



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesi Doctoral

**SUPERVIVÈNCIA
D'EMPELT I PACIENT
A LLARG TERMINI EN EL
TRASPLANTAMENT RENAL
A CATALUNYA**

Cristina Canal Girol

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, setembre 2017

**SUPERVIVÈNCIA
D'EMPELT I PACIENT
A LLARG TERMINI EN EL
TRASPLANTAMENT RENAL
A CATALUNYA**

Tesi presentada per:
Cristina Canal Girol

**Programa de Doctorat en Medicina
Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Director de la Tesi:
Lluís Guirado Perich

Tutor de la Tesi:
Salvador Benito Vales

Autora de la Tesi:
Cristina Canal Girol

Barcelona, setembre 2017

AGRAÏMENTS

Els agraïments d'aquesta tesi van dirigits, no tan sols a tots aquells que m'han ajudat durant tot el procés de treball, sinó a tots els que m'han acompanyat en aquest llarg camí.

En primer lloc vull donar les gràcies al meu Director de Tesi, el Dr. Lluís Guirado, perquè la seva visió positiva va ser la que va donar el punt de sortida a aquesta tesi, per tal de demostrar que tota feina que es realitza en el món del trasplantament ha portat a aconseguir que els nostres pacients visquin més. Un professional excel·lent que m'ha ensenyat moltíssim des de que vaig arribar com a resident a la Fundació Puigvert i una persona immillorable que ha confiat en mi des del principi i gràcies a la qual estic treballant en el que més m'agrada.

En segon lloc vull donar les gràcies a l'Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), en especial al Jordi Comas, que m'ha ajudat en el disseny de l'estudi i en l'obtenció de dades, i sense el que hauria estat impossible aconseguir aquest treball. També vull mencionar a tots els professionals que treballen en les sis Unitats de Trasplantament Renal de Catalunya i gràcies als quals s'estan aconseguint excel·lents resultats.

Agrair al Dr. Salvador Benito haver acceptat ser el tutor d' aquesta tesi i haver-me ajudat i aconsellat amb la seva experiència professional.

A les meves companyes, la Carme i la Núria, amb les que juntament amb el nostre Cap formem un Equip, i ho escric en majúscules perquè realment hem creat una Unitat en la que fem de la millor manera possible allò que més ens agrada.

A la Irene i a la Bea, per la seva col·laboració incondicional en el dia a dia i que en qualsevol moment en que les he necessitat sempre han estan predisposades a ajudar.

Agrair a tots els meus companys del Servei de Nefrologia, cadascun dels quals m'ha aportat moltes coses en les diferents etapes que he viscut a la institució. Voldria fer dues mencions especials: a la Susa, la meva resident petita, de qui he après potser jo més que ella de mi; i especial agraïment al Cap de Servei, el Dr. José Ballarín, un professional immillorable i una persona propera sempre amb un somriure i unes paraules agradables.

Vull donar les gràcies en especial al meu pare: per tot el que m'ha ensenyat i ajudat des de petita, per ser un exemple de que la constància i l'esforç donen els seus fruits, i perquè sempre m'he sentit jo més orgullosa d'ell per tot el que ha construït que ell mateix. A la meva mare, el meu suport diari en tota la meva època d'estudiant, la meva confident des de petita i l'exemple de força més gran que he tingut. I a la meva germana, la meva companya de jocs, la meva amiga, el somriure constant i la bona energia permanent que arrossega a tot aquell qui l'envolta. I aquí vull deixar escrit que, tot i que la vida no ens ho a posat fàcil, hem aconseguit superar els pitjors moments i gràcies a això heu aconseguit que sigui qui sóc. Us estimo moltíssim!

Als meus tiets (com et trobo a faltar tieta...), als meus cosins, als meus sogres i a les meves cunyades i cunyats, pels seus ànims i suport i als qui he d'agrair que tingui una família tan maca.

Gràcies a les meves amigues, la Carol, la Cris i la Yoli, les meves companyes de riures, plors, festes, i des de fa uns anys dels nous reptes de ser mama (faltés tu Carol!). Tinc la sort de tenir encara les meves amigues de l'escola, que fa més de 30 anys que ens coneixem i que han estat amb mi en els millors moments i en els pitjors. Moltes gràcies! Sense vosaltres no hagués pogut arribar fins aquí.

I finalment "Gracias Rodri", la meva parella, el meu confident, el meu millor amic, que em porta acompanyant en aquest camí des de 6è de Medicina, donant-me el seu suport incondicional en els moments més difícils i aconseguint fer-me riure cada dia. Una persona amb la que comparteixo el més meravellós que tinc i he fet a la vida, els meus dos fills: la Lucia, una princesa de 5 anys que em sorprèn cada dia amb els seus raonaments i el seu sentit de la responsabilitat; i en Robert, un príncep de 3 anys que és l'alegria de la casa, el somriure constant i les abraçades i petons que em carreguen les piles cada dia.

ÍNDEX

ÍNDIX

ABREVIATURES	11
1. RESUM	15
2. INTRODUCCIÓ	21
2.1. Evolució del receptor i del donant en els últims 20 anys:	25
2.1.1. Evolució del receptor	25
2.1.2. Evolució del donant	27
2.2. Supervivència de l'empelt a curt termini.....	30
2.2.1. Impacte del tractament immunosupressor.....	31
2.2.2. Factors no immunològics.....	33
2.3. Supervivència de l'empelt a llarg termini.....	33
2.3.1. Impacte del tractament immunosupressor a llarg termini	34
3. HIPÒTESIS	37
3.1. Hipòtesi principal	39
3.2. Hipòtesis secundàries	39
4. OBJECTIUS.....	41
4.1. Objectiu primari.....	43
4.2. Objectius secundaris	43
5. MATERIAL I MÈTODES	45
5.1. Mostra i variables a estudi	47
5.2. Anàlisis estadístics	48
6. RESULTATS.....	49

6.1. Anàlisi descriptiu de la mostra	51
6.2. Supervivència de pacient i empelt segons període, edat del receptor i edat del donant	54
6.2.1. Supervivència del pacient.....	54
6.2.2. Supervivència de l'empelt.....	56
6.2.3. Supervivència de l'empelt censurant la mort	57
6.2.4. Supervivència de pacient, empelt i empelt censurant la mort segons combinacions d'edat donant-receptor:.....	60
6.3. Estudi dels factors que influeixen en la supervivència de pacient i empelt (mort no censurada i censurada).....	64
6.3.1. Supervivència del pacient.....	66
6.3.2. Supervivència de l'empelt.....	69
6.3.3. Supervivència de l'empelt censurant la mort	73
6.4. Subanàlisi amb els pacients que han superat l'any amb el trasplantament renal funcionant	76
6.4.1. Anàlisi comparatiu dels pacients que no superen primer any de trasplantament amb els que sí	76
6.4.2. Anàlisi comparatiu entre períodes dels casos que superen el primer any	78
6.4.3. Supervivència del pacient.....	79
6.4.4. Supervivència de l'empelt.....	80
6.4.5. Supervivència de l'empelt censurant la mort	82
6.5. Causes de pèrdua de l'empelt segons període	84
6.5.1. Causes de pèrdua de l'empelt	84
6.5.2. Causes de pèrdua de l'empelt censurant la mort.....	85
7. DISCUSSIÓ	87

7.1. Supervivència del pacient i de l'empelt.....	89
7.2. Factors que influeixen en la supervivència del pacient i de l'empelt	91
7.2.1. Edat del receptor i edat del donant	92
7.2.2. Compatibilitat HLA	95
7.2.3. Immunosupressió d'inducció i de manteniment	97
7.2.4. Funció retardada de l'empelt (FRE).....	101
7.2.5. Factors de risc cardiovasculars, neoplàsies i infeccions.....	103
7.3. Causes de pèrdua de l'empelt.....	105
8. CONCLUSIONS.....	107
9. BIBLIOGRAFIA	111

ABREVIATURES

ABREVIATURES

- **MRC:** Malaltia Renal Crònica
- **FGe:** Filtrat Glomerular estimat
- **OCATT:** Organització Catalana de Trasplantaments
- **CTS:** Collaborative Transplant Study
- **SRTR:** Scientific Registry of Transplant Recipients
- **DCE:** Donant amb Criteris Expandits
- **DCS:** Donant amb criteris Estàndard
- **OPTN:** Organ Procurement and Transplantation Network
- **UNOS:** United Network for Organ Sharing
- **ESP:** Eurotrasplant Senior Program
- **KAS:** Kidney Allocation System
- **KDRI:** Kidney Donor Risk Index
- **KDPI:** Kidney Donor Profile Index
- **USRDS:** United States Renal Data System
- **ANZDATA:** Registre Australià i Neozelandès de Diàlisi i Trasplantament
- **HLA:** Antígens Leucocitaris Humans
- **DSAs:** Anticossos Donant Específic
- **dnDSAs:** Anticossos Donant Específic de novo
- **cPRA:** Panell d'Anticossos Reactius calculat
- **FRE:** Funció Retardada de l'Empelt
- **IL-2RA:** Antagonista del Receptor de la IL-2
- **ATG:** Globulina Anti-timocítica de Conill
- **ACN:** Anticalcineurínic
- **CsA:** Ciclosporina
- **MPA:** Àcid Micofenòlic
- **MMF:** Micofenolat Mofetil
- **i-mTOR:** inhibidor de la mTOR (mammalian target of rapamycin)
- **NTA:** Necrosi Tubular Aguda

1. RESUM

1. RESUM

El trasplantament renal és el tractament d'elecció de la malaltia renal crònica terminal. Els treballs publicats en els últims anys objectiven, en la majoria de casos, que la supervivència de pacient i empelt ha millorat clarament a curt termini, mentre que a llarg termini els resultats no són tan concloents. Amb la premissa de que durant les últimes dècades ha hagut un constant augment d'edat i comorbiditats dels nostres receptors i que s'ha anat incrementant l'ús de donants amb criteris expandits, es planteja com a objectiu principal comprovar que la supervivència del pacient trasplantat renal i de l'empelt renal ha millorat tant a curt com a llarg termini, quan es desglossen els donants i receptors en diferents grups d'edat. Com a objectius secundaris: estudiar els diferents factors que poden influir en aquestes supervivències; analitzar les dades dels pacients que han superat un any amb empelt funcionant per avaluar els resultats a llarg termini sense la influència de la millora de supervivència a curt termini; i estudiar les causes de pèrdua de l'empelt per períodes i per grups d'edat. Per assolir aquests objectius s'han considerat tots els primers trasplantaments renals de donant cadàver aïllat realitzats a Catalunya a pacients majors de 18 anys entre els anys 1992-2010 (n= 5.010) i s'ha dividit la mostra en dos períodes: 1992-2001; 2002-2010. Els resultats demostren que, tot i tractar-se d'una població més anyosa, el pacient trasplantat en el període 2002-2010 té major supervivència que el del període 1992-2001. La supervivència de l'empelt augmenta en el període 2002-2010 i ho fa en tots els grups d'edat en l'anàlisi univariant, però en el model multivariant el període no influeix de forma significativa doncs s'observa que és la nova teràpia immunosupressora d'inducció la que influeix en la millora de supervivència i no el període en sí. La supervivència de l'empelt censurant la mort augmenta en el període 2002-2010 en l'anàlisi univariant, millorant en tots els grups d'edat i, tot i que en el grup més anyós no és estadísticament significatiu, en aquest s'observa una tendència a l'augment que és especialment important en la supervivència a 10 anys. No obstant, en l'anàlisi multivariant el període no és un factor significatiu que influeixi en aquesta supervivència. En els pacients que han superat l'any amb l'empelt funcionant, el període en el que s'ha realitzat el trasplantament influeix en la supervivència de l'empelt, tant si es censura la mort com si no. Aquesta associació desapareix en la supervivència de l'empelt censurant la mort quan afegim el filtrat glomerular estimat com a covariable, pel que es conclou que és la millora de funció renal la que fa millorar els resultats. De forma univariant s'observa que a més edat del receptor major risc de perdre l'empelt, però en ajustar-ho per les diferents covariables, només els pacients majors de 65 anys presenten un major risc. Pel que fa a la supervivència de l'empelt censurant la mort, l'edat del receptor no és un factor de risc de menor supervivència. En analitzar les causes de pèrdua de l'empelt destaca que la principal causa en el grup de receptors d'edat avançada és la mort amb empelt funcionant.

En conclusió podem dir que la supervivència d'empelt i pacient ha augmentat en els darrers anys tot i l'augment d'edat i comorbiditats dels nostres receptors.

SUMMARY

Renal transplantation is the treatment of choice for end stage chronic kidney disease. Works published in recent years show, in most cases, that patient and graft survival has clearly improved in the short term, while in the long term the results are not as conclusive. Assuming that during the last decades there has been a constant increase in the age and comorbidities of our recipients and that the use of expanded criteria donors has also increased, the main aim is to verify that the survival of kidney transplanted patients and renal grafts has improved both short and long-term, when donors and recipients are split into different groups of age. The secondary aims are: to study the different factors that may influence these survivals; to analyze data from patients with over-one-year functioning graft in order to evaluate long-term results without the influence of short-term survival improvement; and to study the causes of graft loss by periods of time and by groups of age. In order to reach these aims, all first single organ renal transplantations from deceased donor carried out in Catalonia on patients over 18 years old between 1992 and 2010 (n= 5,010) were considered, and the sample was divided into two periods: 1992-2001 and 2002-2010. The results show that, despite the fact that this is a more senior population, patients transplanted during the 2002-2010 period have a longer survival than those transplanted during the 1992-2001 period. The survival of the graft increases in the 2002-2010 period in all the groups of age when performing a univariate analysis; while when using a multivariate model, the period does not influence significantly since it is the new induction immunosuppressive therapy what influences the improvement of survival and not the period itself. Death censored graft survival increases during the 2002-2010 period in the univariate analysis, improving in all groups of age and, although in the older group it is not statistically significant, there is a trend to increase that is especially important in 10 years term survival. However, in the multivariate analysis the time period is not a significant factor in death censored graft survival. In patients whose functioning graft has lasted at least one year, the period in which the transplantation was performed influences the survival of the graft, both death censored or not. This association disappears in the death censored graft survival when adding the estimated glomerular filtration rate as a covariable, it may therefore be concluded that the improvement of renal function is what makes the results improve. Univariantly, it is observed that the older the age the more likely to lose the graft, but adjusting it for the different covariables, only patients over 65 years old are at greater risk. Regarding death censored graft survival, recipient's age is unrelated with this survival. When analyzing the causes of graft loss, the main cause in the elderly recipients group is death with a functioning graft.

In conclusion, we can state that graft and patient survival has increased in recent years despite the increase in age and comorbidities of our recipients.

2. INTRODUCCIÓ

2. INTRODUCCIÓ

El trasplantament renal és el tractament d'elecció en el pacient amb malaltia renal crònica (MRC) terminal, doncs no tan sols millora la seva qualitat de vida sinó que també aporta una major supervivència respecte la diàlisi.^{1,2} El seu maneig ha evolucionat molt en mig segle, fent-se constància en la literatura publicada de l'important progrés en les tècniques quirúrgiques, en el tipus de tractament immunosupressor utilitzat i en el diagnòstic i tractament de les complicacions en el pacient i l'empelt renal.^{3,4} Tot i que aquests avenços han contribuït a una millora en la supervivència de l'empelt a llarg termini, aquesta s'atribueix a expenses d'una millora en el primer any de trasplantament, doncs molts autors descriuen que després d'aquest període no s'ha objectivat un augment de supervivència de l'empelt renal de forma consistent.

En diferents treballs publicats s'observa que la supervivència dels empelts renals ha anat augmentant al llarg del temps. En un anàlisi realitzat als Estats Units a finals dels anys 90, s'objectiva un increment de la supervivència de l'empelt tant a curt com a llarg termini entre 1988 i 1996, atribuint-se aquesta millora a una disminució de la incidència de rebuig agut.⁵ De fet, als Estats Units Lamb *et al.* analitzen la vida mitja dels empelts de més de 250.000 trasplantats renal de donant cadàver entre 1989 i 2009 i observa com ha passat de 6,6 anys al 1989, a 8 anys en el 1995, i continua millorant a 8,2 anys en el 2000, arribant a 8,8 anys en el 2005.⁶ Aquesta millora és més significativa en els pacients trasplantats de major risc com són els receptors anyosos o de donants amb criteris expandits (DCE). Tot i així també conclou que el progrés tant significatiu que ha tingut lloc en el camp del trasplantament renal en els últims vint anys és bàsicament a expenses d'una millora en la supervivència de l'empelt a curt termini doncs la supervivència a llarg termini millora molt lentament.

Meier-kriesche *et al.* analitzen les dades del registre americà de receptors adults de primers trasplantaments renals realitzats entre 1995 i 2000, i no observa una millora significativa en la supervivència de l'empelt a llarg termini tot i el descens de les taxes de rebuig agut, atribuint aquests resultats a una resolució funcional no complerta després de l'insult immunològic. Fins i tot destaca una tendència estadísticament significativa cap a un empitjorament de la supervivència de l'empelt quan es censura la mort.⁷ El grup de Keith DS. estudia l'evolució de la supervivència de l'empelt en els receptors de trasplantament renal de donant cadàver entre l'any 1991 i el 2000,

analitzant si la reducció de les taxes de rebuig agut és la principal causa de la millora de la funció renal i si implica una millora en la supervivència de l'empelt a llarg termini. En el treball es destaca que la millora en el filtrat glomerular estimat (FGe) dels empelts renals té lloc en el període 1994-1997, coincidint amb la introducció de nous fàrmacs com el tacrolimus o l'àcid micofenòlic (MPA) en els règims immunosupressors de manteniment. La millora s'observa inclús entre els pacients que no han presentat un rebuig agut ni funció retardada de l'empelt (FRE), plantejant que la disminució de la taxa de rebuig agut té poca influència en la millora de la funció de l'empelt en la dècada de 1990. Altres factors com la nefrotoxicitat i el millor control del rebuig agut subclínic sembla que van estar més implicats en la bona evolució de la funció renal. Tot i així en aquest treball s'observa com la millora de la funció de l'empelt als 6 mesos no es tradueix en una millor supervivència a llarg termini d'aquest.⁸

Un treball del grup de David Serur analitza la seva experiència amb 1.500 trasplantats renals durant quatre dècades (1963-2006) avaluant com s'ha modificat la supervivència tan a curt com a llarg termini. En ell es conclou que ha hagut una millora significativa en la supervivència dels empelts tant a curt com a llarg termini en la darrera dècada tot i el increment en la utilització de DCE i trasplantar a pacients més anyosos i de major risc. El rebuig agut i la FRE són els factors de risc més importants que objectiva per la supervivència de l'empelt, però el rebuig agut es l'únic factor de risc significatiu.⁹

Si analitzem els resultats recents de supervivència d'empelt i pacient als Estats Units amb el informe anual de dades del Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), observem com al 2014, en analitzar 17.814 trasplantaments renals en adults realitzats entre 1991 i 2014, dels quals 12.279 eren de donant cadàver, les taxes de supervivència dels empelts de donant cadàver han millorat. Del 2010 al 2014 la supervivència a 1 any dels empelts de receptors d'un primer ronyó de donant cadàver és del 93.4% i la supervivència de l'empelt als 5 anys dels trasplantaments realitzats del 2005 al 2009 del 72.4%. La taxa de supervivència del pacient a 1 any és del 97% per receptors d'un primer trasplantament de donant cadàver trasplantats del 2010 al 2014 i la supervivència als 5 anys del 86% pels intervinguts del 2005 al 2009.¹⁰

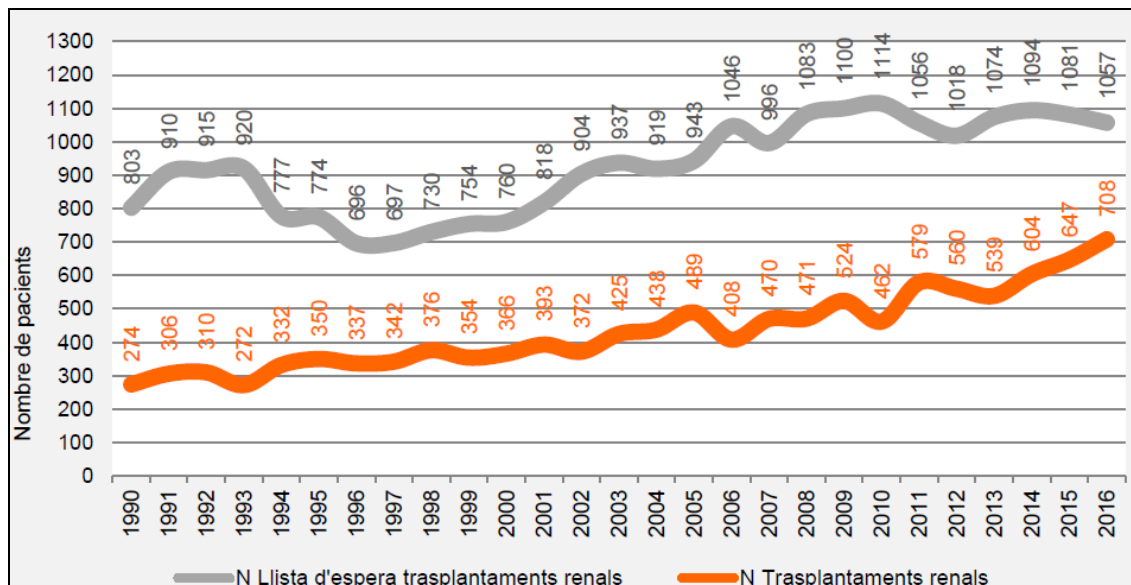
2.1. Evolució del receptor i del donant en els últims 20 anys:

2.1.1. Evolució del receptor

Les característiques dels pacients potencials receptors que entren a les llistes d'espera de trasplantament renal han anat canviant progressivament al llarg dels últims anys en la majoria de països del nostre entorn. La millora en les tècniques de depuració extrarenal en els darrers anys ha comportat un augment de supervivència dels pacients amb MRC terminal, provocant que un gran nombre de pacients d'edat avançada (més de 65 anys) sol·licitin entrar en les llistes d'espera de trasplantament renal.^{11,12} Aquest fet ha comportat la inclusió de pacients amb patologia cardiovascular de grau important-sever concomitant, doncs s'ha demostrat que la supervivència post-trasplantament dels pacients d'alt risc és menor que la dels receptors de baix risc, però és acceptable.¹³ D'altra banda pacients amb antecedents de patologia neoplàsica en remissió completa, després de mantenir-se fora de llista d'espera el temps que indiquen les diferents guies segons el tumor, poden ser acceptats com a potencials receptors de trasplantament.¹⁴ D'aquesta manera, s'ha anat incrementant l'edat dels pacients que entren en les llistes d'espera.

Els pacients majors de 65 anys representen el grup de més ràpid creixement en la llista d'espera en els Estats Units incrementant del 14,5% en el 2005, al 22% en 2015.¹² Aquesta població de pacients implica un conjunt de problemes, incloent la fragilitat, deteriorament cognitiu, i comorbiditats menys comuns en els grups d'edat més joves,¹⁵ factors que s'han associat amb major morbiditat i mortalitat després del trasplantament.¹⁶⁻¹⁸

Amb la inclusió de receptors d'edat avançada es crea una desproporció entre l'oferta i la demanda d'òrgans generant-se a principis dels anys 90 en la majoria de països un ascens important de la llista d'espera. En la següent taula s'objectiva el increment progressiu a partir de mitjans dels anys 90, dels pacients amb MRC terminal que s'inclouen en la llista d'espera de trasplantament renal de donant cadàver a Catalunya, segons l'informe del 2016 recentment publicat per l'OCATT (Organització Catalana de Trasplantaments).¹⁹



Taula 1. Evolució del nombre de trasplantaments renals i de la llista d'espera a Catalunya.

Els resultats de supervivència amb òrgans de donants subòptims han estat molt dispers segons els centres i l'època en que s'han utilitzat. Inicialment es van descriure resultats no gaire positius amb l'ús d'aquests donants. En els treballs que analitzen els primers resultats amb DCE, s'objectiva una supervivència de l'empelt a l'any i als dos anys aproximadament un 10% i 14% menor entre aquells receptors que rebien un empelt d'un donant major de 56 anys respecte els que el rebien d'un donant més jove.^{20,21} Tot i així, a mesura que s'ha anat adquirint una major experiència amb aquest tipus de donants, sobretot a l'hora de seleccionar els receptors més idonis d'acord amb el pronòstic de l'empelt que se'ls assigna, s'ha objectivat que els receptors de ronyons procedents de DCE tenen una millor supervivència comparats amb els pacients amb MRC terminal que romanen en les llistes d'espera de trasplantament renal.²² És àmpliament conegut que la supervivència dels pacients amb MRC terminal és superior en aquells que reben un trasplantament renal que en aquells que continuen en diàlisi.¹ I analitzant els resultats en la població anyosa d'edat superior a 60 anys, es confirma una millora substancial de supervivència en aquells que reben un trasplantament respecte a aquells pacients que continuen en diàlisi.²²⁻²⁴ Alguns treballs parlen d'un menor risc de mort entre els pacients anyosos trasplantats d'un 41% respecte els pacients que romanen en les llistes d'espera, un benefici objectivat fins i tot entre els pacients amb diabetis mellitus o amb hipertensió arterial com a causa de la MRC primària.^{25,26} Malgrat major incidència de mortalitat primerenca en alguns treballs,^{26,27} en cas que reuneixin les condicions per accedir a un programa de trasplantament, els pacients d'edat avançada tenen menys complicacions si són trasplantats que si segueixen en programa de diàlisi.^{28,29} Ja en estudis de fa 20 anys Bonal *et al.* van

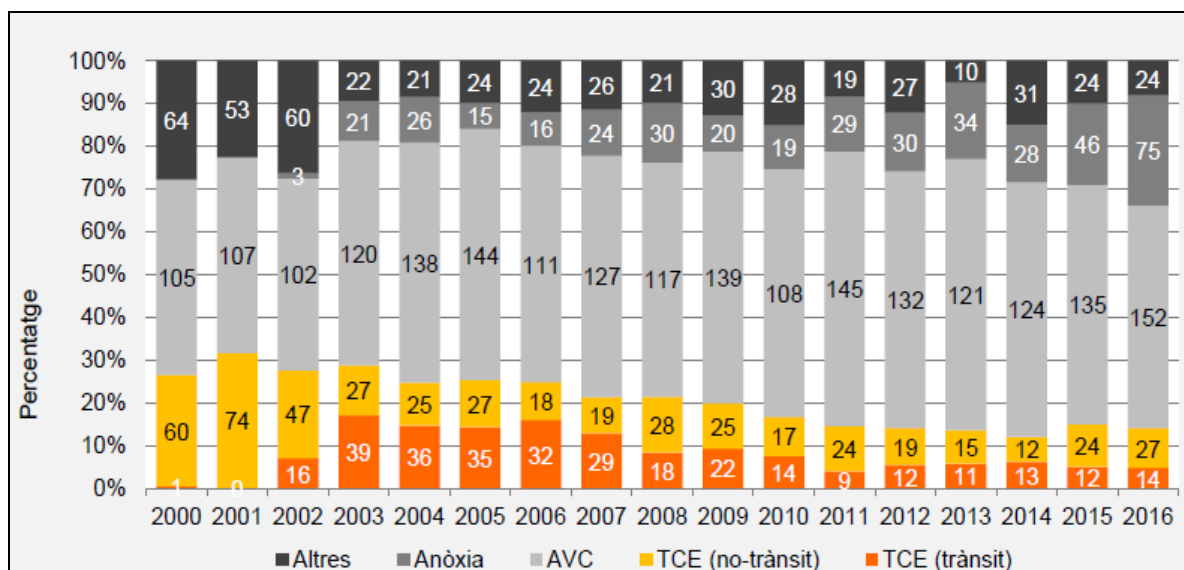
determinar que el trasplantament renal, a part de millorar la supervivència dels pacients amb MRC respecte la diàlisi, disminuïa el número de complicacions cardiovasculars d'aquests objectivant que, al finalitzar el període de seguiment, el grup de pacients que va seguir en diàlisi va tenir un índex significativament superior de cardiopatia isquèmica, miocardiopatia, arrítmia i accident vascular cerebral, respecte el grup que es va trasplantar.³⁰

En resum, diversos estudis europeus i americans han confirmat que el trasplantament en pacients d'edat avançada està associat amb una supervivència prolongada de l'empelt, ja que la supervivència del pacient és sovint el factor de supervivència limitant per l'empelt renal.³¹⁻³⁴ Tot i així, alguns estudis han demostrat una major mortalitat i pitjor supervivència de l'empelt censurant la mort en els receptors més anyosos amb els ronyons de DCE.^{35,36}

2.1.2. Evolució del donant

Les característiques del donant han anat canviant en els darrers anys. Com ja és per tots conegut, el descens dels traumatismes cranioencefàlics conseqüència dels accidents de trànsit ha comportat la necessitat d'ampliar els criteris dels donants cadàver.

En la següent taula s'objectiven les diferents causes d'èxitus dels donants cadàver dels últims 16 anys segons l'informe del 2016 recentment publicat per l'OCATT.¹⁹



Taula 2. Distribució de la causa de mort dels donants cadàver vàlids renals.

Així doncs, en la darrera dècada han incrementat de forma significativa els DCE sent el seu ús quasi obligat donada la discrepància entre el número de trasplantaments realitzats i la llista d'espera de trasplantament renal.³⁷⁻³⁹

Encara que el terme DCE s'ha utilitzat des de la dècada de 1990 per descriure ronyons amb diverses característiques associades amb resultats més pobres, als Estats Units el concepte és implementat formalment en l'assignació d'òrgans l'any 2002, quan la Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)/ United Network for Organ Sharing (UNOS) estableix una definició d'aquest tipus de donants. Aquesta es basa en l'edat i 3 factors de risc determinats per un anàlisi del SRTR: creatinina plasmàtica superior a 1.5 mg/dl, hipertensió arterial, o èxitus per accident vascular cerebral. Els DCE es defineixen com qualsevol donant de 60 anys o més gran o entre 50 i 59 anys amb almenys 2 dels factors de risc citats, i s'associen amb un risc relatiu de pèrdua de l'empelt major a 1,70 en comparació amb un grup de referència de "donants ideals" de 10 a 39 anys, sense hipertensió, que no han mort per un accident cerebrovascular, i amb creatinina menor de 1,5 mg/dl.⁴⁰

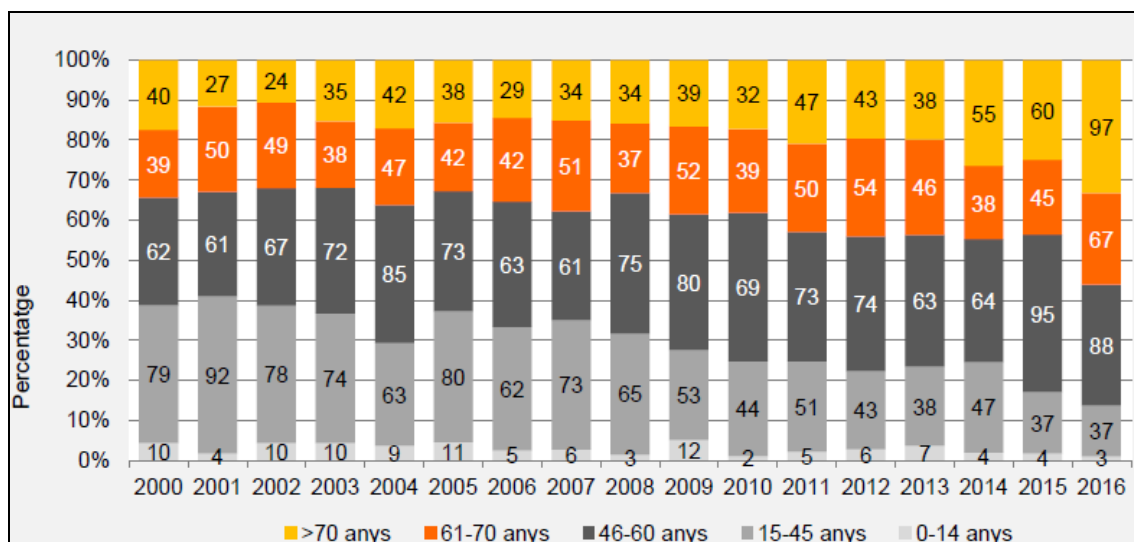
A Europa l'any 1999 s'implanta l'Eurotrasplant Senior Program (ESP) en un intent de millorar la longevitat dels òrgans de donant cadàver i reduir la taxa d'òrgans descartats, mantenint una adequada supervivència d'empelt i pacient.³¹ Amb aquest sistema, els òrgans de donants majors de 65 anys són assignats a receptors locals majors de 65 anys. Les dades demostren que el nombre de donants d'edat avançada augmenta i el temps d'espera per als receptors d'edat avançada disminueix, mantenint una similar supervivència de pacient i empelt als 5 anys respecte els que reben ronyons més joves a través de l'assignació habitual segons antígens leucocitaris humans (HLA), sempre i quan s'eviti l'acumulació de factors de risc addicionals, com molt temps d'isquèmia freda o la sensibilització prèvia.³⁵ El principal benefici del ESP és que es redueixen el trasplantaments de ronyons de donants anyosos a receptors joves, en els que sí s'han objectivat pitjors resultats amb aquests donants.⁴¹

En el 2013, la OPTN aprova una nova política nacional d'assignació de ronyons de donant cadàver que introdueix l'índex de perfil del donant renal (KDPI), un score que dóna puntuacions del 0% al 100% basant-se en l'índex de risc del donant renal (KDRI), que inclou 10 factors del donant: edat, alçada, pes, ètnia, antecedent de hipertensió i diabetis, la causa de mort, creatinina sèrica, hepatitis C i donació en assistència. El KDRI reflecteix la taxa de fallida de l'empelt respecte la d'un donant òptim de 40 anys. Els ronyons amb menor puntuació de KDPI estan associats amb una millor supervivència

post-trasplantament. De la mateixa manera, els pacients en llista d'espera s'estratifiquen per risc basant-se en l'estimació de supervivència post-trasplantament (EPTS), que té en compte l'edat, el temps en diàlisi, trasplantament d'òrgan sòlid previ i diabetis. En general, major edat, temps en diàlisi prolongat, trasplantament d'òrgan sòlid previ i diabetis s'associen amb puntuacions més altes de la EPTS i una supervivència esperada més curta després del trasplantament. En el 2014 es publica una simulació de distribució dels ronyons segons una nova política que introdueix el KDPI entre altres factors com: assignar els ronyons dels donants amb un KDPI $\leq 20\%$ als candidats en el percentil 20 més alt del EPTS, tenir en compte el temps d'espera a partir del inici de diàlisi, atorgar punts prioritaris a pacients amb cPRA (Panell d'Anticossos Reactius calculat) $> 19\%$, flexibilitzar criteris en candidats amb cPRA $\geq 99\%$ i en donants amb un KDPI $> 85\%$, eliminar el sistema de recuperació i assignar donants grup A2 i A2B a receptors grup B. En comparació amb la política d'assignació clàssica, es mostra un augment en la projecció de vida mitja de l'empelt (9,07 anys respecte 8,82 anys). Amb la nova política, els candidats amb cPRA $> 20\%$, del grup B i entre 18-49 anys, són els que tenen més probabilitats de trasplantament, però disminueixen les opcions pels pacients de 50 a 64 anys (descens del 4,1%) i ≥ 65 anys (descens del 2,7%). Aquestes simulacions demostren que la nova política d'assignació de ronyons de donant cadàver pot millorar la supervivència post-trasplantament i l'accés a pacients hipersensibilitzats, no obstant s'objectiva disminució en l'assignació d'empelts per a candidats ≥ 50 anys.⁴² Donada la falta de donants i l'elevada mortalitat anual en diàlisi, alguns pacients es poden beneficiar d'acceptar un ronyó amb un KDPI elevat enlloc de continuar en diàlisi. Massie *et al.* demostren que, tot i acceptar un ronyó de menys qualitat amb major KDPI, els pacients tenen una major supervivència acumulada respecte els pacients que continuen en llista d'espera. Concretament el subgrup de pacients majors de 50 anys, que s'esperava que es mantinguessin en llista 33 mesos o més, van ser els que van experimentar un major benefici de supervivència als 5 anys en acceptar un ronyó amb un KDPI elevat enlloc de seguir esperant.⁴³ Un recent estudi realitzat per Stewart *et al.*⁴⁴ destaca algunes particularitats al mes 12 post-implementació d'aquesta nova política d'assignació de ronyons (Kidney Allocation System: KAS) implementada al desembre de 2014: el nombre de trasplantaments de donant cadàver augmenta un 4,6%; els trasplantaments en pacients amb un cPRA del 99% -100% s'incrementen de forma pronunciada del 2,4% pre-KAS al 13,4% post-KAS; s'aconsegueix una millor equiparació d'edat donant-receptor amb un augment del 7,7% en el nombre dels trasplantaments en que donant i receptor tenen una diferència dins dels 10 anys, i una disminució del 22,6% en els trasplantaments en els que la diferència d'edat és de més de 30 anys. El KAS prediu una millora de

supervivència d'empelt i pacient a llarg termini als Estats Units, però si aquestes mesures l'equiparen amb els resultats observats en altres països encara s'ha de demostrar.

Pel que fa als donants renals en el nostre territori, la dècada dels 90 es va caracteritzar per l'augment considerable dels donants majors de 60 anys. L'any 1999 aquest increment es va estabilitzar i des de llavors el patró de distribució per grups d'edat dels donants majors de 60 anys ha anat augmentant més lentament destacant un increment en el percentatge de donants majors de 70 anys¹⁹ (taula 3). L'edat mitjana dels donants de ronyó ha passat de 37 anys en el 1990 a 60,8 l'any 2016. En un període de 16 anys, en el nostre país els donants majors de 60 anys han passat del 35% al 56%, i inclús s'ha passat la barrera dels 70 anys (32% de casos en el 2016).



Taula 3. Distribució per grups d'edat dels donants cadàver vàlids renals.

2.2. Supervivència de l'empelt a curt termini

Els resultats del trasplantament renal han millorat progressivament durant les dues últimes dècades, fet que s'atribueix a una millor atenció mèdica i quirúrgica, una millora dels règims immunosupressors, l'avanç en els estudis d'histocompatibilitat per detectar anticossos anti-HLA i les millores en les profilaxis i tractaments de les infeccions així com d'altres complicacions. Segons el resultat de l'últim registre publicat per la OPTN/SRTR dels Estats Units del 2015, la disfunció de l'empelt per qualsevol causa i amb mort censurada a 1 i 3 anys està disminuint.¹²

Pel que fa a la disfunció precoç de l'empelt, segons el treball de Phelan amb una sèrie de 2.381 trasplantaments consecutius de donant cadàver, la incidència és del 4,6% (n=109). Les causes que descriu són: trombosi de l'empelt (n=48; 44%), rebuig agut (n=19; 17,4%), mort amb empelt funcionant (n=17; 15,6%), disfunció primària (n=14; 12,8%) i altres causes (n=11; 10,1%). Els pacients que desenvolupen un fracàs precoç tenen major temps d'isquèmia freda i la disfunció inicial s'associa fortament amb la reducció de la supervivència del pacient.⁴⁵ Un altre treball recentment publicat, suggereix que els factors de risc significatius per a una pèrdua precoç de l'empelt són: el donant en assistència, el trasplantament amb DCE, l'edat del donant i els antecedents de trombosi en el receptor. Coincideix amb el treball anterior en que la pèrdua precoç de l'empelt és un important factor de risc per la mort del pacient. Tot i així, la mortalitat a llarg termini és encara més gran per als que romanen en llista d'espera.⁴⁶

2.2.1. Impacte del tractament immunosupressor

Amb la introducció de nous immunosupressors com els anticalcineurínics (ACN), inicialment la ciclosporina (CsA) a mitjans dels anys 80 i posteriorment el tacrolimus, s'objectiva un increment en la supervivència dels empelts renals a curt termini. Les dades de la OPTN/SRTR d'Estats Units¹² així com del Grup d'Estudi de la Nefropatia Crònica de l'Empelt Espanyol,⁴⁷ demostren com la introducció dels ACN i els antiproliferatius com el micofenolat mofetil (MMF)/ àcid micofenòlic (MPA) han disminuït les taxes de rebuig agut i ha augmentat la supervivència de l'empelt a curt i mig termini.

Coincidint amb la introducció de la CsA, un anàlisi de quasi 95.000 trasplantaments renals realitzats als Estats Units entre 1988 i 1996, demostra un augment de supervivència de l'empelt de donant cadàver a l'any del trasplantament del 75.7% al 87.7%. I en estudiar la supervivència d'empelt censurant la mort s'observa com la vida mitjana dels empelts incrementa d'11 a 19.5 anys.⁵ Els primers treballs publicats en la dècada dels 90 demostren que als dotze mesos del trasplantament renal, les pautes immunosupressores basades en tacrolimus, comparades amb les que incloïen CsA, s'associen amb una reducció significativa del rebuig agut i del que s'anomenava rebuig agut còrtico-resistent, sense diferències en les taxes de supervivència a l'any de pacient i d'empelt.⁴⁸ Posteriors estudis multicèntrics realitzats amb pautes d'immunosupressió triples amb corticoides i azatioprina comparant tacrolimus amb

CsA microemulsionada, també han demostrat que les pautes basades en tacrolimus proporcionen una menor taxa de rebuig agut confirmat amb biòpsia en els primers 6 mesos.⁴⁹ Amb l'aparició de nous fàrmacs immunosupressors com el MMF/ MPA s'han realitzat estudis randomitzats per trobar la millor pauta immunosupressora, destacant la triple pauta amb corticoides, tacrolimus i àcid micofenòlic com la que s'associa amb una menor taxa de rebuig agut cortico-resistent que requereixi tractament amb sèrum anti-linfocitari a l'any del trasplantament.⁵⁰

Per tal d'evitar la nefrotoxicitat i aterogeneicitat que aporten els ACN, s'han realitzat estudis que analitzen els resultats dels protocols d'immunosupressió basats en corticoides i MPA. En un treball on s'estudia una sèrie de pacients trasplantats renals anyosos (mitjana d'edat de 68 anys) de donant cadàver, s'observa que amb una pauta amb corticoides, MPA i inducció amb anticòs monoclonal anti-receptor de la interleucina 2 (IL-2RA) (basiliximab) o sèrum policlonal antilinfocitari (ATG), s'obté una funció renal acceptable (creatinina 1.78+/-0.45mg/dl; FGe 48.8+/-13.9ml/min/m² als 6 mesos), tot i que a expenses d'una taxa de rebuig agut a l'any superior a les publicades prèviament en pacients anyosos receptors de donants cadàver anyosos.⁵¹ D'altra banda, una revisió sistemàtica i meta-anàlisi d'estudis randomitzats on avaluen una pauta immunosupressora basada en MMF amb minimització o eliminació d'ACN amb una mitjana de seguiment de 12 mesos, demostra que les pautes lliures o amb minimització d'ACN tenen un FGe significativament superior i objectiva una dèbil evidència de millora en la supervivència de l'empelt, observant un increment en la taxa de rebuig agut en eliminar electivament l'ACN.⁵²

Amb l'aparició dels inhibidors de la senyal de proliferació (inhibidor de la mTOR (mamalian target of rapamycin): i-mTOR) s'han realitzat diferents treballs per avaluar l'eficàcia i seguretat de la utilització d'estratègies immunosupressores sense ACN, basades en corticoides, i-mTOR i MPA. En l'estudi Zeus es compara aquesta triple pauta amb la clàssica basada en corticoides, CsA i MPA utilitzant en el tractament d'inducció basiliximab, i s'objectiva una millor funció renal als dotze mesos amb el règim lliure d'ACN però amb unes taxes de rebuig agut lleugerament superiors.⁵³ En un estudi multicèntric realitzat als Estats Units, es compara una pauta immunosupressora amb tacrolimus combinat amb MMF o sirolimus i els resultats als tres mesos demostren una semblant supervivència d'empelt i pacient, similar índex de funció retardada de l'empelt i d'incidència de rebuig agut i mateixa funció renal.⁵⁴

2.2.2. Factors no immunològics

Un estudi realitzat als Estats Units analitza els factors que s'associen amb un descens de FGe dels 6 als 12 mesos i dels 6 als 24 mesos post-trasplantament, en adults trasplantats renals entre 2003 i 2008. En el treball s'observa com la supervivència de l'empelt a l'any del trasplantament augmenta durant el període estudiat del 92.3% al 93.9%. Els factors que s'associen amb un descens de FGe més pronunciat són: major temps en diàlisi pre-trasplantament, donant anyós, diabetis com a MRC primària, baix índex de massa corporal, raça afroamericana, re-trasplantament i percentatge de panell d'anticossos reactius elevat. La pauta immunosupressora no apareix com a factor associat. Aquests resultats poden reflectir una major habilitat en el maneig del tractament immunosupressor i suggereixen la necessitat d'avaluar si una millora en els factors que influencien a curt termini, es pot traslladar a una millor supervivència a llarg termini.⁵⁵ Assumint una millora en l'aplicació de tècniques per la tipificació de les mostres i dels anàlisis per conèixer els anticossos donant específic (DSAs),^{56,57} així com les millores en el diagnòstic histològic i en el tractament dels episodis de rebuig agut,⁵⁸ el treball analitza la millora en l'habilitat per seleccionar el receptor i estratificar el seu risc, així com en el maneig mèdic dels pacients complexos.

També cal remarcar que una eficaç profilaxi de les infeccions, entre elles el citomegalovirus, ha permès la utilització segura d'anticossos d'inducció i la intensificació de la immunosupressió.⁵⁹ Cal destacar una millora tant en la detecció precoç del poliomavirus com en el diagnòstic de la nefropatia que comporta.^{60,61} Afegir que els avenços en la preservació d'òrgans com ara les màquines de perfusió també han contribuït a la millorar de la funció inicial dels empelts.^{62,63}

2.3. Supervivència de l'empelt a llarg termini

En analitzar els registres de trasplantament renal de fa uns anys s'observa que després del primer any post-trasplantament la taxa de pèrdua de l'empelt s'ha mantingut estable en els últims 10-20 anys. Segons la base de dades del registre de trasplantament renal UNOs la important millora en la supervivència de l'empelt observada en els últims 20 anys és bàsicament a expenses de la supervivència a curt termini, sobretot en els primers 6 mesos després del trasplantament renal. Aquest grup observa com la taxa de pèrdua d'empelt a partir del primer any és la mateixa que

l'observada fa 10 anys i la supervivència de l'empelt als 10 anys es manté igual en el període 1996-2005 que en el 1987-1995.⁶⁴ El registre ANZDATA (Registre Australià i Neozelandès de Diàlisi i Trasplantament) dels trasplantaments renals realitzats entre 1997 i 2004 no detecta una millora de supervivència de l'empelt a llarg termini tot i la disminució de la taxa de rebuig agut.⁶⁵

Cal tenir en compte que les llargues llistes d'espera i l'escassetat de donants òptims han requerit cada vegada més de l'ús de ronyons de donants sub-òptims,⁶⁶ i està demostrat que aquest fet s'associa amb pitjors resultats en la supervivència de l'empelt a llarg termini en alguns estudis.⁴⁰ Tot i així, un estudi unicèntric publicat per un grup espanyol que analitza 1.445 trasplantaments realitzats entre 1985 i 2005, objectiva una millora en la supervivència de l'empelt i en la funció renal a llarg termini en el període 1996-2005 respecte el període 1985-1995, tenint en compte que el segon període s'associa amb donants i receptors més anyosos i amb una reducció del rebuig agut. Tot i així tampoc es troben diferències en la supervivència del pacient.⁶⁷

Darrerament comencen a aparèixer anàlisis que confirmen el que s'ha estat suggerint en els últims anys. Segons els resultats de l'últim registre publicat per la OPTN/SRTR dels Estats Units del 2015, els resultats a llarg termini estan millorant i la disfunció de l'empelt per qualsevol causa i amb mort censurada a 5 i 10 anys està disminuint. De fet la disfunció de l'empelt als 10 anys en els trasplantaments del 2005 és del 52,8%, inferior al 59,2% de 10 anys abans.¹²

2.3.1. Impacte del tractament immunosupressor a llarg termini

En analitzar els resultats a llarg termini de la comparació entre tacrolimus i CsA estudiant els factors de risc cardiovasculars i els efectes adversos severos als 5 anys, s'ha observat una supervivència d'empelt i de pacient similar en ambdues branques, no obstant quan s'analitza el rebuig agut com a causa de pèrdua d'empelt els resultats són favorables al tacrolimus.⁶⁸

Tot i que els règims immunosupressors estàndards amb corticoides, ACN i MMF aconseguen baixes taxes de rebuig agut i una bona supervivència d'empelt a curt termini, el deteriorament progressiu de funció renal i els efectes secundaris a llarg termini són problemes significatius que impliquen la cerca de tractaments

immunosupressors de manteniment alternatius. L'ús de fàrmacs no nefrotòxics com el belatacept pot ajudar a minimitzar el risc cardiovascular d'aquesta població. Estudis controlats han demostrat que l'ús d'aquest fàrmac s'associa a curt i mig termini amb una menor incidència de diabetis pos-trasplantament, una millora del perfil lipídic i una optimització de la funció renal enfront l'ús de CsA, sense disminuir la protecció immunològica.⁶⁹⁻⁷¹

La possibilitat de la retirada del tractament immunosupressor de forma permanent està encara molt qüestionada. S'ha portat a terme amb èxit un estudi amb un grup de cinc pacients a qui se'ls va realitzar un trasplantament renal, i simultàniament se'ls va practicar un de moll d'os de donants vius relacionats amb un haplotip incompatible. En quatre d'ells es va poder retirar el tractament immunosupressor entre els nou i catorze mesos del trasplantament mantenint la funció renal estable als 2-5 anys del trasplantament.⁷²

En el treball de Vincenti *et al.* que analitza els resultats a llarg termini de la comparació entre tacrolimus i CsA estudiant els factors de risc cardiovasculars i els efectes adversos severs als 5 anys, s'objectiva com els pacients tractats amb tacrolimus han necessitat menys tractament per controlar la pressió arterial i la hiperlipidèmia tot i que presenten una major taxa de diabetis mellitus de novo.⁶⁸ I és que en plantejar un augment de supervivència a llarg termini, cal tenir en compte que la diabetis mellitus de novo post-trasplantament afecta negativament a la supervivència d'empelt i de pacient, i incrementa el risc d'esdeveniments cardiovasculars.^{73,74} Tal i com demostren diferents estudis, el tacrolimus és superior a la CsA en termes de protecció de rebuig agut, millor funció renal i dislipèmia, no obstant indueix una diabetis mellitus de novo post-trasplantament amb més freqüència. De fet, en un assaig clínic randomitzat, un 8.9% dels receptors que van rebre CsA van desenvolupar diabetis mellitus, mentre que entre els receptors que van rebre tacrolimus, la diabetis és va diagnosticar en un 16.8% dels pacients.⁷⁵

Es sabut que les principals causes de pèrdua de l'empelt a llarg termini són la mort del pacient amb empelt funcionant (degut a patologia cardiovascular, neoplàsies o infeccions) i la glomerulopatia crònica de l'empelt.⁷⁶ L'objectiu de la dècada actual ha de ser trobar l'equilibri entre el control de la resposta immunològica cap a l'empelt i una pauta de tractament immunosupressor a llarg termini minimitzant el risc de infeccions i neoplàsies i controlant els factors de risc cardiovasculars.⁷⁷

3. HIPÒTESIS

3. HIPÒTESIS

3.1. Hipòtesi principal

- Donat que ha augmentat l'edat i comorbiditat dels nostres receptors així com el número de donants amb criteris expandits durant les últimes dècades, si s'analitzen les dades per grups d'edat, es podrà demostrar que la supervivència de l'empelt renal a llarg termini és major que la de fa 20 anys.

3.2. Hipòtesis secundàries

- Les millores en el tractament immunosupressor i el millor maneig de les complicacions de pacient i empelt renal seran els factors que han fet que la supervivència de l'empelt i del pacient augmenti en el període més recent.
- Donat que ha augmentat l'edat mitja dels nostres receptors, si s'analitzen les dades per grups d'edat, es demostrarà que la supervivència de l'empelt censurant la mort millora en el darrer període i en tots els subgrups.
- Si analitzem i comparem entre períodes els pacients que han superat el primer any de trasplantament, es demostrarà com la millora de funció renal en el període més recent serà un dels factors més importants que han intervingut en l'augment de la supervivència de l'empelt renal a llarg termini, i es demostrarà així que aquesta no augmenta tan sols per la millora de supervivència a curt termini.
- Si estem trasplantant cada cop pacients més anyosos i amb més comorbiditats, la principal causa de pèrdua de l'empelt serà la mort amb empelt funcionant, que serà la més freqüent en el subgrup de més edat.

4. OBJECTIUS

4. OBJECTIUS

4.1. Objectiu primari

Analitzar i comparar la supervivència a llarg termini de pacient, empelt renal i empelt censurant la mort (no considerant la mort del pacient amb empelt funcionant com una pèrdua d'empelt sinó com una pèrdua de seguiment) entre dos períodes i dividint la mostra en subgrups.

4.2. Objectius secundaris

- Estudiar la influència de diferents factors en la supervivència de pacient i empelt renal: edat i sexe del donant, antecedents patològics del donant, causa de la mort del donant, funció renal del donant, compatibilitat, temps d'isquèmia freda, complicacions quirúrgiques, immunosupressió d'inducció, funció retardada de l'empelt, rebuig agut, funció renal de l'empelt, infeccions oportunistes i neoplàsies del receptor.
- Analitzar i comparar la supervivència del pacient, empelt i empelt censurant la mort entre els dos períodes en aquells pacients que han superat un any amb empelt funcionant per avaluar els resultats a llarg termini sense la influència de la millora de supervivència a curt termini.
- Analitzar les causes de pèrdua de l'empelt per períodes i per grups d'edat dels receptors.

5. MATERIAL I MÈTODES

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1. Mostra i variables a estudi

S'ha obtingut la mostra del Registre de Malalts Renals de Catalunya, creat l'any 1984 i on consten tots els tractaments que reben els pacients amb MRC terminal a Catalunya. El registre conté: dades identificatives del pacient, variables clíniques, variables relacionades amb el tractament renal, variables relacionades amb el donant i dades de mortalitat.

Degut a la disponibilitat de la informació i per donar resposta a l'objectiu principal que es planteja en l'estudi, s'han considerat tots els primers trasplantaments de donant cadàver aïllat realitzats a Catalunya a pacients majors de 18 anys entre els anys 1992 i 2010 (n=5.010), doncs és a partir de l'any 1992 quan es té informació completa de la majoria de variables a estudiar.

S'ha dividit la mostra en dos períodes de tractament: 1992-2001 (n=2.559); i 2002-2010 (n=2.451), per obtenir com a mínim dos anys de seguiment.

En relació a la comorbiditat del receptor s'ha considerat la informació de l'últim seguiment amb informació disponible previ al trasplantament (casos en diàlisi abans del trasplantament). En cas que el trasplantament fos la primera opció de tractament substitutiu renal, s'ha considerat la comorbiditat notificada en l'entrada del pacient al registre.

Per tal d'avaluar els resultats a llarg termini sense la influència de la millora de la supervivència a curt termini, s'ha procedit a fer un subanàlisi únicament dels pacients que han superat l'any de funcionament del ronyó trasplantat.

El FGe del receptor no s'ha tingut en compte en la primera part de l'estudi (mostra completa), doncs al ser una variable de seguiment que únicament es recull a dia 31 del mes 12 durant el període en que el trasplantament renal funciona, els pacients amb fracàs de l'empelt abans d'arribar al primer seguiment a dia 31 de desembre no disposen d'aquesta informació (la mostra quedaria esbiaixada). Per tal de poder valorar l'efecte del FGe, aquest s'estudiarà en la submostra de pacients que ha

superat l'any amb un trasplantament renal funcionant, doncs aquest grup de pacients tenen com a mínim un seguiment a dia 31 del mes 12 amb la seva corresponent creatinina.

Per les variables de seguiment per les quals es disposa d'un valor anual, es descriurà el valor del primer seguiment després del trasplantament a dia 31 del mes 12, i el valor de l'últim seguiment. Es considerarà últim seguiment a l'última informació a dia 31 del mes 12 disponible abans de la mort, exclusió o fracàs de l'empelt.

5.2. Anàlisis estadístics

En la descripció dels pacients, es mostren les n, mitjanes i intervals de confiança (IC) del 95% de les variables contínues i la n i el percentatge de les variables categòriques. En ambdós casos es presenta per cada variable el percentatge de valors mancants i la p valor de la comparació entre ambdós períodes (T-test o ANOVA en les mitjanes i chi quadrat en les freqüències).

Els anàlisis de supervivència univariants s'han realitzat mitjançant el mètode Kaplan-Meier i s'ha avaluat el nivell de significació estadística entre les diferents corbes mitjançant la prova de Log-Rank. Es presenta la supervivència del pacient (a), la supervivència de l'empelt considerant la mort del pacient com a causa de fracàs (b) i la supervivència de l'empelt considerant la mort com una censura (c).

Per l'anàlisi multivariant dels factors relacionats amb les diferents supervivències estudiades, s'ha realitzat un model de riscos proporcionals (Cox). En aquells casos que el model no complia les hipòtesis de proporcionalitat de riscos s'ha optat per un model exponencial.

En l'anàlisi de supervivència de l'empelt (mort no censurada i censurada), s'ha tingut en compte que el FGe és una variable contínua mesurada repetidament en el temps per a un mateix pacient. S'ha descrit el valor del primer seguiment a dia 31 del mes 12 després del trasplantament i el valor del seguiment corresponent al 3r any.

6. RESULTATS

6. RESULTATS

6.1. Anàlisi descriptiu de la mostra

Presentem inicialment les característiques dels pacients en global i per períodes en que han estat trasplantats (taula 4a i 4b).

Com a dades a destacar s'observa en el segon període un augment d'edat de donant ($p < 0,001$) i receptor ($p < 0,001$) i reducció del temps d'isquèmia freda ($p < 0,001$).

El temps mitjà en diàlisi abans del trasplantament, així com els dies d'hemodiàlisi post-trasplantament, es mantenen similar entre períodes.

Remarcar que s'objectiva un predomini d'homes en ambdós períodes i un augment de la nefropatia diabètica en el segon període ($p < 0,001$).

En el període més actual també destaca una disminució del traumatisme cranioencefàlic com a causa de mort del donant ($p < 0,001$) i més casos de necrosi tubular aguda (NTA) ($p < 0,001$), així com una disminució del nombre de compatibilitats donant-receptor ($p < 0,001$).

Pel que fa al tractament immunosupressor d'inducció s'observen canvis en les pautes: més micofenolat, tacròlimus, rapamicina, basiliximab i daclizumab ($p < 0,001$) en el segon període, i menys ciclosporina, azatioprina, i sèrum anti-linfocitari (OKT3 i GAL/GAT).

Destacar un augment en les comorbiditats del receptor en el període més recent observant més cardiopatia isquèmica ($p = 0,003$), accidents vasculars cerebrals $p < 0,001$, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) ($p = 0,005$), tumors malignes ($p < 0,001$) i diabetis $p < 0,001$).

	Variables contínues										
	Global			1992-2001			2002-2010			missing	p valor
	n	Mitjana	IC95%	n	Mitjana	IC95%	n	Mitjana	IC95%		
Edat del receptor (anys)	5.010	51,2	(50,8-51,6)	2.559	49,0	(48,5-49,5)	2.451	53,5	(53,0-54,0)	0,0%	$p < 0,001$
Edat del donant (anys)	4.974	48,4	(47,9-48,9)	2.523	45,0	(44,3-45,7)	2.451	52,0	(51,3-52,7)	0,7%	$p < 0,001$
Temps previ en TSR (mesos)	5.010	34,4	(33,4-35,3)	2.559	35,3	(33,9-36,6)	2.451	33,5	(32,2-34,8)	0,0%	$p = 0,054$
Temps d'isquèmia freda (hores)	4.358	17,8	(17,6-18,0)	2.051	19,1	(18,8-19,4)	2.307	16,6	(16,3-16,8)	13,0%	$p < 0,001$
Dies HD post trasplantament*	1.364	7,6	(7,3-8,4)	538	8,1	(7,2-8,9)	826	7,7	(7,1-8,3)	9,2%	$p = 0,498$

Taula 4a. Característiques dels pacients de l'estudi (variables contínues) segons període.

	Variables categòriques						missing	p valor
	Global		1992-2001		2002-2010			
	n	%	n	%	n	%		
Gènere (homes)	3.146	62,8%	1.622	63,4%	1.524	62,2%	0,0%	p=0,378
Receptor 18-39 anys	1.051	21,0%	634	24,8%	417	17,0%	0,0%	p<0,001
Receptor 40-65 anys	3.208	64,0%	1.678	65,6%	1.530	62,4%		
Receptor major de 65 anys	751	15,0%	247	9,6%	504	20,6%		
Desconeguda	852	17,0%	393	15,4%	459	18,7%	0,0%	p<0,001
Glomerular	1.328	26,5%	733	28,6%	595	24,3%		
Intersticial	734	14,7%	434	17,0%	300	12,2%		
Poliquistosi	802	16,0%	412	16,1%	390	15,9%		
Vascular	577	11,5%	274	10,7%	303	12,4%		
Diabetis	328	6,6%	110	4,3%	218	8,9%		
Altres	389	7,8%	203	7,9%	186	7,6%		
0-6 mesos en TSR	510	10,2%	252	9,9%	258	10,5%	0,0%	p=0,704
7-24 mesos en TSR	1.979	39,5%	1.019	39,8%	960	39,2%		
>24 mesos en TSR	2.521	50,3%	1.288	50,3%	1.233	50,3%		
Donant 0-39 anys	1458	29,3%	931	36,9%	527	21,5%	0,7%	p<0,001
Donant 40-65 anys	2657	53,4%	1274	50,5%	1.383	56,4%		
Donant >65 anys	859	17,3%	318	12,6%	541	22,1%		
TCE	1.453	29,8%	904	37,0%	549	22,6%	2,7%	p<0,001
Hemorràgia	2.601	53,4%	1.225	50,1%	1.376	56,7%		
Anòxia+tumors+altres	819	16,8%	316	12,9%	503	20,7%		
Isquèmia freda <24hrs	3.671	84,2%	1.604	78,2%	2.067	89,6%	13,0%	p<0,001
NTA	1.503	33,5%	645	30,6%	858	36,0%	10,3%	p<0,001
Cap identitat HLADR	932	18,7%	337	13,2%	595	24,3%	0,3%	p<0,001
Una identitat HLADR	3.238	64,8%	1.753	68,8%	1.485	60,7%		
Dues identitats HLADR	825	16,5%	460	18,0%	365	14,9%		
Cap identitat HLA A+B	1.075	21,5%	505	19,8%	570	23,3%	0,3%	P<0,001
Una identitat HLA A+B	2.180	43,7%	1.085	42,6%	1.095	44,8%		
Dues identitats HLA A+B	1.475	29,5%	813	31,9%	662	27,1%		
Tres identitats HLA A+B	242	4,9%	130	5,1%	112	4,6%		
Quatre identitats HLA A+B	21	0,4%	16	0,6%	5	0,2%		

Taula 4b. Característiques dels pacients de l'estudi (variables categòriques) segons període.

Màxim anticossos 0-10%	4.167	83,5%	2.089	82,0%	2.078	85,0%	0,4%	p=0,016
Màxim anticossos 11-51%	632	12,7%	350	13,7%	282	11,5%		
Màxim anticossos 51-100%	192	3,9%	108	4,2%	84	3,4%		
Últim anticossos 0-10%	4.765	95,5%	2.409	94,5%	2.356	96,4%	0,4%	p=0,005
Últim anticossos 11-51%	195	3,9%	120	4,7%	75	3,1%		
Últim anticossos 51-100%	32	0,6%	20	0,8%	12	0,5%		
Ciclosporina inducció	2.064	43,8%	1.736	71,8%	328	14,3%	5,9%	p<0,001
Esteroides inducció	4.430	93,6%	2.301	95,2%	2.129	92,0%	5,5%	p<0,001
Azatioprina inducció	546	11,5%	543	22,5%	3	0,1%	5,5%	p<0,001
OKT3 inducció	115	2,4%	112	4,6%	3	0,1%	5,5%	p<0,001
GAL/GAT inducció	1.262	26,7%	759	31,4%	503	21,7%	5,5%	p<0,001
Micofenolat inducció	3.222	68,1%	1.122	46,4%	2.100	90,8%	5,5%	p<0,001
Tacrolimus inducció	2.079	43,9%	563	23,3%	1.516	65,5%	5,5%	p<0,001
Rapamicina inducció	328	6,9%	88	3,6%	240	10,4%	5,5%	p<0,001
Basiliximab inducció	753	16,0%	96	4,0%	657	28,7%	5,5%	p<0,001
Daclizumab inducció	407	8,7%	61	2,5%	346	15,1%	5,5%	p<0,001
Everolimus inducció	72	1,5%	12	0,5%	60	2,6%	5,5%	p<0,001
Altres immun. inducció	169	3,6%	31	1,3%	138	6,1%	5,5%	p<0,001
Monoclonals (OKT3,Gal,Bas.,Dacl.)	2.509	53,3%	1.020	42,2%	1.489	65,1%	5,5%	p<0,001
M. Isquèmica del cor	404	8,2%	180	7,1%	224	9,4%	2,1%	p=0,003
Malaltia cerebrovascular	235	4,8%	78	3,1%	157	6,6%	2,1%	p<0,001
Comorbiditat cardiovascular**	1.413	28,9%	687	27,3%	726	30,7%	2,4%	p=0,009
MPOC	395	8,1%	177	7,0%	218	9,2%	2,2%	p=0,005
Tumors malignes	224	4,6%	79	3,1%	145	6,1%	2,2%	p<0,001
Diabetis	454	9,3%	141	5,6%	313	13,2%	2,2%	p<0,001

Taula 4b. *Característiques dels pacients de l'estudi (variables categòriques) segons període.*

6.2. Supervivència de pacient i empelt segons període, edat del receptor i edat del donant

6.2.1. Supervivència del pacient

La supervivència del pacient segons el període es manté estable (figura 1a) sent a 1, 5 i 10 anys en el període 1992-2001: 95%, 86%, 72%; i en el període 2002-2010: 96%, 87%, 73%.

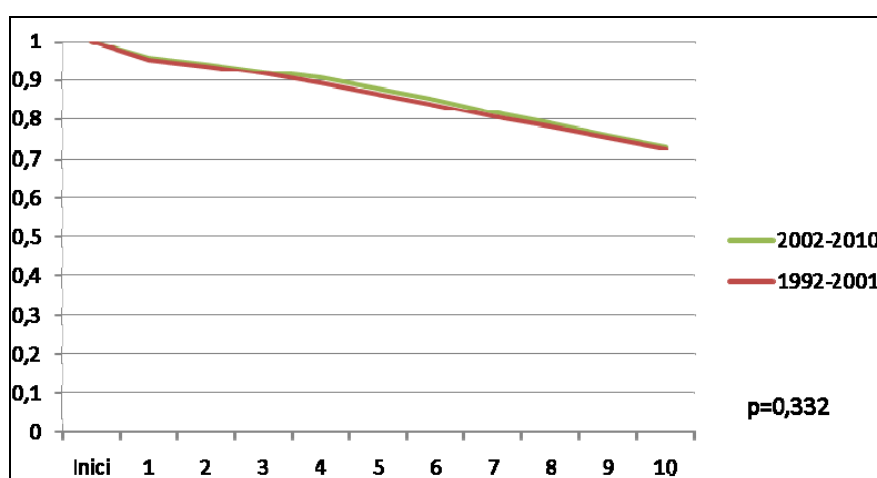


Figura 1a. Supervivència del pacient segons període.

Donat que s'objectiva una tendència a l'aplanament de les pendents de les corbes, s'ha procedit a calcular la vida mitjana que prediu el model paramètric (univariant) de supervivència del pacient per estimar el temps necessari que hauria de passar per arribar a ser del 50%. Resulta en el primer període de 20,2 anys i en el segon de 24,1 anys.

Tal i com és d'esperar, la supervivència del pacient disminueix a mesura que augmenta l'edat del receptor (figura 2a).

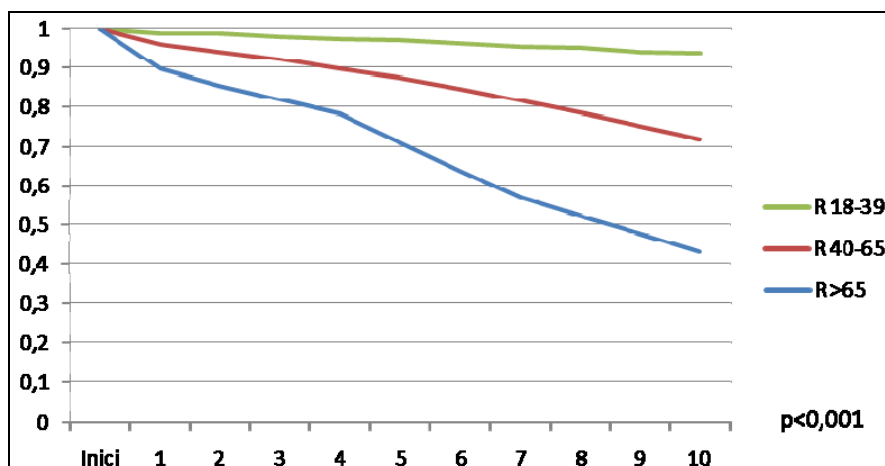


Figura 2a. Supervivència del pacient segons edat del receptor.

Donat que s'objectiva una tendència a l'aplanament de les pendents de les corbes, s'ha procedit a calcular la vida mitjana que prediu el model paramètric (univariant) de supervivència del pacient per estimar el temps necessari que hauria de passar per arribar a ser del 50%. S'observa que per receptors de 18 a 39 anys supera els 30 anys; per receptors de 40 a 65 anys és de 19,6 anys; i per receptors de més de 65 anys de 8,4 anys.

La supervivència del pacient incrementa a mesura que el donant és més jove (figura 3a).

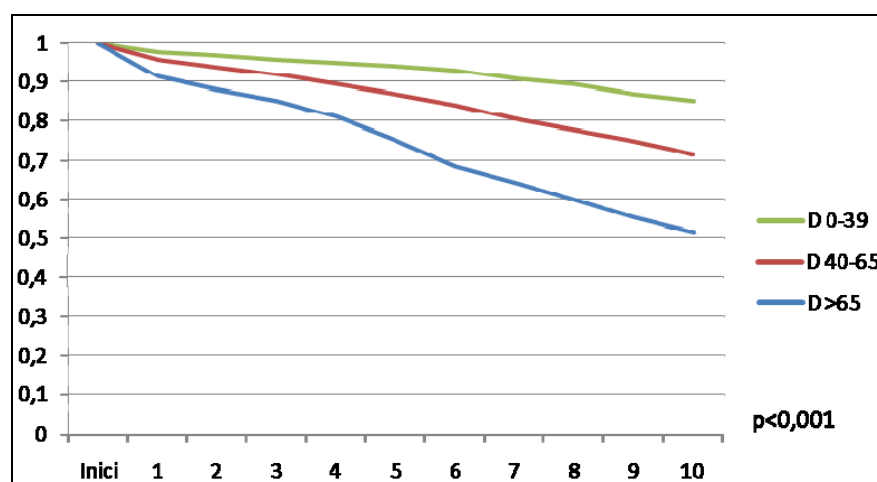


Figura 3a. Supervivència del pacient segons edat del donant.

6.2.2. Supervivència de l'empelt

La supervivència de l'empelt segons període augmenta en el període 2002-2010 (figura 1b). A 1, 5 i 10 anys en el període 1992-2001 és del 88%, 73% i 54%; i en el període 2002-2010 és del 90%, 78% i 59%.

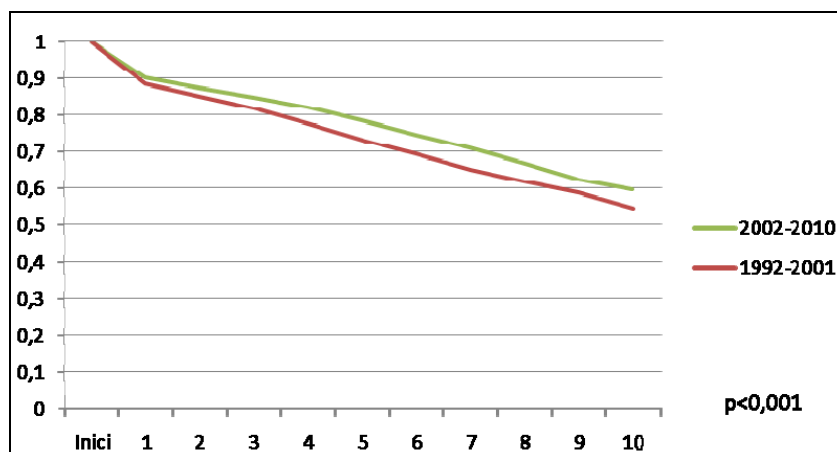


Figura 1b. Supervivència de l'empelt segons període.

Donat que s'objectiva una tendència a l'aplanament de les pendents de les corbes, s'ha procedit a calcular la vida mitjana que prediu el model paramètric (univariant) de supervivència de l'empelt per estimar el temps necessari que hauria de passar per arribar a ser del 50% i resulta en el període inicial d' 11,1 anys i el període més actual de 13,4 anys.

La supervivència de l'empelt disminueix a mesura que augmenta l'edat del receptor (figura 2b).

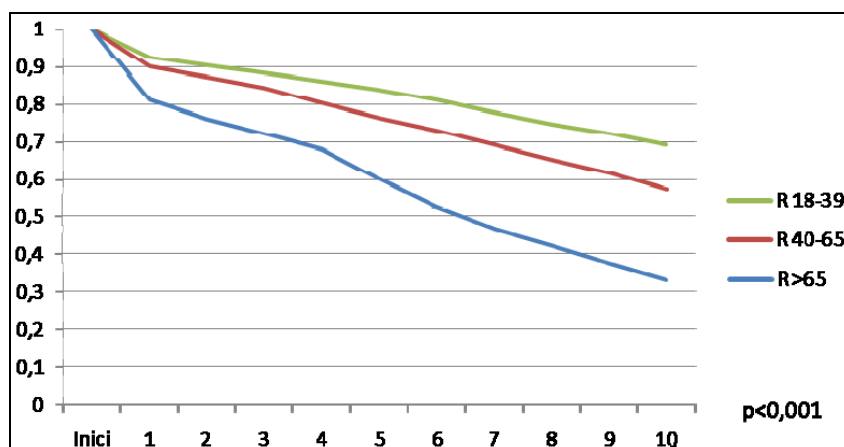


Figura 2b. Supervivència de l'empelt segons edat del receptor.

Donat que s'objectiva una tendència a l'aplanament de les pendents de les corbes, s'ha procedit a calcular la vida mitjana que prediu el model paramètric (univariant) de supervivència de l'empelt calculant el temps necessari que hauria de passar per arribar a ser del 50%, i s'observa que en receptors de 18 a 39 anys és de 17,1 anys; en receptors de 40 a 65 anys de 12,0 anys; i en receptors de més de 65 anys de 6,1 anys.

La supervivència de l'empelt incrementa a mesura que el donant és més jove (figura 3b).

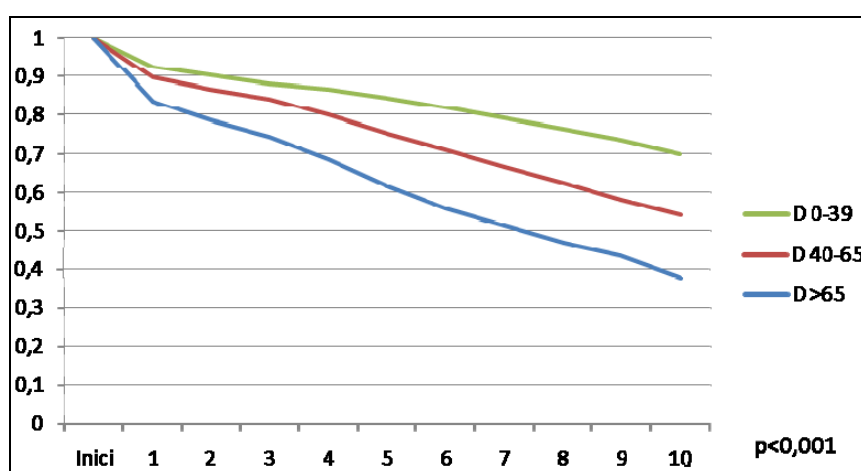


Figura 3b. Supervivència de l'empelt segons edat del donant.

6.2.3. Supervivència de l'empelt censurant la mort

La supervivència de l'empelt censurant la mort segons període augmenta en el període 2002-2010 (figura 1c) sent a 1, 5 i 10 anys en el període de 1992-2001 del 92%, 82%, 70% i en el període 2002-2010 del 93%, 86%, 76%.

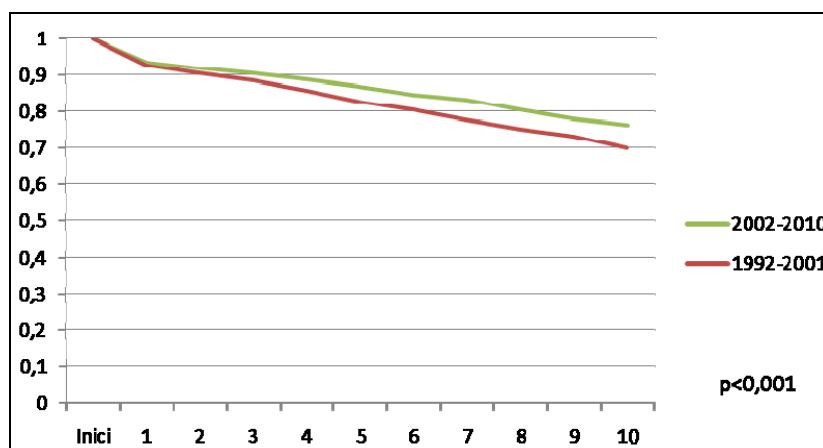


Figura 1c. Supervivència de l'empelt censurant la mort segons període.

Donat que s'objectiva una tendència a l'aplanament de les pendents de les corbes, s'ha procedit a calcular la vida mitjana que prediu el model paramètric (univariant) de supervivència de l'empelt (mort censurada) per estimar el temps necessari que hauria de passar per arribar a ser del 50% i s'observa que en el període inicial és de 18,8 anys i en el més recent de 23,8 anys.

La supervivència de l'empelt censurant la mort dels pacients del grup de 40 a 65 anys és similar a la del grup de 18 a 39 anys (figura 2c).

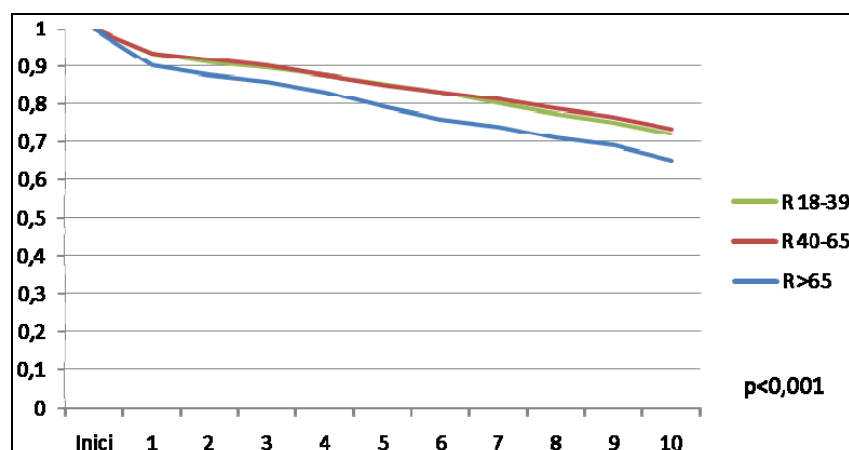


Figura 2c. Supervivència de l'empelt censurant la mort segons edat del receptor.

Donat que s'objectiva una tendència a l'aplanament de les pendents de les corbes, s'ha procedit a calcular la vida mitjana que prediu el model paramètric (univariant) de supervivència de l'empelt (mort censurada) calculant el temps necessari que hauria de passar per arribar a ser del 50%, i resulta en els receptors de 18 a 39 anys de 21,8 anys; en el grup de 40 a 65 anys de 19,3 anys; i en els majors de 65 anys de 15,4 anys.

La supervivència de l'empelt censurant la mort incrementa a mesura que el donant és més jove (figura 3c).

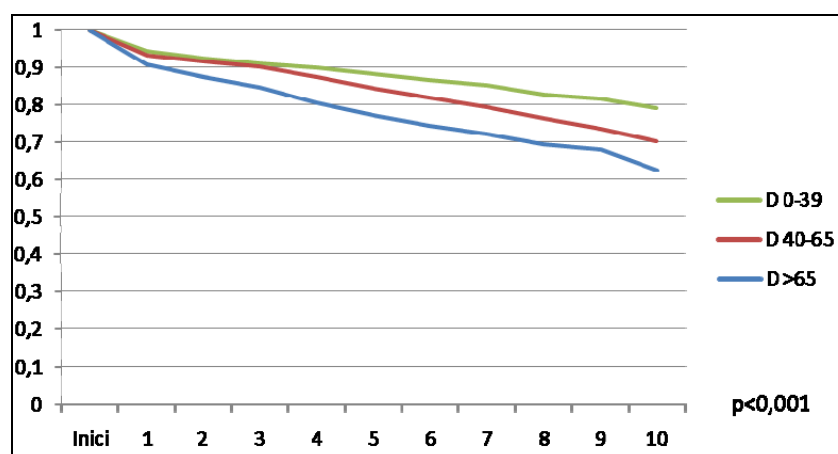


Figura 3c. Supervivència de l'empelt censurant la mort segons edat del donant.

6.2.4. Supervivència de pacient, empelt i empelt censurant la mort segons combinacions d'edat donant-receptor:

La supervivència del pacient disminueix a mesura que augmenta l'edat de donant i receptor (figura 4a).

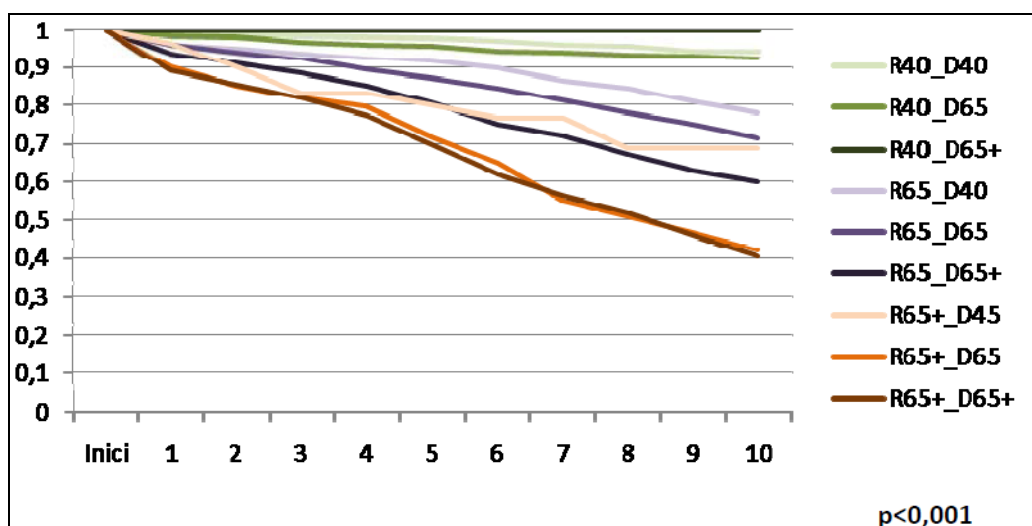


Figura 4a. Supervivència del pacient segons combinació edat donant- receptor.

No obstant, en la supervivència de l'empelt i empelt- mort censurada, tot i que es segueixen observant diferències significatives segons la combinació d'edat donant-receptor els grups s'entrecreuen (figures 4b i 4c).

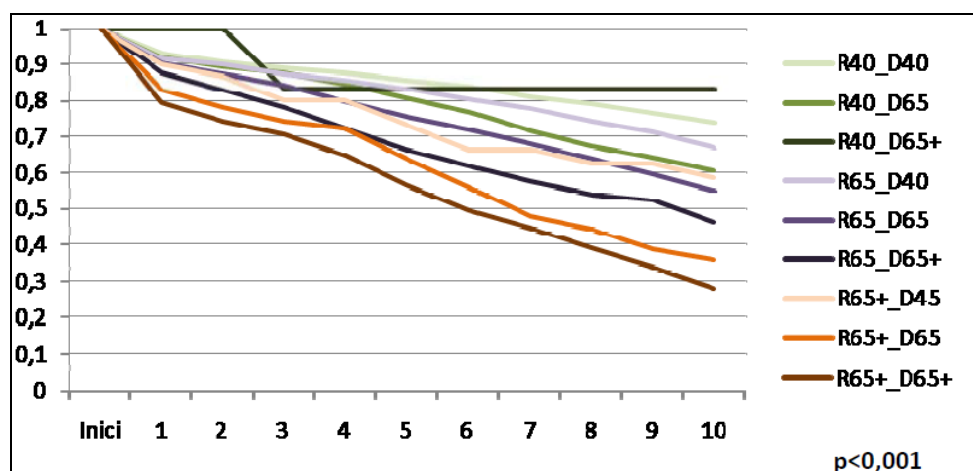


Figura 4b. Supervivència de l'empelt segons combinació edat donant- receptor.

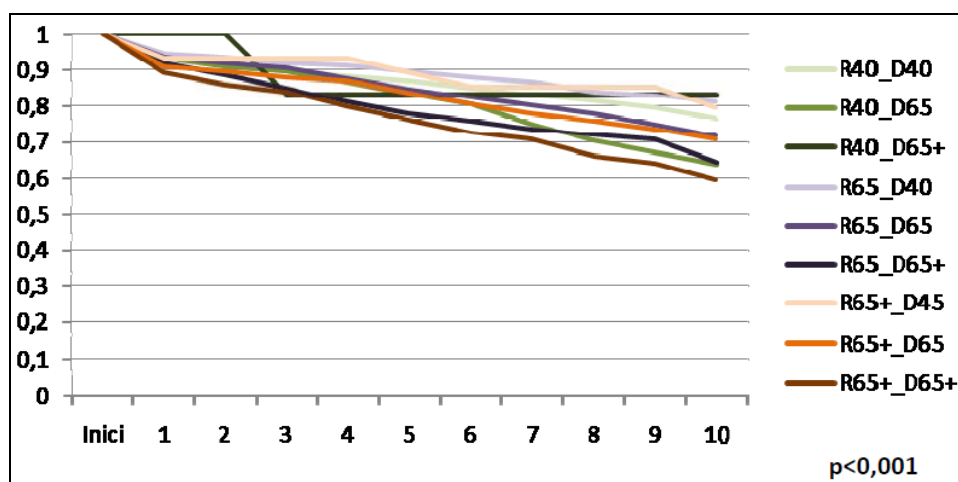


Figura 4c. Supervivència de l'empelt censurant la mort segons combinació edat donant-receptor.

Si ens quedem només amb els mateixos grups d'edat entre donant i receptor: receptor de 18 a 39 anys i donant de 0 a 39 anys (grup 1), receptor de 40 a 65 anys i donant de 40 a 65 anys (grup 2), receptor major de 65 anys i donant major de 65 anys (grup 3), trobem que:

La supervivència del pacient millora entre períodes pels grups 2 i 3 (figura 5a).

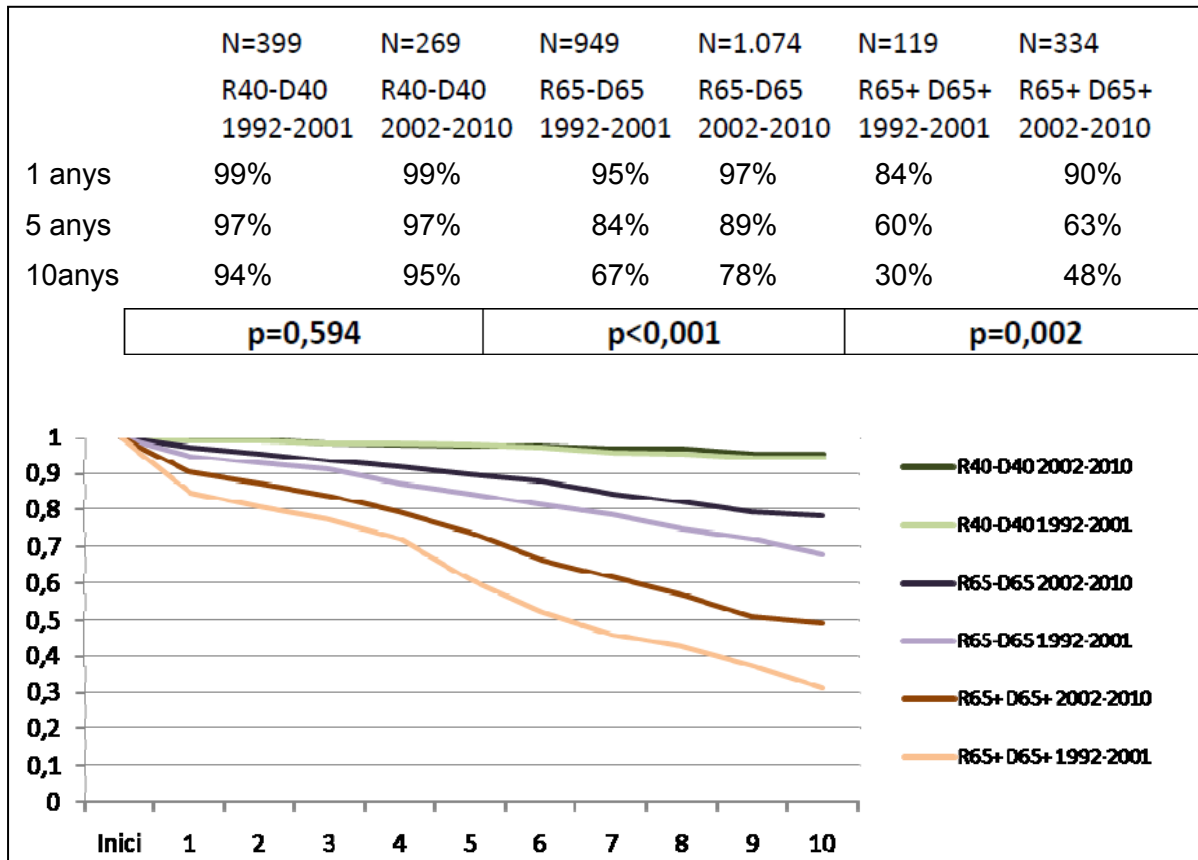


Figura 5a. Supervivència del pacient segons període i combinació edat donant- receptor.

La supervivència de l'empelt millora entre períodes en tots els grups (figura 5b).

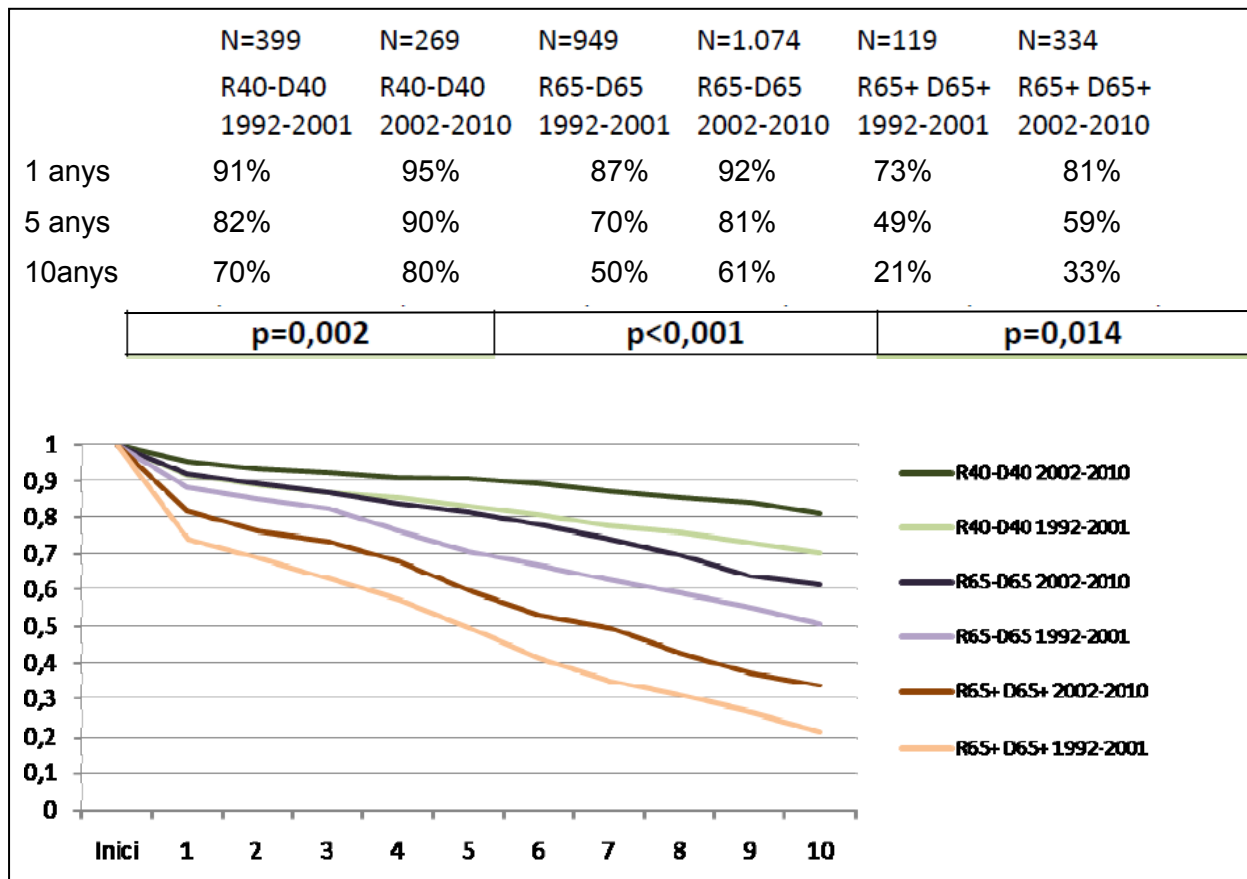


Figura 5b. Supervivència de l'empelt segons període i combinació edat donant- receptor.

La supervivència de l'empelt censurant la mort millora entre períodes en tots els grups tot i que en el grup 3 no és estadísticament significatiu (figura 5c), però si analitzem les dades d'aquest grup més anys, s'observa una tendència a la millora sobretot més destacable en la supervivència a 10 anys.

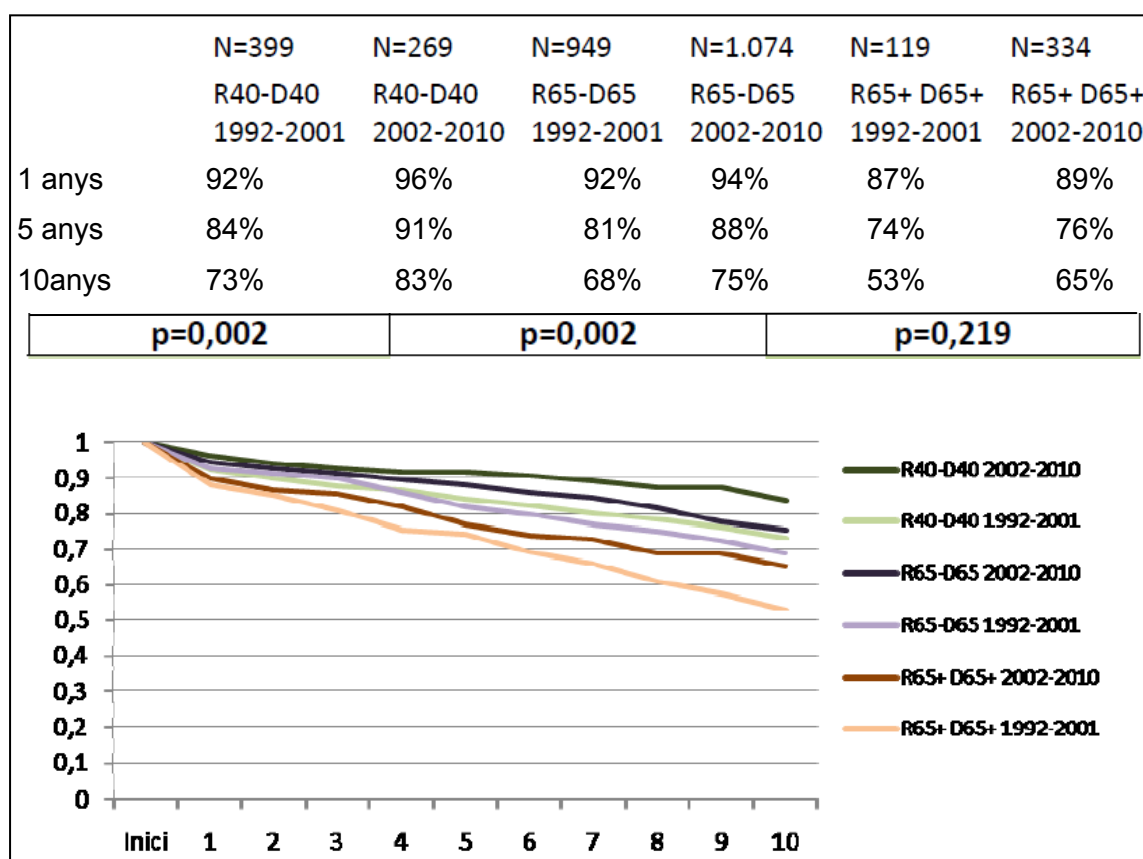


Figura 5c. Supervivència de l'empelt censurant la mort segons període i combinació edat donant- receptor.

6.3. Estudi dels factors que influeixen en la supervivència de pacient i empelt (mort no censurada i censurada)

En la taula 5 s'observa un resum dels estadístics de contrast obtinguts en el càlcul de la supervivència univariant de pacient i empelt (mort no censurada i censurada) els quals comparen per cada factor la diferència entre les corbes.

S'observa que, de forma univariant:

- Els factors que s'han relacionat de forma estadísticament significativa amb els tres tipus de supervivència estudiats són: l'edat del receptor, la malaltia renal primària, el temps en tractament renal substitutiu pre-trasplantament, l'edat del donant, virus hepatitis C del donant, causa de mort del donant, FRE (necrosi tubular aguda; dies de diàlisi post-trasplantament), tacrolimus, combinació d'immunosupressors monoclonals, comorbiditat cardiovascular, tuberculosi, diabetis, cirrosi i altres malalties del tracte digestiu.
- Altres factors relacionats amb la supervivència del pacient són: MPOC, tumors malignes i gènere.
- Amb la supervivència de l'empelt s'han relacionat altres factors com: el període de trasplantament, el temps d'isquèmia freda, el percentatge últim i màxim d'anticossos, la CsA i micofenolat i la presència de MPOC i tumors malignes.
- Altres factors relacionats amb la supervivència de l'empelt (censurant la mort) són: el període de trasplantament, percentatge últim i màxim d'anticossos, CsA i micofenolat i el gènere.

Variable*	Sup. pacient		Sup. empelt		Sup. empelt mort censurada	
	Chi2 (log-rank)	p	Chi2 (log-rank)	P	Chi2 (log-rank)	p
Període	0,94	p=0,332	13,81	p<0,001	15,32	p<0,001
Gènere	5,05	p=0,025	0,53	p=0,465	10,72	p=0,001
Edat del receptor	647,56	p<0,001	246,69	p<0,001	16,34	p<0,001
Malaltia Renal Primària	206,45	p<0,001	80,96	p<0,001	18,81	p=0,005
Temps en TSR pre TR	64,54	p<0,001	38,21	p<0,001	7,54	p=0,023
Edat del donant	372,55	p<0,001	268,67	p<0,001	72,66	p<0,001
Gènere del donant	0,16	p=0,689	1,64	p=0,2	2,13	p=0,145
AgHBs+ del donant	1,39	p=0,238	0,21	p=0,647	3,52	p=0,061
VHC+ del donant	5,04	p=0,025	26,31	p<0,001	24,15	p<0,001
CMV+ del donant	3,01	p=0,083	2,70	p=0,1	1,02	p=0,313
Causa de mort del donant	45,72	p<0,001	42,71	p<0,001	21,18	p<0,001
Isquèmia freda	2,98	p=0,084	6,90	p=0,009	3,53	p=0,06
Necrosi Tubular Aguda	64,21	p<0,001	111,43	p<0,001	65,43	p<0,001
Dies HD post TR	68,76	p<0,001	79,56	p<0,001	40,10	p<0,001
Identitat HLA-DR	3,03	p=0,22	4,30	p=0,116	6,16	p=0,046
Identitats HLA-A+B	11,67	p=0,02	5,10	p=0,277	2,03	p=0,73
Màxim anticossos	5,09	p=0,078	22,17	p<0,001	23,57	p<0,001
Últim anticossos	1,10	p=0,578	18,82	p<0,001	27,29	p<0,001
Ciclosporina inducció	0,07	p=0,794	15,30	p<0,001	24,56	p<0,001
Micofenolat inducció	0,06	p=0,803	17,75	p<0,001	22,74	p<0,001
Tacrolimus inducció	7,11	p=0,008	39,93	p<0,001	45,29	p<0,001
OKT3,GAL,Basil. o Dacliz.	14,16	p<0,001	18,62	p<0,001	12,49	p<0,001
Comorbiditat cardiovascular	250,27	p<0,001	112,90	p<0,001	13,36	p<0,001
MPOC	112,14	p<0,001	55,90	p<0,001	1,34	p=0,247
Tuberculosis	13,10	p<0,001	8,58	p=0,003	3,59	p=0,058
Tumors malignes	32,67	p<0,001	12,00	p<0,001	0,13	p=0,718
Diabetis	188,02	p<0,001	77,12	p<0,001	9,36	p=0,002
Artropatia	115,13	p<0,001	61,53	p<0,001	8,45	p=0,004
Cirrosi i altres cròniques fetge	26,97	p<0,001	28,26	p<0,001	12,87	p<0,001
M. esòfag, estómac o duodè	52,76	p<0,001	24,18	p<0,001	8,32	p=0,004
Malalties de l'intestí	7,59	p=0,006	4,04	p=0,044	1,30	p=0,254

(en verd): p<0,05

Taula 5. Significacions estadístiques entre corbes de l'anàlisi de supervivència univariant segons tipus de supervivència.

A partir dels factors de risc ja coneguts i amb l'ajuda de la informació presentada s'estudien els tres tipus de supervivència de forma multivariant (taules 6 a 8).

6.3.1. Supervivència del pacient

Estudi univariant:

De forma univariant, els resultats són els mateixos que els presentats en la taula 5, si bé podem descriure la magnitud i el sentit de les relacions de les variables que figuren en el model multivariant final.

Destaca que els pacients trasplantats en el període 1992-2001 tenen un risc de morir 1,06 vegades superior als pacients trasplantats en el període 2002-2010, però no resulta ser significatiu (taula 6a). La resta de factors que apareixen en la següent taula resulten estadísticament significatius en la disminució de la supervivència del pacient de forma univariant.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)	
1992-2001	1,06 (0,94-1,21)
Gènere receptor (ref.: Dona)	
Home	1,13 (1,02-1,26)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)	
40 - 65 anys	4,83 (3,91-5,97)*
major de 65 anys	12,66 (10,06-15,95)*
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)	
40 - 65 anys	1,99 (1,74-2,28)*
major de 65 anys	4,26 (3,64-4,97)*
NTA (ref.: No)	
Si	1,57 (1,41-1,76)*
Micofenolat inducció (ref.: Si)	
No	1,01 (0,91-1,14)
Tacrolimus inducció (ref.: Si)	
No	1,18 (1,04-1,33)*
Alguna malaltia cardiovascular (ref.: No)	
Si	2,29 (2,06-2,55)*
MPOC (ref.: No)	
Si	2,27 (1,94-2,66)*
Diabetis (ref.: No)	
Si	2,73 (2,35-3,17)*
Artropatia (ref.: No)	
Si	1,94 (1,72-2,2)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)	
Si	1,65 (1,36-1,99)*

Taula 6a. Model de Cox univariant. Supervivència del pacient.

Estudi multivariant:

Després de controlar per diverses variables que han resultat associades amb la supervivència del pacient, es presenten les variables que s'han mantingut significativament associades amb la supervivència del pacient en l'anàlisi multivariant.

Destaca que el període passa a ser significatiu i podem dir que, a igualtat de condicions en la resta de variables, un pacient trasplantat en el període 1992-2001 té un 35% més de risc de morir que un pacient trasplantat en el període 2002-2010 (taula 6b), tot i ser una mostra de menys edat.

	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)	
1992-2001	1,35 (1,15-1,57)*
Gènere receptor (ref.: Dona)	
Home	1,15 (1,02-1,3)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)	
40 - 65 anys	3,92 (3,06-5,03)*
major de 65 anys	8,15 (6,14-10,83)*
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)	
40 - 65 anys	1,52 (1,3-1,77)*
major de 65 anys	2,02 (1,66-2,46)*
NTA (ref.: No)	
Si	1,37 (1,21-1,54)*
Micofenolat inducció (ref.: Si)	
No	1,18 (1,02-1,35)*
Tacrolimus inducció (ref.: Si)	
No	1,19 (1,03-1,37)*
Alguna malaltia cardiovascular (ref.: No)	
Si	1,49 (1,31-1,7)*
MPOC (ref.: No)	
Si	1,49 (1,24-1,78)*
Diabetis (ref.: No)	
Si	2,02 (1,7-2,39)*
Artropatia (ref.: No)	
Si	1,17 (1,01-1,35)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)	
Si	1,4 (1,12-1,74)*

Taula 6b. Model de Cox multivariant. Supervivència del pacient.

Les variables que de forma univariant havien presentat relació amb la supervivència del pacient i que no s'han mostrat associades en l'anàlisi multivariant han estat: el temps en tractament renal substitutiu previ al trasplantament, la causa de la mort del donant, els immunosupressors monoclonals de inducció, tenir tumors malignes, estar afectat de malalties del tracte digestiu, la malaltia renal primària, tenir el virus de l'hepatitis C i tenir tuberculosi.

Si repliquem el model sense el tractament immunosupressor de inducció associat, el període continua sent significatiu, i un pacient trasplantat el primer període té un 49% més de risc de morir que un pacient trasplantat en el segon període (taula 6c).

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,06 (0,94-1,21)	1,49 (1,3-1,71)*
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	1,13 (1,02-1,26)*	1,14 (1,01-1,28)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	4,83 (3,91-5,97)*	3,85 (3,02-4,91)*
major de 65 anys	12,66 (10,06-15,95)*	7,55 (5,72-9,95)*
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)		
40 - 65 anys	1,99 (1,74-2,28)*	1,48 (1,27-1,72)*
major de 65 anys	4,26 (3,64-4,97)*	2,06 (1,7-2,49)*
NTA (ref.: No)		
Si	1,57 (1,41-1,76)*	1,36 (1,22-1,53)*
Alguna malaltia cardiovascular (ref.: No)		
Si	2,29 (2,06-2,55)*	1,5 (1,32-1,69)*
MPOC (ref.: No)		
Si	2,27 (1,94-2,66)*	1,49 (1,25-1,77)*
Diabetis (ref.: No)		
Si	2,73 (2,35-3,17)*	1,94 (1,64-2,29)*
Artropatia (ref.: No)		
Si	1,94 (1,72-2,2)*	1,16 (1,01-1,34)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)		
Si	1,65 (1,36-1,99)*	1,37 (1,11-1,7)*

Taula 6c. Model de Cox univariant i multivariant sense els immunosupressors de inducció. Supervivència del pacient.

6.3.2. Supervivència de l'empelt

Estudi univariant:

De forma univariant, els resultats són els mateixos que els presentats en la taula 5, si bé podem descriure la magnitud i el sentit de les relacions de les variables que figuren en el model multivariant final. S'observa que els empelts trasplantats en el període 1992-2001 tenen un risc de fracassar 1,2 vegades superior als implantats en el període 2002-2010. Aquest risc es troba amb una confiança del 95% entre 1,09 i 1,32 i resulta ser significatiu. La resta de factors que apareixen en la següent taula (excepte el gènere del receptor) resulten estadísticament significatius en la disminució de la supervivència de l'empelt de forma univariant (taula 7a).

Registre de Malalts Renals de Catalunya

Taula 7a. Model univariant i multivariant de supervivència paramètric (distribució exponencial). Supervivència de l'empelt observada fins el 31/12/2012.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,2 (1,09-1,32)*	1,04 (0,83-1,31)
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,97 (0,89-1,06)	0,85 (0,7-1,03)
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	1,43 (1,28-1,6)*	1,11 (0,82-1,48)
major de 65 anys	2,84 (2,47-3,27)*	2,13 (1,48-3,05)*
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)		
40 - 65 anys	1,67 (1,51-1,85)*	1,33 (1,02-1,73)*
major de 65 anys	2,79 (2,46-3,16)*	1,6 (1,15-2,23)*
NTA (ref.: No)		
Si	1,63 (1,49-1,79)*	2,08 (1,72-2,51)*
Identitats HLA-DR (ref: 0)		
Una	1,16 (1,01-1,34)*	0,82 (0,65-1,03)
Dues	1,08 (0,96-1,21)	0,6 (0,43-0,83)*
Última det. d'anticossos (ref.: 0-10%)		
11-50%	1,3 (1,07-1,58)*	2,08 (1,4-3,09)*
51-100%	2,15 (1,38-3,34)*	2,13 (0,87-5,21)
Micofenolat inducció (ref.: Si)		
No	1,21 (1,11-1,33)*	1,35 (1,05-1,73)*
Tacrolimus inducció (ref.: Si)		
No	1,37 (1,24-1,5)*	1,24 (1-1,54)*
MPOC (ref.: No)		
Si	1,69 (1,47-1,94)*	1,38 (1,03-1,83)*
Diabetis (ref.: No)		
Si	1,8 (1,58-2,06)*	1,58 (1,22-2,05)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)		
Si	1,53 (1,31-1,8)*	1,52 (1,1-2,1)*

* p<0,05
Taula 7a. Model univariant de supervivència paramètric (distribució exponencial).
 Supervivència de l'empelt.

Estudi multivariant:

Després de controlar per diverses variables que han resultat associades amb la supervivència de l'empelt (model multivariant) el període deixa de ser significatiu. Podem dir que, a igualtat de condicions en la resta de variables, un pacient trasplantat en el període 1992-2001 té el mateix risc de que l'empelt fracassi que un pacient trasplantat en el període 2002-2010 (taula 7b).

Només el grup més anyós té major risc de perdre l'empelt que els pacients més joves.

En relació a les identitats HLA-DR, els casos amb dues identitats presenten millor supervivència que els casos sense cap identitat ($1/0,6=1,66$ -> 66% menys de risc).

Els pacients amb un màxim d'anticossos d'entre el 11-50% presenten una pitjor supervivència (108% més de risc) que els pacients amb un màxim d'entre el 0-10%.

La presència de NTA s'associa a un risc 2 vegades major de perdre l'empelt.

Els malalts diabètics presenten un risc de fracàs renal un 58% més alt.

	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)	
1992-2001	1,04 (0,83-1,31)
Gènere receptor (ref.: Dona)	
Home	0,85 (0,7-1,03)
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)	
40 - 65 anys	1,11 (0,82-1,48)
major de 65 anys	2,13 (1,48-3,05)*
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)	
40 - 65 anys	1,33 (1,02-1,73)*
major de 65 anys	1,6 (1,15-2,23)*
NTA (ref.: No)	
Si	2,08 (1,72-2,51)*
Identitats HLA-DR (ref.: 0)	
Una	0,82 (0,65-1,03)
Dues	0,6 (0,43-0,83)*
Última det. d'anticossos (ref.: 0-10%)	
11-50%	2,08 (1,4-3,09)*
51-100%	2,13 (0,87-5,21)
Micofenolat inducció (ref.: Si)	
No	1,35 (1,05-1,73)*
Tacrolimus inducció (ref.: Si)	
No	1,24 (1-1,54)*
MPOC (ref.: No)	
Si	1,38 (1,03-1,83)*
Diabetis (ref.: No)	
Si	1,58 (1,22-2,05)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)	
Si	1,52 (1,1-2,1)*

Taula 7b. Model multivariant de supervivència paramètric (distribució exponencial).
Supervivència de l'empelt.

Les variables que de forma univariant havien presentat relació amb la supervivència de l'empelt i que no s'han mostrat associades en l'anàlisi multivariant han estat: la malaltia renal primària, el temps en tractament renal substitutiu previ al trasplantament, tenir el virus de l'hepatitis C, tenir tuberculosi, causa de la mort del donant, temps d'isquèmia freda, els immunosupressors monoclonals d'inici, portar CsA, tenir comorbiditats cardiovasculars, tenir tumors malignes i estar afectat de malalties del tracte digestiu.

Si repliquem el model sense el tractament immunosupressor d'inducció, el període passa a ser significatiu, i un pacient trasplantat el primer període té un 30% més de risc de perdre l'empelt que un pacient trasplantat en el segon període (taula 7c). Aquest resultat ens fa interpretar que en la millora de la supervivència de l'empelt influeixen més altres factors com la immunosupressió de inducció i no el fet del període en sí. És per això, que si tenim en compte el tractament immunosupressor de inducció, el període no és el que influencia en la supervivència de l'empelt, sinó la nova teràpia que porten els pacients.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,2 (1,09-1,32)*	1,3 (1,08-1,57)*
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,97 (0,89-1,06)	0,89 (0,74-1,07)
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	1,43 (1,28-1,6)*	1,07 (0,81-1,42)
major de 65 anys	2,84 (2,47-3,27)*	2,04 (1,45-2,87)*
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)		
40 - 65 anys	1,67 (1,51-1,85)*	1,29 (1,01-1,66)*
major de 65 anys	2,79 (2,46-3,16)*	1,54 (1,13-2,12)*
NTA (ref.: No)		
Si	1,63 (1,49-1,79)*	2,09 (1,75-2,51)*
Identitats HLA-DR (ref: 0)		
Una	1,16 (1,01-1,34)*	0,79 (0,64-0,99)*
Dues	1,08 (0,96-1,21)	0,6 (0,44-0,83)*
Última det. d'anticossos (ref.: 0-10%)		
11-50%	1,3 (1,07-1,58)*	1,92 (1,3-2,83)*
51-100%	2,15 (1,38-3,34)*	2,14 (0,95-4,85)
MPOC (ref.: No)		
Si	1,69 (1,47-1,94)*	1,38 (1,05-1,81)*
Diabetis (ref.: No)		
Si	1,8 (1,58-2,06)*	1,5 (1,16-1,92)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)		
Si	1,53 (1,31-1,8)*	1,39 (1,01-1,91)*

Taula 7c. Model univariant i multivariant de supervivència paramètric (distribució exponencial) sense els immunosupressors d'inducció. Supervivència de l'empelt.

6.3.3. Supervivència de l'empelt censurant la mort

Estudi univariant:

De forma univariant, els resultats són els mateixos que els presentats en la taula 5, si bé podem descriure la magnitud i el sentit de les relacions de les variables que figuren en el model multivariant final. S'observa que els empelts trasplantats en el període 1992-2001 tenen un risc de fracassar 1,29 vegades superior als implantats en el període 2002-2010, un risc que resulta ser significatiu (taula 8a). En relació a l'edat del receptor, el grup de majors de 65 anys presenta un risc 1.23 vegades major que el grup de 18 a 39 anys. La resta de factors que apareixen en la següent taula resulten estadísticament significatius en la disminució de la supervivència de l'empelt censurant la mort de forma univariant (taula 8a).

Registre de Malalts Renals de Catalunya

Taula 5a. Model univariant i multivariant de supervivència paramètric (distribució exponencial). Supervivència de l'empelt amb mort censurada (MC) observada fins el 31/12/2012.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,29 (1,14-1,47)*	0,95 (0,73-1,24)
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,83 (0,74-0,93)*	0,74 (0,58-0,94)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	0,88 (0,78-1,01)	0,78 (0,56-1,09)
major de 65 anys	1,23 (1,02-1,48)*	1,03 (0,66-1,61)
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)		
40 - 65 anys	1,48 (1,3-1,68)*	1,17 (0,85-1,59)
major de 65 anys	2,03 (1,72-2,4)*	1,53 (1,02-2,3)*
NTA (ref.: No)		
Si	1,65 (1,46-1,87)*	2,14 (1,69-2,72)*
Identitats HLA-DR (ref: 0)		
Una	1,27 (1,05-1,54)*	0,68 (0,51-0,89)*
Dues	1,13 (0,97-1,31)	0,51 (0,33-0,77)*
Última det. d'anticossos (ref.: 0-10%)		
11-50%	1,42 (1,11-1,81)*	2,8 (1,81-4,33)*
51-100%	2,93 (1,79-4,79)*	1,9 (0,6-5,97)
Tacrolimus inducció (ref.: Si)		
No	1,56 (1,37-1,78)*	1,47 (1,14-1,9)*
Diabetis (ref.: No)		
Si	1,35 (1,11-1,65)*	1,44 (1,02-2,02)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)		
Si	1,47 (1,19-1,82)*	1,6 (1,08-2,38)*
Malaltia esòfag, estómac o duodè (ref.: No)		
Si	1,3 (1,09-1,55)*	1,46 (1,04-2,06)*

* p<0,05
Paula 8a. Model univariant de supervivència paramètric (distribució exponencial).
 Supervivència de l'empelt censurant la mort.

Estudi multivariant:

Després de controlar per diverses variables que han resultat associades amb la supervivència de l'empelt censurant la mort (model multivariant), el període deixa de ser significatiu. Podem dir que, a igualtat de condicions en la resta de variables, un pacient trasplantat en el període 1992-2001 té el mateix de risc de fracàs de l'empelt (censurant la mort com a causa de fracàs) que un pacient trasplantat en el període 2002-2010 (taula 8b).

En relació a l'edat del receptor, desapareix l'associació amb el risc de perdre l'empelt censurant la mort.

La resta de variables que es presenten s'han mantingut significativament associades amb aquesta supervivència.

	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)	
1992-2001	0,95 (0,73-1,24)
Gènere receptor (ref.: Dona)	
Home	0,74 (0,58-0,94)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)	
40 - 65 anys	0,78 (0,56-1,09)
major de 65 anys	1,03 (0,66-1,61)
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)	
40 - 65 anys	1,17 (0,85-1,59)
major de 65 anys	1,53 (1,02-2,3)*
NTA (ref.: No)	
Si	2,14 (1,69-2,72)*
Identitats HLA-DR (ref: 0)	
Una	0,68 (0,51-0,89)*
Dues	0,51 (0,33-0,77)*
Última det. d'anticossos (ref.: 0-10%)	
11-50%	2,8 (1,81-4,33)*
51-100%	1,9 (0,6-5,97)
Tacrolimus inducció (ref.: Si)	
No	1,47 (1,14-1,9)*
Diabetis (ref.: No)	
Si	1,44 (1,02-2,02)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)	
Si	1,6 (1,08-2,38)*
Malaltia esòfag, estómac o duodè (ref.: No)	
Si	1,46 (1,04-2,06)*

Taula 8b. Model multivariant de supervivència paramètric (distribució exponencial).
Supervivència de l'empelt censurant la mort.

Les variables que de forma univariant havien presentat relació amb la supervivència de l'empelt censurant la mort i que no s'han mostrat associades en l'anàlisi multivariant han estat: la malaltia renal primària, el temps en tractament renal substitutiu previ al trasplantament, tenir el virus de l'hepatitis C, tenir tuberculosi, causa de la mort del donant, els immunosupressors monoclonals d'inici, portar CsA i micofenolat, i tenir comorbidityats cardiovasculars.

A diferència de la supervivència de l'empelt amb mort no censurada, si eliminem el tractament immunosupressor de inducció del model, el període continua sent no significatiu (taula 8c) però hi ha una tendència a augmentar el risc en el primer període. En aquesta supervivència influeixen altres factors, no el fet del període en si.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,29 (1,14-1,47)*	1,14 (0,9-1,44)
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,83 (0,74-0,93)*	0,77 (0,61-0,97)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	0,88 (0,78-1,01)	0,78 (0,57-1,08)
major de 65 anys	1,23 (1,02-1,48)*	1,06 (0,7-1,63)
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)		
40 - 65 anys	1,48 (1,3-1,68)*	1,15 (0,85-1,55)
major de 65 anys	2,03 (1,72-2,4)*	1,5 (1,01-2,22)*
NTA (ref.: No)		
Si	1,65 (1,46-1,87)*	2,09 (1,66-2,62)*
Identitats HLA-DR (ref: 0)		
Una	1,27 (1,05-1,54)*	0,68 (0,52-0,89)*
Dues	1,13 (0,97-1,31)	0,52 (0,35-0,78)*
Última det. d'anticossos (ref.: 0-10%)		
11-50%	1,42 (1,11-1,81)*	2,51 (1,64-3,85)*
51-100%	2,93 (1,79-4,79)*	1,72 (0,55-5,41)
Diabetis (ref.: No)		
Si	1,35 (1,11-1,65)*	1,37 (0,98-1,91)
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)		
Si	1,47 (1,19-1,82)*	1,44 (0,97-2,13)
Malaltia esòfag, estómac o duodè (ref.: No)		
Si	1,3 (1,09-1,55)*	1,39 (1-1,94)*

Taula 8c. Model univariant i multivariant de supervivència paramètric (distribució exponencial) sense el tractament immunosupressor d'inducció.
Supervivència de l'empelt censurant la mort.

6.4. Subanàlisi amb els pacients que han superat l'any amb el trasplantament renal funcionant

Dels 5.010 pacients de l'estudi, 4.473 (89,4%) superen el primer any amb l'empelt renal funcionant. Per períodes, 2.265 (88,5%) pacients superen el primer any en el primer període i 2.208 (90,1%) pacients ho fan en el segon. La diferència no és estadísticament significativa ($p=0.07$).

6.4.1. Anàlisi comparatiu dels pacients que no superen primer any de trasplantament amb els que sí

Les característiques d'aquests 4.473 pacients comparats amb els que no han superat el primer any de trasplantament (537 casos) es presenten en les taules 9a i 9b. Els pacients que superen el primer any: són més joves i reben ronyons de donants més joves; porten menys temps en tractament renal substitutiu; han presentat menys FRE; s'observa menys VHC del donant; comparteixen més identitats DR i tenen menys anticossos preformats; tenen menys comorbiditats cardiovasculars, menys diabetis, menys pneumopaties i menys hepatopaties; en relació als immunosupressors inicials han rebut menys SAL (donant òptim), menys azatioprina i més micofenolat i tacrolimus.

	Variables contínues									missing	p valor
	Global			NO superen primer any			Superen primer any				
	n	Mitjana	IC95%	n	Mitjana	IC95%	n	Mitjana	IC95%		
Edat del receptor (anys)	5.010	51,2	(50,8-51,6)	537	55,6	(54,4-56,7)	4.473	50,7	(50,3-51,1)	0,0%	<0,001
Edat del donant (anys)	4.974	48,4	(47,9-48,9)	533	53,1	(51,6-54,7)	4.441	47,9	(47,4-48,4)	0,7%	<0,001
Temps previ en TSR (mesos)	5.010	34,4	(33,4-35,3)	537	40,1	(37-43,2)	4.473	33,7	(32,7-34,7)	0,0%	<0,001
Temps d'isquèmia freda (hores)	4.358	17,8	(17,6-18,0)	407	18,3	(17,6-18,9)	3.951	17,7	(17,5-17,9)	13,0%	0,103
Dies HD post trasplantament*	1.364	7,6	(7,3-8,4)	182	10,7	(9-12,5)	1.182	7,4	(6,9-7,9)	9,2%	<0,001

Taula 9a. Descriptius de la mostra completa segons si han superat un any amb trasplantament renal funcionant o no (variables contínues).

	Variables categòriques						missing	p valor
	Global		NO superen 1 any		Superen 1 any			
	n	%	n	%	n	%		
Receptor 18-39 anys	1.051	21,0%	78	14,5%	973	21,8%	0,0%	p<0,001
Receptor 40-60 anys	3.208	64,0%	317	59,0%	2.891	64,6%		
Receptor major de 60 anys	751	15,0%	142	26,4%	609	13,6%		
0-6 mesos en TSR	510	10,2%	41	7,6%	469	10,5%	0,0%	p<0,001
7-24 mesos en TSR	1.979	39,5%	178	33,2%	1.801	40,3%		
>24 mesos en TSR	2.521	50,3%	318	59,2%	2.203	49,3%		
Donant 0-39 anys	1.458	29,3%	114	21,4%	1.344	30,3%	0,7%	p<0,001
Donant 40-60 anys	2.657	53,4%	276	51,8%	2.381	53,6%		
Donant >60 anys	859	17,3%	143	26,8%	716	16,1%		
VHC+ donant	92	2,1%	16	3,5%	76	2,0%	13,2%	p=0,027
NTA	1.503	33,5%	218	52,3%	1.285	31,5%	10,3%	p<0,001
Cap identitat HLADR	932	18,7%	125	23,4%	807	18,1%	0,3%	p=0,001
Una identitat HLADR	3.238	64,8%	343	64,2%	2.895	64,9%		
Dues identitats HLADR	825	16,5%	66	12,4%	759	17,0%		
Màxim anticossos 0-10%	4.167	83,5%	411	77,1%	3.756	84,3%	0,4%	p<0,001
Màxim anticossos 11-51%	632	12,7%	83	15,6%	549	12,3%		
Màxim anticossos 51-100%	192	3,9%	39	7,3%	153	3,4%		
Últim anticossos 0-10%	4.765	95,5%	491	91,8%	4.274	95,9%	0,4%	p<0,001
Últim anticossos 11-51%	195	3,9%	35	6,5%	160	3,6%		
Últim anticossos 51-100%	32	0,6%	9	1,7%	23	0,5%		
Azatioprina inducció	546	11,5%	71	15,4%	475	11,1%	5,5%	p=0,006
OKT3 inducció	115	2,4%	19	4,1%	96	2,3%	5,5%	p=0,013
GAL/GAT inducció	1.262	26,7%	154	33,5%	1.108	25,9%	5,5%	p=0,001
Micofenolat inducció	3.222	68,1%	277	60,2%	2.945	68,9%	5,5%	p<0,001
Tacrolimus inducció	2.079	43,9%	164	35,7%	1.915	44,8%	5,5%	p<0,001
Monoclonals (OKT3,Gal,Bas.,Dacl.)	2.509	53,3%	271	59,0%	2.238	52,7%	5,5%	p=0,009
M. Isquèmica del cor	404	8,2%	62	11,9%	342	7,8%	2,1%	p=0,001
Cardiomiopatia	661	13,5%	92	17,7%	569	13,0%	2,1%	p=0,003
Transtorns conducció cardíaca	306	6,2%	60	11,5%	246	5,6%	2,1%	p<0,001
Malaltia vascular	532	10,9%	84	16,2%	448	10,3%	2,4%	p<0,001
Comorbiditat cardiovascular**	1.413	28,9%	190	36,5%	1.223	28,0%	2,4%	p<0,001
MPOC	395	8,1%	63	12,1%	332	7,6%	2,2%	p<0,001
Diabetis	454	9,3%	69	13,2%	385	8,8%	2,2%	p=0,001
Artropatia	772	15,8%	107	20,6%	665	15,2%	2,2%	p=0,001
Cirrosi i altres cròniques del fetge	280	5,7%	42	8,1%	238	5,4%	2,2%	p=0,014

Taula 9b. Descriptius de la mostra completa segons si han superat un any amb trasplantament renal funcionant o no (variables categòriques).

6.4.2. Anàlisi comparatiu entre períodes dels casos que superen el primer any

Si comparem els resultats descriptius segons període dels casos que han superat l'any (n=4.473) amb els de la mostra completa (n=5.010) veiem que les mateixes variables que varien significativament o que no varien entre períodes ho fan de la mateixa manera en la mostra dels que han superat el primer any i la mostra completa.

En el grup de pacients que ha superat l'any, s'ha estudiat el FGe observant que millora de forma significativa en el període 2002-2010, respecte el 1992-2001 (taula 10).

	Variables categòriques						missing	p valor
	Global		1992-2001		2002-2010			
	n	%	n	%	n	%		
1S >=90ml/min	50	1,2%	16	0,7%	34	1,7%	4,8%	p<0,001
1S 60-89ml/min	848	19,9%	459	20,4%	389	19,4%		
1S 45-59ml/min	1.396	32,8%	768	34,1%	628	31,4%		
1S 30-44ml/min	1.239	29,1%	638	28,3%	601	30,0%		
1S 15-29ml/min	578	13,6%	316	14,0%	262	13,1%		
1S <15ml/min	146	3,4%	58	2,6%	88	4,4%		
3S >=90ml/min***	53	1,4%	18	0,9%	35	1,9%	1,2%	p=0,001
3S 60-89ml/min***	856	21,8%	432	20,4%	424	23,5%		
3S 45-59ml/min***	1.221	31,1%	676	31,9%	545	30,2%		
3S 30-44ml/min***	1.201	30,6%	641	30,2%	560	31,1%		
3S 15-29ml/min***	519	13,2%	311	14,7%	208	11,5%		
3S <15ml/min***	72	1,8%	42	2,0%	30	1,7%		

Taula 10. Anàlisi descriptiu del FGe en els pacients que han superat el primer any.

6.4.3. Supervivència del pacient

Estudi univariant i multivariant:

Tant en l'anàlisi univariant com multivariant, els resultats són similars (taula 11) als realitzats amb la mostra complerta (taula 6a i 6b).

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,02 (0,88-1,19)	1,37 (1,15-1,63)*
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	1,11 (0,98-1,25)	1,17 (1,02-1,34)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	5,68 (4,4-7,31)*	4,68 (3,5-6,26)*
major de 65 anys	15,35 (11,65-20,24)*	9,81 (7,05-13,65)*
EDAT del donant (ref.: 0-39 anys)		
40 - 65 anys	2,03 (1,74-2,36)*	1,53 (1,29-1,81)*
major de 65 anys	4,38 (3,66-5,24)*	2,01 (1,61-2,49)*
NTA (ref.: No)		
Si	1,46 (1,29-1,66)*	1,28 (1,12-1,46)*
Tacrolimus inducció (ref.: Si)		
No	1,14 (0,99-1,31)	1,23 (1,06-1,44)*
Alguna malaltia cardiovascular (ref.: No)		
Si	2,33 (2,06-2,63)*	1,54 (1,34-1,78)*
MPOC (ref.: No)		
Si	2,69 (2,16-3,35)*	1,49 (1,21-1,83)*
Diabetis (ref.: No)		
Si	2,76 (2,31-3,29)*	1,96 (1,61-2,39)*
Artropatia (ref.: No)		
Si	2,07 (1,8-2,39)*	1,21 (1,03-1,42)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)		
Si	1,71 (1,37-2,12)*	1,42 (1,11-1,82)*

Taula 11. Model de Cox univariant i multivariant pels pacients que han superat un any amb l'empelt funcionant. Supervivència del pacient.

6.4.4. Supervivència de l'empelt

Estudi univariant:

En l'estudi univariant els resultats són similars als presentats a la taula 7a de l'estudi complet (taula 12).

Estudi multivariant:

En comparació amb el model de la mostra completa (taula 7b), s'observa que el període passa a estar associat significativament, fet que pot ser degut a que els immunosupressors de inducció influeixen en la supervivència de l'empelt en major mesura en el primer any (taula 12).

Els mesos en tractament renal substitutiu pre- trasplantament passen a resultar significatius.

El grup més anyós continua tenint més risc de perdre l'empelt.

Desapareixen les variables: edat del donant, l'última determinació d'anticossos, el micofenolat i el tacrolimus, tenir una MPOC o patir alguna hepatopatia.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,21 (1,08-1,36)*	2,37 (1,45-3,88)*
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,98 (0,89-1,08)	0,66 (0,43-1,01)
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	1,45 (1,28-1,64)*	1,31 (0,72-2,41)
major de 65 anys	2,9 (2,46-3,41)*	2,87 (1,45-5,68)*
Mesos TSR pre TR (ref: 0-6 mesos)		
7 a 24 mesos	1,31 (1,09-1,57)*	3,18 (1,43-7,04)*
>24 mesos	1,5 (1,25-1,79)*	3,18 (1,45-6,98)*
NTA (ref.: No)		
Si	1,47 (1,33-1,64)*	1,67 (1,11-2,51)*
Identitats HLA-DR (ref.: Cap)		
Una	1,02 (0,86-1,21)	0,71 (0,43-1,17)
Dues	1,02 (0,9-1,16)	0,45 (0,23-0,89)*
Diabetis (ref.: No)		
Si	1,94 (1,65-2,26)*	2 (1,22-3,28)*
Malaltia esòfag, estómac o duodè (ref.: No)		
Si	1,44 (1,24-1,68)*	2,41 (1,31-4,41)*

Taula 12. Model de Cox univariant i multivariant pels pacients que han superat un any amb l'empelt funcionant. Supervivència de l'empelt.

Si afegim el FGe com a covariable del model multivariant (taula 13), el període es continua associant amb la supervivència de l'empelt si bé es redueix la força de l'associació i l'edat del receptor segueix tenint relació amb el risc de perdre l'empelt només en els pacients més grans.

Les variables: mesos previs en tractament renal substitutiu, identitats HLA-DR, NTA i patir malalties del tracte digestiu deixen d'associar-se amb la supervivència de l'empelt.

Passen a estar associades les variables: causa de mort del donant, malaltia cardiovascular, hepatopatia crònica.

Cada decrement en una unitat de FGe suposa un $1/0.94=1.06$ més de risc de perdre l'empelt.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,21 (1,08-1,36)*	1,62 (1,45-1,8)*
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,98 (0,89-1,08)	1,19 (1,09-1,3)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	1,45 (1,28-1,64)*	1,08 (0,95-1,21)
major de 65 anys	2,9 (2,46-3,41)*	1,75 (1,51-2,04)*
Causa de la mort del donant (ref.: TCE)		
Hemorràgia	1,45 (1,3-1,62)*	0,87 (0,78-0,96)*
Anòxia+tumors+altres	1,24 (1,06-1,45)*	0,91 (0,79-1,05)
Alguna malaltia cardiovascular (ref.: No)		
Si	1,67 (1,51-1,84)*	1,23 (1,12-1,36)*
MPOC (ref.: No)		
Si	1,72 (1,46-2,02)*	1,31 (1,12-1,52)*
Diabetis (ref.: No)		
Si	1,94 (1,65-2,26)*	1,44 (1,24-1,69)*
Cirrosi i altres m del fetge (ref.: No)		
Si	1,55 (1,29-1,86)*	1,41 (1,19-1,68)*
MDRD		
(increment unitari)	0,94 (0,94-0,95)*	0,94 (0,94-0,95)*

Taula 13. Model univariant i multivariant de supervivència paramètric pels pacients que han superat un any amb l'empelt funcionant. Supervivència de l'empelt (model amb FGe).

6.4.5. Supervivència de l'empelt censurant la mort

Estudi univariant:

En l'estudi univariant, els resultats són similars als presentats a la taula 8a de l'estudi complet (taula 14).

Estudi multivariant (taula 14):

La majoria de variables deixen d'estar associades (inclosa l'edat) amb la supervivència de l'empelt censurant la mort i s'associen noves variables com: els mesos en tractament renal substitutiu pre-trasplantament, la causa de mort del donant, el micofenolat i el període, que passa a ser significatiu. És a dir, un cop superat el primer any de trasplantament renal, el període en el que s'ha realitzat el trasplantament influeix molt en la supervivència de l'empelt quan censurem la mort.

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,38 (1,17-1,62)*	4,04 (2,04-7,99)*
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,87 (0,77-0,99)*	0,8 (0,48-1,33)
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	0,85 (0,74-0,98)*	0,87 (0,46-1,63)
major de 65 anys	1,11 (0,88-1,39)	0,93 (0,41-2,13)
Mesos TSR pre TR (ref: 0-6 mesos)		
7 a 24 mesos	1,14 (0,91-1,43)	3,19 (1,38-7,35)*
>24 mesos	1,18 (0,94-1,47)	2,29 (0,98-5,38)
Causa de mort del donant (ref.: TCE)		
Hemorràgia	1,4 (1,21-1,62)*	2,18 (1,14-4,17)*
Tumors + Anòxia + Altres	1,18 (0,95-1,46)	1,81 (0,72-4,54)
Micofenolat inducció (ref.: Si)		
No	1,31 (1,15-1,5)*	0,44 (0,22-0,89)*
Malaltia esòfag, estómac o duodè (ref.: No)		
Si	1,25 (1,01-1,55)*	2,35 (1,13-4,88)*

Taula 14. Model de Cox univariant i multivariant pels pacients que han superat un any amb l'empelt funcionant. Supervivència de l'empelt censurant la mort.

Si afegim el FGe com a covariable del model multivariant (taula 15), el període deixa d'estar associat amb la supervivència de l'empelt, el que fa pensar que és la millora de la funció renal la que fa millorar els resultats. El increment d'edat del receptor i del donant és un factor protector. I cada decrement en una unitat del FGe suposa un $1/0.9=1.11$ més de risc de perdre l'empelt (si censurem la mort).

	Risc Relatiu Univariat (IC95%)	Risc Relatiu Multivariat (IC95%)
Període (ref.: 2002-2010)		
1992-2001	1,38 (1,17-1,62)*	1,16 (0,98-1,36)
Gènere receptor (ref.: Dona)		
Home	0,87 (0,77-0,99)*	1,28 (1,13-1,46)*
EDAT del receptor (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	0,85 (0,74-0,98)*	0,65 (0,56-0,76)*
major de 65 anys	1,11 (0,88-1,39)	0,77 (0,6-0,99)*
EDAT del donant (ref.: 18-39 anys)		
40 - 65 anys	1,59 (1,37-1,85)*	0,82 (0,71-0,96)*
major de 65 anys	2,18 (1,78-2,67)*	0,91 (0,73-1,14)
Última det. d'anticossos (ref.: 0-10%)		
11-50%	1,08 (0,78-1,49)	1,16 (0,85-1,58)
51-100%	2,51 (1,3-4,83)*	1,84 (1,14-2,96)*
Alguna malaltia cardiovascular (ref.: No)		
Si	1,33 (1,15-1,53)*	1,34 (1,16-1,54)*
MDRD		
(increment unitari)	0,9 (0,9-0,91)*	0,9 (0,9-0,91)*

Taula 15. Model de Cox univariant i multivariant pels pacients que han superat un any amb l'empelt funcionant. Supervivència de l'empelt censurant la mort (model amb FGe).

6.5. Causes de pèrdua de l'empelt segons període

6.5.1. Causes de pèrdua de l'empelt

Segons l'anàlisi realitzat, dels 5.010 trasplantaments estudiats, 2.236 fracassen abans de la fi d'observació (taula 16). D'aquests, 938 és per mort del pacient amb empelt funcionant (41.95% dels empelts perduts), que per períodes són: primer període (1992-2001): 645 fracassos per mort del pacient de 1.566 empelts perduts (41.19%); segon període (2002-2010): 293 fracassos per mort de 670 empelts perduts (43.73%). És a dir, el percentatge de pacients que moren amb empelt funcionant és del 25% respecte el total de pacients del primer període i del 12% respecte el total del segon període.

	1992-2001		2002-2010		Total		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Fracàs empelt	921	35,99	377	15,38	1.298	25,91	P<0,001
Funcionant en la fi d'observació	958	37,44	1.754	71,56	2.712	54,13	
Mort amb empelt funcionant	645	25,21	293	11,95	938	18,72	
Pèrdua de seguiment	35	1,37	27	1,1	62	1,24	

Taula 16. Situació del trasplantament en la fi d'observació segons període.

Si analitzem les causes de pèrdua de l'empelt per grups d'edat s'observa que el grup de més edat és l'únic en el que la mort amb empelt funcionant supera al fracàs de l'empelt per altres causes (taula 17).

	<40		40-65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Fracàs empelt	341	32,45	784	24,44	173	23,04	1.298	25,91
Funcionant en la fi d'observació	646	61,47	1.758	54,8	308	41,01	2.712	54,13
Mort amb empelt funcionant	45	4,28	633	19,73	260	34,62	938	18,72
Pèrdua de seguiment	19	1,81	33	1,03	10	1,33	62	1,24
*p-valor<0,001								

Taula 17. Situació del trasplantament en la fi d'observació segons edat del receptor.

6.5.2. Causes de pèrdua de l'empelt censurant la mort

Tot i que la glomerulopatia crònica (amb o sense biòpsia) és la causa més freqüent de pèrdua de l'empelt per altres causes excloent la mort, s'observen diferències significatives entre períodes: disminució de la glomerulopatia crònica en el període 2002-2010 però augment de trombosi vascular i nefropatia pel virus polioma (taula 18).

	Global		1992-2001		2002-2010		missing	p valor
	n	%	n	%	n	%		
Trombosi vascular	127	11,51	66	8,55	61	18,43	15,0%	P<0,001
Necrosi cortical	56	5,08	32	4,15	24	7,25		
Rebuig agut	142	12,87	96	12,44	46	13,9		
Nefropatia per poliomavirus	19	1,72	7	0,91	12	3,63		
Recurrència de la MRP	47	4,26	30	3,89	17	5,14		
Glomerulopatia crònica	684	62,01	524	67,88	160	48,34		
Glomerulopatia de novo	28	2,54	17	2,2	11	3,32		

Taula 18. Causes de pèrdua de l'empelt censurant la mort segons període.

Si analitzem les causes de pèrdua d'empelt censurant la mort per grups d'edat, s'observa que la glomerulopatia crònica apareix com a causa més freqüent en tots els grups d'edat i la trombosi vascular és més freqüent en el grup de més edat (taula 19).

	Global		<40		40-65		>65		missing	p valor
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Trombosi vascular	127	11,51	28	9,5	70	10,7	29	19,2	15,0%	P<0,001
Necrosi cortical	56	5,08	10	3,4	39	6,0	7	4,6		
Rebuig agut	142	12,87	35	11,8	85	13,0	22	14,6		
Nefropatia per poliomavirus	19	1,72	7	2,4	9	1,4	3	2,0		
Recurrència de la MRP	47	4,26	25	8,5	19	2,9	3	2,0		
Glomerulopatia crònica	684	62,01	182	61,5	416	63,4	86	57,0		
Glomerulopatia de novo	28	2,54	9	3,0	18	2,7	1	0,7		

Taula 19. Causes de pèrdua de l'empelt censurant la mort segons edat del receptor.

Si analitzem les causes de pèrdua de l'empelt durant el primer any segons període censurant la mort, trobem que en el període més recent disminueix el rebuig agut i augmenta la trombosi vascular, la nefropatia pel virus polioma i la recurrència de la malaltia renal primària (Taula 20).

	Global		1992-2001		2002-2010		missing	p valor
	n	%	n	%	n	%		
Trombosi vascular	118	38,94	59	35,76	59	42,75	10,6%	p=0,007
Necrosi cortical	48	15,84	25	15,15	23	16,67		
Rebuig agut	89	29,37	62	37,58	27	19,57		
Nefropatia per poliomavirus	10	3,3	3	1,82	7	5,07		
Recurrència de la MRP	7	2,31	1	0,61	6	4,35		
Glomerulopatia crònica	30	9,9	15	9,09	15	10,87		
Glomerulopatia de novo	1	0,33	0	0	1	0,72		

Taula 20. Causes de pèrdua de l'empelt durant el primer any segons període.

7. DISCUSSIÓ

7. DISCUSSIÓ

Aquest treball ha analitzat les dades proporcionades pel Registre de Malalts Renals de Catalunya, un registre poblacional obligatori que recull informació sobre tots els pacients amb MRC terminal que requereixen teràpia de reemplaçament renal a Catalunya. Es tracta d'una de les majors sèrie de receptors d'empelts renals de donant cadàver notificades i reuneix informació sobre l'activitat dels sis programes de trasplantament renal d'adults de Catalunya.

L'any 1980, Catalunya va ser pionera en el trasplantament renal ⁷⁸ figurant líder en el món en el 1984 (amb una taxa de 19,1 donants cadàver per milió de població (pmp) i una taxa de trasplantament renal de 36,4 pmp), i mantenint-se en el temps (amb una taxa de 41,9 donants cadàver pmp i una taxa de trasplantament renal de 94,1 pmp en el 2016).¹⁹ Això ha sigut possible degut en part a la creixent acceptació de donants cadàver amb criteris expandits des de principis de 1990s.^{79,80} En el 2016 els donants cadàver majors de 60 anys han representat el 56% del nostre nombre total de donants efectius i l'accident vascular cerebral com a causa de mort dels donants majors de 65 anys representa més del 80% dels casos, xifres significativament superiors a les reportades per altres registres com la UNOS o Eurotransplant.^{12,39}

7.1. Supervivència del pacient i de l'empelt

Segons el registre de 2015 recentment publicat per l'OPTN/SRTR, la mort amb empelt funcionant tant a curt com a llarg termini es manté bastant constant. La supervivència de l'empelt als 5 anys és menor en pacients amb diabetis (70,4%) o hipertensió (71,8%) com a causa de la malaltia renal, i en aquells amb un KDPI superior (57,6% per un KDPI > 85%; 73,3% per un KDPI 35-85%). La supervivència a 5 anys del pacient trasplantat en el 2010 és del 86,8%, i disminueix amb el increment de l'edat del receptor (75,2% per edats ≥65 anys), sent menor en receptors amb diabetis com a causa de malaltia renal (82,1%) i en receptors amb un KDPI superior al 85% (78,5%).¹²

Recentment s'ha publicat un treball que compara les supervivències d'empelt i pacient dels Estats units amb les d'Europa, Austràlia i Nova Zelanda (ANZ) i Canadà.⁸¹ El registre ANZDATA és el que obté millors taxes de supervivència d'empelt i pacient a 1 any i 5 anys (excepte la supervivència d'empelt als 5 anys que és millor a Canadà).

Comparat amb ANZ, Europa i Canadà, els Estats Units té una supervivència d'empelt i pacient a 1 any similar, no obstant els resultats del registre americà a llarg termini són notablement pitjors.^{10,82} Aquest treball descriu que el informe anual del registre europeu (ERA-EDTA) publicat en el 2016, que proporciona les dades dels trasplantaments fins al 2013,⁸³ analitza un total de 19.426 trasplantaments de ronyó dels quals el 68% (13.207) són de donant cadàver. La supervivència d'empelt i pacient a 1 any és del 90,7% i 96% i als 5 anys del 77.8% i 87.1% respectivament. Els resultats a 1 any són dels trasplantaments realitzats del 2007 al 2011 i les dades als 5 anys són dels fets del 2004 al 2008. Uns resultats quasi idèntics a la nostra sèrie en la que els trasplantaments realitzats entre 2002-2010 tenen una supervivència d'empelt i pacient a 1 any del 90% i 96% i als 5 anys del 78% i 87%. Comparats amb Europa, els Estats Units tenen una lleugera major supervivència d'empelt i pacient a 1 any però pitjors resultats als 5 anys. Aquesta pitjor supervivència a llarg termini als Estats Units ja ha estat descrita anteriorment per Ojo *et al.*, objectivant que la supervivència ajustada del pacient als 10 anys després del trasplantament de donant cadàver és del 86% a Espanya i 67% als Estats Units i que l'hazard ratio de morir als Estats Units és de 2.35 comparat amb el país europeu.⁸⁴ Utilitzant la base de dades del Collaborative Transplant Study (CTS), Gondos *et al.* també demostren que la supervivència de l'empelt de donant cadàver sense ajustar als 5 i 10 anys és superior a Europa comparada amb Estats Units en totes les edats i ètnies.⁸⁵ Els motius d'aquests pitjors resultats són diversos: la manera d'assumir les despeses després del trasplantament, doncs els pacients americans perden l'assegurança mèdica del tractament immunosupressor als 36 mesos de la intervenció; majors comorbiditats associades dels receptors amb més pacients amb nefropatia diabètica; o les diferències en l'assignació dels òrgans. Mentre que al 1999 s'implanta l'Eurotrasplant Senior Program (ESP) en un intent de millorar la longevitat dels òrgans de donant cadàver i reduir la taxa d'òrgans descartats, mantenint una adequada supervivència d'empelt i pacient, als Estats Units, fins abans de la implementació de la nova KAS, al desembre del 2014, una errònia assignació dels òrgans podria haver contribuït a uns resultats inferiors.

Les dades del CTS (Collaborative Transplant Study) mostren que des de mitjans dels anys 80 ha anat incrementant l'edat dels receptors i dels donants, augmentant la proporció de DCE.⁸⁶ Al contrari del que s'esperaria, i coincidint amb els resultats objectivats en el nostre treball, s'observa una millora en la supervivència de l'empelt al llarg de diferents períodes analitzats, no tant sols a curt termini sinó també a llarg termini. Aquest fet fa pensar en que l'efecte desfavorable del increment de l'edat, es

veu compensat per altres canvis al llarg dels darrers anys, com la immunosupressió i la cura del pacient trasplantat. En el registre català la velocitat a la que descendeixen les corbes, que expressa la vida mitjana de l'empelt, millora d'11.1 anys en el període 1992-2001 a 13.4 en el més recent del 2002-2010, i de 18.8 anys a 23.8 si censurem la mort. Resultat equiparable a les dades del CTS en les que la vida mitjana de l'empelt millora sent de només 9,5 anys durant 1985-1989 a 17,7 anys pels trasplantaments de donant cadàver realitzats durant el període 2005-2010. Aquesta diferència entre períodes queda molt reflectida quan fem l'anàlisi multivariant amb els pacients que han superat l'any del trasplantament. En quant a la supervivència de l'empelt, s'objectiva que el període està associat significativament amb una millora, a diferència de l'anàlisi de la mostra complerta, en el que el període no s'associa. Creiem que això és degut a que els immunosupressors de inducció tenen el major pes en la millora de la supervivència de l'empelt en el primer any especialment, i no el període en sí. De la mateixa manera, pel que fa a supervivència de l'empelt censurant la mort, el període també és significatiu en la mostra que ha superat el primer any de trasplantament, doncs influeix molt gràcies sobretot a la millora de funció renal en l'era recent, doncs en afegir el FGe com a covariable, el període deixa de tenir tant pes.

7.2. Factors que influeixen en la supervivència del pacient i de l'empelt

Si analitzem la base de dades de fa 10 anys del registre de trasplantament renal UNOs, els factors amb poc efecte en la supervivència de l'empelt en els dos períodes (1996-2005/ 1987-1995) són: re-trasplantaments, PRA elevat i sexe del receptor; mentre que els factors que influencien més en la supervivència de l'empelt a llarg termini també en els dos períodes són: donant viu vs. cadàver, edat del receptor i edat del donant, malaltia renal primària, raça del receptor, funció renal immediata i FRE. El temps d'isquèmia freda té relativament poc efecte sobre la supervivència de l'empelt i sobre el percentatge de ronyons no funcionants.⁶⁴

Tenint en compte que la població anyosa trasplantada ha anat en ascens en els darrers anys, és interessant mencionar un treball que analitza 3.297 pacients trasplantats entre 1992 i 2007 (2.133 de donant cadàver). En ell s'objectiva que els factors de risc que s'associen típicament amb mals resultats en la població receptora més jove (com la raça, trasplantament previ, PRA, la causa de mort del donant,

l'antecedent de hipertensió del donant, temps d'isquèmia freda, compatibilitat HLA, FRE, i creatinina plasmàtica a l'ingrés) semblen tenir menys efecte en les persones anyoses, sent el principal contribuent en la pèrdua de l'empelt no el rebuig sinó la mort del pacient a causa de infecció i malaltia cardiovascular.⁸⁷

En el treball publicat per David Serur *et al.* mencionat en la introducció s'objectiva que els factors que tenen un major impacte advers en la supervivència del pacient són: l'edat, el temps en diàlisi abans del trasplantament i ser diagnosticat de diabetis mellitus abans del trasplantament.⁹ Pel que fa a la supervivència de l'empelt, els factors de risc de menor supervivència als cinc anys són: pacient anyós, raça negra, diabetis mellitus abans del trasplantament, rebuig agut el primer any de trasplantament i la FRE. En fer l'anàlisi de risc ajustat s'observa com el rebuig agut i una FRE són els factors de riscs més significatius que afecten a la supervivència de l'empelt a curt termini mentre que el rebuig agut és l'únic factor de risc de menor supervivència d'empelt a llarg termini quan s'exclouen els empelts disfuncionants el primer any.

En aquest tesi, donat que no es disposa dels tipus de rebuigs segons la classificació de Banff, doncs no s'ha accedit a les dades histològiques ni a l'anàlisi dels DSAs de tots els pacients, no s'analitza el rebuig agut com a factor de risc en les diferents supervivències.

7.2.1. Edat del receptor i edat del donant

El informe anual de la OPTN/SRTR de 2015 descriu que s'ha mantingut la tendència dels darrers 10 anys cap a una proporció creixent de pacients en llista d'espera entre 65 i 74 anys. De fet la proporció de candidats a un trasplantament renal majors de 65 anys augmenta del 14,5% el 2005 al 22,0% el 2015.¹²

Amb uns receptors més anyosos als quals se'ls assignen ronyons de DCE s'objectiva, en revisar gran part de les sèries publicades fa 20 anys, una major mortalitat i menor supervivència de l'empelt arribant aquesta a ser inferior al 50% als 5 anys del trasplantament.^{88,89} Meier-Kriesche *et al.* determinen que tan l'edat del donant com la del receptor actuen de forma independent i ambdues en contra de la supervivència de l'empelt, sent el seu efecte sinèrgic.⁹⁰ En la seva sèrie, la combinació de donants de més de 55 anys a receptors de més de 65 anys, comporta un risc relatiu de pèrdua de

l'empelt els primers 6 mesos post-trasplantament de 2.1 (IC95%) quan es compara amb el grup de donants i receptors més joves. Kumar *et al.* comparen en receptors de trasplantament renal joves (de 20 a 50 anys), la supervivència dels empelts dels donants de més de 55 anys (de 56 a 72 anys) respecte la dels donants menors de 55 anys.⁹¹ Als 5 anys de seguiment la supervivència dels empelts va ser respectivament del 56% i del 88%. Amb aquesta supervivència d'empelt inferior a llarg termini, es comença a proposar que els ronyons de donants anyosos han de ser implantats a receptors d'edats i requeriments fisiològics semblants.

Solà *et al.* estudien 84 trasplantaments de donants de més de 60 anys comparats amb 125 de donants de menys de 60 anys,⁹² sent pioners en descriure resultats acceptables amb DCE. La supervivència de l'empelt (mort no censurada) a 1 i 5 anys va ser respectivament del 87% i 81% en els de donant anyós i de 89% i 85% en els de donant més jove. La principal causa de pèrdua de l'empelt va ser la mort amb empelt funcionant, no estant relacionada en nombroses ocasions amb el trasplantament en sí, sinó amb la patologia cardiovascular intrínseca en aquests pacients, i quan censuren les morts amb empelt funcionant no van existir diferències entre ambdós grups.

A mesura que els grups de trasplantament adquireixen experiència amb aquests tipus de donants, els resultats que es van descrivint són millors, objectivant-se que les supervivències de pacient i empelt són cada cop més similars a les que s'obtenen amb donants més joves. Com altres treballs més recents,⁹³ la nostra sèrie confirma que la supervivència del pacient i de l'empelt es redueix amb l'augment de l'edat del receptor, en particular en aquells pacients majors de 65 anys, no obstant no s'objectiven diferències significatives entre els diferents grups d'edat en la supervivència de l'empelt censurant la mort ni en l'anàlisi de la mostra completa ni en la dels pacients que ha superat l'any amb empelt funcionant.

Amb els DCE la supervivència de l'empelt es veu reduïda, però la supervivència del pacient i la supervivència de l'empelt censurant la mort no són sempre pitjor, especialment entre els receptors de més edat.⁹⁴ Tot i així Merion *et al.* estudien la supervivència dels empelts de DCE en comparació amb restar en la llista d'espera o ser trasplantat amb un donant amb criteris estàndard (DCS) i, a causa de l'excés de mortalitat en el període perioperatori, troba que la supervivència del receptor de DCE no s'igualava a la del de DCS fins als 3,5 anys després del trasplantament en termes de mortalitat acumulada. Els subgrups que mostren benefici significatiu en la supervivència dels DCE són els pacients majors de 40 anys, no hispans, no

hipersensibilitzats, i receptors amb hipertensió i diabetis, especialment en aquells programes amb llargs temps d'espera (>4 anys).⁹⁵ Aquest benefici major en els receptors més grans l'ha corroborat un treball més recent que conclou que les taxes de supervivència de l'empelt són superiors amb DCS vs. ronyons de DCE independentment de l'edat del receptor, però la supervivència d'empelt-mort censurada amb ronyons de DCE millora amb l'augment de l'edat del receptor, doncs els receptors d'edat avançada dels ronyons de DCE tenen major incidència de mort amb empelt funcionant.³⁴ Aquesta dada també apareix en el nostre estudi en el que, en analitzar els pacients que han superat l'any del trasplantament s'objectiva que, quan s'afegeix el FGe com a covariable del model multivariant en l'estudi de la supervivència de l'empelt censurant la mort, el increment d'edat de donant (40-65 anys respecte 18-39 anys) i receptor (40-65 anys i > 65 anys respecte 18-39 anys) és un factor protector.

Tot i menor supervivència de pacient i empelt en els pacients anyosos, val la pena trasplantar-los?

Tot i la menor supervivència del pacient descrita en el grup de malalts anyosos, s'ha demostrat en diferents treballs que aquesta és superior a la dels pacients que romanen en diàlisi. En un estudi recent on s'analitzen els resultats de 5.230 receptors d'un primer empelt de donant cadàver trasplantats durant el període 1990-2010 a Catalunya, s'objectiva que la supervivència de 823 receptors de donants d'edat avançada és significativament més alta que la de les seves 823 parelles en llista d'espera no trasplantades que continuen en diàlisi (91,6%, 74,5% i 55,5% vs. 88,8%, 44,2% i 18,1%, respectivament a 1, 5, i 10 anys; $P < 0,001$). La probabilitat de mort després del primer any es similar (8,1% en els que reben un trasplantament vs 10,3% en els que continuen en diàlisi; $p = 0,137$), però en analitzar tot el període, el risc proporcional ajustat de mort és 2,66 (interval de confiança del 95%: 2,21-3,20) vegades més alt pels pacients que es mantenen en diàlisi que pels pacients trasplantats ($P < 0,001$).⁹⁶ Un anàlisi fet als Estats Units amb receptors de trasplantament majors de 65 anys i pacients en diàlisi en llista d'espera entre 1995 i 2007 (total $n = 25.468$), estratificats segons el risc cardiovascular, objectiva que en tots els grups de risc, el trasplantament s'associa amb un avantatge de supervivència a llarg termini en comparació amb la diàlisi. No obstant hi ha marcades diferències en el temps necessari per igualar el risc de mort i supervivència segons el tipus de donant,

trobant que els receptors d'alt risc que reben un ronyó de DCE la igualen a la dels pacients d'alt risc en llista d'espera a partir dels 521 dies després del trasplantament.²⁶

El treball realitzat pel grup nord-americà de Al-Shraideh Y *et al.*, realitza una revisió retrospectiva del 2001 al 2012 de 884 trasplantaments renals de donant cadàver en pacients ≥ 40 anys, els quals 104 (11.8%) eren ≥ 70 anys, 286 (32.3%) tenien entre 60-69 anys, i 494 (55.9%) entre 40-59 anys. El 66%, 49%, and 30%, respectivament ($p < 0.001$) van rebre un ronyó de DCE. El temps d'espera en diàlisi va ser menor (15 mesos) en els pacients ≥ 70 anys comparat amb els altres 2 grups combinats (23 mesos, $p = 0.002$) amb la contrapartida de que els receptors majors de 60 anys van tenir una major probabilitat de rebre ronyons de DCE. Amb un seguiment mig de 54-70 mesos, la supervivència global de pacient i empelt és superior en els pacients joves comparats amb els altres dos grups de pacients anyosos (80.7% vs. 71.6%, i 65.6% vs. 58.5% respectivament), mentre que la supervivència d'empelt censurant la mort és comparable (76% vs. 73%, $p = \text{NS}$) perquè la incidència de mort amb empelt funcionant es correlaciona directament amb l'augment d'edat del receptor.³⁴ En el nostre estudi, la supervivència del pacient a 5 anys en els dos grups de més edat (40-65 anys i > 65 anys) és molt similar a la del treball mencionat 87% vs. 71% ($p < 0,001$) mentre que en el treball de Al-Shraiden és de 86% en el grup 40-59 anys, 73% en el grup de 60-69 anys i 78% en el grup ≥ 70 anys. En quan a la supervivència d'empelt a 5 anys també és semblant en les dues poblacions, sent de 76% vs. 60% ($p < 0,001$) en el nostre anàlisi i en el treball mencionat de 74% en el grup 40-59 anys, 64% en el grup de 60-69 anys i 68% en el grup ≥ 70 anys. En quan a la supervivència de l'empelt censurant la mort a 5 anys en els dos grups de més edat de la nostra població és 85% vs. 79% ($p < 0.001$) i en la publicació és de 81% en el grup 40-59 anys, 76% grup de 60-69 anys i 80% en el grup ≥ 70 anys ($p = \text{NS}$). Com veiem, unes dades molt semblants a les nostres però que, per motius de mida de la nostra mostra, estadísticament no són comparables.

7.2.2. Compatibilitat HLA

El grau de compatibilitat HLA s'ha relacionat clàssicament amb la supervivència de l'empelt. Les grans sèries europees i americanes clàssicament han demostrat la importància d'una bona compatibilitat HLA en el pronòstic dels empelts des de les èpoques inicials de trasplantament.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Tot i així, un anàlisi de 33.433 receptors de

trasplantament de donant cadàver realitzats entre 1994 i 1998 als Estats Units mostra una escassa significança de l'HLA en aquell període.¹⁰¹ En el nostre treball, compartir una o dues identitats DR amb el donant apareix com a factor significatiu en una millora de supervivència d'empelt i d'empelt censurant la mort. Donat que s'ha suggerit que la importància de la compatibilitat HLA ha estat minimitzada per la millora del tractament immunosupressor, Opelz *et al.* realitzen una extensa revisió utilitzant la base de dades de la CTS, analitzant el impacte de la compatibilitat HLA en la supervivència de l'empelt renal durant dues dècades diferents 1985-1994 i 1995-2004.¹⁰² Els anàlisis demostren el fort valor predictiu que té una bona compatibilitat HLA en l'índex de rebuig agut i en el pronòstic de l'empelt i aquests resultats s'han confirmat en un treball posterior on observa com les taxes de supervivència de l'empelt disminueixen a mesura que augmenta el nombre d'antígens HLA no coincidents.⁸⁶ Més recentment un anàlisi de la UNOS que estudia 189.141 primers trasplantaments realitzats entre 1987 i 2013, objectiva que les incompatibilitats HLA tenen un impacte negatiu en la supervivència de l'empelt renal.¹⁰³ Amb 1 incompatibilitat s'observa un increment de risc de perdre l'empelt del 17% (HR 1.17) i amb 6, el risc quasi es duplica (HR 1.98). Quan s'ajusten per les diferents variables de donant i receptor, aquest impacte és menor, el que implica que altres factors, com la immunosupressió d'inducció o de manteniment, l'atenuen. De fet amb 1 o 2 incompatibilitats, el que determina el increment del risc de perdre l'empelt és la diferència d'HLA, però amb 3, 4, 5 o 6 incompatibilitats, altres variables clíniques com per exemple la immunosupressió de inducció o manteniment tenen major rellevància en aquest risc. Aquest increment de risc és independent del locus incompatible A, B o DR, en contra del que clàssicament s'ha dit sobre una major importància en la incompatibilitat HLA-DR. Aquest treball analitza també el impacte de cada una de les variables en la pèrdua de l'empelt i demostra com el període en el que es realitza el trasplantament influeix de forma significativa incrementant progressivament la supervivència dels empelts del 1987 al 2013.

Tot i aquesta millora en els darrers anys, la incompatibilitat HLA segueix sent un factor significatiu, i és que els avenços en l'àrea immunològica orienten cada vegada més a un major pes de la resposta humoral en la supervivència de l'empelt, adquirint especial rellevància el rebuig mediat per anticossos com a factor determinant de la supervivència del mateix.^{104,105}

7.2.3. Immunosupressió d'inducció i de manteniment

El registre català no recopila dades precises sobre inici i finalització dels fàrmacs immunosupressors ni tampoc respecte dosi, exposicions acumulades o diferents combinacions entre ells per poder-les comparar. És per això que tan sols s'ha analitzat la seva influència en les tres supervivències com a tractament d'inducció i de forma individual. En l'estudi univariant el tacrolimus s'associa a la supervivència del pacient, d'empelt i d'empelt censurant la mort mentre que la CsA i el micofenolat s'associen tant sols amb la supervivència de l'empelt i empelt- mort censurada. En fer l'anàlisi multivariant, el tacrolimus es continua associant amb la supervivència del pacient, empelt i empelt mort censurada; el micofenolat s'associa amb supervivència de pacient i empelt; i la ciclosporina no s'associa amb cap supervivència. El tractament immunosupressor d'inducció amb anticossos monoclonals s'associa amb la supervivència del pacient i de l'empelt en l'estudi univariant, però aquesta associació no apareix en l'estudi multivariant.

Malgrat les mancances del nostre treball es poden genera diverses hipòtesis pel que fa al paper del tractament immunosupressor d'inducció en la supervivència de pacient i empelt. Mentre que en la supervivència del pacient el període és un factor de risc significatiu en l'estudi multivariant que es manté en replicar el model sense els immunosupressors associats, en la supervivència de l'empelt el període apareix com a factor de risc significatiu en l'estudi univariant però, en controlar per les diferents variables en l'estudi multivariant, deixa de ser significatiu. S'interpreta aquest resultat com secundari a que en la millora de supervivència de l'empelt influeixen altres factors com pot ser la immunosupressió, no el fet del període en sí. Una hipòtesi que és veu reforçada quan, en replicar el model multivariant sense els immunosupressors associats, el període passar a ser significatiu. En la supervivència de l'empelt censurant la mort, el període apareix com a factor de risc significatiu en l'estudi univariant, deixa de ser significatiu en l'anàlisi multivariant i en replicar el model multivariant sense els immunosupressors associats continua sense ser significatiu, doncs en la millora de la supervivència de l'empelt censurant la mort influeixen més altres factors.

Immunosupressió d'inducció

Tot i no poder realitzar anàlisis de les diferents possibles combinacions de immunosupressors, revisarem alguns dels resultats descrits en la literatura pel que fa al paper del tractament d'inducció en la supervivència de l'empelt.

Per tal de minimitzar l'efecte nefrotòxic de l'ACN, s'han descrit diverses estratègies: una introducció tardana fins que s'aconsegueix una funció renal òptima o una pauta minimitzant-lo o prescindint d'ell. La introducció tardana de l'ACN ha estat analitzada en 2 estudis europeus, tots amb inducció amb anticossos IL-2RA.^{106,107} El primer demostra que dosis inicials reduïdes de CsA (3mg/kg/d), iniciada en les primeres 24 hores després del trasplantament, amb MMF, basiliximab i esteroides, no s'han associat amb un major risc de rebuig agut i un inici retardat de CsA després de 7 dies post-trasplantament no ha mostrat cap benefici en la prevenció de FRE veient-se incrementades les taxes de rebuig agut (25% vs. 5,3%).¹⁰⁶ Un altre estudi controlat que avalua el inici immediat i retardat de tacrolimus mostra similar funció renal i supervivència de pacient i empelt als 6 mesos del trasplantament.¹⁰⁷

Pel que fa als i-mTOR *de novo*, Dürrbach *et al*¹⁰⁸ comparen la introducció precoç de sirolimus vs immunosupressió basada en ACN (CsA), descrivint una major incidència i durada de la FRE amb una menor supervivència de l'empelt en pacients amb sirolimus en DCE. No obstant un altre estudi comparatiu entre ACN-MMF-esteroides vs. sirolimus-MMF-esteroides, no demostra diferències en supervivència de l'empelt entre els dos grups en aquest tipus de donants.¹⁰⁹

En quant als anticossos utilitzats en el tractament d'inducció, els més freqüentment utilitzats són: timoglobulina i basiliximab. La globulina anti-timocítica de conill (timoglobulina/ ATG) va dirigida contra els limfòcits T perifèrics, limfòcits B, cèl·lules natural killer i cèl·lules plasmàtiques, i en menor mesura contra els monòcits i macròfags.¹¹⁰ I l'antagonista del receptor de la IL-2 (IL-2RA) bloqueja les cèl·lules T activades sense afectar el número de cèl·lules T o de cèl·lules B. En el trasplantament renal, els assaigs clínics amb globulines anti-timocítiques i IL-2RA han demostrat una reducció significativa en el rebuig agut amb la depleció de cèl·lules T.¹¹¹⁻¹¹³ Un estudi recent demostra una millor prevenció de rebuig agut amb l'ATG comparada amb basiliximab, sense diferències en la FRE ni en la supervivència de pacient i empelt.¹¹⁴ No obstant amb un protocol d'ATG en receptors d'edat avançada s'han observat

menors taxes de rebuig agut però menor supervivència de pacient, doncs una dosificació acumulada d'ATG >6mg/kg s'ha associat amb mort amb empelt funcionant, fins al punt que els autors desaconsellen dosis altes d' ATG en pacients anyosos.¹¹⁵ I és que l'administració d'ATG a una dosi acumulativa de 6 mg/kg depleciona les cèl·lules T durant uns 12 mesos.¹¹⁶

Una potencial alternativa als inhibidors de la calcineurina és el Belatacept, que bloqueja la coestimulació prevenint l'activació de les cèl·lules T i està aprovat pel tractament dels receptors de trasplantament renal virus Epstein Barr positiu. Els estudis en fase III de 3 anys de seguiment BENEFIT⁷¹ i BENEFIT-Ext.¹¹⁷ objectiven que durant el primer any de seguiment la incidència de rebuig agut mediat per cèl·lules T és major en els grups amb belatacept però aquest fet no s'associa amb una pitjor funció renal als 3 anys o amb l'aparició de DSAs *de novo* (dnDSAs). Recentment al 2016 Vincenti *et al.* publiquen els resultats a 7 anys de seguiment amb 666 receptors de trasplantament que reben tractament d'inducció amb basiliximab i posteriorment són assignats a rebre CsA o belatacept, a més del MMF i corticoides.¹¹⁸ En els 447 pacients que es segueixen durant 7 anys, la incidència de mort o pèrdua d'empelt als 84 mesos és significativament superior en el grup de la CsA i el FGe incrementa durant els 7 anys de seguiment en el grup del belatacept, però disminueix en el grup de la CsA. La taxa acumulativa de desenvolupament de DSAs als 84 mesos és significativament menor en el grup de belatacept. És demostra així la superioritat del belatacept enfront la CsA en la preservació de la funció de l'empelt a llarg termini. El belatacept té indicació aprovada a Espanya (Nulojix), en combinació amb corticosteroides i micofenolat i està indicat per a la profilaxi del rebuig en pacients adults que reben un trasplantament renal. Es recomana afegir un IL-2RA com a tractament de inducció. A Catalunya el tractament es va deixar de finançar l'any 2013 i per tant no té recomanacions d'ús per part del CatSalut, el que suposa que si es prescriu, el cost del fàrmac l'assumeix el centre prescriptor.

Immunosupressió de manteniment

Tot i que en el nostre treball no s'especifiquen les pautes immunosupressores de manteniment utilitzades en els diferents períodes, sí s'ha realitzat una breu revisió de les diferents opcions disponibles en els darrers anys.

La pauta immunosupressora de manteniment més freqüentment utilitzada és la triple amb corticoides, tacrolimus i MMF/MPA.¹² Pel que fa a l'elecció de l'ACN, diversos estudis demostren que la immunosupressió basada en tacrolimus s'associa amb un risc menor de formació de dnDSAs que pautes amb CsA.^{119,120} Les dades disponibles demostren que el compliment del tractament amb ACN i nivells vall adequats juguen un paper important en la formació de dnDSAs independentment de l'elecció de l'ACN. El nivell d'exposició a l'ACN té un paper important en l'aparició del rebuig doncs aquest és més freqüent amb pautes agressives de reducció de dosi durant la fase de manteniment. Un recent estudi controlat randomitzat ha avaluat la reducció de dosi de tacrolimus al quart mes del trasplantament en pacients estables de baix risc immunològic amb MMF i sense esteroides¹²¹ i objectiva que el nombre d'episodis de rebuig i la freqüència d'inflamació subclínica en les biòpsies de seguiment, així com l'aparició de dnDSAs és significativament major en el grup de reducció de dosi. De fet, un assaig previ de retirada de tacrolimus als 6 mesos post-trasplantament renal es va acabar abans d'hora pels mals resultats en el grup sense ACN.¹²²

La teràpia immunosupressora de manteniment amb MPA deprimeix profundament la resposta humoral primària i secundària,^{123,124} però les dades sobre l'efecte dels inhibidors de la síntesi de purina en la modulació de la formació de dnDSAs encara no són concloents. Els estudis han mostrat resultats inconsistents en relació amb l'efecte del MMF vs. azatioprina en termes de dnDSAs.^{120,125} Cap resultat concloent es va poder descriure en un gran estudi prospectiu realitzat fa 10 anys,¹¹⁹ encara que l'azatioprina es va utilitzar amb més freqüència que el MMF en els pacients amb dnDSAs i el contrari en pacients sense DSAs. Tot i que la majoria de dades pot suggerir un modest benefici del MPA, això pot ser resultat de l'increment d'intensitat dels règims immunosupressors que l'inclouen, enlloc d'un mecanisme específic per reduir el risc de dnDSAs. Fins que es disposi de dades més robustes, no es pot concloure definitivament un efecte beneficiós independent de MPA en la formació de dnDSAs.

Pel que fa a pautes sense ACN, el registre SRTR informa fa 10 anys d'un significatiu major risc de mort i pèrdua de l'empelt amb sirolimus/MMF vs tacrolimus/MMF.¹²⁶ I posteriorment un estudi de la UNOS també ha trobat un major risc de mort i pèrdua de l'empelt amb l'ús d'un i-mTOR front ACN.¹²⁷ D'alta banda un metanàlisi de fa 10 anys¹²⁸ i diversos assaigs aleatoris no han informat d'una associació significativa entre l'ús de l' inhibidor de mTOR i la mortalitat,¹²⁹⁻¹³² però els temps de seguiment en tots aquests assajos és de 2 anys amb un únic assaig que informa de resultats clínics als 3

anys.¹³⁰ Un estudi recent longitudinal amb dades del registre ANZDATA que inclou 9.353 pacients sotmesos a 9.558 trasplantaments renals entre l'1 de gener de 1996 i el 31 de desembre de 2012 amb una supervivència de l'empelt superior a 1 any, objectiva que l'ús de i-mTOR s'associa amb un major risc de mortalitat per totes les causes entre els receptors de trasplantament renal d'Austràlia i Nova Zelanda però no amb major risc de pèrdua de l'empelt per totes les causes.¹³³ Perbos *et al.*¹³⁴ no detecten augment en dnDSAs en una sèrie de trasplantaments de ronyó, fetge, cor, i pulmó tractats amb everolimus i dosis baixes d'ACN aproximadament 6 anys després del trasplantament, d'acord amb les dades limitades de les que disposem de moment en trasplantament renal amb i-mTOR i dosi baixes amb tacrolimus d'alliberament prolongat. En conjunt, les dades existents no proporcionen proves concloents sobre si els règims immunosupressors basats en un i-mTOR i una reducció de l'exposició a ACN estan associats amb major risc de formació dnDSAs.

7.2.4. Funció retardada de l'empelt (FRE)

La FRE és un predictor independent de pobre supervivència de l'empelt renal. L'anàlisi de la UNOs de finals dels anys 90 objectiva com la FRE incrementa la incidència de rebuig agut i redueix la supervivència de l'empelt a l'any d'un 91% a un 75%, i la vida mitjana de l'empelt de 12.9 a 8 anys.¹³⁵ En aquest registre, quan analitzen els empelts que han patit un rebuig agut en els primers 6 mesos, observen com haver tingut una FRE disminueix la supervivència de l'empelt als 3 anys d'un 77% a un 60% i la vida mitjana de l'empelt de 9.4 a 6.2 anys.

En el nostre treball, la funció retardada de l'empelt s'associa amb la supervivència de pacient, empelt i empelt censurant la mort tant en l'anàlisi univariant com en el multivariant, demostrant com en els pacients que presenten una NTA es duplica el risc de perdre l'empelt respecte els que no (RR 2,08; IC95%: 1,72-2,51). En un metanàlisi en el que s'analitzen els treballs que estudien els efectes de la FRE a llarg termini, s'observa com els pacients amb una FRE tenen un risc incrementat de pèrdua de l'empelt d'un 41% als 3 anys del trasplantament respecte els qui tenen una funció renal immediata,¹³⁶ i un risc incrementat de rebuig agut del 38%. No obstant, no demostra una relació significativa entre la FRE i supervivència del pacient als 5 anys. Així mateix Johnston O. *et al.* demostren en un treball realitzat amb quasi 1.000 receptors de trasplantament renal que, entre aquells pacients amb millora lenta de la funció renal,

presenten resultats clarament diferents aquells que han requerit diàlisi la primera setmana del trasplantament renal respecte els qui no.¹³⁷ En l'anàlisi s'objectiva com la ràtio de reducció de creatinina en el setè dia es correlaciona amb la funció renal als 5 anys post-trasplantament i amb la supervivència de l'empelt a llarg termini, sent als 5 anys d'un 48.5% pels pacients amb FRE amb diàlisi, 60.5% pels pacients amb FRE sense necessitats de diàlisi i del 75% per pacients amb funció immediata de l'empelt.

En el nostre treball destaca en l'anàlisi descriptiu que en el segon període hi ha més pacients que presenten una FRE, fet que probablement es dona degut al tipus de donant que predomina en el període més recent, i és que els empelts de donants d'edat avançada són més propensos a presentar una NTA i disfunció inicial de l'empelt.¹³⁸

Donat que la FRE és un dels factors més importants de supervivència a llarg termini, un treball amb 143 pacients seguits entre 6 mesos i 4 anys, ha analitzat els factors de risc per presentar una FRE, i s'ha objectivat com una història d'hipertensió arterial en el donant i uns nivells elevats de creatinina abans d'implantar l'òrgan són els més significatius.¹³⁹ D'altra banda no s'han trobat diferències significatives en altres paràmetres com antecedents de diabetis mellitus, requeriment de fàrmacs inotrópics o inestabilitat hemodinàmica del donant, ni temps d'isquèmia freda perllongat.

En el nostre treball es demostra com, tot i haver un augment de pacients amb FRE en el període més recent, no s'objectiva una disminució de la vida mitjana de l'empelt renal a llarg termini. Analitzant els resultats de supervivència d'empelt del registre de trasplantament renal UNOs extrets en el 2009, s'observa que una FRE, anúria les primeres 24 hores post-trasplantament, absència de descens de creatinina d'almenys un 25% la primera setmana post-trasplantament i un rebuig agut les primeres setmanes post-intervenció, s'associen a una menor supervivència de l'empelt tant a curt com a llarg termini.¹⁴⁰ En el treball del grup de Serur, la FRE té clarament un impacte en la supervivència de l'empelt a curt termini⁹ i també s'identifica com un factor de risc de menor supervivència d'empelt als 5 anys, tot i no resultar un factor de risc significatiu en fer l'anàlisi multivariant.

7.2.5. Factors de risc cardiovasculars, neoplàsies i infeccions

El trasplantament renal s'associa amb disminució de la mortalitat i dels esdeveniments cardiovasculars així com amb una millor qualitat de vida respecte el tractament amb diàlisi crònica.¹⁴¹ No obstant, la mort amb empelt funcionant constitueix la primera causa de pèrdua de l'empelt,¹⁴² dada que s'ha mantingut estable al llarg dels anys malgrat les noves estratègies terapèutiques i l'optimització del maneig clínic d'aquests pacients.¹²

Estudis observacionals de cohorts han demostrat que la mortalitat cardiovascular dels malalts trasplantats renals és significativament superior a la de la població general de similar edat i sexe.¹⁴³ Les dades del registre americà confirmen que la malaltia cardiovascular representa la primera causa de mort en la població trasplantada, sent la taxa de mortalitat per aquesta causa gairebé el doble que l'observada per infecció o neoplàsies.¹⁴⁴ Les dades del registre australià ens mostren que, si bé la malaltia cardiovascular continua sent la primera causa de mort, aquesta ha disminuït de forma significativa en els darrers 20 anys (40%). No obstant, les morts per malignitat han augmentat amb el temps sent la segona causa de mort en la població australiana (34%), mentre que la taxa de mortalitat per infecció s'ha reduït significativament durant el temps examinat (13%).¹⁴⁵ Pel que fa a dades de la nostra població, un estudi observacional multicèntric espanyol amb 2.600 pacients trasplantats entre 2000 i 2002 confirma que la causa més freqüent de mort és la d'origen cardiovascular, especialment cardiopatia isquèmica.¹⁴⁶ De fet una revisió de diversos estudis observacionals mostra resultats similars,¹⁴⁷ sent la malaltia cardiovascular la primera causa de mortalitat en aquests malalts (30-48%), seguida per les causes infeccioses (17-30%) i les neoplàsies (8-18%). En el nostre estudi la patologia cardiovascular apareix com a factor significatiu de disminució de supervivència de pacient, empelt i empelt censurant la mort en l'estudi univariant, no obstant en ajustar per les diferents variables en l'estudi multivariant, apareix únicament en la supervivència del pacient incrementant un 49% el risc. Pel que fa a les neoplàsies, apareixen com a factor de risc per a la supervivència de pacient i empelt en l'estudi univariant però no en l'anàlisi multivariant. No s'ha analitzat el paper de l'etiologia infecciosa.

En la població trasplantada, els factors de risc clàssics com hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, tabac, obesitat o síndrome metabòlica, coexisteixen amb els inherents a la malaltia renal crònica i s'agreugen amb el tractament

immunosupressor. La hipertensió arterial incrementa significativament el risc de mort i pèrdua de l'empelt ajustant per altres variables de confusió, com el rebuig agut o la funció renal.¹⁴⁸ La dislipèmia també condiona un major risc de progressió de l'ateromatosi i desenvolupament de malalties cardiovasculars en aquests malalts.¹⁴⁹ Estudis de cohorts de llarg seguiment en població europea han observat un increment en la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i una major mortalitat en relació amb la diabetis pre i post-trasplantament, on aquesta s'ha definit com un factor de risc independent per al desenvolupament de complicacions cardiovasculars.⁷³ Tot i així, és interessant mencionar, donades les característiques de la nostra població trasplantada, els resultats del treball mencionat anteriorment del grup de Al-Shraideh, on analitzen 884 trasplantaments renals de donants cadàver en pacients majors de 40 anys separant la mostra en 3 grups (40-59 anys; 60-69 anys; ≥ 70 anys). En ell es realitza un subanàlisi en cada grup que revela que la presència de diabetis pre-trasplantament no influeix en els resultats dels grups de major edat, mentre que la diabetis en el grup de mitjana edat s'associa amb una menor supervivència de pacient i d'empelt renal degut a una taxa molt més alta de mort amb empelt funcionant (24% en diabètics vs. 9,3% en els pacients no diabètics, $p < 0,0001$). Les malalties cardiovasculars, infeccions i accidents cerebrovasculars són les causes més freqüents de mortalitat en els tres grups i representen el 70% de les morts. Les neoplàsies com una causa de mort són lleument més freqüents a mesura que augmenta l'edat del receptor.³⁴ Paral·lelament, els fàrmacs immunosupressors poden magnificar els efectes deleteris dels factors de risc cardiovascular contribuint d'aquesta manera a l'elevada morbiditat i mortalitat cardiovascular d'aquesta població.¹⁴⁷ Aquests factors poden justificar que fins a un 40% dels malalts trasplantats pateixi algun esdeveniment cardiovascular en els primers deu anys post-cirurgia, com s'ha pogut demostrar en estudis observacionals europeus de llarg seguiment.¹⁵⁰

És sabut que en la població trasplantada hi ha una major incidència de tumors respecte la població general, donat que la immunosupressió i certes infeccions virals juguen un paper patogènic decisiu en la seva aparició.¹⁵¹ Un informe del registre americà que agrupa a més de 175.000 pacients, demostra que la incidència estandarditzada de càncer en la població trasplantada duplica a la de la població general, incloent neoplàsies relacionades i no relacionades amb els processos infecciosos.¹⁵² Segons les dades del CTS, el 5% dels pacients trasplantats desenvolupen algun tipus de tumor sòlid extra-cutani durant els primers 5 anys després del trasplantament de ronyó. Això representa una taxa d'incidència estàndard

1,8 vegades més gran que en una població que no rep trasplantament aparellada per origen geogràfic, sexe i edat.⁸⁶

7.3. Causes de pèrdua de l'empelt

Coincidint amb els registres publicats,¹⁴² en l'anàlisi global de la nostra població, la mort amb empelt funcionant ha estat la primera causa de pèrdua de l'empelt renal en ambdós períodes (25% dels trasplantaments del primer període i 12% dels trasplantaments del segon període). No obstant, quan analitzem les causes de pèrdua de l'empelt per grups d'edat, s'observa que és el grup de més edat l'únic en el que la mort amb empelt funcionant supera al fracàs de l'empelt per altres causes.

Tot i el seu descens segons les nostres dades, el rebuig humoral crònic és la causa més freqüent de disfunció tardana de l'empelt. Aquest es pot manifestar de forma subclínica o amb aparició de proteïnúria i pèrdua de la funció de l'empelt lenta i progressiva al llarg dels anys, i es caracteritza per canvis histopatològics, amb o sense tinció de C4d i presència de DSAs.¹⁵³ S'estima que la pèrdua de l'empelt pot ocórrer en el 15%-20% dels casos durant el primer any del diagnòstic.¹⁵⁴ Un estudi prospectiu recent analitza 315 trasplantaments renals que evolucionen al fracàs després d'una biòpsia amb indicació clínica.¹⁰⁵ S'atribueix la pèrdua de l'empelt a 4 causes: rebuig 36 (64%), glomerulonefritis 10 (18%), nefropatia pel virus polioma 4 (7%) i esdeveniments intercurrents 6 (11%). Totes les pèrdues per rebuig tenen evidència d'un rebuig mediat per anticossos en el moment del fracàs de l'empelt. Entre les pèrdues per rebuig, 17 dels 36 casos (47%) s'identifiquen com a no adherents al tractament o seguiment mèdic. La no adherència és més freqüent en els pacients que perden l'empelt (32%) en comparació amb els que no (3%).

En el nostre treball no s'ha pogut mesurar l'adherència al tractament com a causa de fracàs de l'empelt no obstant, quan s'han analitzat les causes més freqüents que porten a la pèrdua de l'empelt excloent la mort, s'observa que la glomerulopatia crònica apareix com la més freqüent en tots els grups d'edat. S'objectiven diferències entre els dos períodes, destacant en el més recent: una disminució de la glomerulopatia crònica de l'empelt; un increment de trombosi vascular, fet probablement degut a la comorbiditat vascular dels nostres receptors i al tipus de donant subòptim que ha augmentat en els darrers anys; i, tot i ser poc freqüent, un

increment de la nefropatia per poliomavirus, degut probablement a una millora de les tècniques diagnòstiques en la detecció tant de la càrrega viral en sang com de l'afectació histològica d'aquest virus.

Si ens centrem en les causes que condueixen a la pèrdua de l'empelt censurant la mort durant el primer any de trasplantament destaca, tal i com s'ha argumentat en la introducció, un descens del rebuig agut, però com s'ha dit prèviament, augmenta la trombosi vascular i la nefropatia per poliomavirus. També destaca un increment de la recurrència de la malaltia renal primària, dada probablement donada per un millor diagnòstic d'aquesta abans del trasplantament en el període més recent.

Les dades més recents del treball de Al-Shraiden *et al.* mencionat prèviament, mostren que la mort amb empelt funcionant i la glomerulopatia crònica són les causes més comuns de pèrdua de l'empelt en els tres grups d'edat i representen el 70% de les fallides. Amb l'augment d'edat del receptor s'observa un augment de la mort amb empelt funcionant i un descens de la glomerulopatia crònica de l'empelt, resultats similars als del nostre estudi. No obstant això, la presència de diabetis en el grup de mitjana edat augmenta més el risc de pèrdua de l'empelt secundària a mort amb empelt funcionant que l'observat en els pacients diabètics o no diabètics de major edat. Ens proposa una vigilància més intensiva per identificar i manegar les comorbiditats i millorar així els resultats en tots els pacients, independentment de la seva edat o estat de la diabetis.³⁴

8. CONCLUSIONS

8. CONCLUSIONS

Davant les hipòtesis i objectius marcats en aquesta tesi les conclusions han estat les següents:

1. La supervivència de l'empelt augmenta en el període de 2002 a 2010 en tots els grups d'edat.
2. La supervivència del pacient augmenta en el darrer període en els dos grups de més edat. El període influeix de forma significativa en aquesta millora i, tot i tractar-se d'una població més anyosa, el pacient trasplantat en el període 2002-2010 té menys risc de morir que el del període 1992-2001.
3. La supervivència de l'empelt censurant la mort augmenta en el període de 2002 a 2010 en l'anàlisi univariant en tots els grups d'edat, no obstant el període no és un factor significatiu en aquesta millora.
4. El període no és un factor significatiu en la millora de supervivència de l'empelt en el darrer període doncs queda emmascarat per la influència del nou tractament immunosupressor d'inducció.
5. La influència de la immunosupressió d'inducció deixa de ser tant significativa a partir del primer any de trasplantament, doncs en els pacients que superen l'any amb l'empelt funcionant el període sí mostra una forta associació amb el risc de perdre l'empelt.
6. A més edat major risc de perdre l'empelt, però en ajustar-ho per les diferents covariables, només els pacients majors de 65 anys presenten un risc incrementat, un factor que es manté en la mostra dels pacients que han superat l'any. En la supervivència de l'empelt censurant la mort l'edat del receptor no influeix i de fet, quan analitzem els casos que superen el primer any, en el model amb FGe com a covariable, els pacients més grans presenten un risc menor.

7. La millora de funció renal en els pacients que superen el primer any amb empelt funcionant és un factor de gran influència en la millora de la supervivència de l'empelt censurant la mort, doncs el període en el que es realitza el trasplantament afecta molt a aquesta supervivència i aquesta associació desapareix quan afegim el FGe com a covariable.

8. La principal causa de pèrdua de l'empelt és la mort amb empelt funcionant, però aquesta és superior a la pèrdua d'empelt per altres causes tant sols en el grup de receptors d'edat avançada.

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. 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: 1725–30.
2. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H *et al.* Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 589–97.
3. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH *et al.* Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N. Engl. J. Med.* 1963; 268: 1315–23.
4. Cohen DJ, St Martin L, Christensen LL *et al.* Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004. *Am. J. Transplant* 2006; 6: 1153–69.
5. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA *et al.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 605–12.
6. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transplant* 2011; 11: 450–62.
7. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR *et al.* Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am. J. Transplant* 2004; 4: 378–83.
8. Keith DS, DeMattos A, Golconda M *et al.* Factors associated with improvement in deceased donor renal allograft function in the 1990s. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1512–21.
9. Serur D, Saal S, Wang J *et al.* Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. *Nephrol. Dial. Transplant* 2011; 26: 317–24.
10. Hart A, Smith JM, Skeans MA *et al.* Kidney. *Am. J. Transplant* 2016; 16 Suppl 2: 11–46.
11. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1833–45.
12. Hart A, Smith JM, Skeans MA *et al.* OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 21–116.
13. Jeloka TK, Ross H, Smith R *et al.* Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 609–614.

14. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3.
15. Ponticelli C, Podestà MA, Graziani G. Renal transplantation in elderly patients. How to select the candidates to the waiting list? *Transplant. Rev.* 2014; 28: 188–192.
16. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW *et al.* Frailty and Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients. *Arch. Surg.* 2012; 147: 190.
17. McAdams-DeMarco MA, Grams ME, Hall EC *et al.* Early Hospital Readmission After Kidney Transplantation: Patient and Center-Level Associations. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3283–3288.
18. Karim A, Farrugia D, Cheshire J *et al.* Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation* 2014; 97: 832–8.
19. Donation and transplantation activity in Catalonia. Transplant Catalan Organization. 2016 Report. Available at: http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_activitat/registre_de_donacio_i_trasplantament/arxiu/Informe-2016.pdf. Accessed July 21st, 2017.
20. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Transplantation* 1994; 57: 871–876.
21. Basar H, Soran A, Shapiro R *et al.* Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 1999; 67: 1191–3.
22. Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y *et al.* Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation* 2007; 84: 1618–24.
23. Johnson DW, Herzig K, Purdie D *et al.* A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 2000; 69: 794–9.
24. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol. Dial. Transplant* 2004; 19: 945–51.
25. Rao PS, Merion RM, Ashby VB *et al.* Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1069–74.
26. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S *et al.* Quantification of the Early Risk of Death in Elderly Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 2013; 13:

- 427–432.
27. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS *et al.* Early Mortality Rates in Older Kidney Recipients With Comorbid Risk Factors. *Transplantation* 2007; 83: 404–410.
 28. Jassal S V, Opelz G, Cole E. Transplantation in the elderly: a review. *Geriatr. Nephrol. Urol.* 1997; 7: 157–65.
 29. Jassal S V, Krahn MD, Naglie G *et al.* Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 187–96.
 30. Bonal J, Clèries M, Vela E. Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. Renal Registry Committee. *Nephrol. Dial. Transplant* 1997; 12: 261–4.
 31. Smits JMA, Persijn GG, van Houwelingen HC *et al.* Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am. J. Transplant* 2002; 2: 664–70.
 32. Cohen B, Smits JM, Haase B *et al.* Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 34–41.
 33. Huang E, Poommipanit N, Sampaio MS *et al.* Intermediate-term outcomes associated with kidney transplantation in recipients 80 years and older: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation* 2010; 90: 974–9.
 34. Al-Shraideh Y, Farooq U, Farney AC *et al.* Influence of recipient age on deceased donor kidney transplant outcomes in the expanded criteria donor era. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 1372–82.
 35. 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* 2008; 8: 50–7.
 36. Mezhich JD, Pirsch JD, Fernandez LA *et al.* Differential outcomes of expanded-criteria donor renal allografts according to recipient age. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 1163–71.
 37. Sung RS, Guidinger MK, Leichtman AB *et al.* Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation* 2007; 84: 1138–44.
 38. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall JE *et al.* Organ donation and utilization in the United States, 1997-2006. *Am. J. Transplant* 2008; 8: 922–34.
 39. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2015. Available at: https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR_ET_20153.pdf. Accessed December 26th, 2016.
 40. Port F, Bragg-Gresham J, Metzger R *et al.* Donor characteristics associated

- with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281–1286.
41. Waiser J, Schreiber M, Budde K *et al.* Age-matching in renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant* 2000; 15: 696–700.
 42. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S *et al.* New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 1842–8.
 43. Massie AB, Luo X, Chow EKH *et al.* Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am. J. Transplant* 2014; 14: 2310–6.
 44. Stewart DE, Kucheryavaya AY, Klassen DK *et al.* Changes in Deceased Donor Kidney Transplantation One Year After KAS Implementation. *Am. J. Transplant* 2016; 16: 1834–47.
 45. Phelan PJ, O’Kelly P, Tarazi M *et al.* Renal allograft loss in the first post-operative month: Causes and consequences. *Clin. Transplant.* 2012; 26: 544–549.
 46. Hamed MO, Chen Y, Pasea L *et al.* Early Graft Loss After Kidney Transplantation: Risk Factors and Consequences. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1632–1643.
 47. Serón D, Arias M, Campistol JM *et al.* Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 2003; 76: 1588–94.
 48. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP *et al.* Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436–43.
 49. Margreiter R; European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet.* 2002; 359: 741–6.
 50. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T *et al.* Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 834–41.
 51. Arbogast HP, Hoffmann JN, Illner WD, Hillebrand GF, Fischereder M, Jauch KW LW. Calcineurin inhibitor-free immunosuppressive strategy in elderly recipients of renal allografts from deceased donors: 1-year results from a

- prospective single center trial. *Transpl. Proc.* 2009; 41: 2529–2532.
52. Moore J, Middleton L, Cockwell P *et al.* Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2009; 87: 591–605.
 53. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, Kramer S, Fischer W, Gschaidmeier H PFZSI. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011; 377: 837–47.
 54. Yang HC. Tailoring tacrolimus-based immunotherapy in renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant* 2003; 18 Suppl 1: i16-20.
 55. Srinivas TR, Flechner SM, Poggio ED *et al.* Glomerular filtration rate slopes have significantly improved among renal transplants in the United States. *Transplantation* 2010; 90: 1499–505.
 56. Limaye S, O'Kelly P, Harmon G *et al.* Improved Graft Survival in Highly Sensitized Patients Undergoing Renal Transplantation After the Introduction of a Clinically Validated Flow Cytometry Crossmatch. *Transplantation* 2009; 87: 1052–1056.
 57. Graff RJ, Xiao H, Schnitzler MA *et al.* The role of positive flow cytometry crossmatch in late renal allograft loss. *Hum. Immunol.* 2009; 70: 502–5.
 58. Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations. *Am. J. Transplant* 2016; 16: 1352–7.
 59. Humar A, Snyderman D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: S78–S86.
 60. Schold JD, Rehman S, Kayle LK *et al.* Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl. Int.* 2009; 22: 626–34.
 61. Brennan DC, Agha I, Bohl DL *et al.* Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am. J. Transplant* 2005; 5: 582–94.
 62. Schold JD, Kaplan B, Howard RJ *et al.* Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. *Am. J. Transplant* 2005; 5: 1681–8.
 63. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ *et al.* Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 7–19.
 64. Kaneku HK, Terasaki PI. Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and

- UNOS Renal Transplant Registry. *Clin. Transpl.* 2006; 1–27.
65. McDonald S, Russ G, Campbell S *et al.* Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome. *Am. J. Transplant* 2007; 7: 1201–8.
 66. Perico N, Ruggenti P, Scalamogna M *et al.* Tackling the shortage of donor kidneys: How to use the best that we have. *Am. J. Nephrol.* 2003; 23: 245–259.
 67. Sola E, Gonzalez-Molina M, Cabello M *et al.* Long-term improvement of deceased donor renal allograft survival since 1996: a single transplant center study. *Transplantation* 2010; 89: 714–20.
 68. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS *et al.* A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775–82.
 69. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A *et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 770–81.
 70. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J *et al.* Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011; 91: 976–83.
 71. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J *et al.* Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant* 2012; 12: 210–7.
 72. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR *et al.* HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 353–61.
 73. Hjelmesaeth J1, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M JT. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006; 69: 588–95.
 74. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 Suppl 2: S38-48.
 75. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E *et al.* Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am. J. Transplant* 2007; 7: 1506–14.
 76. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3015–26.
 77. Chapman J. Addressing the challenges for improving long-term outcomes in

- renal transplantation. *Transpl. Proc.* 2008; 40: S2-4.
78. Espinel E, Deulofeu R, Sabater R *et al.* The capacity for organ generation of hospitals in Catalonia, Spain: a multicentre study. *Transplant. Proc.* 1989; 21: 1419–21.
 79. Solá R, Rodríguez S, Guirado L *et al.* Renal transplant for recipients over 60 years old. *Transplantation* 2000; 69: 2460–1.
 80. Miranda B, Vilardell J, Grinyó JM. Optimizing cadaveric organ procurement: the catalan and Spanish experience. *Am. J. Transplant* 2003; 3: 1189–96.
 81. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2016; 23: 281–286.
 82. The 38th Annual ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) Report 2015. Available at: <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html> Accessed: April 26th, 2016.
 83. Kramer A, Pippias M, Stel VS *et al.* Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin. Kidney J.* 2016; 9: 457–69.
 84. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M *et al.* Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol. Dial. Transplant* 2013; 28: 213–20.
 85. Gondos A, Döhler B, Brenner H *et al.* Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013; 95: 267–74.
 86. Opelz G. President's Address. The Transplantation Society--Berlin 2012. *Transplantation* 2013; 95: 4–7.
 87. Sener A, Schweitzer EJ, Munivenkatappa R *et al.* Deceased-donor renal transplantation in the geriatric population demonstrates equal graft survival compared with younger recipients. *Transplantation* 2009; 87: 1549–54.
 88. Feduska NJ. Donor factors in cadaveric renal transplantation. *Clin. Transpl.* 1993: 351–7.
 89. Cofán F, Oppenheimer F, Campistol JM *et al.* Advanced age donors in the evolution of renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 2248–9.
 90. Meier-Kriesche H-U, Cibrik DM, Ojo AO *et al.* Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: 14–7.
 91. Kumar MS, Panigrahi D, Dezii CM *et al.* Long-term function and survival of elderly donor kidneys transplanted into young adults. *Transplantation* 1998; 65: 282–5.

92. Solá R, Guirado L, López Navidad A *et al.* Renal transplantation with limit donors: to what should the good results obtained be attributed? *Transplantation* 1998; 66: 1159–63.
93. Pascual J, Zamora J PJ. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 553–86.
94. Carrier M, Lizé JF, Québec-Transplant Programs. Impact of Expanded Criteria Donors on Outcomes of Recipients After Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2227–2230.
95. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA *et al.* Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA* 2005; 294: 2726.
96. Lloveras J, Arcos E, Comas J *et al.* A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation* 2015; 99: 991–6.
97. Opelz G. Cadaver kidney graft outcome in relation to ischemia time and HLA match. Collaborative Transplant Study. *Transpl. Proc.* 1998; 30: 4294–6.
98. Connolly JK, Dyer PA, Martin S *et al.* Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 709–714.
99. Sutherland FR, Leckie SH, Ostbye T *et al.* The importance of class I and class II HLA in cadaveric renal transplantation. *Clin. Invest. ed. d ecine Clin. Exp.* 1991; 14: 120–4.
100. Moen T, Albrechtsen D, Flatmark A *et al.* Importance of HLA-DR matching in cadaveric renal transplantation: a prospective one-center study of 170 transplants. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 850–4.
101. Su X, Zenios SA, Chakkera H *et al.* Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am. J. Transplant* 2004; 4: 1501–8.
102. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007; 84: 137–43.
103. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ *et al.* The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation* 2016; 100: 1094–1102.
104. Mengel M, Sis B, Haas M *et al.* Banff 2011 meeting report: New concepts in antibody-mediated rejection. In: *American Journal of Transplantation*. Vol 12. 2012, pp.563–570.
105. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M *et al.* Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection

- and nonadherence. *Am. J. Transplant* 2012; 12: 388–99.
106. Andrés A, Marcén R, Valdés F *et al.* A randomized trial of basiliximab with three different patterns of cyclosporin A initiation in renal transplant from expanded criteria donors and at high risk of delayed graft function. *Clin. Transplant.* 2009; 23: 23–32.
 107. Andrés A, Budde K, Clavien P-A *et al.* A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation* 2009; 88: 1101–8.
 108. Durrbach A, Rostaing L, Tricot L *et al.* Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. *Transplantation* 2008; 85: 486–90.
 109. Luke PPW, Nguan CY, Horovitz D *et al.* Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2009; 23: 9–15.
 110. Hardinger KL. Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Adult Renal Transplantation. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1771–1783.
 111. Brennan DC, Daller JA, Lake KD *et al.* Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1967–1977.
 112. Noel C, Abramowicz D, Durand D *et al.* Daclizumab versus Antithymocyte Globulin in High-Immunological-Risk Renal Transplant Recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 1385–1392.
 113. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S *et al.* Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1909–19.
 114. Sancho Calabuig A, Gavela Martínez E, Kanter Berga J *et al.* Safety and efficacy of induction treatment with low thymoglobulin doses in kidney transplantation from expanded-criteria donors. *Transplant. Proc.* 2015; 47: 50–3.
 115. Patel SJ, Knight RJ, Suki WN *et al.* Rabbit antithymocyte induction and dosing in deceased donor renal transplant recipients over 60 yr of age. *Clin. Transplant.* 2011; 25: E250-6.
 116. Kho MML, Bouvy AP, Cadogan M *et al.* The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients. *Transpl. Immunol.* 2012; 26: 186–90.
 117. Pestana JOM, Grinyo JM, Vanrenterghem Y *et al.* Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am. J. Transplant* 2012; 12:

- 630–9.
118. Vincenti F. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2598–2601.
 119. Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI *et al.* Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2804–12.
 120. Lachmann N, Terasaki PI, Schönemann C. Donor-specific HLA antibodies in chronic renal allograft rejection: a prospective trial with a four-year follow-up. *Clin. Transpl.* 2006: 171–99.
 121. Gatault P, Kamar N, Büchler M *et al.* Reduction of Extended-Release Tacrolimus Dose in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Recipients Increases Risk of Rejection and Appearance of Donor-Specific Antibodies: A Randomized Study. *Am. J. Transplant* 2017; 17: 1370–1379.
 122. Hricik DE, Formica RN, Nickerson P *et al.* Adverse Outcomes of Tacrolimus Withdrawal in Immune-Quiescent Kidney Transplant Recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 3114–22.
 123. Rentenaar RJ, van Diepen FNJ, Meijer RT *et al.* Immune responsiveness in renal transplant recipients: mycophenolic acid severely depresses humoral immunity in vivo. *Kidney Int.* 2002; 62: 319–28.
 124. Struijk GH, Minnee RC, Koch SD *et al.* Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses. *Kidney Int.* 2010; 78: 934–40.
 125. Piazza A, Poggi E, Ozzella G *et al.* Post-transplant donor-specific antibody production and graft outcome in kidney transplantation: results of sixteen-year monitoring by flow cytometry. *Clin. Transpl.* 2006: 323–36.
 126. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G *et al.* Mycophenolate Mofetil/Sirolimus Compared to Other Common Immunosuppressive Regimens in Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 586–594.
 127. Isakova T, Xie H, Messinger S *et al.* Inhibitors of mTOR and risks of allograft failure and mortality in kidney transplantation. *Am. J. Transplant* 2013; 13: 100–10.
 128. Webster AC, Lee VWS, Chapman JR *et al.* Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Transplantation* 2006; 81: 1234–1248.
 129. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A *et al.* Reduced exposure to

- calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2562–75.
130. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H *et al.* Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am. J. Transplant* 2009; 9: 1876–85.
 131. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S *et al.* The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am. J. Transplant* 2011; 11: 1633–44.
 132. Campbell SB, Walker R, Tai SS *et al.* Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am. J. Transplant* 2012; 12: 1146–56.
 133. Badve S V, Pascoe EM, Burke M *et al.* Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors and Clinical Outcomes in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 1845–1855.
 134. Perbos E, Juinier E, Guidicelli G *et al.* Evolution of donor-specific antibodies (DSA) and incidence of de novo DSA in solid organ transplant recipients after switch to everolimus alone or associated with low dose of calcineurin inhibitors. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 1054–1060.
 135. Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998; 66: 1697–701.
 136. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN *et al.* Association between delayed graft function and allograft and patient survival: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1039–1047.
 137. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S *et al.* Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function--a comparison of long-term renal allograft survival. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006; 21: 2270–2274.
 138. Verran DJ, DeLeon C, Chui AK *et al.* Factors in older cadaveric organ donors impacting on renal allograft outcome. *Clin. Transplant.* 2001; 15: 1–5.
 139. Parzanese I, Maccarone D, Caniglia L, Pisani F, Mazzotta C, Rizza V FA. Risk factors that can influence kidney transplant outcome. *Transpl. Proc.* 2006; 38: 1022–3.
 140. Goh A. Graft survival trends in kidney transplants: an analysis of the UNOS database. *Clin. Transpl.* 2009: 41–54.
 141. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G *et al.* Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2093–2109.

142. The 39th Annual ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) Report 2016. Available at: <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html>. Accessed: June 17th, 2017.
143. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: S112-9.
144. U S Renal Data System. USRDS 2014 Annual Data Report. Available at: https://www.usrds.org/2014/download/V2_Ch_06_Transplantation_14.pdf. Accessed: August 7th, 2016.
145. Pilmore H, Dent H, Chang S *et al.* Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 851–7.
146. Morales JM, Marcén R, Andrés A *et al.* Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int. Suppl.* 2008; 74: S94-9.
147. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009; 69: 2227–43.
148. Kasiske BL, Anjum S, Shah R *et al.* Hypertension after kidney transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 1071–81.
149. Moore R, Hernandez D, Valantine H. Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf.* 2001; 24: 755–66.
150. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JI *et al.* Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl. Int.* 2008; 21: 985–91.
151. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT *et al.* Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant* 2004; 4: 905–13.
152. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF *et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891–901.
153. Solez K, Colvin RB, Racusen LC *et al.* Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am. J. Transplant* 2007; 7: 518–26.
154. Sadaka B, Alloway RR, Woodle ES. Management of antibody-mediated rejection in transplantation. *Surg. Clin. North Am.* 2013; 93: 1451–66.



Universitat Autònoma
de Barcelona