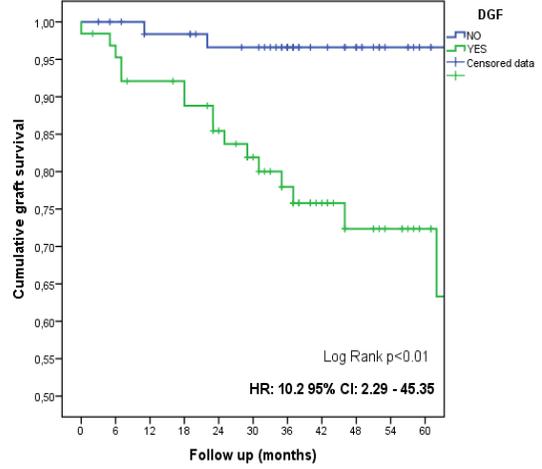
En el subgrupo con KDRI > 1 , también se llevó a cabo PSM, emparejando a 64 pacientes con DGF con sus respectivos controles, logrando un ajuste satisfactorio. Sin embargo, se observaron diferencias en la edad del donante y los niveles de creatinina (tabla anexo 7).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas el análisis de supervivencia después de ajustar por estas variables (HR 10,2; IC 95%: 2,29 – 45,35; $p < 0.01$) (figura 19).

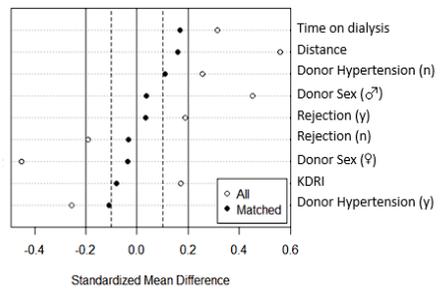
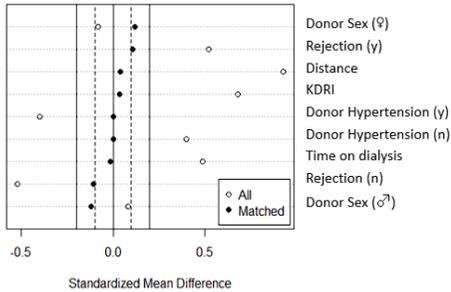
Figura 19 Curvas de Kaplan-Meier comparando los subgrupos de DGF y NO DGF basados en el índice KDRI (Izquierda: $KDRI \leq 1$, Derecha: $KDRI > 1$) y Diferencias Medias Estandarizadas antes y después del Emparejamiento por Puntaje de Propensión



DGF NO	19	17	17	17	15	15	15	11	9	8	6
DGF YES	19	19	19	19	19	17	16	15	13	9	6



DGF NO	64	62	58	58	55	53	42	33	26	19	14
DGF YES	64	60	57	54	49	43	36	25	19	15	10



12.6. LA GAMMAGRAFIA RENAL TEMPRANA COMO FACTOR PREDICTOR DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Se llevó a cabo un análisis para evaluar el valor predictivo de la gammagrafía renal temprana en relación con la supervivencia del injerto. La cohorte se dividió en grupos según los resultados de la gammagrafía realizada en las primeras 48 horas después del trasplante.

12.6.1 Análisis comparativo

12.6.1.1 Variables relacionadas con el receptor

Se observaron diferencias en el índice de masa corporal (IMC) de los receptores, siendo aquellos con un IMC más alto los que presentaron un perfil gammagráfico menos favorable (Grado 1: 26,09 kg/m² vs Grado 2: 26,08 kg/m² vs Grado 3: 27,64 kg/m² vs Grado 4: 28,54 kg/m²; p=0,05) (véase la tabla 24).

Tabla 24 Variables relacionadas con el receptor en los subgrupos según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.

VARIABLE	Grado 1 (n=31)	Grado 2 (n=69)	Grado 3 (n=92)	Grado 4 (n=125)	P- valor
Edad (años), media (DE)	51,48 (13,22)	53,47 (13,84)	56,10 (12,80)	56,39 (12,72)	0,26
Sexo (masculino), n (%)	21 (67,7)	47 (68,1)	56 (60,9)	84 (67,2)	0,72
IMC (Kg/m ²), media (DE)	26,09 (5,84)	26,08 (4,27)	27,64 (5,55)	28,54 (5,23)	0,05
DM II (si), n (%)	6 (19,4)	9 (13)	22 (23,9)	35 (28)	0,11
HTA (si), n (%)	26 (83,9)	61 (88,4)	75 (81,5)	100 (80)	0,50
Arteriopatía periférica (si), n (%)	2 (6,5)	5 (7,2)	4 (4,3)	7 (5,6)	0,88
IAM (si), n (%)	1 (3,2)	4 (5,8)	5 (5,4)	7 (5,6)	0,94
ACVA (si), n (%)	1 (3,2)	-	4 (4,3)	4 (3,2)	0,41
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA					0,42
Prediálisis, n (%)	1 (3,2)	4 (5,8)	1 (1,1)	4 (3,2)	
Diálisis peritoneal, n (%)	7 (22,6)	14 (20,3)	12 (13)	18 (14,4)	
Hemodiálisis, n (%)	23 (74,2)	51 (73,9)	79 (85,9)	103 (82,4)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	23,51 (26,66)	23,14 (24,05)	29,33 (40,40)	32,72 (50,52)	0,82
Hiperinmunización (si), n (%)	4 (12,9)	8 (11,6)	11 (12)	21 (16,8)	0,68
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	2 (6,5)	10 (14,5)	17 (18,5)	26 (20,8)	0,25

DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

12.6.1.2 Variables relacionadas con el donante

En cuanto a los donantes de los injertos con un perfil gammagráfico más favorable, se encontró que eran más jóvenes (Grado 1: 49,51 años vs Grado 2: 55,30 años vs Grado 3: 58,07 años vs Grado 4: 57,43 años; $p=0,04$) y presentaban una menor prevalencia de diabetes mellitus (Grado 1: 9,7% vs Grado 2: 2,9% vs Grado 3: 15,2% vs Grado 4: 19,2%; $p=0,01$) e hipertensión arterial (Grado 1: 29% vs Grado 2: 27,5% vs Grado 3: 44,6% vs Grado 4: 46,4%; $p=0,02$).

Además, se observó una mayor proporción de donantes por muerte encefálica en este grupo (Grado 1: 96,8% vs Grado 2: 87% vs Grado 3: 76,1% vs Grado 4: 72%; $p<0,01$), lo que resultó en un índice KDRI más bajo (Grado 1: 1,09 vs Grado 2: 1,16 vs Grado 3: 1,32 vs Grado 4: 1,33; $p<0,01$)

Tabla 25 Variables relacionadas con el donante en los subgrupos según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.

VARIABLE	Grado 1 (n=31)	Grado 2 (n=69)	Grado 3 (n=92)	Grado 4 (n=125)	p-valor
Edad (años), media (DE)	49,51 (16,28)	55,30 (15,03)	58,07 (14,64)	57,43 (13,93)	0,04
Sexo (masculino), n (%)	16 (51,6)	42 (60,9)	57 (62)	83 (66,4)	0,48
IMC (Kg/m ²), media (DE)	25,96 (3,97)	28,33 (4,70)	27,54 (4,57)	27,82 (4,91)	0,05
CAUSA DEL FALLECIMIENTO					0,68
ACVA, n (%)	21 (67,7)	41 (59,4)	58 (63)	81 (64,8)	
Anoxia, n (%)	2 (6,5)	10 (14,5)	16 (17,4)	22 (17,6)	
TCE, n (%)	8 (25,8)	17 (24,6)	17 (18,5)	19 (15,2)	
Otros, n (%)	-	1 (1,4)	1 (1,1)	3 (2,4)	
DM (sí), n (%)	3 (9,7)	2 (2,9)	14 (15,2)	24 (19,2)	0,01
HTA (sí), n (%)	9 (29)	19 (27,5)	41 (44,6)	58 (46,4)	0,02
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	-	1 (1,4)	1 (1,1)	3 (2,4)	0,75
IAM (Si), n (%)	-	6 (8,7)	8 (8,7)	11 (8,8)	0,40
Tipo de donación					<0,01
Muerte encefálica	30 (96,8)	60 (87)	70 (76,1)	90 (72)	
Asistolia RR	1 (3,2)	4 (5,8)	16 (17,4)	29 (23,2)	
Asistolia NRP	-	5 (7,2)	6 (6,5)	6 (4,8)	
Grupo donación					0,04
ME- SCD	18 (58,1)	30 (43,5)	24 (26,1)	41 (32,8)	
ME- ECD	12 (38,7)	30 (43,5)	46 (50)	49 (39,2)	
AS - SCD	1 (3,2)	2 (2,9)	9 (9,8)	12 (9,6)	
AS - ECD	-	2 (2,9)	7 (7,6)	17 (13,6)	
Cr del donante (mg/dL), media (DE)	0,76 (0,34)	0,86 (0,72)	0,80 (0,64)	0,91 (0,73)	0,43
KDRI, media (DE)	1,09 (0,37)	1,16 (0,39)	1,32 (0,43)	1,33 (0,42)	<0,01

ME: Muerte Encefálica, AS: Asistolia, SCD: Standard Criteria Donor, ECD: Expanded Criteria Donor, DE: Desviación Estándar, IMC: Índice de Masa Corporal; ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo, TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico, DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: Infarto Agudo de Miocardio

Al igual que con los receptores, el IMC del donante rozó la significación estadística, con un menor IMC entre los donantes de injertos con patrón gammagrafíco 1 (Grado 1: 25,96 Kg/m² vs Grado 2: 28,33 Kg/m² vs Grado 3: 27,54 Kg/m² vs Grado 4: 27,82 Kg/m²; p=0.05) (véase la tabla 25).

12.6.1.3 Variables relacionadas con el trasplante

Al analizar los injertos con una curva gammagrafíca menos favorable, se encontró una mayor incidencia de retraso en la función del injerto (Grado 1: 0% vs Grado 2: 4,3% vs Grado 3: 16,3% vs Grado 4: 51,2%; p<0,01), una estancia hospitalaria más prolongada (mediana: Grado 1: 10 días vs Grado 2: 10 días vs Grado 3: 12 días vs Grado 4: 14 días; p<0,01) y peores valores de creatinina sérica y filtrado glomerular durante el primer año de seguimiento (véase la tabla 26).

Tabla 26 Variables relacionadas con el trasplante en los subgrupos según los hallazgos gammagrafícos post-trasplante.

VARIABLE	Grado 1 (n=31)	Grado 2 (n=69)	Grado 3 (n=92)	Grado 4 (n=125)	p-valor
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	11,75 (3,75)	11,45 (3,41)	11,32 (4,31)	11,94 (4,48)	0,74
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (3 - 5)	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	5 (4 - 5)	0,29
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,66
DGF (si), n (%)	-	3 (4,3)	15 (16,3)	64 (51,2)	<0,01
Ingreso (días), mediana (RIC)	10 (9 - 13)	10 (9 - 12)	12 (10 - 14,75)	14 (11 - 18)	<0,01
Creatinina					
1 mes ^a	1,78 (1,49)	1,88 (1,12)	2,65 (2,31)	3,67 (2,06)	<0,01
3 mes ^b	1,30 (0,42)	1,52 (0,55)	1,59 (0,54)	2,01 (1,07)	<0,01
6 mes ^c	1,33 (0,44)	1,57 (0,80)	1,51 (0,53)	1,90 (1,03)	<0,01
1 año ^d	1,33 (0,38)	1,62 (0,85)	1,54 (0,67)	1,77 (0,70)	<0,01
3 año ^e	1,55 (0,77)	1,58 (0,78)	1,55 (0,59)	1,70 (0,86)	0,34
5 año ^f	1,61 (0,79)	1,45 (0,83)	1,72 (1,11)	1,89 (1,17)	0,23
eGFR					
1 mes ^a	54,84 (21,18)	47,22 (22,11)	36,33 (19,56)	24,56 (17,45)	<0,01
3 mes ^b	62,74 (20,07)	53,13 (19,66)	48,20 (16,44)	42,78 (22,21)	<0,01
6 mes ^c	61,29 (19,93)	54,35 (20,91)	51,38 (18,18)	42,22 (19,26)	<0,01
1 año ^d	60,11 (18,77)	52,88 (21,31)	51,90 (19,41)	45,58 (19,26)	<0,01
3 año ^e	55,64 (20,80)	54,35 (24,53)	50,19(18,39)	48,64 (18,88)	0,36
5 año ^f	51,15 (19,95)	59 (22,27)	48,72 (18,79)	47,46 (21,48)	0,29
Seguimiento medio (meses)	54,58 (16,83)	46,53 (21,89)	48,56 (21,23)	41,74 (17,87)	0,01

DGF: Delayed Graft Function, DE: Desviación Estándar, RIC: Rango Intercuartílico, eGFR: estimated Glomerular Filtrate Rate.

^a Grado 1: n=123; ^b Grado 2: n=122; ^c Grado 2: n=65, Grado 3: n=90, Grado 4: n=12; ^d Grado 2: n=64, Grado 3: n=89, Grado 4: n=116; ^e Grado 1: n=30, Grado 2: n=56, Grado 3: n=76, Grado 4: n=96; ^f Grado 1: n=13, Grado 2: n=20, Grado 3: n=34, Grado 4: n=29

12.6.2 Análisis de supervivencia del injerto

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante, se encontró que el desarrollo de una curva gammagráfica grado 4 después del trasplante fue un factor de riesgo independiente para la supervivencia del injerto (HR: 2,85, IC 95%: 1,20 - 6,75; p=0,017) (véase la tabla 27 y figura 20).

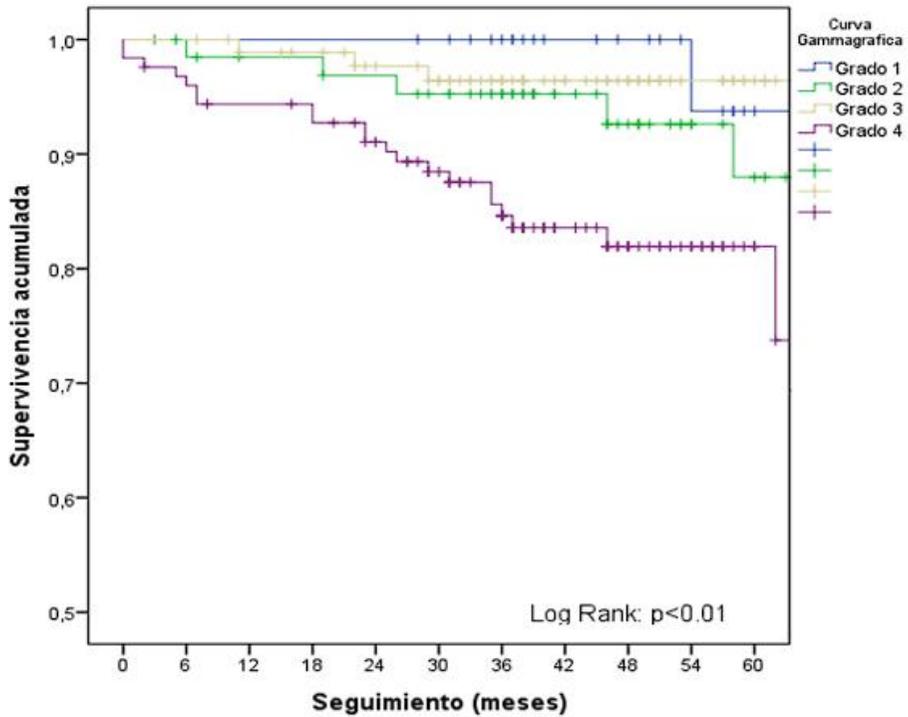
Tabla 27 Supervivencia del injerto según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.

		Univariante		Ajustado ^b	
		HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
Perdida de injerto	Grado 1	Referencia		Referencia	
	Grado 2	2,64 (0,30 - 22,62)	0,375	2,63 (0,30 - 22,69)	0,377
	Grado 3	1,51 (0,16 - 13,55)	0,710	1,11 (0,11 - 10,44)	0,925
	Grado 4	7,69 (1,03 - 57,22)	0,046	4,21 (0,50 - 35,41)	0,186
Perdida de injerto	Grados 1,2,3	Referencia		Referencia	
	Grado 4	4,25 (2,00 - 9,02)	<0,001	2,85 (1,20 - 6,75)	0,017

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza, IMC: Índice de Masa Corporal, DGF: Delayed Graft Function,

^b Ajustado para: Receptor: IMC, Donante: KDRI, Trasplante: DGF.

Figura 20 Descripción de las curvas de supervivencia del injerto según los hallazgos gammagráficos post-trasplante.



Injertos a riesgo

Grado 1	31	31	31	31	31	30	27	21	20	16	11
Grado 2	69	65	62	62	60	57	52	38	32	21	19
Grado 3	92	91	87	85	79	75	66	55	48	36	30
Grado 4	125	120	116	115	109	98	88	58	44	33	23

DISCUSIÓN

13. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El trasplante renal ha experimentado un significativo avance en los últimos años, ofreciendo una notable mejora en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con enfermedad renal crónica. A pesar de este progreso, la creciente demanda de injertos renales supera la disponibilidad de donantes, lo que resulta en una brecha entre la oferta y la demanda de órganos. Ante esta situación, se ha producido una constante expansión de los criterios utilizados tanto para la aceptación de receptores como para la selección de donantes adecuados.

En respuesta al aumento de experiencia en los diferentes grupos de trasplante y los resultados favorables obtenidos, los criterios de aptitud del donante se han flexibilizado, permitiendo que los donantes subóptimos se conviertan en una fuente importante de injertos renales en la actualidad⁶⁹. Este cambio en la perspectiva ha impulsado la necesidad de realizar un análisis exhaustivo de los datos, con el objetivo de identificar los subgrupos que conforman la mayoría de los trasplantes en nuestro contexto.

En este trabajo, se ha llevado a cabo un desglose de la información para identificar y comprender cuatro subgrupos principales de donantes: donantes en muerte encefálica con criterio estándar, donantes en muerte encefálica con criterio expandido, donantes en asistolia con criterio estándar y donantes en muerte encefálica con criterio expandido. Estos dos últimos subgrupos, particularmente, representan una parte significativa de la población de donantes y receptores en nuestro entorno en la actualidad.

Además de explorar los diferentes grupos de donantes, se ha puesto énfasis en el análisis de las estrategias implementadas para mejorar los resultados de los trasplantes renales. Estas estrategias incluyen no solo la expansión de los criterios de donación, sino también la búsqueda de métodos de extracción y preservación de los órganos y métodos diagnósticos adicionales que permitan identificar posibles áreas de mejora futuras.

El conocimiento generado a partir de este estudio tiene como objetivo contribuir a la optimización de los procesos relacionados con el trasplante renal y la búsqueda de herramientas que permitan estratificar el riesgo de fallo del injerto tras el trasplante renal.

14. DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA Y DONACIÓN EN MUERTE ENCEFÁLICA

A pesar de que los injertos de donantes en asistolia controlada presentan un retraso de función de injerto superior a los injertos de donantes en muerte encefálica⁹⁵, varios estudios han demostrado que la supervivencia del injerto no se ve afectada significativamente^{95,99,100}, mostrando resultados similares a los de los injertos de donantes en muerte encefálica.

En un metaanálisis realizado por Gavriilidis et al¹⁰⁰, se observó que, en la mayoría de los trabajos incluidos, la edad tanto del donante como del receptor era inferior a la de la cohorte analizada en nuestro estudio. Además, la incidencia de retraso de función del injerto (DFG) en la cohorte de injertos de asistolia fue del 44%, en comparación con el 31% de incidencia en la cohorte de donantes en muerte encefálica.

En nuestro estudio, a pesar de la mayor edad tanto del donante como del receptor, hemos observado una menor incidencia de DGF (24,5% en injertos procedentes de muerte encefálica y 29,6% en los injertos de donantes en asistolia).

Además, al analizar los tiempos de isquemia fría, en comparación con otras cohortes internacionales, nuestros injertos presentan tiempos de isquemia inferiores¹⁴⁴, con una diferencia significativa entre el grupo de asistolia y muerte encefálica¹⁰⁰. Específicamente, los injertos de donantes en asistolia han mostrado tiempos de isquemia muy controlados, con un promedio de 7,28 horas.

Sin embargo, las tasas de supervivencia a los 5 años son similares a las reportadas por otros grupos¹⁴⁴, mostrando una supervivencia superior al 90% para los injertos de donantes en asistolia y cercana al 85% para los injertos de donantes en muerte encefálica. Después de ajustar por posibles variables de confusión, estas diferencias no alcanzan significación estadística.

Es importante destacar la relevancia de la isquemia fría y la necesidad de reducir los tiempos de isquemia, especialmente en los injertos más susceptibles a sufrir daño por isquemia-reperfusión, como son los provenientes de donantes en asistolia¹⁴⁴.

La implementación de un protocolo, que prioriza la implantación de riñones de donantes en asistolia en receptores locales y se enfoca en minimizar los tiempos de isquemia fría, podría explicar la menor incidencia de DGF y la supervivencia ligeramente superior de los injertos de donante en asistolia, en comparación con otras series que reportan tasas de supervivencia de aproximadamente del 86% a 5 años¹⁴⁴.

Los resultados obtenidos tanto en términos de supervivencia como de funcionalidad del injerto, son consistentes con los hallazgos encontrados en otros estudios con una mayor cantidad de pacientes y en diferentes áreas geográficas^{100,144}, lo que refuerza la confianza en la utilización de los injertos procedentes de donantes en asistolia, mostrando tasas de supervivencia comparables a las de los donantes en muerte encefálica.

15. LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CON EXTRACCIÓN MEDIANTE PERFUSIÓN NORMOTÉRMICA ASISTIDA POR ECMO

La implementación de la donación en asistolia con extracción utilizando la técnica de perfusión regional normotérmica (NRP) asistida por ECMO ha surgido como una estrategia para reducir la agresión al injerto y mejorar los resultados del trasplante. A pesar de que este enfoque conlleva un mayor nivel de complejidad y costos económicos adicionales en el proceso de donación, se han reportado resultados alentadores en términos de la disminución en la incidencia de retraso en la función del injerto y la mejora en la supervivencia de este a corto^{109,116} y medio plazo¹¹⁸.

En nuestra serie de casos, a pesar del tiempo de isquemia fría prolongado asociado con la perfusión regional normotérmica (NRP) en comparación con la técnica de asistolia super rápida (RR), se logra una reducción del tiempo de isquemia caliente ya que se puede iniciar la oxigenación de los órganos de forma inmediata tras la certificación del fallecimiento del donante.

Las diferencias observadas entre los donantes y receptores, se atribuyen principalmente a los criterios de selección de los donantes. Desde 2018, los donantes en asistolia candidatos a donación multiorgánica son sometidos a la técnica de perfusión regional normotérmica, al igual que en otros centros en nuestra área¹⁰⁹, mientras que aquellos donantes únicamente elegibles para la extracción renal se someten a la técnica super rápida.

Al analizar nuestra serie de casos, observamos que los pacientes que recibieron injertos provenientes de donantes con perfusión regional normotérmica (NRP) presentaron una incidencia de retraso en la función del injerto (DGF) similar a la de los pacientes que recibieron injertos de donantes en muerte encefálica. Estos hallazgos son consistentes con los resultados informados por otros grupos de investigación^{145,146}.

Por otro lado, los pacientes que recibieron injertos de donantes en asistolia utilizando la técnica super rápida mostraron un mayor riesgo de desarrollar retraso en la función del injerto (DGF) en comparación con los injertos de donantes en muerte encefálica (OR: 3,1 IC 95%: 1,36 – 7,05) y con respecto a los pacientes con donación en NRP (OR: 13,6 IC 95%: 1,47 – 125,31). Sin embargo, estos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del injerto.

Estos resultados respaldan la idea de que, a pesar de los mayores costos iniciales y la complejidad asociada con la perfusión regional normotérmica¹⁰⁹, se logra reducir el riesgo de retraso en la función del injerto, lo cual es beneficioso para prevenir el daño irreversible en la masa de nefronas del injerto. Además, esta estrategia permite la disminución en la duración de la estancia hospitalaria. Estos hallazgos se mantienen incluso después de considerar el emparejamiento mediante puntaje de propensión (PSM).

En resumen, la utilización de la técnica de perfusión regional normotérmica (NRP) en la donación en asistolia ofrece la posibilidad de reducir los costos iniciales al disminuir la duración de la estancia hospitalaria y facilitar una recuperación más rápida, evidenciada por mejores niveles de creatinina y filtrado glomerular en el primer mes posterior al trasplante.

Esta estrategia muestra prometedoras ventajas para mejorar los resultados en el trasplante de órganos y puede ser considerada como una opción viable en centros especializados¹⁰⁹.

16. INJERTOS DE DONANTES EN MUERTE ENCEFALICA CON CRITERIOS ESTANDAR Y CON CRITERIOS EXPANDIDOS

Debido al incremento de donantes de edad avanzada, resultado de la disminución de la mortalidad en la población, se ha promovido el uso de injertos provenientes de donantes con criterios expandidos⁸⁴.

Históricamente, estos injertos presentaban una desventaja en términos de supervivencia en comparación con los injertos estándar. No obstante, en las últimas décadas, la brecha entre ambos se ha ido reduciendo, llegando en estudios recientes a tener un tiempo de fallo del injerto tan solo 8 meses anterior al de los donantes estándar⁸⁶.

En nuestra cohorte, después de ajustar por posibles variables de confusión, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años para los pacientes con criterios expandidos (HR: 1.48, IC 95%: 0.66 - 3.31; p=0.33).

En cuanto a la tasa de supervivencia del injerto a los 5 años, el 85% de los injertos con criterios expandidos y el 89% de los injertos estándar se mantuvieron funcionales en nuestra cohorte. Estas cifras se comparan con el 80% y el 90%, respectivamente, en la cohorte de Summers et al.¹⁴⁴, y el 65% y el 77% en el estudio de Querard et al.⁸⁵.

En nuestra cohorte, el tiempo de isquemia fría medio fue menor (12,65 h) en comparación con el reportado por Querard et al. (19,9 h)⁸⁵ o Summers et al.¹⁴⁴ (mediana 17h), pero mayor que en otras cohortes, como la de Giessing et al.⁸⁹ (8,35h para el grupo con criterios expandidos) o la de Eklou et al.⁹⁰ (9.3 h para el grupo con criterios expandidos).

Es importante considerar nuestros datos en el contexto de un centro, de alto volumen de trasplantes¹⁴⁷ y una política de “*old for old*”, similar al programa *Eurotransplant Senior Program* (ESP), donde se realizan esfuerzos para garantizar la correcta correspondencia entre las demandas metabólicas teóricas del receptor y la capacidad del injerto para satisfacerlas⁸⁶.

En consecuencia, los receptores de injertos con criterios expandidos suelen ser pacientes sin hiperinmunización, receptores de un primer injerto, de edad avanzada y con mayor comorbilidad al presentar una mayor prevalencia de diabetes, arteriopatía periférica o antecedentes cardiovasculares.

Aunque la supervivencia del injerto es similar, los injertos de criterios expandidos presentan un perfil funcional ligeramente inferior, reflejado en cifras de creatinina y filtrado glomerular menos favorables a lo largo del seguimiento.

Estos hallazgos respaldan de manera contundente la tendencia positiva en la mejora de supervivencia de los injertos de donantes con criterios expandidos como consecuencia de la implementación de estrategias que permiten minimizar la acumulación de factores de riesgo para el fallo del injerto. Estas estrategias incluyen la reducción de los tiempos de isquemia fría, la cuidadosa consideración del retrasplante y selección adecuada tanto del donante como del receptor⁸⁶.

En consecuencia, estos resultados refuerzan la importancia de aplicar medidas efectivas que contribuyan a mitigar los factores de riesgo y a mejorar la viabilidad de los injertos provenientes de donantes con criterios expandidos⁹⁰. Así, se consolida la evidencia de que es posible alcanzar mejores resultados en términos de supervivencia de los injertos, incluso cuando se utilizan donantes con características que en el pasado se consideraban limitantes.

Estos hallazgos tienen implicaciones significativas en la práctica clínica, ya que respaldan la viabilidad y la eficacia de la utilización de injertos de donantes con criterios expandidos, siempre y cuando se implementen estrategias adecuadas para minimizar los factores de riesgo, proporcionando nuevas oportunidades para ampliar la base de donantes y aumentar la disponibilidad de órganos para trasplante, lo cual es fundamental para abordar la creciente demanda y mejorar la calidad de vida de los pacientes en lista de espera.

17. EL EFECTO SINERGICO DE LA DONACION EN ASISTOLIA Y LOS CRITERIOS EXPANDIDOS

El efecto sinérgico de la donación en asistolia y los criterios expandidos ha sido objeto de estudio en respuesta al aumento de la experiencia en programas que implementan ambas prácticas. Debido a los resultados alentadores obtenidos, se ha explorado el uso de riñones previamente considerados subóptimos para la donación en asistolia, lo cual constituye actualmente más del 50% de los injertos provenientes de donantes en asistolia⁶⁹.

Varios estudios han encontrado que los injertos con criterios expandidos de donantes en asistolia tienen una supervivencia similar a la de otros injertos¹⁰²⁻¹⁰⁵. Sin embargo, Summers et al.¹⁴⁴, observaron una supervivencia del injerto inferior a lo largo del seguimiento, con una supervivencia a 5 años cercana al 80% para los injertos con criterios expandidos, mientras que para los injertos con criterio estándar fue del 90%.

En nuestra cohorte, los resultados indican que no existen diferencias significativas entre los diferentes grupos de injertos. No obstante, en línea con la literatura existente¹⁰⁴, se observan valores ligeramente inferiores de filtrado glomerular en los injertos con criterios expandidos en comparación con los injertos sin criterios expandidos.

Es importante tener en cuenta que estas diferencias en el filtrado glomerular pueden tener una relevancia clínica limitada, dado que las diferencias estimadas entre los grupos son pequeñas (rango entre -5 y -15 mL/min/1.73m²).

Cuando se compararon los grupos considerados subóptimos entre si (muerte encefálica con criterios expandidos vs asistolia criterios estándar vs asistolia criterios expandidos), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Es fundamental tener en cuenta las posibles implicaciones adversas del retraso en la función del injerto (DGF) en cuanto a su función y supervivencia a largo plazo^{127,128} dado que el riesgo de desarrollo de retraso de función del injerto (DGF) en los pacientes con concurrencia de criterios expandidos y

donación en asistolia (Asistolia - ECD), es de 6.93 veces superior con respecto a los donantes en muerte encefálica con criterios estándar.

A pesar de la avanzada edad de los donantes en asistolia con criterios expandidos, los injertos presentaron una notable tasa de supervivencia a 5 años, alcanzando el 90%, resultados comparables a otras series con donantes más jóvenes y receptores con menos factores de riesgo para la pérdida del injerto⁹⁵.

Estos resultados podrían explicarse, entre otros factores, gracias a la estrategia de reducción de tiempos de isquemia, ya que se reconoce como un factor determinante para la supervivencia del injerto y la función renal⁹⁷.

Por tanto podemos concluir que, en el contexto de un programa con experiencia en el trasplante de riñones con criterio expandido y en asistolia, implementando estrategias para minimizar el tiempo de isquemia fría y realizando una cuidadosa selección tanto del donante como del receptor, la combinación de criterios expandidos y donación en asistolia, a pesar de representar un factor de riesgo para el desarrollo de retraso de la función del injerto (DGF), en nuestra serie no muestra un efecto perjudicial para la supervivencia del injerto ni del paciente.

18. VARIABLES CON CAPACIDAD PREDICTIVA DE SUPERVIVENCIA EN LA COHORTE: UN ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA BASADO EN DATOS CLÍNICOS

Con el objetivo de investigar la influencia de varias variables clínicas en la supervivencia del injerto, se llevó a cabo un análisis de supervivencia tanto univariante como multivariante.

18.1 Obesidad del receptor

Una de estas variables que resultó significativa fue el Índice de Masa Corporal (IMC) del receptor, que se evaluó tanto de forma continua como en categorías.

Cuando se consideró el IMC como una variable continua, se encontró una asociación significativa protectora con la supervivencia del injerto. Esta relación puede atribuirse a la importancia del control del estado nutricional del paciente.

Sin embargo, al analizar el IMC en forma dicotómica, dividiéndolo en presencia o ausencia de obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante ni en el multivariante.

Estos resultados concuerdan con estudios anteriores^{148,149}, que también informaron resultados similares en pacientes con diferentes grados de obesidad, como obesidad tipo 1 ($\text{IMC} 30 \text{ kg/m}^2 - 34.9 \text{ kg/m}^2$) con respecto a aquellos sin obesidad. No se encontraron diferencias significativas con grados más altos de obesidad debido al bajo número de pacientes con obesidad grado II y III en nuestra muestra (21 y 7 pacientes, respectivamente).

18.2 Tiempo de permanencia en terapia renal sustitutiva

En cuanto al tiempo de permanencia en diálisis, se observó, tal como se ha reportado en otros estudios, un efecto significativo deletéreo en la supervivencia del injerto.

Este resultado respalda la importancia de una pronta intervención, apoyando la estrategia de realizar el trasplante en etapas terminales, pero antes de que

el paciente requiera diálisis¹⁵⁰. Además, cuando se analizan los tiempos en lista de espera también muestran un impacto similar en la supervivencia¹⁵¹.

Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, el efecto del tiempo de espera en diálisis se redujo. Esto puede explicarse por los avances técnicos en el trasplante renal¹⁵¹ y en los métodos mejorados de emparejamiento de donante y receptor, que han contribuido a optimizar los resultados.

18.3 Retrasplante

Se encontró que la historia de trasplante previo desempeña un papel importante en el riesgo de rechazo tanto agudo como crónico³¹, lo cual tiene consecuencias negativas en la supervivencia del injerto^{64,65,67}. Estos resultados son consistentes con estudios previos y refuerzan la importancia de considerar esta variable en la evaluación de los resultados del trasplante renal.

18.4 Factores relacionados con el donante

Cuando se analizan los factores del donante y su clasificación en criterio estándar y criterio expandido, estos proporcionan información pronóstica relevante para la supervivencia del injerto. Sin embargo, es importante tener en cuenta que su influencia está sujeta a diversas condiciones, como el contexto histórico, la selección del receptor y el proceso de trasplante.

En la cohorte estudiada, se identificaron dos factores que ejercen una clara influencia en la supervivencia del injerto.

- En primer lugar, la causa de fallecimiento del donante, particularmente la isquemia caliente asociada con situaciones de estrés sobre el injerto, como la anoxia¹⁵².
- En segundo lugar, el fallecimiento después de un accidente cerebrovascular agudo^{82,84,87} y la prevalencia de diabetes mellitus en el donante, reflejando el estado vascular del donante y el posible daño al eje vascular del injerto¹⁵³.

Como consecuencia de estos factores, se determinó que el índice KDRI presenta capacidad predictiva antes del trasplante en términos de

supervivencia del injerto, corroborando los hallazgos de estudios previos realizados en nuestro contexto por el grupo Del Moral Martin et al.¹²²

18.5 Rechazos agudos

Otro factor relevante para la supervivencia del injerto fue el número de rechazos agudos durante el seguimiento, lo cual concuerda con investigaciones anteriores¹⁵⁴ que han destacado la importancia de controlar y tratar eficazmente los episodios de rechazo para mejorar los resultados a largo plazo.

18.6 Modelos multivariantes

Tras el análisis univariante, se realizó un análisis con el objetivo de identificar las variables con mayor influencia sobre la supervivencia del injerto tratando de reducir la influencia de variables irrelevantes o redundantes. Para ello, se construyó una regresión de Cox multivariante condicional hacia adelante, tal y como se describió en el apartado de material y métodos.

En este análisis, se encontró que la hiperinmunización (HR: 3,83), la prevalencia de diabetes en el donante (HR: 3,03), el número de rechazos durante el seguimiento (HR: 1,82), el desarrollo de retraso en la función del injerto (HR: 2,72) y los injertos con un patrón gammagráfico 4 (HR: 2,81) tuvieron una mayor influencia en la supervivencia del injerto.

Dado que algunas variables del modelo inicial reflejaban el estado del injerto después del trasplante, como el número de rechazos agudos, el retraso en la función del injerto y la gammagrafía renal, se realizó un segundo modelo¹⁵⁵ que se centró en variables clínicas disponibles antes del trasplante.

Para ello, se seleccionaron variables significativas en la cohorte y se tuvo en cuenta la plausibilidad biológica. En este segundo modelo, se encontró que la hiperinmunización, el tiempo en diálisis, el índice KDRI y el sexo del receptor (siendo el sexo femenino un factor protector) fueron las variables más influyentes en la supervivencia del injerto.

Este factor protector del sexo del receptor, se ha explorado en múltiples artículos, con resultados en la misma dirección¹²⁴ y con diferentes explicaciones propuestas, como el posible factor protector de los estrógenos, el hecho que es más probable que las receptoras reciban riñones de donantes masculinos con una teórica mayor masa de nefronas o una menor inmunogenicidad de los riñones masculinos con respecto a los femeninos¹⁵⁶, sin embargo estos resultados parecen estar relacionados con la edad del donante, no siendo tan evidentes en donantes menores a 45 años¹⁵⁷.

19. EL RETRASO DE LA FUNCION DEL INJERTO

El retraso en la función del injerto (DGF) se ha identificado como un factor pronóstico crucial para la supervivencia del injerto.

Es causado por el daño resultante del proceso de isquemia-reperfusión, que es especialmente significativo en los receptores de injertos provenientes de donantes con criterios expandidos y donación en asistolia. Este mecanismo puede comprometer la funcionalidad de las nefronas presentes en el injerto.

Las características clave que teóricamente determinan el desarrollo del retraso en la función del injerto (DGF) y su posterior supervivencia son la capacidad de recuperación de las nefronas y su tolerancia al daño isquemia-reperfusión¹²⁶.

Aunque los estudios individuales no han encontrado una correlación directa entre la incidencia de DGF y la supervivencia del injerto, los metaanálisis realizados por Yarlagadda et al.¹²⁷ y Li et al.¹²⁸ revelaron un mayor riesgo relativo de pérdida del injerto (HR: 1.44, IC 95%: 1.27-1.56) al combinar los resultados de varios estudios.

Entre los factores que se han asociado con el desarrollo de retraso de función del injerto (DGF) se encuentran la edad del donante¹⁵⁸, el tiempo de isquemia fría¹⁵⁹ o el método de extracción del injerto, ya que todos ellos parecen contribuir a una menor masa de nefronas disponibles, ya sea por el daño inherente a la edad biológica o al daño consecuencia del proceso de isquemia-reperfusión

Al comparar la incidencia de DGF en nuestra cohorte según el tipo de donación, encontramos que es similar a la reportada en otros estudios para los grupos de donantes fallecidos por muerte encefálica, pero aproximadamente un 10% menor en los grupos de donación en asistolia¹⁶⁰.

Estos resultados pueden explicarse por el hecho de que en nuestra cohorte se han implementado estrategias que han permitido reducir el tiempo de isquemia fría en comparación con el estudio de Kayler et al.¹⁵⁹, el cual incluyó una cohorte de 14,230 injertos con tiempos de isquemia que oscilaban entre 16.2 y 23.3 horas en promedio.

En nuestra serie, el desarrollo de DGF se identificó como un factor de riesgo significativo para la pérdida del injerto (HR: 4.17, IC 95%: 1.93-9.01) tras ajustar por posibles variables de confusión.

Se ha planteado la teoría de que la naturaleza del daño agudo y su reversibilidad pueden variar según las características del injerto. Se cree que los riñones con criterios estándar tienen un daño isquémico-hipóxico reversible, mientras que los injertos con criterios expandidos presentan daños crónicos irreversibles¹³⁰⁻¹³². Esta condición podría explicar los resultados favorables en términos de supervivencia observados en los diferentes grupos analizados previamente.

En nuestro estudio, los injertos con un índice KDRI más alto (KDRI > 1) y que experimentaron DGF demostraron un riesgo significativamente mayor de pérdida del injerto (HR: 4.17, IC 95%: 1.93-9.01). Sin embargo, entre los injertos de donantes con un KDRI más bajo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos con DGF y sin DGF.

Estos hallazgos aportan evidencia que respalda la existencia de un comportamiento divergente del injerto en presencia de DGF, subrayando notables disparidades en su capacidad de recuperación y respuesta.

A pesar de que los injertos expandidos tienen un mayor riesgo de daño irreversible, se han implementado estrategias para minimizarlo, como la selección de donantes con niveles previos de creatinina más bajos, el emparejamiento de injertos en receptores sin hiperinmunización y con una menor demanda funcional teórica, y la reducción de los tiempos de isquemia fría.

En consecuencia, podemos determinar que el DGF constituye un factor de riesgo independiente para el fallo del injerto en nuestra cohorte, y en particular en los casos de injertos subóptimos (KDRI >1). No obstante, al implementar estrategias orientadas a reducir el daño irreparable, el DGF no parece comprometer los resultados a medio plazo en los distintos grupos de donantes.

Esto sugiere que, a través de enfoques dirigidos a mitigar los efectos negativos, es posible atenuar el impacto adverso del DGF.

20. LA GAMMAGRAFIA RENAL TEMPRANA COMO FACTOR PREDICTOR DE LA AGRESION SOBRE EL INJERTO

La gammagrafía renal realizada en las primeras 48 horas después de un trasplante renal se ha convertido en un método de diagnóstico no invasivo para evaluar la función renal. Este estudio permite distinguir entre complicaciones quirúrgicas y necrosis tubular aguda¹³³, brindando información valiosa sobre el estado del injerto.

Utilizando el análisis semicuantitativo con 99mTc-MAG3 y las curvas de Heaf e Iversen¹³⁸, es posible predecir la duración del retraso en la función del injerto, lo cual a su vez puede ser un indicador de la estancia hospitalaria y la supervivencia a largo plazo del injerto¹³⁹⁻¹⁴². Estudios previos respaldan la utilidad de esta técnica como un marcador temprano de la reserva funcional del injerto y del tipo de daño presente en el proceso de donación y trasplante.

En nuestro análisis, confirmamos que la gammagrafía renal tiene la capacidad de predecir la función del injerto a medio plazo, especialmente en aquellos casos con un patrón 4 (HR: 2.85, IC 95%: 1.20 - 6.75). Esta distinción entre el patrón 4 y los demás patrones gammagráficos puede estar relacionada con el daño ocasionado por la isquemia-reperfusión, la reserva funcional del injerto renal y la capacidad de las nefronas para tolerar el estrés^{126,161}.

Se ha propuesto que, en los casos de necrosis tubular aguda irreversible, el daño ocurre debido a la necroptosis y desencadena respuestas inmunológicas, aumentando así el riesgo de rechazo agudo¹⁶² y la pérdida de nefronas por fibrosis¹⁶¹.

El patrón 4 en la gammagrafía se caracteriza por una disminución en la captación del radiofármaco por parte de las nefronas y una excreción ausente, en contraste con los grados 0 a 3 donde las nefronas muestran capacidad de captación del 99mTc-MAG3¹³⁸. Estos patrones podrían reflejar tanto el funcionamiento como la cantidad de nefronas activas en el injerto.

En consecuencia, la gammagrafía se destaca como una prueba que puede brindar información pronóstica independiente, siendo un indicador temprano tanto de la reserva funcional del injerto como del tipo de daño que se produce durante el proceso de donación y trasplante.

21. LIMITACIONES

Es fundamental considerar con cautela la interpretación de los resultados presentados en este estudio debido a ciertas limitaciones identificadas.

En primer lugar, cabe destacar que se trata de un estudio unicéntrico realizado por un equipo multidisciplinario con una amplia experiencia en trasplantes de órganos. Si bien esto puede ser beneficioso en términos de conocimiento y habilidades, también podría introducir sesgos o variables confusas que no se han abordado mediante los diversos métodos de diagnóstico para su eliminación y tratamiento.

La naturaleza retrospectiva de los datos también puede ser una limitación, ya que existe la posibilidad de la introducción de sesgos o la falta de control sobre las variables de confusión. Además, los datos se obtuvieron de la práctica clínica habitual, lo que ocasionalmente puede dar lugar a valores faltantes o decisiones tomadas fuera de los protocolos estandarizados.

Por último, el número limitado de pacientes en algunos grupos analizados puede restringir la generalización de los datos obtenidos, especialmente al evaluar la función renal del injerto.

Es importante tener en cuenta estas limitaciones al interpretar los resultados de este estudio y considerar su posible impacto en la validez y aplicabilidad de los hallazgos.

22. PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de las limitaciones previamente expuestas en el apartado anterior, esta tesis doctoral destaca varias fortalezas clave en el ámbito de los trasplantes renales que merecen ser consideradas y que ofrecen un prometedor horizonte de investigación futura.

Estas fortalezas se derivan de la homogeneidad de los datos recopilados en este estudio y de la alta especialización del equipo de trasplante y diagnóstico del centro, que goza de una notable actividad trasplantadora.

Entre las posibles líneas de investigación se encuentran el análisis de coste-beneficio de las nuevas técnicas de extracción empleadas en los trasplantes renales. La evaluación de la eficacia y la eficiencia de estos métodos podría

conducir a mejoras significativas en la gestión de recursos y en la toma de decisiones clínicas.

Además, el estudio de posibles marcadores de la masa de nefronas que presenta el injerto previo al trasplante abre un campo de investigación valioso. Identificar estos marcadores podría ayudar a predecir el éxito del trasplante y permitir una intervención más precisa y oportuna.

Por último, otra línea de investigación prometedora es la validación y/o desarrollo de herramientas que faciliten la optimización en el proceso de emparejamiento del donante y receptor.

Estas fortalezas, junto con las perspectivas futuras mencionadas, abren un amplio abanico de posibilidades para la mejora de los procedimientos y la optimización de los resultados en el trasplante renal, lo que beneficiará en última instancia a los pacientes que dependen de esta intervención médica.

CONCLUSIONES

- 1- La utilización de los injertos procedentes de donantes en asistolia es segura y muestra resultados en cuanto a supervivencia y función del injerto similares a los riñones de donantes en muerte encefálica.
- 2- El empleo la perfusión regional normotérmica asistida por ECMO en la asistolia controlada, reduce el riesgo de desarrollo de retraso de función del injerto, mejorando los resultados postoperatorios sin comprometer los resultados en cuanto a supervivencia del injerto.
- 3- Los injertos con criterios expandidos presentan una supervivencia del injerto similar a los riñones con criterios estándar, pero con peores cifras de creatinina y filtrado glomerular a lo largo del seguimiento.
- 4- Pese a tratarse de un factor de riesgo para el desarrollo de retraso de función del injerto, la concurrencia de donación en asistolia y criterios expandidos no constituye un efecto negativo sobre la supervivencia del injerto.
- 5- El retraso de la función del injerto constituye un factor de riesgo para la supervivencia del injerto, particularmente en los injertos considerados subóptimos (KDRI >1).
- 6- La gammagrafía renal realizada dentro de las primeras 48h del trasplante proporciona información independiente y pronostica sobre la supervivencia del injerto a medio y largo plazo.
- 7- El desarrollo de programas multidisciplinares experimentados, con estrategias de minimizar el tiempo de isquemia y un cuidadoso emparejamiento entre donante y receptor permiten reducir los efectos del retraso de función del injerto y utilizar riñones previamente considerados subóptimos con buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- 2- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018;38(6):606-615. doi:10.1016/j.nefro.2018.04.004.
- 3- USRDS. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Published online 2018.
- 4- Goldfarb DA, Poggio ED, Demirjian S. Etiology, Pathogenesis, and Management of Renal Failure. In: *Campbell-Walsh Urology.* 11th ed. Elsevier Health Sciences; 2015:1041-1067.
- 5- Biesen VAN, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):116-125. doi:10.1681/ASN.V111116.
- 6- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303.
- 7- Evans RW, Manninen DL, Garrison LPJ, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1985;312(9):553-559. doi:10.1056/NEJM198502283120905.
- 8- Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50(1):235-242. doi:10.1038/ki.1996.307.
- 9- Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant.* 2018;18(5):1168-1176. doi:10.1111/ajt.14702.
- 10- Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation.* 2006;82(5):669-674. doi:10.1097/01.tp.0000235434.13327.11.
- 11- Timsit MO, Kleinclauss F, Thuret R. [History of kidney transplantation surgery]. *Prog en Urol.* 2016;26(15):874-881. doi:10.1016/j.purol.2016.08.003.
- 12- Jassinowsky A. Die arteriennaht: eine experimentell-chirurgische studie. 1889.

- 13-Friedman SG. A History of Vascular Surgery. John Wiley & Sons; 2005.
- 14-Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. Lyon méd. 1902;98:859-864.
- 15-Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. Lyon méd. 1906;107(39):575-583.
- 16-Carrel A. Transplantation in mass of the kidneys. J Exp Med. 1908;10(1):98-140. doi:10.1084/jem.10.1.98.
- 17-Voronoy V. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplantaion del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. Siglo Med. 1936;95:296-299.
- 18-Medawar PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. J Anat. 1944;78(Pt 5):176.
- 19-Launois B. Hommage à René Küss et Jean Hamburger. Bull Acad Natl Med. 2011;195(2):327-334. doi:https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32091-6.
- 20-Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, et al. An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects. Presse Med. 1953;61(70):1419-1423.
- 21-Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc. 1956;160(4):277-282. doi:10.1001/jama.1956.02960390027008.
- 22-Murray JE. Edith Helm (April 29, 1935-April 4, 2011): the world's longest surviving transplant recipient. Am J Transplant. 2011;11(7):1545-1546. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03607.x.
- 23-Dausset J, Brecy H. Identical Nature of the Leucocyte Antigens detectable in Monozygotic Twins by means of Immune Iso-Leuco-agglutinins. Nature. 1957;180(4599):1430. doi:10.1038/1801430a0.
- 24-Berg P, Dausset J. Survival-time of Skin Grafts in Rabbits compared with results obtained from an Investigation of Leucocyte Intradermal Tests. Nature. 1964;202(4939):1354-1355. doi:10.1038/2021354a0.
- 25-Kuss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous Human Kidney Transplantation. Postgrad Med J. 1962;38(443):528-531. doi:10.1136/pgmj.38.443.528.
- 26-Parsons FM, Fox M, Anderson CK, Markland C, Clark PB, Raper FP. Cyclophosphamide in renal homotransplantation. Br J Urol. 1966;38(6):673-676. doi:10.1111/j.1464-410x.1966.tb09776.x.

- 27-Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged Survival of Human-Kidney Homografts by Immunosuppressive Drug Therapy. *N Engl J Med.* 1963;268(24):1315-1323. doi:10.1056/NEJM196306132682401.
- 28-Starzl TE, Marchioro TL, Brittain RS, Holmes JH, Waddell WR. Problems in renal homotransplantation. *JAMA.* 1964;187:734-740. doi:10.1001/jama.1964.03060230062016.
- 29-Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in clinical kidney grafting from cadaver donors. *Proc Eur Dial Transpl Assoc Eur Dial Transpl Assoc.* 1979;16:305-309.
- 30-Murray JE, Harrison JH. Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins. *Am J Surg.* 1963;105:205-218. doi:10.1016/0002-9610(63)90292-7.
- 31-Gritsch HA, Blumberg JM. Renal Transplantation. In: *Campbell-Walsh Urology.* 11th ed. Elsevier Health Sciences; 2015:1075.
- 32-Breda A, Budde K, Figueiredo A, et al. *EAU Guidelines on Renal Transplantation; EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2022.* ISBN 978-94-92671-16-5.
- 33-Matheus WE, Reis LO, Ferreira U, et al. Kidney transplant anastomosis: internal or external iliac artery? *Urol J.* 2009;6(4):260-266.
- 34-Lich R, Howerton LW, Davis LA. Recurrent Urosepsis in Children. *J Urol.* 1961;86(5):554-558. doi:https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)65219-4.
- 35-Gregoir W. [Congenital vesico-ureteral reflux]. *Acta Urol Belg.* 1962;30:286-300.
- 36-Alberts VP, Idu MM, Legemate DA, Laguna Pes MP, Minnee RC. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2014;27(6):593-605. doi:10.1111/tri.12301.
- 37-Slagt IKB, Dor FJMF, Tran TCK, et al. A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. *Kidney Int.* 2014;85(2):471-477. doi:10.1038/ki.2013.464.
- 38-Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(6):CD004925. doi:10.1002/14651858.CD004925.pub3.
- 39-Cai JF, Wang W, Hao W, et al. Meta-analysis of Early Versus Late Ureteric Stent Removal After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3411-3415. doi:10.1016/j.transproceed.2018.08.033.

- 40-Visser IJ, van der Staaij JPT, Muthusamy A, Willicombe M, Lafranca JA, Dor FJMF. Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(5). doi:10.3390/jcm8050689.
- 41-Gómez EG, Hernández JPC, López FJM, et al. Long-term allograft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3599-3602. doi:10.1016/j.transproceed.2013.09.015.
- 42-Loupy A, Anglicheau D, Suberbielle C, et al. Long-term outcome of third kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2007;22(9):2693-2700. doi:10.1093/ndt/gfm226.
- 43-Marcén R, Fernández A, Fernández Lucas M, Teruel JL, Pérez-Flores I, Sánchez-Fructuoso A. [Retransplant]. *Nefrologia*. 2009;29 Suppl 1:62-71. doi: Nefrologia.2009.29.S.1.5640.en.full.
- 44-Gentil Govantes MA, Rodriguez-Benot A, Sola E, et al. Trends in kidney transplantation outcome: the Andalusian Kidney Transplant Registry, 1984-2007. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1583-1585. doi:10.1016/j.transproceed.2009.01.094.
- 45-Halawa A. The third and fourth renal transplant; technically challenging, but still a valid option. *Ann Transplant*. 2012;17(4):125-132. doi:10.12659/aot.883703.
- 46-Nourbala MH, Ghaheri H, Kardavani B. Our experience with third renal transplantation: results, surgical techniques and complications. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc*. 2007;14(12):1057-1059; discussion 1059. doi:10.1111/j.1442-2042.2007.01910.x.
- 47-Mazzucchi E, Danilovic A, Antonopoulos IM, et al. Surgical aspects of third and subsequent renal transplants performed by the extraperitoneal access. *Transplantation*. 2006;81(6):840-844. doi:10.1097/01.tp.0000203559.57088.f6.
- 48-Salguero Segura J, Valero Rosa J, Gomez E, et al. A Single-Center Experience With Third and Fourth Kidney Transplants and Second Kidney Transplant After Pancreas-Kidney Transplant: Surgical Aspects and Outcomes. *Exp Clin Transplant*. Published online February 2020. doi:10.6002/ect.2019.0372.

- 49-Musquera M, Peri LL, Alvarez-Vijande R, Oppenheimer F, Gil-Vernet JM, Alcaraz A. Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. *Eur Urol.* 2010;58(6):927-933. doi:10.1016/j.eururo.2010.09.023.
- 50-Izquierdo L, Peri L, Piqueras M, et al. Third and fourth kidney transplant: still a reasonable option. *Transplant Proc.* 2010;42(7):2498-2502. doi:10.1016/j.transproceed.2010.04.064.
- 51-Crosson JT. Focal segmental glomerulosclerosis and renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(3):737-743. doi:10.1016/j.transproceed.2007.02.010.
- 52-Milan Manani S, Virzì GM, Giuliani A, et al. Hemolytic Uremic Syndrome and Kidney Transplantation: A Case Series and Review of the Literature. *Nephron.* 2017;136(3):245-253. doi:10.1159/000468528.
- 53-Sprangers B, Kuypers DR. Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2013;27(4):126-134. doi:10.1016/j.trre.2013.07.004.
- 54-Cai Z, Ding M, Chen R, Zhu J, Li L, Wu X. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):393. doi:10.1186/s12882-021-02546-0.
- 55-Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, et al. Kidney Transplant in Fabry Disease: A Revision of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6). doi:10.3390/medicina56060284.
- 56-Stern L, Havasi A. Renal transplantation in amyloidosis and MIDD. *Front Biosci (Elite Ed).* 2015;7(1):149-157. doi:10.2741/724.
- 57-Willis JC, Awogbade M, Howard J, et al. Outcomes following kidney transplantation in patients with sickle cell disease: The impact of automated exchange blood transfusion. *PLoS One.* 2020;15(8):e0236998. doi:10.1371/journal.pone.0236998.
- 58-Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, Danovitch GM, Lee MS, Gritsch HA. Revised Cardiac Risk Index (RCRI) is a useful tool for evaluation of perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013;96(7):639-643. doi:10.1097/TP.0b013e31829e2703.
- 59-Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2008;8(1):50-57. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02014.x.

- 60-Nicoletto BB, Fonseca NKO, Manfro RC, Gonçalves LFS, Leitão CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2014;98(2):167-176. doi:10.1097/TP.000000000000028.
- 61-Doyle SL, Lysaght J, Reynolds JV. Obesity and post-operative complications in patients undergoing non-bariatric surgery. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes*. 2010;11(12):875-886. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00700.x.
- 62-Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5):434-480. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.008.
- 63-Bostock IC, Alberú J, Arvizu A, et al. Probability of deceased donor kidney transplantation based on % PRA. *Transpl Immunol*. 2013;28(4):154-158. doi:10.1016/j.trim.2013.05.002.
- 64-Lee KW, Kim SJ, Lee DS, et al. Effect of panel-reactive antibody positivity on graft rejection before or after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2009-2010. doi:10.1016/j.transproceed.2004.08.137.
- 65-Yalcintas A, Sayin B, Turgut D, Atay G, Colak T, Haberal M. Risk Factors of Antibody-Mediated Rejection and Predictors of Outcome in Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2020;18(Suppl 1):29-31. doi:10.6002/ect.TOND-TDTD2019.O1.
- 66-Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016;100(5):1094-1102. doi:10.1097/TP.0000000000001115.
- 67-Claas FHJ, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis IIN. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation*. 2004;78(2):190-193. doi:10.1097/01.tp.0000129260.86766.67.
- 68-Matesanz R, Miranda B. A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. *J Nephrol*. 2002;15(1):22-28.

- 69-ONT. Actividad de donación y trasplante renal España.; 2022. Accessed June 19, 2023. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.
- 70-Crespo M, Mazuecos A, Domínguez-Gil B. Global Perspective on Kidney Transplantation: Spain. *Kidney360*. 2021;2(11):1840-1843. doi:10.34067/KID.0002502021.
- 71-Chamorro Castillo L, Gomez Gomez E, Marquez Lopez J, Salguero Segura J, Campos Hernández JP. Trasplante renal. Selección del donante y el receptor. In: Libro Del Residente de Urología. ; 2023. <https://demowebapp.ec-europe.com/article?id=63ee3a32-bcc8-4041-b2fa-54380aca0133>.
- 72-de la Oliva Valentín M, Hernández D, Crespo M, et al. Trasplante renal de donante vivo. Análisis de situación y hoja de ruta. *Nefrología*. 2022;42(1):85-93. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.03.008>.
- 73-Lentine KL, Smith JM, Miller JM, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2023;23(2 Suppl 1):S21-S120. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.004.
- 74-Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal. In: Harrison Principios de Medicina Interna. McGRAW-HILL; 2008:1776-1778.
- 75-Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of End-Stage Renal Disease Following Live Kidney Donation. *JAMA*. 2014;311(6):579-586. doi:10.1001/jama.2013.285141.
- 76-Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. 2014;86(1):162-167. doi:<https://doi.org/10.1038/ki.2013.460>.
- 77-Park JY, Yang WJ, Doo SW, et al. Long-term end-stage renal disease risks after living kidney donation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):152. doi:10.1186/s12882-023-03208-z.
- 78-Matas AJ, Berglund DM, Vock DM, Ibrahim HN. Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1140-1150. doi:<https://doi.org/10.1111/ajt.14671>.
- 79-Hanson CS, Chadban SJ, Chapman JR, et al. The expectations and attitudes of patients with chronic kidney disease toward living kidney donor transplantation: a thematic synthesis of qualitative studies. *Transplantation*. 2015;99(3):540-554. doi:10.1097/TP.0000000000000433.

- 80-Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA*. 1981;246(19):2184-2186.
- 81-Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):165-184, ix. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.001.
- 82-Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-1286. doi:10.1097/00007890-200211150-00014.
- 83-Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):589-597. doi:10.1681/ASN.V123589.
- 84-Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2002;2(8):701-711. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20804.x.
- 85-Querard AH, Le Borgne F, Dion A, et al. Propensity score-based comparison of the graft failure risk between kidney transplant recipients of standard and expanded criteria donor grafts: Toward increasing the pool of marginal donors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2018;18(5):1151-1157. doi:10.1111/ajt.14651.
- 86-Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008;52(3):553-586. doi:10.1053/j.ajkd.2008.06.005.
- 87-Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294(21):2726-2733. doi:10.1001/jama.294.21.2726.
- 88-Smits JMA, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FHJ, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2002;2(7):664-670. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20713.x.
- 89-Giessing M, Budde K, Fritsche L, et al. "Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *Eur Urol*. 2003;44(6):701-708. doi:10.1016/s0302-2838(03)00380-4.

- 90-Eklou ND, Jänigen BM, Pisarski P, Walz G, Schneider J. Evaluation of Deceased Donor Kidney Transplantation in the Eurotransplant Senior Program in Comparison to Standard Allocation. *Ann Transplant.* 2022;27:e936514. doi:10.12659/AOT.936514.
- 91-Schachtner T, Otto NM, Reinke P. Two decades of the Eurotransplant Senior Program: the gender gap in mortality impacts patient survival after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):1091-1100. doi:10.1093/ckj/sfz118.
- 92-Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995;27(5):2893-2894.
- 93-Bernat JL, Capron AM, Bleck TP, et al. The circulatory-respiratory determination of death in organ donation. *Crit Care Med.* 2010;38(3):963-970. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c58916.
- 94-Campi R, Pecoraro A, Sessa F, et al. Outcomes of kidney transplantation from uncontrolled donors after circulatory death vs. expanded-criteria or standard-criteria donors after brain death at an Italian Academic Center: a prospective observational study. *Minerva Urol Nephrol.* 2023;75(3):329-342. doi:10.23736/S2724-6051.23.05098-X.
- 95-Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambühl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med.* 2002;347(4):248-255. doi:10.1056/NEJMoa020274.
- 96-Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(2):350-358. doi:10.1681/ASN.V112350.
- 97-Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet (London, England).* 2013;381(9868):727-734. doi:10.1016/S0140-6736(12)61685-7.
- 98-Schaapherder A, Wijermars LGM, de Vries DK, et al. Equivalent Long-term Transplantation Outcomes for Kidneys Donated After Brain Death and Cardiac Death: Conclusions From a Nationwide Evaluation. *EClinicalMedicine.* 2018;4-5:25-31. doi:10.1016/j.eclinm.2018.09.007.
- 99-Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, de Boer J, Heineman E, Kootstra G. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet (London, England).* 1995;345(8957):1067-1070.

- 100- Gavriilidis P, Inston NG. Recipient and allograft survival following donation after circulatory death versus donation after brain death for renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020;34(4):100563. doi:10.1016/j.trre.2020.100563.
- 101- Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation*. 2008;85(11):1573-1579. doi:10.1097/TP.0b013e31817059a1.
- 102- Tomita Y, Tojimbara T, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S. Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation From Expanded-Criteria Donors After Circulatory Death. *Transplant Proc*. 2017;49(1):45-48. doi:10.1016/j.transproceed.2016.10.009.
- 103- Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, et al. Impact of expanded criteria variables on outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation*. 2015;99(1):226-231. doi:10.1097/TP.0000000000000304.
- 104- Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabria E. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrologia*. Published online June 2021. doi:10.1016/j.nefro.2021.01.014.
- 105- Singh SK, Kim SJ. Does expanded criteria donor status modify the outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13(2):329-336. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04311.x.
- 106- Salguero J, Chamorro L, Gomez-Gomez E, Robles JE, Campos JP. Midterm Outcomes of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors After Circulatory Death: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2023;21(6):481-486. doi:10.6002/ect.2023.0076.
- 107- Osband AJ, James NT, Segev DL. Extraction Time of Kidneys From Deceased Donors and Impact on Outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016;16(2):700-703. doi:10.1111/ajt.13457.
- 108- Wind J, Snoeijs MGJ, van der Vliet JA, et al. Preservation of kidneys from controlled donors after cardiac death. *Br J Surg*. 2011;98(9):1260-1266. doi:10.1002/bjs.7543.

- 109- Padilla M, Coll E, Fernández-Pérez C, et al. Improved short-term outcomes of kidney transplants in controlled donation after the circulatory determination of death with the use of normothermic regional perfusion. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2021;21(11):3618-3628. doi:10.1111/ajt.16622.
- 110- Polanco Pujol L, Caño Velasco J, González García J, et al. Deceased donor kidney procurement: Systematic review of the surgical technique. *Actas Urol Esp.* 2023;47(3):140-148. doi:10.1016/j.acuroe.2022.11.008.
- 111- Oniscu GC, Randle L V., Muiesan P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Am J Transplant.* 2014;14(12):2846-2854. doi:10.1111/AJT.12927.
- 112- Gravel MT, Arenas JD, Chenault R 2nd, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Transplant.* 2004;9(1):57-58.
- 113- Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernández-Ruiz M, et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2019;19(2):434-447. doi:10.1111/ajt.14991.
- 114- Miñambres E, Rodrigo E, Suberviola B, et al. Strict selection criteria in uncontrolled donation after circulatory death provide excellent long-term kidney graft survival. *Clin Transplant.* 2020;34(9):e14010. doi:10.1111/ctr.14010.
- 115- Ko WJ, Chen YS, Chen RJ, Lai MK, Lee PH. Non-heart-beating donors under extracorporeal membrane oxygenation support. *Transplant Proc.* 2002;34(7):2600-2601. doi:10.1016/s0041-1345(02)03440-1.
- 116- Pearson R, Geddes C, Mark P, Clancy M, Asher J. Transplantation of kidneys after normothermic perfusion: A single center experience. *Clin Transplant.* 2021;35(10):e14431. doi:10.1111/ctr.14431.
- 117- Barreda P, Miñambres E, Ballesteros MÁ, et al. Controlled Donation After Circulatory Death Using Normothermic Regional Perfusion Does Not Increase Graft Fibrosis in the First Year Posttransplant Surveillance Biopsy. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2022;20(12):1069-1075. doi:10.6002/ect.2022.0171.

- 118- Lee CY, Tsai MK, Ko WJ, et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Transplant.* 2005;19(3):383-390. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00358.x.
- 119- Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation.* 2009;88(2):231-236. doi:10.1097/TP.0b013e3181ac620b.
- 120- Organ Procurement and Transplantation Network. OPTN. Kidney Donor Profile Index (KDPI) Guide for Clinicians - OPTN. Accessed November 17, 2022. <https://optn.transplant.hrsa.gov/professionals/by-topic/guidance/kidney-donor-profile-index-kdpi-guide-for-clinicians/>
- 121- Centellas-Pérez FJ, Tébar A, Llamas F, et al. Analysis of Kidney Donation and Its Relationship With Graft Failure of the Recipient at 1 Year. *Transplant Proc.* 2019;51(2):314-320. doi:10.1016/j.transproceed.2018.12.009.
- 122- del Moral Martín RMG, Retamero Díaz JA, Cava Molina M, et al. Validación del KDRI/KPDI para la selección de donantes renales con criterios expandidos. *Nefrología.* 2018;38(3):297-303. doi:10.1016/j.nefro.2017.08.006.
- 123- Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, et al. Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor. *Nefrología.* 2018;38(5):503-513. doi:10.1016/j.nefro.2018.03.003.
- 124- Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, et al. Does the Kidney Donor Profile Index (KDPI) predict graft and patient survival in a Spanish population? *Nefrología.* 2018;38(6):587-595. doi:10.1016/j.nefro.2018.06.009.
- 125- Sánchez-Escuredo A, Sagasta A, Revuelta I, et al. Histopathological evaluation of pretransplant donor biopsies in expanded criteria donors with high kidney donor profile index: a retrospective observational cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2017;30(10):975-986. doi:10.1111/tri.12966.
- 126- Cavallé-Coll M, Bala S, Velidedeoglu E, et al. Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013;13(5):1134-1148. doi:10.1111/ajt.12210.

- 127- Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RNJ, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2009;24(3):1039-1047. doi:10.1093/ndt/gfn667.
- 128- Li MT, Ramakrishnan A, Yu M, et al. Effects of Delayed Graft Function on Transplant Outcomes: A Meta-analysis. *Transplant direct.* 2023;9(2):e1433. doi:10.1097/TXD.0000000000001433.
- 129- Heilman RL, Smith ML, Smith BH, et al. Progression of Interstitial Fibrosis during the First Year after Deceased Donor Kidney Transplantation among Patients with and without Delayed Graft Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2225-2232. doi:10.2215/CJN.05060516.
- 130- Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, et al. Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009;9(2):367-373. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02505.x.
- 131- Lai Q, Pretagostini R, Poli L, et al. Delayed graft function decreases early and intermediate graft outcomes after expanded criteria donor kidney transplants. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1145-1148. doi:10.1016/j.transproceed.2009.02.063.
- 132- Han F, Lin MZ, Zhou HL, et al. Delayed graft function is correlated with graft loss in recipients of expanded-criteria rather than standard-criteria donor kidneys: a retrospective, multicenter, observation cohort study. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(5):561-570. doi:10.1097/CM9.0000000000000666.
- 133- Benjamens S, Berger SP, Glaudemans AWJM, Sanders JSF, Pol RA, Slart RHJA. Renal scintigraphy for post-transplant monitoring after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32(2):102-109. doi:10.1016/j.trre.2017.12.002.
- 134- Russell CD, Thorstad BL, Stutzman ME, Yester M V, Fowler D, Dubovsky E V. The kidney: imaging with Tc-99m mercaptoacetyltriglycine, a technetium-labeled analog of iodohippurate. *Radiology.* 1989;172(2):427-430. doi:10.1148/radiology.172.2.2526350.
- 135- Aktaş A, Aras M, Colak T, Gençoğlu A, Karakayali H. Comparison of Tc-99m DTPA and Tc-99m MAG3 perfusion time-activity curves in patients with renal allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 2006;38(2):449-453. doi:10.1016/j.transproceed.2006.01.006.

- 136- Benjamens S, Pol RA, Berger SP, et al. Limited clinical value of two consecutive post-transplant renal scintigraphy procedures. *Eur Radiol.* 2020;30(1):452-460. doi:10.1007/s00330-019-06334-1.
- 137- Tulchinsky M, Dietrich TJ, Eggli DF, Yang HC. Technetium-99m-MAG3 scintigraphy in acute renal failure after transplantation: a marker of viability and prognosis. *J Nucl Med.* 1997;38(3):475-478.
- 138- Heaf JG, Iversen J. Uses and limitations of renal scintigraphy in renal transplantation monitoring. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(7):871-879. doi:10.1007/s002590000281.
- 139- Park UJ, Kim HT, Cho WH, et al. Use of early postoperative MAG3 renal scan to predict long-term outcomes of renal transplants. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2013;11(2):118-121. doi:10.6002/ect.2012.0090.
- 140- Ngai S, Demetriades T. Prediction of long-term renal transplant allograft function from day 3 post-transplant Tc-99m MAG3 scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2008;33(2):102-105. doi:10.1097/RLU.0b013e31815f2468.
- 141- Stevens H, de Klerk JM, Mertens IJ, van Rijk PP, Hené RJ. Quantitative baseline renography 48 hours after renal transplantation predicts long-term graft survival. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(11):1677-1681. doi:10.1007/s002590100650.
- 142- Barba JF, Romero L, Tolosa E, et al. [Study on the findings of an immediate renal gammagraphy and its effect on the survival of a kidney graft]. *Actas Urol Esp.* 2011;35(4):218-224. doi:10.1016/j.acuro.2010.10.008.
- 143- Hamed MO, Chen Y, Pasea L, et al. Early graft loss after kidney transplantation: risk factors and consequences. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2015;15(6):1632-1643. doi:10.1111/ajt.13162.
- 144- Summers DM, Watson CJE, Pettigrew GJ, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int.* 2015;88(2):241-249. doi:10.1038/ki.2015.88.
- 145- Foss S, Nordheim E, Sørensen DW, et al. First Scandinavian Protocol for Controlled Donation After Circulatory Death Using Normothermic Regional Perfusion. *Transplant direct.* 2018;4(7):e366. doi:10.1097/TXD.0000000000000802.

- 146- Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2017;17(8):2165-2172. doi:10.1111/ajt.14214.
- 147- Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation.* 2011;91(6):666-671. doi:10.1097/TP.0b013e318209f22b.
- 148- Moein M, Otero MT, Rood GJ, Hanlon M, Saidi R. Kidney Transplantation and Obesity: Are There Any Differences in Outcomes? *World J Surg.* 2023;47(2):510-518. doi:10.1007/s00268-022-06806-4.
- 149- Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR. The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. *Ann Surg.* 2013;257(5):978-984. doi:10.1097/SLA.0b013e318275a6cb.
- 150- Haller MC, Kammer M, Oberbauer R. Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2019;34(4):555-560. doi:10.1093/ndt/gfy099.
- 151- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000;58(3):1311-1317. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00287.x.
- 152- Tennankore KK, Kim SJ, Alwayn IPJ, Kiberd BA. Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2016;89(3):648-658. doi:10.1016/j.kint.2015.09.002.
- 153- Fujii H, Nakamura S, Kuroda S, et al. Relationship between renal artery stenosis and intrarenal damage in autopsy subjects with stroke. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006;21(1):113-119. doi:10.1093/ndt/gfi083.
- 154- El Ters M, Grande JP, Keddis MT, et al. Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013;13(9):2334-2341. doi:10.1111/ajt.12370.
- 155- Lydersen S. SP0016 Stepwise or not to stepwise? the do's and don't's of multivariable modelling. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):5 LP - 5. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.7743.
- 156- Zeier M, Döhler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2570-2576. doi:10.1097/01.asn.0000030078.74889.69.

- 157- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, et al. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation*. 2001;71(3):429-432. doi:10.1097/00007890-200102150-00016.
- 158- Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(5):559-566. doi:10.1097/TP.0b013e3181ca7e9b.
- 159- Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011;11(12):2657-2664. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03817.x.
- 160- Cohen DJ, St Martin L, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006;6(5 Pt 2):1153-1169. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01272.x.
- 161- Maremonti F, Meyer C, Linkermann A. Mechanisms and Models of Kidney Tubular Necrosis and Nephron Loss. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(3):472-486. doi:10.1681/ASN.2021101293.
- 162- Pefanis A, Ierino FL, Murphy JM, Cowan PJ. Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int*. 2019;96(2):291-301. doi:10.1016/j.kint.2019.02.009.
- 163- Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol diabetes Off journal, Ger Soc Endocrinol [and] Ger Diabetes Assoc*. 2019;127(S 01):S1-S7. doi:10.1055/a-1018-9078.
- 164- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical P. Hypertens (Dallas, Tex 1979). 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
- 165- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- 166- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-1598. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001.

- 167- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.
- 168- 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):461-470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.

ANEXO

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO:

Índice de masa corporal: medido en los momentos previo al trasplante o donación. Variable cuantitativa continua.

Diabetes mellitus: Diabetes mellitus diagnosticada¹⁶³ previamente al trasplante o donación y en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulino terapia. Variable cualitativa dicotómica.

Hipertensión arterial: Hipertensión arterial diagnosticada¹⁶⁴ previamente al trasplante o donación y en tratamiento con fármacos antihipertensivos. Variable cuantitativa continua.

Arteriopatía periférica: Presencia arteriopatía periférica definida como enfermedad arterial de miembros inferiores, enfermedad arterial carotídea, retinopatía vascular, aneurisma aórtico abdominal o aterosclerosis renovascular; diagnosticada¹⁶⁵ previamente al trasplante o donación y evaluada por un equipo de cardiología y/o cirugía cardiovascular. Variable cualitativa dicotómica.

Antecedentes personales de infarto agudo de miocardio: Antecedentes de infarto agudo de miocardio con diagnóstico¹⁶⁶ previo a la recepción del trasplante o donación. Variable cualitativa dicotómica.

Accidente cerebrovascular agudo: Antecedentes personales de accidente cerebrovascular entendido por los subtipos isquémico o hemorragia intracerebral¹⁶⁷. Variable cualitativa dicotómica.

Tipo de terapia renal sustitutiva: terapia renal sustitutiva que está recibiendo el paciente previamente al trasplante. Variable cualitativa policotómica.

Tiempo en diálisis: Periodo del paciente que ha permanecido en terapia renal sustitutiva desde el momento de inicio o reinicio de la misma hasta el momento del trasplante. Variable cuantitativa continua.

Hiperinmunización: presencia de anticuerpos preformados contra el donante o presencia de una reactividad al panel de anticuerpos superior al 85%⁶⁷. Variable cualitativa dicotómica.

Historia previa de trasplante renal: antecedente personal de trasplante renal. Variable cualitativa dicotómica.

Causa del fallecimiento del donante: Diagnostico de la causa inmediata que condiciona el diagnostico de muerte encefálica o la decisión de inicio de las medidas de limitación del esfuerzo terapéutico. Variable cualitativa policotómica.

Creatinina del donante: valores de creatinina sérica de donante tras la estabilización del mismo e inicio de las maniobras para el mantenimiento del donante. Variable cuantitativa continua.

KDRI: valor del KDRI arrojado por la calculadora de la “*Organ Procurement and Transplantation Network*” del “*U.S Department of Health and Human services*” en fecha de abril de 2021. Variable cuantitativa continua.

Tiempo de isquemia fría: tiempo desde el inicio de la infusión de líquido de preservación en los injertos, hasta el momento de la anastomosis del implante. Variable cuantitativa continua.

Número de incompatibilidades HLA: Numero de incompatibilidades entre los antígenos HLA A, HLA B y HLA DR que existe entre el donante y el receptor. Variable cuantitativa discreta.

Número de rechazos: número de episodios de rechazo agudo diagnosticados clínica o histológicamente y tratados mediante bolos de corticoesteroides. Variable cuantitativa discreta.

Retraso en la función del injerto: necesidad de diálisis durante los primeros 7 días después del trasplante renal¹²⁶. Variable cualitativa dicotómica.

Hallazgos en la gammagrafía postrasplante: análisis semicuantitativo de los datos de la gammagrafía renal, según las curvas descritas por Heaf and Iversen¹³⁸. Variable cualitativa ordinal.

Fecha de pérdida de injerto: fecha en la que el paciente precisa de reinicio de terapia renal sustitutiva debido al cese de función del injerto renal. Se realiza censura por fallecimiento del paciente con injerto funcionante y causa del fallecimiento no relacionado con un fallo de función del injerto. Variable cuantitativa discreta.

Días de ingreso: Días registrados de ingreso desde la recepción del paciente en el hospital hasta el alta hospitalaria en el proceso del trasplante renal. Variable cuantitativa discreta.

Creatina sérica: Valor de creatinina sérica basal del paciente que se somete a donación, o en el caso del receptor medida en las consultas de seguimiento determinadas.

Filtrado glomerular estimado: Estimación del filtrado glomerular mediante la formula MDRD-4¹⁶⁸ en el momento de la determinación para la consulta de seguimiento establecida.

Tabla anexo 1. Variables relacionadas con el receptor tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.

VARIABLE	ASISTOLIA RR (n=19)	ASISTOLIA NRP (n=19)	p-valor
Edad (años), media (DE)	54.47 (9.86)	55.05 (13.36)	0.62
Sexo (masculino), n (%)	10 (52.6)	13 (68.4)	0.31
IMC (Kg/m2), media (DE)	26.08 (4.36)	27.27 (4.03)	0.37
DM (si), n (%)	4 (21.1)	9 (47.4)	0.08
HTA (si), n (%)	13 (68.4)	16 (84.2)	0.44
Arteriopatía periférica (si), n (%)	1 (5.3)	-	1
IAM (si), n (%)	1 (5.3)	2 (10.5)	1
ACVA (si), n (%)	-	-	-
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA			0.59
Prediálisis, n (%)	-	1 (5.3)	
Diálisis peritoneal, n (%)	2 (10.5)	2 (10.5)	
Hemodiálisis, n (%)	17 (89.5)	16 (84.2)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	53.84 (73.39)	26.89 (29.39)	0.20
Hiperinmunización (si), n (%)	5 (26.3)	5 (26.3)	1
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	4 (21.1)	6 (31.6)	0.46

Tabla anexo 2. Variables relacionadas con el donante tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.

VARIABLE	ASISTOLIA RR (n=19)	ASISTOLIA NRP (n=19)	p-valor
Edad (años), media (DE)	50.52 (10.74)	48.84 (14.72)	0.62
Sexo (masculino), n (%)	16 (84.2)	12 (63.2)	0.14
IMC (Kg/m2), media (DE)	28.44 (6.83)	30.29 (5.64)	0.38
CAUSA DEL FALLECIMIENTO			0.68
ACVA, n (%)	9 (47.4)	10 (52.6)	
Anoxia, n (%)	6 (31.6)	6 (31.6)	
TCE, n (%)	4 (21.1)	3 (15.8)	
DM (si), n (%)	3 (15.8)	-	0.23
HTA (si), n (%)	3 (15.8)	6 (31.6)	0.44
Arteriopatía periférica (Si), n (%)	-	-	-
IAM (Si), n (%)	-	3 (15.8)	0.23
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0.90 (1.03)	0.63 (0.40)	0.43
KDRI, media (DE)	1.08 (0.21)	1.09 (0.31)	0.88

Tabla anexo 3. Variables relacionadas con el trasplante tras realizar el PSM sobre la técnica de extracción en asistolia.

VARIABLE	ASISTOLIA RR (n=19)	ASISTOLIA NRP (n=19)	p-valor
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	9.99 (4.18)	10.54 (4.39)	0.58
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	4 (3.75 - 5)	5 (3 - 5)	0.86
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.40
DGF (si), n (%)	8 (42.1)	1 (5.3)	0.01
Ingreso (días), mediana (RIC)	16 (12 - 21)	10 (9 - 11)	<0.01

Tabla anexo 4. Modelo lineal univariante sobre el filtrado glomerular a 3 y 5 años entre los diferentes grupos de donación

	MUERTE ENCEFALICA		ASISTOLIA	
	SCD	ECD	SCD	ECD
eGFR (ml/min/1.73m ²) 3 año	n=94	n=112	n=24	n=20
Diferencia estimada		-15.02	-7.89	-10.74
IC 95%	Referencia.	(-20.44 - -9.6)	(-17.32 - 1.53)	(-20.16 - -1.31)
p-valor.		p>0.001	p= 0.1	p= 0.026

	MUERTE ENCEFALICA		ASISTOLIA	
	SCD	ECD	SCD	ECD
eGFR (ml/min/1.73m ²) 5 año	n=38	n=35	n=14	n=10
Diferencia estimada		15.51	-14.75	-5.72
IC 95%	Referencia	(-24.61 - -6.42)	(-26.88 - -2.61)	(-19.52 - 8.06)
p-valor.		p= 0.001	p= 0.018	p= 0.412

Tabla anexo 5. Regresión de Cox univariante para las variables del estudio.

PERDIDA DE INJERTO		Univariante	p-valor
		HR (95% IC)	
RECEPTOR	Edad (años)	1,01 (0,98 - 1,03)	0,36
	Sexo (femenino)	0,48 (0,22 - 1,05)	0,06
	IMC (Kg/m²)	0,93 (0,87 - 0,99)	0,04
	Obesidad (≥ 30 Kg/m ²) (sí)	1,65 (0,72 - 3,78)	0,23
	DM (sí)	1,23 (0,58 - 2,63)	0,57
	HTA (sí)	0,65 (0,30 - 1,38)	0,26
	Arteriopatía periférica (sí)	1,61 (0,49 - 5,26)	0,42
	IAM (sí)	2,27 (0,80 - 6,41)	0,12
	ACVA (sí)	2,32 (0,55 - 9,70)	0,24
	Tipo de terapia renal sustitutiva		
	Hemodiálisis	Referencia	
	Prediálisis	-	0,97
	Diálisis peritoneal	0,96 (0,40 - 2,30)	0,96
	Tiempo en diálisis (meses)	1,009 (1,005 - 1,014)	<0,01
	Hiperinmunización (sí)	2,75 (1,36 - 5,58)	<0,01
Historia previa de trasplante renal (sí)	2,13 (1,05 - 4,31)	0,03	
DONANTE	Edad (años)	1,02 (0,99 - 1,04)	0,10
	Sexo (femenino)	1,61 (0,84 - 3,07)	0,14
	IMC (Kg/m ²)	1,04 (0,97 - 1,11)	0,19
	Causa de fallecimiento		
	TCE	Referencia	
	Otros	-	0,97
	ACVA	4,42 (1,05 - 18,56)	0,04
	Anoxia	4,80 (0,99 - 23,12)	0,05
	DM (sí)	3,07 (1,51 - 6,23)	<0,01
	HTA (sí)	1,85 (0,97 - 3,53)	0,06
	Arteriopatía periférica (sí)	2,27 (0,31 - 16,67)	0,42
	IAM (sí)	0,04 (0,00 - 8,59)	0,24
	Creatinina del donante (mg/dL)	1,26 (0,88 - 1,80)	0,19
	KDRI	2,40 (1,17 - 4,90)	0,01
	TRASPLANTE	Tiempo de isquemia fría (horas)	1,04 (0,96 - 1,12)
N.º de incompatibilidades		1,03 (0,78 - 1,37)	0,80
N.º de rechazos		1,98 (1,47 - 2,67)	<0,01
DGF (sí)		4,95 (2,46 - 9,97)	<0,01
Hallazgos gammagrafía nuclear			
Curva 1		Referencia	
Curva 2		2,64 (0,30 - 22,62)	0,37
Curva 3		1,51 (0,16 - 13,55)	0,71
Curva 4	7,69 (1,03 - 57,22)	0,04	

Tabla anexo 6. Variables relacionadas con el receptor tras realizar el PSM sobre los grupos con y sin DGF, y subgrupos con KDRI ≤1 y KDRI >1

VARIABLE	KDRI ≤ 1			KDRI >1		
	NO DGF (n=19)	DGF (n=19)	p-valor	NO DGF (n=64)	DGF (n=64)	p-valor
Edad (años), media (DE)	47,36 (11,2)	40,63 (15,04)	0,22	61,9 (9,59)	58,54 (10,54)	0,06
Sexo (masculino), n (%)	13 (68,4)	14 (73,3)	0,72	41 (64,1)	45 (70,3)	0,45
IMC (Kg/m2), media (DE)	25,08 (6,23)	27,98 (6,2)	0,14	27,68 (5,04)	28,27 (5,07)	0,58
DM (si), n (%)	2 (10,5)	1 (5,3)	0,54	16 (25)	23 (35,9)	0,17
HTA (si), n (%)	12 (63,2)	12 (63,2)	1	52 (81,3)	49 (76,6)	0,51
Arteriopatía periférica (si), n (%)	1 (5,3)	-	1	6 (9,4)	7 (10,9)	0,77
IAM (si), n (%)	-	1 (5,3)	1	6 (9,4)	4 (6,3)	0,51
ACVA (si), n (%)	-	-	-	2 (3,1)	5 (7,8)	0,24
TIPO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA			0,6			0,21
Prediálisis, n (%)	-	-		3 (4,7)	-	
Diálisis peritoneal, n (%)	3 (15,8)	1 (5,3)		10 (15,6)	10 (15,6)	
Hemodiálisis, n (%)	16 (84,2)	18 (94,7)		51 (79,7)	54 (84,4)	
Tiempo en diálisis (meses), media (DE)	53,15 (66,91)	52,36 (47,46)	0,72	29,87 (36,57)	39,56 (57,86)	0,26
Hiperinmunización (si), n (%)	6 (31,6)	4 (21,1)	0,46	7 (10,9)	6 (9,4)	0,77
Historia previa de trasplante renal (si), n (%)	6 (31,6)	7 (36,8)	0,73	5 (7,8)	9 (14,1)	0,25

Tabla anexo 7. Variables relacionadas con el donante tras realizar el PSM sobre los grupos con y sin DGF, y subgrupos con KDRI ≤1 y KDRI >1

VARIABLE	KDRI ≤ 1			KDRI >1		
	NO DGF (n=19)	DGF (n=19)	p-valor	NO DGF (n=64)	DGF (n=64)	p-valor
Edad (años), media (DE)	44,10 (9,72)	40,63 (15,04)	0,62	66,39 (8,58)	62,46 (9,84)	0,03
Sexo (masculino), n (%)	15 (78,9)	14 (73,7)	1	46 (71,9)	47 (73,4)	0,84
IMC (Kg/m2), media (DE)	26,82 (5,33)	26,78 (1,99)	0,72	27,88 (4,20)	28,91 (5,16)	0,36
DM (si), n (%)	-	-	-	15 (23,4)	17 (26,6)	0,68
HTA (si), n (%)	1 (5,3)	2 (10,5)	1	33 (51,6)	39 (60,9)	0,28
CAUSA DEL FALLECIMIENTO			0,68			0,5
ACVA, n (%)	7 (36,8)	7 (36,8)		49 (76,6)	49 (76,6)	
Anoxia, n (%)	6 (31,6)	6 (31,6)		8 (12,5)	8 (12,5)	
TCE, n (%)	5 (26,3)	6 (31,6)		7 (10,9)	5 (7,8)	
Otros, n (%)	1 (5,3)	-		-	2 (3,1)	
Tipo de donación			1			0,1
Muerte encefálica	13 (68,4)	13 (68,4)		52 (81,3)	49 (76,6)	
Asistolia RR	5 (26,3)	5 (26,3)		9 (14,1)	15 (23,4)	
Asistolia NRP	1 (5,3)	1 (5,3)		3 (4,7)	-	
Creatinina del donante (mg/dL), media (DE)	0,97 (1,23)	0,73 (0,23)	0,62	0,77 (0,31)	1,02 (0,69)	0,03
KDRI, media (DE)	0,86 (0,08)	0,86 (0,11)	0,79	1,54 (0,38)	1,51 (0,33)	0,90

Tabla anexo 8. Variables relacionadas con el trasplante tras realizar el PSM sobre los grupos con y sin DGF, y subgrupos con KDRI ≤ 1 y KDRI >1

VARIABLE	KDRI ≤ 1			KDRI >1		
	NO DGF (n=19)	DGF (n=19)	P- valor	NO DGF (n=64)	DGF (n=64)	P- valor
Tiempo de isquemia fría (h), media (DE)	10,73 (3,91)	10,99 (5,38)	0,90	12,38 (4,05)	12,11 (4,40)	0,75
Numero de incompatibilidades HLA, mediana (RIC)	3 (3 - 5)	4 (3 - 5)	0,17	5 (4 - 5)	5 (4 - 6)	0,47
Numero de rechazos agudos, mediana (RIC)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,97	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,67
Ingreso (días), mediana (RIC)	11 (10 - 14)	14,5 (12 - 18,5)	<0,01	11 (9 - 13)	17 (14 - 20)	<0,01
Seguimiento (meses), media (DE)	50,15 (26,50)	56,31 (16,93)	0,48	45,15 (19,70)	38,75 (19,46)	0,07