



Evolución de la función renal en el trasplante renal. Factores predictivos del deterioro funcional

L. A. Jiménez del Cerro, A. Franco, F. Rivera y J. Olivares

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante).

RESUMEN

Hemos realizado un estudio prospectivo de 285 trasplantes renales durante 2 años, con el objetivo de describir la evolución funcional y determinar la influencia de diversos factores en la progresión de la insuficiencia renal. Realizamos análisis multivariante mediante regresión logística.

Valorada la creatinina sérica se objetiva un deterioro progresivo de la función renal en la población global. La creatinina inicial es $1,70 \pm 0,84$ mg/dl y al final del estudio $2,17 \pm 2,06$ mg/dl, diferencia significativa. Calculado el incremento en cada paciente, se observa que no han sufrido empeoramiento 113 pacientes (42,2%), pero 155 pacientes (57,8%) presentan un incremento medio de $0,04 \pm 0,8$ mg/dl/mes.

Analizadas diversas variables, se puede apreciar que en la mayoría de circunstancias la creatinina final es significativamente mayor que la inicial. Esto no ocurre en pacientes con función renal inicial diferida, en los libres de rechazo agudo previo, en los grupos extremos al considerar la edad del receptor, en injertos de donantes jóvenes y en pacientes sin proteinuria inicial.

Los pacientes con injerto de donante joven son los que mantienen la mejor función renal, grupo donde no se aprecia deterioro. La edad avanzada del donante representa un gran impacto negativo en la evolución del trasplante renal.

La proteinuria es el determinante mayor del desarrollo de insuficiencia renal progresiva del injerto, condicionando la intensidad de la proteinuria la supervivencia del mismo. El análisis multivariante confirma que la edad del donante y la proteinuria inicial tienen valor predictivo del deterioro de la función renal.

Identificados los factores que pueden predecir una mayor progresión al fallo del injerto, existe la posibilidad de actuar sobre ellos, estableciendo estrategias inmunosupresoras que minimicen los efectos deletéreos de los anticalcineurínicos en los casos de donantes de edad avanzada y la utilización de fármacos que bajen la cuantía de la proteinuria.

Palabras clave: *Trasplante renal. Progresión insuficiencia renal crónica. Factores predictivos de progresión. Donante añoso. Proteinuria.*

Recibido: 25-IX-2000.

En versión definitiva: 13-II-2001.

Aceptado: 13-II-2001.

Correspondencia: Dr. L. A. Jiménez del Cerro
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario de Alicante
Pintor Baeza, s/n.
03010 Alicante

EVOLUTION OF RENAL FUNCTION IN TRANSPLANTED PATIENTS. FACTORS PREDICTING DECLINE IN RENAL FUNCTION

SUMMARY

Renal transplants may undergo changes secondary to the decrease of the renal mass, the effects of rejection, and various other risk factors that contribute to the progression of renal insufficiency. We have performed a prospective study of 285 cadaveric renal transplants recipients, that were receiving various maintenance immunosuppressives regimens, to study the evolution of their renal function and to evaluate the influence of various factors in the progression of renal insufficiency. All variables were analysed in a regression model of multivariate analysis.

We found a progressive increase of the serum creatinine in the studied population. The mean initial creatinine was 1.70 ± 0.84 mg/dl and final creatinine in the study 2.17 ± 2.06 mg/dl, difference statistically significant ($p = 0.000$). We calculated the increase of creatinine in each patient. We observed that 113 patients (42.2%), had stable serum creatinine but the remaining 155 patients (57.8%) had a mean increase of $0.04 \pm 0,8$ mg/dl/month.

We analysed the patients according to various variables. Although in most the final creatinine is significantly greater than the initial, this increase of creatinine level was not present in patients with delayed graft function, in patients with no acute rejection, in the extreme age groups, in the grafts from younger donors and in those patients without initial proteinuria.

The patients transplanted from younger donor had the best renal function, without any decrease in their function during the study. The advanced age of the donor has a great negative impact in the evolution of the renal transplant.

According to our study, proteinuria and its quantity is a major predictor of progressive renal insufficiency. The multivariate analysis confirms that the age of the donor and initial proteinuria predict decrease of renal function.

It is important to identify the factors that they could predict a greater progression to the failure of the graft. We have the possibility of acting on them, establishing immunosuppressive strategies that reduce the deleterious effects of the calcineurin inhibitors in the recipients of grafts from older donors' and to encourage the use of drugs which reduce proteinuria.

Key words: Renal transplant. Progression of chronic renal failure. Predictive factors of progression. Older donor. Proteinuria.

INTRODUCCIÓN

La disminución de la masa renal funcionante condiciona cambios hemodinámicos en las nefronas residuales, que junto con diversos factores inflamatorios pueden producir insuficiencia renal progresiva por el desarrollo de glomeruloesclerosis y de fibrosis intersticial, que condicionan la sustitución del tejido renal normal por elementos no funcionantes¹. En la mayoría de los trasplantes renales la masa nefronal es relativamente insuficiente para las necesidades del paciente², pudiéndose presentar los cambios secundarios a la disminución de la masa renal sobreañadidos a los efectos propios del rechazo^{3,4}.

Los potenciales factores de riesgo que pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia renal, también pueden ser operativos en el trasplante renal: hipertensión arterial sistémica⁵, proteinuria⁶ e hiperlipidemia⁷. Adicionalmente, el uso como inmunosupresores de los anticalcineurínicos puede participar en el deterioro de la función renal^{8,9}. Asimismo, la procedencia del injerto y las características del receptor pueden condicionar la supervivencia futura^{10,11}.

La evolución de la función renal a largo plazo en el trasplante renal es motivo de discusión, existiendo trabajos que defienden su estabilización frente a otros que muestran un deterioro progresivo¹²⁻¹⁵.

El objetivo de nuestro trabajo es describir la evolución de la función renal en una serie de 285 trasplantes renales y determinar la influencia de diversos factores en la progresión de la insuficiencia renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un seguimiento longitudinal prospectivo, de todos los pacientes controlados en la consulta trasplante a fecha de 1 de enero de 1998, durante 2 años. Se trataba de 285 receptores de un trasplante de donante cadáver, 173 varones (60,7%) y 112 mujeres (39,3%). En 270 casos (94,7%) era un primer trasplante y en 15 casos (5,3%) se trataba de un segundo trasplante, con edad media de $47,4 \pm 12,3$ años y con un tiempo de evolución previo de $59,9 \pm 41,9$ meses. Las causas etiológicas de las nefropatías que condujeron a insuficiencia renal fueron: glomerulonefritis 77 (27,0%), nefropatías intersticiales 59 (20,7%), nefroangioesclerosis 22 (7,7%), poliquistosis 37 (13,0%), diabetes mellitus 9 (3,2%), enfermedades sistémicas 19 (6,7%), no filiadas 56 (19,6%) y miscelánea 6 (2,1%).

Los donantes habían sido 200 varones (70,2%) y 85 mujeres (29,8%), con edad media de $31,6 \pm 16,9$ años y con un tiempo de isquemia fría de $11,9 \pm 6,6$ horas.

Los pacientes recibían diversas pautas de inmunosupresión de mantenimiento. Ciclosporina, esteroides y azatiopirina 95 (33,3%); ciclosporina, esteroides y micofenolato 26 (9,1%); tacrolimus, esteroides y azatiopirina 4 (1,4%); ciclosporina y esteroides 117 (41,0%); tacrolimus y esteroides 3 (1,1%); ciclosporina y azatiopirina 26 (9,2%); monoterapia con ciclosporina 2 (0,7%); esteroides y azatiopirina 12 (4,2%).

De los múltiples controles de cada paciente se ha seleccionado el primero de cada trimestre de los dos años del estudio, para analizar en todos los pacientes 8 controles. A los injertos fallidos por insuficiencia renal se les asigna una creatinina arbitraria de 10 mg/dl, en cada punto a partir del momento de su inclusión en diálisis. Se calcula la variación de la creatinina sérica en cada paciente durante el seguimiento, expresada en mg/dl/mes.

Se consideran las variables edad y sexo del donante y receptor, función renal inicial del injerto, rechazo agudo previo, uso de antihipertensivos y proteinuria al inicio del estudio.

La catalogación de la función inicial del injerto se realiza en base a la evolución en la primera semana post-trasplante. Consideramos injertos ini-

cialmente no funcionantes aquellos casos en que se presentó una de las siguientes condiciones: a) creatinina sérica $> 5,5$ mg/dl a lo largo de la primera semana; b) necesitar más de una hemodiálisis o c) retraso de más de dos días en tener diuresis de 1 litro en 24 horas. En los casos en que no se presenta alguna de las condiciones citadas se considera que el injerto tiene buena función inicial.

El diagnóstico de los episodios de rechazo agudo se ha basado en criterios clínicos y/o histológicos. En el tratamiento inicial de los episodios de rechazo agudo se han utilizado bolus de 6-metil-prednisolona. Los rechazos corticorresistentes han sido tratados con anticuerpos monoclonales (OKT3).

Al considerar las edades del donante y receptor, para que en lo posible los grupos contasen con el mismo número de pacientes, se han establecido los rangos de edad en base a los cuartiles de ambas muestras. Los intervalos de edades resultantes para los donantes han sido: menos de 18 años, de 18 a 25 años, de 26 a 40 años y más de 40 años. Para los receptores han sido: menos de 40 años, de 40 a 49 años, de 50 a 56 años y más de 56 años. Los intervalos de la proteinuria establecidos son: 0 a 0,25 g/día, de 0,26 a 1,0 g/día, de 1,01 a 3,0 g/día y más de 3,0 g/día.

Para la realización del estudio estadístico se ha utilizado el paquete estadístico SPSS. El test de estudio normalidad de las variables cuantitativas ha sido la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las comparaciones entre los diferentes grupos de las variables cuantitativas independientes se han utilizado como pruebas no paramétricas, el test de Kruskal-Wallis (> 2 muestras) y el test de Mann-Whitney (2 muestras). El test de Wilcoxon como prueba no paramétrica para el análisis de 2 muestras relacionadas.

El análisis estadístico multivariante realizado mediante regresión logística con método de máxima verosimilitud y estrategia de selección de las variables hacia delante («forward»). Han sido incluidas en el modelo como variables continuas la edad del donante y del receptor y la proteinuria. Como variables categóricas: sexo donante y receptor, función renal inicial del injerto, rechazo agudo previo y la utilización de antihipertensivos. Definimos como evento final la inclusión en diálisis o el superar el percentil 60 de los porcentajes de incremento de creatinina al final del estudio, siempre que ésta sea mayor de 1,8 mg/dl.

Los resultados se expresan como media y desviación estándar. Todas las pruebas de significación han sido bilaterales. Se considera significativa una comparación si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se excluyeron para el análisis de los datos 13 fallecidos con injerto funcionante, 2 remitidos a otro centro y 2 por mal cumplimiento del tratamiento, resultando 268 pacientes, 161 varones (60,1%) y 107 mujeres (39,9%), base del estudio. En 261 pacientes (97,4%) era un primer trasplante y en 7 casos (2,6%) se trataba de un segundo trasplante, con edad media de $47,8 \pm 11,5$ años y con un tiempo de evolución previo de $60,0 \pm 42,3$ meses. Los donantes habían sido 188 varones (70,1%) y 80 mujeres (29,9%), con edad media de $30,9 \pm 15,5$ años y con un tiempo de isquemia fría de $11,9 \pm 6,5$ horas.

La función renal inicial del injerto había sido buena en 216 pacientes (80,6%) y 52 casos (19,4%) cumplían criterios de función renal diferida. Estaban libres de rechazo agudo previo 178 (66,4%) y 90 pacientes (33,6%) habían tenido algún período. Eran normotensos 66 pacientes (24,6%) y los restantes 202 (75,4%) hipertensos, todos en tratamiento con antihipertensivos. En cuanto a la proteinuria inicial, 147 pacientes (54,9%) tenían hasta 0,25 g/día, 88 pacientes (32,8%) de 0,26 a 1,0 g/día, 25 pacientes (9,3%) de 1,01 a 3,0 g/día y 8 casos (3,0%) más de 3,0 g/día.

Solamente se presentó un episodio de rechazo agudo corticosensible durante el seguimiento. Quince de estos pacientes (5,6%) tuvieron que ser incluidos en diálisis por insuficiencia renal.

Valorada la evolución de la creatinina sérica se objetiva un deterioro progresivo en la población global, de tal modo que las cifras de creatinina en los sucesivos cortes son: $1,70 \pm 0,84$ mg/dl; $1,83 \pm 1,27$ mg/dl; $1,98 \pm 1,36$ mg/dl; $1,98 \pm 1,58$ mg/dl; $1,99 \pm 1,76$ mg/dl; $2,10 \pm 1,96$ mg/dl; $2,23 \pm 2,07$ mg/dl y $2,17 \pm 2,06$ mg/dl. La media de creatinina inicial es $1,70 \pm 0,84$ mg/dl y al final del estudio $2,17 \pm 2,06$ mg/dl, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$). No obstante, la creatinina sérica no aumentó en 113 pacientes (42,2%), pero los restantes 155 pacientes (57,8%) presentan un incremento medio de $0,04 \pm 0,8$ mg/dl/mes.

Analizada la población de estudio según las diversas variables consideradas, la evolución de la creatinina a largo plazo del tiempo es diferente según la característica evaluada. No existen diferencias significativas en los cortes realizados cuando se analizan los pacientes en base al sexo del donante (tabla I). Al considerar el sexo del receptor, los pacientes varones presentan cifras de creatinina más elevadas que las mujeres a lo largo del seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas (tabla I), pero la tendencia a la progresión es similar.

Cuando utilizamos para analizar la población de estudio la edad del donante (tabla II), la función renal es diferente en los grupos establecidos, siendo mejor en los pacientes que recibieron el injerto de un donante joven, con diferencias estadísticamente significativas en

Tabla I. Evolución creatinina sérica (mg/dl) según sexo del donante y sexo del receptor (test de Mann-Whitney)

Trimestre evolutivo	Donante varón	Donante mujer	p	Receptor varón	Receptor mujer	p
1. ^o	$1,68 \pm 0,85$	$1,76 \pm 0,81$	0,208	$1,81 \pm 0,87$	$1,53 \pm 0,75$	0,000
2. ^o	$1,79 \pm 1,25$	$1,91 \pm 1,32$	0,287	$1,97 \pm 1,44$	$1,61 \pm 0,92$	0,002
3. ^o	$1,94 \pm 1,35$	$2,09 \pm 1,39$	0,134	$2,14 \pm 1,55$	$1,75 \pm 0,97$	0,006
4. ^o	$1,94 \pm 1,56$	$2,06 \pm 1,63$	0,217	$2,13 \pm 1,73$	$1,75 \pm 1,31$	0,005
5. ^o	$1,99 \pm 1,75$	$2,01 \pm 1,79$	0,407	$2,11 \pm 1,78$	$1,83 \pm 1,73$	0,007
6. ^o	$2,13 \pm 2,05$	$2,02 \pm 1,75$	0,637	$2,22 \pm 1,96$	$1,92 \pm 1,97$	0,002
7. ^o	$2,27 \pm 2,19$	$2,13 \pm 1,77$	0,617	$2,38 \pm 2,16$	$2,01 \pm 1,93$	0,014
8. ^o	$2,21 \pm 2,18$	$2,09 \pm 1,76$	0,546	$2,29 \pm 2,14$	$2,00 \pm 1,93$	0,051

Tabla II. Evolución creatinina sérica (mg/dl) según la edad del donante (test de Kruskal-Wallis)

Trimestre evolutivo	< 18 años	18-25 años	26-40 años	> 40 años	p
1. ^o	$1,34 \pm 0,40$	$1,61 \pm 0,69$	$1,68 \pm 0,86$	$2,11 \pm 1,04$	0,000
2. ^o	$1,34 \pm 0,47$	$1,80 \pm 1,47$	$1,83 \pm 1,29$	$2,26 \pm 1,39$	0,000
3. ^o	$1,40 \pm 0,47$	$1,97 \pm 1,62$	$1,98 \pm 1,31$	$2,50 \pm 1,48$	0,000
4. ^o	$1,39 \pm 0,50$	$2,05 \pm 1,89$	$1,88 \pm 1,32$	$2,51 \pm 1,91$	0,000
5. ^o	$1,34 \pm 0,49$	$2,01 \pm 1,96$	$2,01 \pm 1,77$	$2,52 \pm 2,07$	0,000
6. ^o	$1,41 \pm 0,58$	$2,18 \pm 2,29$	$2,15 \pm 2,16$	$2,56 \pm 2,08$	0,000
7. ^o	$1,45 \pm 0,64$	$2,38 \pm 2,50$	$2,20 \pm 2,08$	$2,79 \pm 2,25$	0,000
8. ^o	$1,43 \pm 0,69$	$2,30 \pm 2,48$	$2,16 \pm 2,08$	$2,71 \pm 2,23$	0,000

todos los puntos analizados. El resto de los grupos presentan unas cifras de creatinina más altas, sobre todo en los casos de los donantes de mayor edad (fig. 1).

Distribuida la población de estudio en diferentes grupos según la edad del receptor (tabla III), aunque existen diferencias estadísticamente significativas en algunos de los grupos considerados esto no ocurre siempre en el mismo patrón de edad. Las cifras menores de creatinina aparecen en los pacientes mayores en unas ocasiones y, en otros momentos, en los de mediana edad. Los más jóvenes suelen tener generalmente las cifras más altas, pero no ocurre en todos los puntos considerados.

Evaluada la población de estudio según la función inicial del injerto (tabla IV), se observa que los pa-

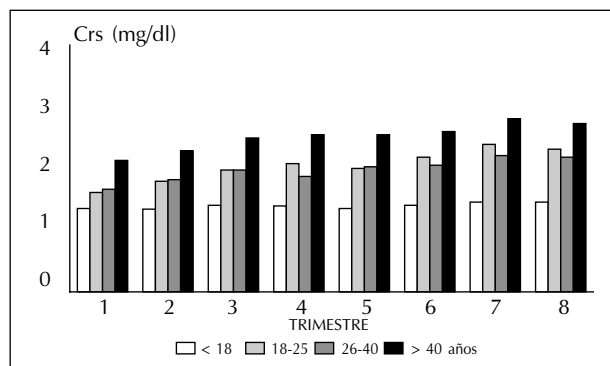


Fig. 1.—Evolución de la función renal según la edad del donante (Crs = Creatinina sérica).

Tabla III. Evolución creatinina sérica (mg/dl) según la edad del receptor (test de Kuskal-Wallis)

Trimestre evolutivo	< 40 años	40-49 años	50-56 años	> 56 años	p
1. ^o	1,78 ± 0,71	1,65 ± 0,85	1,78 ± 1,02	1,59 ± 0,76	0,053
2. ^o	2,01 ± 1,47	1,76 ± 1,34	1,94 ± 1,33	1,59 ± 0,81	0,007
3. ^o	2,15 ± 1,58	1,86 ± 1,31	2,16 ± 1,45	1,76 ± 1,01	0,010
4. ^o	2,23 ± 1,85	1,83 ± 1,45	2,06 ± 1,61	1,79 ± 1,34	0,017
5. ^o	2,27 ± 2,16	1,85 ± 1,67	2,06 ± 1,65	1,78 ± 1,45	0,045
6. ^o	2,46 ± 2,46	1,90 ± 1,59	2,02 ± 1,64	1,98 ± 2,00	0,028
7. ^o	2,59 ± 2,56	1,99 ± 1,65	2,18 ± 1,69	2,15 ± 2,22	0,034
8. ^o	2,52 ± 2,57	1,96 ± 1,62	2,09 ± 1,63	2,11 ± 2,23	0,048

Tabla IV. Evolución de la creatinina sérica (mg/dl) según la función renal inicial del injerto y el antecedente de rechazo agudo previo (test de Mann-Whitney)

Trimestre evolutivo	Buena	Diferida	p	Sin rechazo	Rechazo previo	p
1. ^o	1,62 ± 0,81	2,03 ± 0,87	0,000	1,65 ± 0,79	1,80 ± 0,92	0,300
2. ^o	1,71 ± 1,15	2,29 ± 1,63	0,000	1,74 ± 1,15	1,99 ± 1,48	0,097
3. ^o	1,85 ± 1,23	2,52 ± 1,74	0,000	1,90 ± 1,26	2,16 ± 1,53	0,136
4. ^o	1,89 ± 1,53	2,34 ± 1,73	0,001	1,88 ± 1,48	2,17 ± 1,75	0,203
5. ^o	1,89 ± 1,71	2,45 ± 1,92	0,000	1,87 ± 1,66	2,24 ± 1,94	0,038
6. ^o	1,99 ± 1,93	2,52 ± 2,06	0,001	1,92 ± 1,76	2,43 ± 2,29	0,031
7. ^o	2,13 ± 2,06	2,66 ± 2,08	0,006	2,04 ± 1,81	2,62 ± 2,48	0,054
8. ^o	2,11 ± 2,07	2,46 ± 2,04	0,005	1,97 ± 1,78	2,58 ± 2,49	0,033

Tabla V. Evolución creatinina sérica (mg/dl) según la proteinuria inicial (g/día), utilizando el test de Kruskal-Wallis

Trimestre evolutivo	0-0,25	0,26-1,0	1,01-3,0	> 3,0	p
1. ^o	1,43 ± 0,51	1,88 ± 1,01	2,36 ± 1,04	2,66 ± 0,79	0,000
2. ^o	1,44 ± 0,54	2,02 ± 1,47	2,60 ± 1,28	4,33 ± 3,21	0,000
3. ^o	1,55 ± 0,61	2,22 ± 1,56	2,84 ± 1,33	4,56 ± 3,47	0,000
4. ^o	1,53 ± 0,59	2,11 ± 1,68	3,30 ± 2,55	4,74 ± 3,36	0,000
5. ^o	1,45 ± 0,58	2,26 ± 1,99	3,42 ± 2,84	4,65 ± 3,44	0,000
6. ^o	1,49 ± 0,70	2,39 ± 2,27	3,56 ± 2,94	5,41 ± 3,85	0,000
7. ^o	1,55 ± 0,73	2,57 ± 2,36	3,73 ± 2,93	6,37 ± 3,96	0,000
8. ^o	1,50 ± 0,70	2,52 ± 2,35	3,64 ± 2,94	6,17 ± 4,13	0,000

cientes cuyo injerto tuvo buena función inicial presentan cifras de creatinina más bajas con relación a los pacientes cuyo injerto tuvo función renal diferida, en los cuales la función renal es peor a lo largo del seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones realizadas.

Hay diferencias ocasionales en alguno de los cortes más tardíos al comparar la población según la existencia de rechazo agudo previo, presentando cifras de creatinina ligeramente más elevadas los pacientes que tenían el antecedente de haber presentado algún episodio de rechazo agudo (tabla IV).

Al comparar las medias de creatinina de los pacientes según recibieran antihipertensivos o fueran normotensos, se observan diferencias estadísticamente significativas en todos los cortes practicados, pero no existe una tendencia uniforme pues las cifras de creatinina sérica son alternativamente más altas en unos momentos en normotensos y en otros en los pacientes que recibían antihipertensivos, no existiendo diferencia global a lo largo del seguimiento.

Evaluados los pacientes según la proteinuria al inicio del estudio (tabla V), existe un escalonamiento en las cifras de creatinina sérica en todos los momentos considerados, siendo mejor la función renal en los pacientes sin proteinuria al inicio y peor función renal conforme el grupo considerado tenía mayor proteinuria inicial, como se recoge en la figura 2.

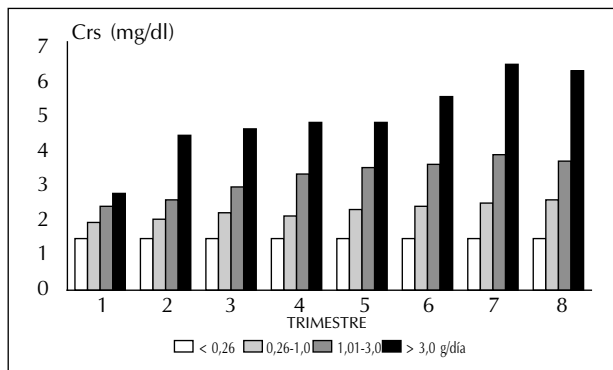


Fig. 2.—Evolución de la función renal según la proteinuria inicial. (Crs = Creatinina sérica).

Tabla VI. Valores de la creatinina sérica (mg/dl) al inicio y al final del estudio, en los diferentes grupos considerados (test de Wilcoxon)

	Inicial	Final	p
P. General	1,70 ± 0,84	2,17 ± 2,06	0,000
Fr inicial			
Buena	1,62 ± 0,81	2,11 ± 2,07	0,000
Diferida	2,03 ± 0,87	2,46 ± 2,04	0,110
Rechazo			
No	1,65 ± 0,79	1,97 ± 1,78	0,188
Sí	1,80 ± 0,92	2,58 ± 2,49	0,000
Sexo donante			
Varón	1,68 ± 0,85	2,21 ± 2,18	0,000
Mujer	1,76 ± 0,81	2,09 ± 1,76	0,036
Sexo receptor			
Varón	1,81 ± 0,87	2,29 ± 2,14	0,006
Mujer	1,53 ± 0,75	2,00 ± 1,93	0,001
Anti-HTA			
No	1,58 ± 1,03	2,13 ± 2,37	0,008
Sí	1,74 ± 0,77	2,19 ± 1,96	0,001
Edad donante			
< 18 años	1,34 ± 0,40	1,43 ± 0,69	0,742
18-25 años	1,61 ± 0,69	2,30 ± 2,48	0,024
26-40 años	1,68 ± 0,86	2,16 ± 2,08	0,007
> 40 años	2,11 ± 1,04	2,71 ± 2,23	0,001
Edad receptor			
< 40 años	1,78 ± 0,71	2,52 ± 2,57	0,109
40-49 años	1,65 ± 0,85	1,96 ± 1,62	0,013
50-56 años	1,78 ± 1,02	2,09 ± 1,63	0,004
> 56 años	1,59 ± 0,76	2,11 ± 2,23	0,158
Proteinuria			
0-0,25 (g/día)	1,43 ± 0,51	1,50 ± 0,70	0,406
0,26-1,0 (g/día)	1,88 ± 1,01	2,52 ± 2,35	0,001
1,01-3,0 (g/día)	2,36 ± 1,04	3,64 ± 2,94	0,000
> 3,0 (g/día)	2,66 ± 0,79	6,17 ± 4,13	0,068

En la tabla VI se recogen las medias de creatinina inicial y final en las diferentes variables consideradas, pudiéndose apreciar que en la mayoría de las circunstancias la creatinina final es significativamente mayor que la inicial. Esto no ocurre en aquellos pacientes con función renal inicial diferida, en los libres de episodios de rechazo agudo previo, en los grupos extremos al considerar la edad del receptor, en los injertos procedentes de donantes jóvenes y en aquellos pacientes sin proteinuria al inicio. En el grupo de mayor proteinuria inicial el

Tabla VII. Factores predictivos del deterioro funcional en el trasplante renal (regresión logística)

Variable	Coefficiente β	Error típico	Significación	Estadístico R	Exp (β)
Constante	-2,44	0,39	0,000		
Edad donante	0,02	0,01	0,025	0,11	1,02
Proteinuria	0,49	0,15	0,001	0,18	1,63

incremento es muy grande pero no alcanza significación estadística.

Cincuenta y tres pacientes (19,8%) cumplen los criterios establecidos para el evento del análisis multivariante realizado mediante regresión logística. Este análisis confirma que dos de las variables consideradas tienen valor predictivo del deterioro de la función renal, la edad del donante y la proteinuria inicial (tabla VII).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos valorado la evolución de la función renal en el trasplante renal y valorado la influencia de diversos factores en la progresión de la insuficiencia renal. Los pacientes fallecidos con injerto funcionando son excluidos en el momento del análisis de los datos porque nuestro interés reside en la evolución de la función renal del injerto y no en los resultados globales del trasplante renal.

Por otra parte, los casos de injertos perdidos por insuficiencia renal terminal son considerados a la hora de analizar la progresión de la función renal asignando una cifra de creatinina sérica arbitraria de 10 mg/dl a dichos pacientes en cada punto a partir del momento de su inclusión en diálisis. Este abordaje nos parece imprescindible, pues de no hacerlo así no se consideraría la carga negativa de los injertos fallidos por insuficiencia renal a la hora de valorar la evolución funcional y los cálculos serían realizados sobre los trasplantes renales que siguen funcionando, con lo cual se produce una selección de los mejores casos y la exclusión de los pacientes en los que es más evidente la progresión a insuficiencia renal terminal. Procediendo como lo hacemos, el número de casos considerados en el análisis estadístico es el mismo en todos los puntos evaluados desde el inicio del seguimiento hasta el final del estudio.

La mayoría de los trabajos que valoran los resultados en el trasplante renal se basan en el análisis de las curvas de supervivencia, siendo más escasas las publicaciones que valoran la evolución de la función renal¹⁶. Esto tiene el inconveniente de pasar desapercibido posibles factores evolutivos negativos si el período de estudio no es lo suficientemente prolongado. Al evaluar directamente el funcionalismo del injerto como lo realizamos en nuestro estudio, podemos poner de manifiesto diferencias sutiles en períodos más cortos de tiempo.

Es motivo de discusión cuál es la mejor forma de evaluar el filtrado glomerular y que instrumento objetivo de medida del índice de progresión de la insuficiencia renal utilizar. La creatinina sérica se ha utilizado durante décadas pero es una forma de medida

aproximada de la función renal, recomendando medir el filtrado glomerular con estudios con marcadores no radioactivos o recurrir a los estudios isotópicos^{17,18}. Dado que estos métodos se apartan de la rutina clínica habitual, hemos optado por utilizar la creatinina sérica como hacen innumerables trabajos.

También es difícil elegir un método u otro para valorar la progresión cuando una parte de la población de estudio mantiene función renal estable y otra parte no. Se consideró que el inverso de la creatinina guardaba una correlación lineal con el tiempo de evolución y que el cálculo de la pendiente de la recta de regresión era el reflejo del índice de modificación del filtrado glomerular¹⁹. Posteriormente, su uso para estos fines ha sido objeto de diversas críticas²⁰. Otros estudios valoran la progresión mediante la determinación de creatinina y su incremento con el tiempo, considerando que progresa cuando superan los pacientes un determinado porcentaje de incremento²¹. Esta forma tiene el inconveniente del valor de la cifra de creatinina basal, pues no es lo mismo el incremento sobre una cifra normal que sobre un valor ya alterado, pues para el mismo ritmo de progresión es más difícil de cumplir el criterio fijado.

En nuestro estudio, para el análisis multivariante de la progresión de la insuficiencia renal, hemos utilizado como evento final la inclusión en diálisis, circunstancia que claramente indica progresión, o el superar el percentil 60 de los porcentajes de incremento de creatinina al final del estudio. Dicho percentil corresponde a un incremento de la creatinina sérica del 20%, valor que nos parece adecuado, dado el tiempo de seguimiento, para discriminar los pacientes cuyo deterioro es significativo de aquellos otros que habiendo tenido cierto empeoramiento este no tiene tanta trascendencia.

Observada la evolución de la población global se aprecia un deterioro lento pero progresivo de la función renal, hecho que no es generalizado a todos los pacientes, pues existen algunos casos en los cuales la creatinina sérica no se incrementa con el paso del tiempo. Al analizar los pacientes en base a diversas variables iniciales, se pueden poner de manifiesto aquellas circunstancias que influyen más negativamente en la evolución.

No objetivamos influencia alguna cuando se valorar el sexo del donante. Los receptores varones presentan cifras de creatinina más elevadas que las mujeres a lo largo del seguimiento. Esta situación es similar a lo que sucede en la población general o en aquellos trabajos que comparan el filtrado glomerular entre ambos sexos, que ponen de manifiesto que las mujeres tienen cifras de creatinina sérica más bajas, en relación con presentar una menor

masa muscular²². No obstante, la tendencia a la progresión es la misma en ambos sexos.

Los pacientes con un injerto procedente de un donante joven son los que mantienen durante el seguimiento la mejor función renal, cuando se analiza la población de estudio según la edad del donante. Asimismo, es en este grupo donde no se aprecia deterioro de la función renal. Por tanto, el recibir el injerto de un donante joven es una situación muy favorable en cuanto a la estabilidad de la función renal a largo plazo. Nuestros datos están en consonancia con los expuestos por muchos autores sobre el impacto negativo que representa la edad avanzada del donante en la evolución del trasplante renal²³.

Los riñones procedentes de donantes añosos tienen una susceptibilidad intrínseca mayor que los provenientes de donantes jóvenes para desarrollar nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos. Esta susceptibilidad podría ser una razón para explicar que el efecto beneficioso de la CyA en la mejora de los resultados del trasplante no se objetive cuando se analizan los trasplantes realizados con riñones procedentes de donantes mayores, pero se manifiesta en los casos de donantes jóvenes²⁴. No obstante, otros grupos no observan con el uso de CyA un detrimento de la supervivencia del injerto en los receptores de donantes de mayor edad²⁵.

La edad del receptor no tiene una importancia relevante para la progresión de la disfunción renal, pues aunque los más jóvenes tienen cifras más altas, probablemente esté relacionado con tener más masa muscular que los pacientes mayores, los cuales a su vez tienen unos requerimientos metabólicos menores. No apreciamos en los jóvenes tendencia a progresar el deterioro de la función renal.

Al comparar los pacientes según la evolución inicial del injerto, buena función renal inicial o función renal diferida, encontramos la peculiaridad de que aunque los pacientes cuyo injerto tuvo función renal diferida tienen en todos los puntos considerados cifras de creatinina sérica significativamente mayores que aquellos que debutaron con buena función renal, en éstos el incremento de la creatinina en el período de estudio es mayor. Nuestros datos no van en contradicción con los resultados de buen número de publicaciones que encuentran que la presencia de función renal diferida es un factor de mal pronóstico en cuanto a su supervivencia^{26,27}, sobre todo si se asocia un episodio de rechazo agudo precoz en el mismo paciente^{28,29}. Lógicamente, dado que los pacientes con función renal diferida tienen cifras de creatinina más elevadas, van a alcanzar la fase de insuficiencia renal terminal antes que los pacientes que debutaron con función renal normal, aunque su tendencia a la progresión no sea mayor

que en estos últimos. Esto condiciona que finalmente la curva de supervivencia del injerto pueda ser peor en los casos de función renal diferida.

Valorado el efecto del rechazo agudo se aprecia que las diferencias que aparecen lo hacen en los períodos más tardíos del seguimiento, cuando las cifras de creatinina en los pacientes con antecedentes de rechazo agudo son mayores que los que no tuvieron. Asimismo, la creatinina al final del estudio en los pacientes con rechazo agudo es significativamente mayor con respecto a los controles iniciales. Esto indica que la posible progresión en la insuficiencia renal es mayor en los que habían tenido previamente algún episodio de rechazo agudo.

Las implicaciones pronósticas de la aparición de algún episodio de rechazo agudo son controvertidas. Algunos estudios consideran al rechazo agudo como el factor de riesgo mayor para la supervivencia del injerto a corto y largo plazo³⁰. Otros trabajos, no objetivan que un único episodio de rechazo agudo ejerza efecto deletéreo sobre la supervivencia del injerto³¹. En ciertos estudios, su impacto lo relacionan más con la severidad del rechazo que con su aparición o no, de modo que los episodios de rechazo que responden favorablemente al tratamiento, no tienen influencia sobre el pronóstico a largo plazo, pero los rechazos con respuesta incompleta que ocurren en el mismo período, tienen peor pronóstico³². Nuestros datos sugieren que el deterioro funcional es algo más rápido en los sujetos que tuvieron rechazo agudo y esto puede tener un efecto negativo sobre la supervivencia a más largo plazo.

Considerado el efecto de la hipertensión arterial vemos que al final del estudio existe una elevación estadísticamente significativa de la creatinina sérica en los normotensos y en hipertensos bajo tratamiento, pero que no hay un claro predominio en alguno de los dos grupos.

La existencia de proteinuria y su cuantía aparece en nuestro estudio como el determinante mayor de la tendencia a desarrollar insuficiencia renal progresiva del injerto. Condiciona una estratificación de los pacientes evaluados de modo que los pacientes con mejor función renal son aquellos que no tenían proteinuria al inicio del estudio, siendo peor la función renal conforme el grupo considerado tenía mayor proteinuria inicial. Esta circunstancia va a condicionar que la supervivencia del injerto dependa claramente de la severidad de la proteinuria.

Por tanto, en el trasplante renal sucede como en las nefropatías proteinúricas de riñones nativos, en los cuales la severidad de la proteinuria predice la rapidez de progresión a la insuficiencia renal terminal^{33,34}. Los mecanismos por los cuales la proteinuria contribuye al daño renal deben ser similares,

toxicidad mesangial o tubular, activación de la transcripción de los genes que codifican sustancias inflamatorias, citocinas y endotelina, que provocan una reacción inflamatoria intersticial, proliferación de fibroblastos, incremento de la matriz extracelular y daño tubulointersticial progresivo^{35,36}.

No hemos considerado en nuestro estudio, dada la metodología utilizada, otros factores que pueden influir en la progresión, como la hiperlipidemia o el grado de hiperparatiroidismo. Otras circunstancias que influyen en la evolución del trasplante renal, como el número de incompatibilidades o los tiempos de isquemia, no son analizadas como variables independientes, pero sí a través del análisis de sus efectos, el rechazo agudo o el mal funcionamiento inicial del injerto. Si se hubieran introducido estas variables en el análisis de regresión logística, se podría haber producido un efecto de colinealidad, al analizar variables que operan por los mismos mecanismos o están relacionadas entre sí³⁷.

Los resultados del estudio nos parecen destacables, pues es importante identificar aquellos factores que puedan predecir una mayor rapidez de progresión al fallo del injerto ante la posibilidad de actuar sobre ellos. Frente a la edad del donante no se puede actuar dado que el espectro de donantes potenciales ha sido ampliado, aceptando riñones de donantes de edades avanzadas³⁸, pero se pueden establecer estrategias inmunosupresoras que minimicen los deletéreos efectos de los fármacos anticalcineurínicos³⁹. Asimismo, con una detenida valoración del donante, tanto desde el punto de vista funcional como histológico, se puede predecir la evolución futura, seleccionando entre los posibles receptores aquellos en los cuales las expectativas de funcionamiento del injerto a largo plazo sean mayores⁴⁰.

Respecto al efecto de la proteinuria, que es similar al observado en los pacientes con nefropatía no trasplantados, se puede intentar actuar dirigidamente con medidas de eficacia probada en el enlentecimiento del deterioro de la insuficiencia renal, como es el reducir la tensión arterial a niveles más bajos de los recomendados para la población hipertensa general y la utilización de fármacos que rebajen la cuantía de la proteinuria como los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o los antagonistas del calcio, en monoterapia o en combinación, si son bien tolerados^{41,42}.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Iturbe B, Mosquera J: Disminución de masa renal funcionante y progresión de la insuficiencia renal. *Nefrología* 12: 6-14, 1992.
- Brenner BM, Milford EL: Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 21 (Supl. 2): 66-72, 1993.
- Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 57: 1450-1454, 1994.
- Heaf JG, Ladefoged H: Hyperfiltration, creatinine clearance and chronic graft loss. *Clin Transplant* 12: 11-18, 1998.
- Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC, Riggio RR, Tapia L, Stenzel KH, Rubin AL: Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 2: 341-348, 1989.
- Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Valdés F: Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 67: 561-568, 1999.
- Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL: Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int* 48 (Supl. 52): S56-S59, 1995.
- Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplon NS, Perloth MG: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33: 590-600, 1988.
- Bennett WM, de Mattos AM, Meyer MM, Andoh T, Barry JM: Chronic cyclosporine nephropathy: The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 50: 1089-1100, 1996.
- Kumar MS, Panigrahi D, Dezii CM, Abouna GM, Chvala R, Brezin J, Kumar AM, Katz SM, McSorley M, Laskow DA: Long-term function and survival of elderly donor kidneys transplanted into young adults. *Transplantation* 65: 282-285, 1998.
- Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Irish W, Hakala TR, Fung JJ: Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 67: 1191-1193, 1999.
- Almond PS, Gillingham KJ, Sibley R, Moss A, Melin M, Leventhal J, Manivel C, Kyriakides P, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Gores PF, Najarian JS, Matas AJ: Renal transplant function after ten years of cyclosporine. *Transplantation* 53: 316-323, 1992.
- Lewis R, Podbielski J, Sprayberry S, Munsell M, Katz S, Rubin M, Kimball P, Van Buren CT, Kerman R, Kahan B: Stability of renal allograft glomerular filtration rate associated with long-term use of cyclosporine A. *Transplantation* 55: 1014-1017, 1993.
- Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 55: 752-756, 1993.
- Burke JF Jr, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Van Buren DH, West JC: Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 331: 358-363, 1994.
- Ponticelli C, Aroldi A, Elli A, Montagnino G, Vegeto A, Tarantino A: The clinical status of cadaveric renal transplant patient treated for 10 year with cyclosporine therapy. *Clin Transplantation* 13: 324-329, 1999.
- Walser M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 37: 1195-1210, 1990.
- Albarracín C, López Gómez JM, Martínez ML, Jofre R, Lago M, Valderrábano F: Valoración de los métodos de medida del filtrado glomerular en la práctica clínica. *Nefrología* 12 (Supl. 5): 107-115, 1992.
- Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 2: 1326-1328, 1976.
- Walser M, Drew HH, LaFrance ND: Reciprocal creatinine slopes often give erroneous estimates of progression of chronic renal failure. *Kidney Int* 36 (Supl. 27): S81-S85, 1989.

21. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
23. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW: Impact analysis: a method for evaluating the impact of factors in clinical renal transplantation. *Clin Transpl* 12: 437-441, 1998.
24. Pérez Calderón R, del Castillo D, Rodríguez Portillo M, Berdud I, Martín Malo A, González-Burdiel L, Aljama P: La edad del donante modifica la supervivencia del trasplante renal. *Nefrología* 12: 512-516, 1992.
25. Pallardó LM, Otero E, Sánchez J, Górriz JL, Sánchez P, García J, Rochera A, Calabuig F, Cruz JM: Influencia de la edad del donante sobre la función del injerto y la supervivencia del trasplante renal. *Nefrología* 11 (Supl. 1): 127-132, 1991.
26. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Bouza P, García Falcón T, Moncalian J, Oliver J, Valdés F: Outcome of grafts with long-lasting delayed function after renal transplantation. *Transplantation* 62: 42-47, 1996.
27. Shoskes DA, Cecka JM: Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 66: 1697-1701, 1998.
28. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RWG, Najarian JS, Matas AJ: Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. *Transplantation* 59: 962-968, 1995.
29. McLaren AJ, Jassem W, Gray DW, Fuggle SV, Welsh KI, Morris PJ: Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 13: 266-272, 1999.
30. Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P: The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 53: 323-328, 1992.
31. Vanrenterghem YF: Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 1): 29-31, 1995.
32. Vereerstraeten P, Abramowicz D, de Pauw L, Kinnaert P: Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation* 63: 1739-1743, 1997.
33. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A: Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 11: 461-467, 1996.
34. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez-Campderá F, Lorenzo I, Rodríguez P, Dall'Anese C, Rodríguez A, Valderrábano F: Factores predictivos en la progresión de la enfermedad renal. *Nefrología* 19: 523-531, 1999.
35. Burton C, Harris KP: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 27: 765-775, 1996.
36. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
37. Fernández M, Abraira V, Quereda C, Ortuño J: Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación. *Nefrología* 16: 383-390, 1996.
38. Felipe C, Miranda B: Características del donante cadáver al final de los 90. *Nefrología* 18 (Supl. 5): 7-14, 1998.
39. Morales JM, Andrés A, Pallardó L, Capdevila L, Campistol JM, Gil Vernet JM, Grinyo JM, Oppenheimer F, Lampreave I, Valdés F, del Castillo D, González Posada JM, Anaya F, Orofino L, Marcén R, González Molina M, Arias M: Documento de consenso: trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añoso. *Nefrología* 18 (Supl. 5): 32-46, 1998.
40. Karpinski J, Lajoie G, Catran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E: Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 67: 1162-1167, 1999.
41. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
42. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1974, 1995.