

# Mortalidad en lista de espera para trasplante renal

Domingo Hernández<sup>1</sup>, Pablo Castro-de la Nuez<sup>2</sup>, Alfonso Muriel<sup>3</sup>, Pedro Ruiz-Esteban<sup>1</sup>, Manuel Alonso<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya y Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. IBIMA. Málaga; <sup>2</sup> Servicio Andaluz de Salud. Coordinación Autonómica de Trasplantes. Sevilla; <sup>3</sup> Unidad de Bioestadística. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS, CIBERESP. Madrid

Nefrología 2015;35(1):18-27

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Oct.12681

## RESUMEN

El trasplante renal (Tx) representa el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC), pero la escasez de órganos disponibles para aquellos con gran comorbilidad puede incrementar significativamente la mortalidad en enfermos candidatos a Tx. Esto constituye un problema sanitario preocupante, dado el incremento de los pacientes incidentes y prevalentes con ERC, especialmente de aquellos con ERC secundaria a entidades de gran comorbilidad como la diabetes y la hipertensión arterial. Asimismo, este hecho puede incrementar el número de pacientes en lista de espera (LE) y disparar sus cifras de mortalidad. Por tanto, actualmente resulta pertinente identificar las causas de muerte y los factores de riesgo de mortalidad en esta población, conocer las barreras que limitan el acceso al Tx y aplicar modelos predictivos de mortalidad en aras de mejorar los resultados de estos enfermos en términos de supervivencia. En esta revisión sobre la mortalidad de los pacientes en LE se abordarán los siguientes aspectos: 1) la magnitud de este problema y la importancia de algunos datos epidemiológicos; 2) los factores de riesgo de mortalidad en estos enfermos y las barreras que existen para el acceso al Tx que pudieran incrementar la mortalidad en esta población; 3) evaluación del riesgo de muerte de los pacientes en diálisis a partir de la comorbilidad; y 4) valoración de la mortalidad en LE mediante análisis de regresión de riesgos competitivos y la generación de un modelo de riesgo compuesto, incluyendo la comorbilidad y otros factores urémicos.

**Palabras clave:** Mortalidad. Comorbilidad. Diálisis. Lista de espera. Trasplante renal. Riesgo competitivo.

## Mortality on a renal transplantation waiting list

### ABSTRACT

Renal transplantation (Tx) represents the treatment of choice for patients with advanced chronic kidney disease (ACKD), but the shortage of available organs for those with a high level of comorbidity can significantly increase mortality in patients who are candidates for Tx. This constitutes a worrying health care problem, given the increase in incident and prevalent patients with ACKD, and is especially concerning amongst those with ACKD that is secondary to conditions with a high level of comorbidity, such as diabetes or arterial hypertension. In addition, this can increase the number of patients on the waiting list (WL) and cause the rapid raising of mortality figures. Therefore, nowadays it is relevant to identify the causes of death and the mortality risk factors in this population, to know the barriers that limit access to Tx and to apply predictive mortality models, with the aim of improving survival rates from these illnesses. In this review on the mortality of the patients on the WL, the following aspects will be addressed: 1) the magnitude of this problem and the importance of certain epidemiological data; 2) the mortality risk factors in these patients and the barriers that exist against access to Tx, which could increase mortality rates amongst this population; 3) evaluation of the risk of death in patients on dialysis from comorbidity; 4) assessment of mortality on the WL, via regression analysis of competitive risks, and the generation of a compound risk model, which includes comorbidity and other uraemic factors.

**Keywords:** Mortality. Comorbidity. Dialysis. Waiting list. Kidney transplantation. Competing risk.

## INTRODUCCIÓN

En general, el trasplante renal (Tx) es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, pero la escasez de órganos disponibles para una población con gran comorbilidad, especialmente cardiovascular y relacionada con el estado urémico, puede incrementar significativamente la mortalidad en los enfermos candidatos

### Correspondencia: Domingo Hernández

Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Nefrología.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya y Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. IBIMA. Avda. Carlos Haya, s/n. 29010. Málaga.  
domingohernandez@gmail.com  
dhmarrero@hotmail.com

a un Tx<sup>1,2</sup>. En efecto, estudios observacionales de un ingente número de pacientes han demostrado un aumento significativo de la mortalidad de los enfermos en lista de espera (LE) para Tx con respecto a aquellos que recibieron un injerto renal<sup>3</sup>. Actualmente, este es un tema sanitario preocupante, dado el incremento paulatino de los pacientes incidentes y prevalentes con ERC subsidiarios de tratamiento sustitutivo renal, frente a un efecto plato en la actividad de Tx de los últimos años, como se ha observado en datos recientes aportados por el registro americano<sup>4</sup>. Como consecuencia, el número de pacientes en LE ha permanecido estable en la pasada década, experimentando un ligero ascenso en los últimos dos o tres años, a pesar del esfuerzo denodado de aumentar la actividad de Tx<sup>5</sup>. Concretamente, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes solo el 60 % de los pacientes prevalentes españoles en LE había recibido un Tx a diciembre de 2012<sup>6</sup>. A esto hay que añadir el incremento significativo en la proporción de pacientes incidentes con ERC avanzada secundaria a entidades de gran comorbilidad como la diabetes y la hipertensión arterial, las cuales pudieran disparar las cifras de mortalidad en LE<sup>4,5</sup>. A lo largo de esta revisión abordaremos algunas de las evidencias sobre la mortalidad de los enfermos en LE, profundizando en: 1) la magnitud de este problema y la importancia de algunos datos epidemiológicos; 2) los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes en LE y las barreras que existen para el acceso al Tx que pudieran incrementar indirectamente la mortalidad en esta población; 3) evaluación del riesgo de muerte de los enfermos en diálisis a partir de la comorbilidad; y 4) valoración de la mortalidad en LE mediante un análisis de regresión de riesgos competitivos y la generación de un modelo de riesgo compuesto que incluye la comorbilidad y otros factores relacionados con el estado urémico estimados a la entrada en diálisis.

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los pacientes con ERC presentan una mortalidad significativamente mayor que la población general y que los enfermos con un injerto renal funcional, y este efecto se acentúa en aquellos individuos mayores de 65 años<sup>7,8</sup>. Centrándonos en los enfermos candidatos a Tx, estudios longitudinales han demostrado que la mortalidad global de los pacientes en LE es significativamente superior a la de los enfermos trasplantados, independientemente del tipo de Tx, si bien estas diferencias se observan más allá del tercer mes post-Tx<sup>9</sup>. Una situación similar se observa en los enfermos más longevos (> 65 años), con independencia del riesgo cardiovascular y del tipo de Tx (estándar o con criterios expandidos)<sup>10</sup>. Esto se traduce en una tasa de mortalidad anual que oscila entre 5-10 %, pero que se dispara enormemente en la población más añosa. Concretamente, casi el 50 % de los enfermos candidatos para Tx mayores de 60 años en los Estados Unidos mueren en LE antes de recibir un injerto renal<sup>11</sup>. Una tasa de mortalidad global similar ( $\approx 10$  %) se observa de manera constante

en pacientes españoles en diálisis, donde una proporción no despreciable muere mientras permanece en LE<sup>6</sup>. Y, como era de esperar, las causas más frecuentes de mortalidad en estos enfermos durante el primer año de tratamiento sustitutivo son la enfermedad cardiovascular, seguida de las complicaciones infecciosas. Concretamente, la cardiopatía isquémica, la disfunción ventricular y el accidente cerebrovascular, seguido de la comorbilidad infecciosa, representan las causas más prevalentes de mortalidad en los enfermos en diálisis con respecto a los individuos sin ERC<sup>5,12</sup>.

## FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD Y BARRERAS EN EL ACCESO AL TRASPLANTE RENAL

En pocas entidades clínicas se agrupan tantos factores de riesgo como en la uremia. Aunque se han identificado factores de riesgo inherentes al estado urémico y otros factores emergentes no relacionados directamente con la uremia, la edad y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como la diabetes o la hipertensión arterial, juegan un papel decisivo en el incremento del riesgo de muerte en el marco de una población más envejecida con mayor comorbilidad<sup>12</sup>. En este sentido, datos del registro americano muestran que la edad y la condición de diabético incrementan significativamente el riesgo de muerte en pacientes en diálisis, especialmente en aquellos que vuelven del trasplante, donde las complicaciones cardiovasculares y las infecciones representan las principales causas de mortalidad<sup>13</sup>. En población europea, los pacientes en diálisis con > 60 años muestran una supervivencia significativamente inferior a la de los enfermos más jóvenes<sup>14</sup>. De hecho, el riesgo de muerte en esta población más longeva se va incrementado significativamente a medida que aumenta su tiempo de permanencia en tratamiento sustitutivo de la función renal<sup>15</sup>. En población americana, algunos factores socio-demográficos (edad, raza o estado laboral), el hábito tabáquico, la diabetes y la comorbilidad cardiovascular (cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral y periférica) constituyen factores independientes de riesgo de mortalidad en pacientes en diálisis, ajustando para otras variables clínicas de confusión<sup>16</sup>. De manera similar, estos mismos factores más los trastornos psiquiátricos y los antecedentes de neoplasia previa se asociaron también a un elevado riesgo de mortalidad en población europea en diálisis<sup>14</sup>. En esta línea, un estudio observacional de un gran número de pacientes demostró que la enfermedad vascular periférica (EVP) fue muy prevalente en la población en diálisis, especialmente en los enfermos diabéticos (48 %), y confería tres veces más riesgo de mortalidad que en aquellos que no presentaban trastornos isquémicos en las extremidades inferiores<sup>17</sup>. Este hecho se confirmó posteriormente en el estudio HEMO, donde los enfermos con EVP más severa presentaban mayor tasa de mortalidad global y cardiovascular<sup>18</sup>. Para complicar más esta situación, la comorbilidad puede progresar con el transcurso del tiempo en los enfermos en hemodiálisis, incluidos aquellos en LE. En este sentido, un estudio observacional

## revisiones cortas

realizado en pacientes en hemodiálisis de Taiwán demostró que la prevalencia de las entidades comórbidas incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) se incrementaba de modo alarmante durante los primeros tres años de diálisis<sup>19</sup>. Por tanto, a mayor comorbilidad, menores probabilidades de ser valorados e incluidos en LE, como se ha demostrado en estudios observacionales mediante análisis de sensibilidad y especificidad<sup>20</sup>.

Por otra parte, la pérdida significativa de peso (> 5 kg) o un índice de masa corporal (IMC) inferior a < 23 kg/m<sup>2</sup> en los pacientes en LE se han asociado a un incremento relevante de la mortalidad (20 %), debido posiblemente a un estado inflamatorio hipercatabólico<sup>21</sup>. Al mismo tiempo, un IMC elevado (> 25 kg/m<sup>2</sup> en mujeres o > 35 kg/m<sup>2</sup> en varones) en los pacientes en LE constituye una barrera en el acceso al Tx<sup>22</sup>. La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes obesos alcancen un IMC de alrededor de 30 kg/m<sup>2</sup> antes del Tx<sup>23,24</sup>. Este hecho condiciona, en general, la exclusión temporal de la LE y un mayor tiempo de permanencia en diálisis de los enfermos obesos, lo que redundará en un potencial incremento de la morbimortalidad de esta población<sup>25</sup>.

De manera paralela, en los pacientes candidatos a Tx pudiera existir una elevada prevalencia de indicadores de salud subóptimos, establecidos recientemente por las autoridades sanitarias americanas (County Health Rankings Web Site. 2011. <http://www.countyhealthrankings.org>), como bajo peso al nacer, mayor hábito tabáquico, obesidad, deterioro mental, inactividad física o escasos ingresos económicos, de manera que la suma de estos inadecuados indicadores de salud podría incrementar el riesgo de mortalidad en LE o condicionar, al menos, la exclusión temporal o definitiva de esta<sup>26,27</sup>.

Otros factores inherentes al proceso urémico también pueden suponer un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes en diálisis, incluidos aquellos en LE. Un estudio observacional reciente de cohorte demostró que la hemodiálisis incrementaba el riesgo de muerte con respecto a la diálisis peritoneal ajustando para un análisis de propensión<sup>28</sup>. En la misma línea, un estudio posterior longitudinal del mismo grupo demostró que el exceso de mortalidad de los enfermos en hemodiálisis se observaba principalmente en aquellos pacientes portadores de un catéter venoso central (CVC) al comienzo del tratamiento sustitutivo, ajustando de nuevo para factores de confusión como la edad o la comorbilidad<sup>29</sup>. En efecto, Lorenzo et al. demostraron en un elegante estudio observacional multicéntrico que el ser portador de un CVC y el inicio no programado de diálisis se asociaban a un incremento significativo de la mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis y que estas condiciones tenían efectos sinérgicos sobre la disminución de la supervivencia<sup>30</sup>. Un estudio posterior de miles de pacientes incidentes en hemodiálisis confirmó que la presencia del CVC representaba un importante factor de riesgo de mortalidad por cualquier causa, incluida la cardiovascular, en población americana<sup>31</sup>.

La transfusiones sanguíneas en los pacientes en LE pueden generar mayor riesgo de sensibilización (20 %) frente a un posible injerto a través de la creación de anticuerpos anti-HLA<sup>32</sup>. Obviamente, esto puede alargar el tiempo en LE y propiciar la aparición de futuras entidades comórbidas. Asimismo, el manejo clínico de infecciones víricas hepatotropas o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en enfermos en diálisis requieren, en general, un abordaje diagnóstico y terapéutico complejo que podría representar una barrera temporal para un rápido acceso al Tx<sup>23,24,33,34</sup>.

Otros factores socio-demográficos pueden representar barreras para el acceso al Tx, lo cual incrementa los tiempos en LE y favorece la posible aparición de otras comorbilidades no deseables durante la estancia en diálisis. Concretamente, varios estudios observacionales han demostrado que las mujeres<sup>35</sup>, los enfermos que viven en una zona rural<sup>36</sup> o alejada geográficamente del centro trasplantador<sup>37</sup>, los pacientes sin estado marital regularizado<sup>38</sup> o los individuos de raza no caucásica o con recursos económicos escasos y sin una cobertura sanitaria adecuada tienen menos probabilidades de ser incluidos en LE<sup>39,40</sup>, lo cual sin duda demuestra la inequidad de algunas políticas sanitarias. Finalmente, el efecto centro puede constituir en sí mismo un obstáculo para el acceso al Tx. Los pacientes pertenecientes a centros sanitarios con importante actividad de Tx tienen una mayor probabilidad de ser incluidos en LE que aquellos sin esta actividad asistencial<sup>41</sup>. Como consecuencia, las expectativas de supervivencia de los enfermos en LE de centros con gran actividad de Tx son significativamente superiores a las de los pacientes de otros hospitales con baja tasa de Tx<sup>42</sup>. Además, recientemente se ha observado que las unidades privadas de diálisis pudieran dilatar en el tiempo la inclusión en LE y el acceso al Tx frente a las unidades de diálisis de centros sanitarios públicos sin ánimo de lucro<sup>43</sup>.

En cualquier caso, algunos de los criterios de los profesionales sanitarios para la elección de un candidato a LE son imprecisos (expectativa de vida, adherencia al tratamiento, factores sociales, etc.) y pueden originar un importante desequilibrio en el acceso a un Tx y desconfianza en la población general. Por ello, se han elaborado guías de práctica clínica que proponen recomendaciones para la evaluación y aceptación de pacientes candidatos a un Tx<sup>23,24,34</sup>. Aun con las limitaciones de las guías, estas pueden contribuir a balancear la equidad individual con el interés y la efectividad para la comunidad general.

Con todo, puede existir un gran solapamiento en el perfil de riesgo de los enfermos en diálisis listados y no listados para Tx. Un estudio longitudinal realizado en población americana mostró que un tercio (34 %) de los pacientes en LE para Tx durante el primer año, y que aparentemente tenían menor comorbilidad, presentaron una expectativa de vida menor de cinco años (mediana de tiempo de supervivencia 3,8 años); por el contrario, un 33 % de los pacientes no listados para

Tx, y que presumiblemente tenían mayor comorbilidad, presentaron una expectativa de vida proyectada > 5 años (mediana de supervivencia 6,6 años). En otras palabras, muchos de los pacientes en diálisis no incluidos en LE mostraron una supervivencia superior a la de algunos pacientes que fueron precozmente listados durante el primer año de tratamiento sustitutivo<sup>16</sup>.

## EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE EN DIÁLISIS

Con estas premisas, predecir la mortalidad y la comorbilidad puede ser crucial en pacientes en LE para tomar las decisiones más oportunas. En otras palabras, en estos enfermos debemos evaluar con precisión el riesgo de muerte para poder priorizar o asignar correctamente un Tx.

De una manera individual cualquier variable predictora o medida subordinada de la supervivencia puede determinar el pronóstico de una entidad clínica, pero la capacidad de predicción se puede optimizar usando múltiples predictores o medidas subordinadas agrupadas en los denominados índices de comorbilidad (IC).

Una de las primeras aproximaciones hacia la búsqueda de un IC sistemático en la población urémica data de 1982, cuando en un elegante trabajo Hutchison et al., utilizando la edad, la presencia de diabetes y el fallo ventricular izquierdo como condiciones comórbidas, elaboraron un IC mediante un modelo matemático<sup>44</sup>. Desde entonces se han aplicado diversos IC en la población urémica con resultados satisfactorios en cuanto a su capacidad de predicción de la mortalidad (tabla 1). Algunos de ellos están basados en la población general, como el índice de enfermedades coexistentes<sup>45</sup> o el ICC<sup>46</sup>, y otros

**Tabla 1.** Diferentes índices de comorbilidad para predecir la mortalidad en pacientes renales

Referencia/año	Estudio/número de pacientes	Población	Variables	Valoración/estratificación del riesgo
Hutchinson <sup>44</sup> 1982	Multicéntrico N = 220	Inicio de diálisis	Edad, duración de diabetes, fallo ventricular	Bajo (< 30), medio (30-70), alto (> 70)
Wright <sup>55</sup> 1991	Monocéntrico N = 138	HD	Edad y comorbilidad	Bajo-medio-alto
Khan <sup>47</sup> 1993	Monocéntrico N = 375	HD	Edad, diabetes y comorbilidad	Bajo-medio-alto
Davies <sup>49</sup> 1995	Monocéntrico N = 97	DP	Edad, comorbilidad, albúmina	Bajo-medio-alto
Barrett <sup>48</sup> 1997	Multicéntrico N = 822	Inicio de diálisis	Edad, comorbilidad	Bajo (0-4), medio (5-9), alto (> 9)
Fried <sup>56</sup> 2001	Monocéntrico N = 268	DP	Edad, comorbilidad, albúmina	HR, incremento del ICC
Beddhu <sup>58</sup> 2002	Monocéntrico N = 97	DP	Edad, comorbilidad	HR, incremento del ICC
Miskulin <sup>51</sup> 2003	Multicéntrico N = 1039	Inicio de diálisis	ICED	Bajo (ICED 0-1), medio (ICED 2), alto (ICED 3)
Van Manen <sup>50</sup> 2002	Multicéntrico N = 1205	Inicio de diálisis	Comorbilidad	Bajo-medio-alto
Hemmelgarn <sup>57</sup> 2003	Monocéntrico N = 237	HD y DP	Comorbilidad (ICC)	HR, puntuación ICC
Cohen <sup>52</sup> 2010	Multicéntrico N = 449	HD	Edad, comorbilidad, albúmina, impresión del médico	Quintiles de riesgo
van Walraven <sup>54</sup> 2010	USRDS N = 169 393	HD, DP y Tx	Edad, comorbilidad, raza, IMC, año inclusión	Incremento de puntuación de riesgo
Wagner <sup>53</sup> 2011	Multicéntrico N = 5447	HD y DP	Edad, raza, comorbilidad y parámetros bioquímicos	Incrementos de la HR

DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; HR: *hazard ratio*; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; ICED: índice de enfermedades coexistentes; IMC: índice de masa corporal; Tx: trasplante renal.

## revisiones cortas

son de nueva creación a partir de comorbilidades y otras variables relacionadas con el estado urémico<sup>47-58</sup>. Todos predicen el riesgo de muerte en diálisis con un alto índice de concordancia y han sido validados, interna o externamente, en diferentes poblaciones, pero la mayoría carecen de un análisis de la mortalidad realizado exclusivamente en pacientes en LE. A título de ejemplo, en un estudio canadiense que reclutó 822 pacientes se creó una puntuación de riesgo de mortalidad mediante un análisis multivariante de regresión logística a partir de la edad y otras situaciones comórbidas como la disfunción ventricular, la malnutrición, la EVP y las neoplasias, de manera que, a medida que aumentaba la puntuación, se incrementaba la probabilidad de muerte<sup>48</sup>. No obstante, el tamaño muestral y la falta de aleatorización de la muestra pudieron haber generado un sesgo de sobrestimación de este índice, lo cual limita su capacidad predictiva. Más recientemente, se han elaborado modelos predictivos de mortalidad, tras la aleatorización de la muestra en dos subpoblaciones, con aquellas variables que en la población modelo se asociaron con mayor riesgo de muerte (edad, valoración subjetiva del nefrólogo, demencia, EVP, nivel de albúmina y comorbilidad)<sup>52,53</sup>. Sin embargo, se trataba de poblaciones de enfermos en hemodiálisis que incluyeron mayoritariamente a pacientes no candidatos a un Tx. Con esta idea, un estudio canadiense desarrolló un modelo para la predicción de la mortalidad en tres grupos de pacientes (enfermos en LE, pacientes con Tx de donante fallecido y pacientes con Tx de donante vivo) a partir de un ingente número de pacientes incluidos en la base de datos americana (n = 169 393). Tras la aleatorización de la muestra en dos subpoblaciones se obtuvo una puntuación para cada variable a partir del análisis multivariante de Cox, obteniéndose una puntuación sumatoria de riesgo para cada enfermo que predecía la probabilidad de muerte a los cinco años<sup>54</sup>. En otras palabras, a medida que aumenta la puntuación de riesgo, se incrementa de manera exponencial el riesgo de muerte en estos enfermos, incluidos los pacientes en LE. Sin embargo, no se implementaron otros factores de riesgo inherentes a la uremia, como el tipo de diálisis, un Tx previo o el ser portador de un CVC al inicio de diálisis, entre otros.

El ICC ha sido validado en población general y en pacientes urémicos como un herramienta útil para predecir el riesgo de mortalidad<sup>46</sup>, especialmente cuando se compara con otros IC validados en enfermos renales como el índice de Khan, el de Davies o el de van Manen<sup>50,59</sup>. El ICC asigna una puntuación determinada a cada comorbilidad, incluida la edad (a partir de 40 años se asigna un punto por cada década). De manera que, a mayor comorbilidad, se incrementa la puntuación y el riesgo de mortalidad (tabla 2). Este índice podría ser aplicado universalmente para predecir la mortalidad en pacientes en LE, pero no incorpora otros factores de riesgo de mortalidad inherentes al estado urémico que podrían tener un impacto negativo sobre la supervivencia como la presencia de CVC, la remisión precoz o tardía al nefrólogo, la inactividad laboral, el tiempo en diálisis o el trasplante previo.

Con todo, existe limitada información sobre el uso del IC y de otros factores comórbidos inherentes a la uremia en la práctica clínica para predecir la mortalidad en pacientes candidatos a un Tx. Era pertinente, por tanto, conocer el impacto conjunto de la comorbilidad incluida en el ICC y de otros factores comórbidos sobre la mortalidad en pacientes urémicos en LE.

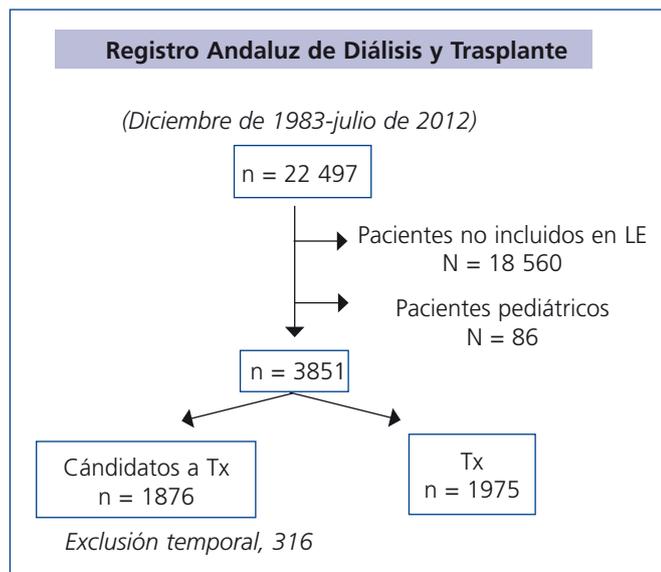
### MODELO DE RIESGO COMPUESTO PARA PREDECIR LA MORTALIDAD USANDO RIESGOS COMPETITIVOS

Con estas premisas, nos propusimos identificar los factores de riesgo de mortalidad, a través de la puntuación del IC y de otros factores comórbidos inherentes a la uremia, en 22 497 pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal que fueron incluidos en el Registro Andaluz de Enfermos Renales entre diciembre de 1983 y julio de 2012. Tras la exclusión de 18 560 pacientes que nunca fueron candidatos a un Tx y de los enfermos pediátricos (n = 86), analizamos una muestra final de 3851 enfermos (20 % del total) que fueron inicialmente valorados como candidatos a Tx (figura 1). De estos, 1876 permanecían en LE en el momento de su último seguimiento y 1975

**Tabla 2.** Puntuación del índice de comorbilidad de Charlson

Puntuación <sup>a</sup>	Comorbilidad
1	Infarto de miocardio
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad cerebrovascular
	Demencia
	Enfermedad respiratoria crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
2	Úlcus péptico
	Hepatopatía leve
	Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana
	Hemiplejía
	Enfermedad renal moderada-grave
3	Diabetes mellitus con afectación de órganos diana
	Cualquier tumor sin metástasis
	Leucemia (aguda o crónica)
6	Linfoma
	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis
	Sida

<sup>a</sup> Por cada década por encima de los 40 años se añade un punto más (adaptado de Charlson et al.<sup>46</sup>).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes evaluados del Registro Andaluz de Diálisis y Trasplante para el análisis de la mortalidad en lista de espera. LE: lista de espera; Tx: trasplante renal.

habían recibido un Tx funcional y nunca más volvieron a diálisis, siendo censurados en el análisis inicial.

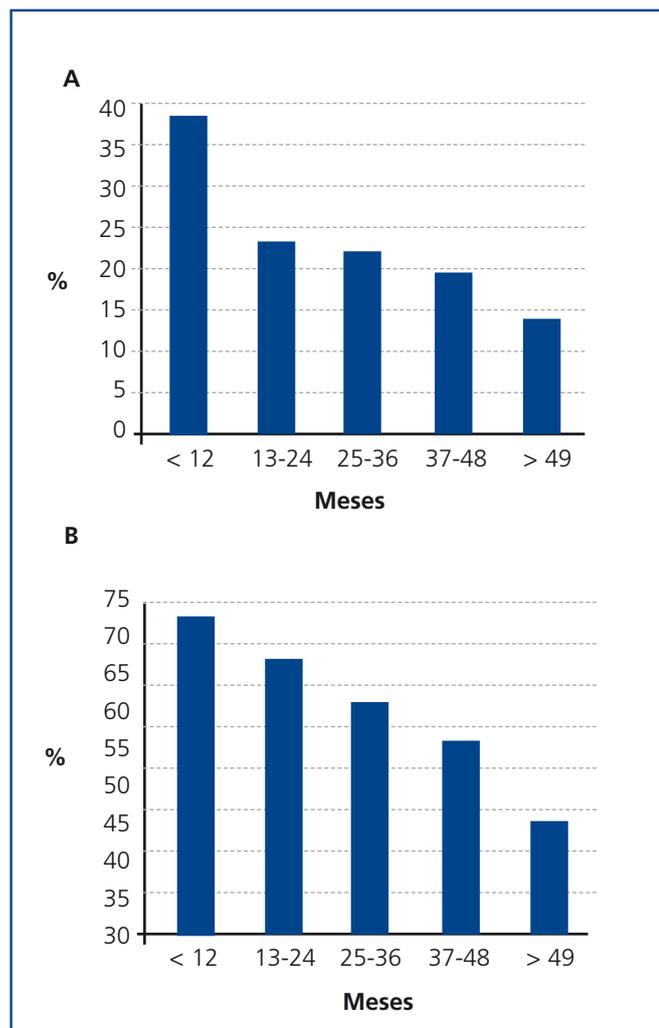
Las variables utilizadas en los análisis de supervivencia incluyeron datos clínicos y demográficos, la puntuación del ICC y otros factores comórbidos inherentes al estado urémico no incluidos en el ICC como la presencia de CVC, el trasplante previo, la actividad laboral, la remisión tardía al nefrólogo, el tiempo en diálisis, la modalidad de diálisis, el año de inclusión y todas las causas de muerte. La supervivencia en LE fue evaluada mediante un modelo convencional de regresión proporcional de Cox y un análisis de regresión de riesgos competitivos<sup>60</sup>. Un evento competitivo es aquel que modifica o evita que ocurra el evento de interés (la mortalidad). En la estimación de la supervivencia de los pacientes en LE, el hecho de recibir un Tx funcional representa un evento competitivo. En estos casos la probabilidad de que ocurra el acontecimiento de interés pudiera estar sobrestimada, especialmente en presencia de muchos riesgos competitivos, como ocurre en los enfermos en LE<sup>61</sup>. Por tanto, la estimación de la supervivencia de los enfermos en LE fue evaluada mediante un modelo de regresión de riesgos competitivos ante la presencia de numerosos eventos competitivos como en nuestra población (51 % recibieron un Tx). Una característica importante de este método es que los sujetos que experimentan un episodio competitivo permanecen en el conjunto de riesgo (en lugar de ser censurados), a pesar de que, de hecho, ya no están en riesgo del evento de interés<sup>62</sup>.

Asimismo, para evitar el sesgo de la confusión por indicación desarrollamos un análisis de propensión mediante un modelo de regresión logística multivariante, utilizando como variable dependiente el hecho de recibir o no un Tx, y como variables independientes todas aquellas variables contempladas en el registro que pudieran predisponer a recibir Tx, incluido el año de inclusión en LE. De esta manera se obtuvo para cada sujeto una puntuación que corresponde a la probabilidad condicional de recibir un Tx basado en las características demográficas y clínicas de los pacientes. Esto permite balancear las características clínicas entre los que permanecieron en LE y aquellos que recibieron un Tx en cada nivel de probabilidad<sup>63</sup>. La puntuación final fue dividida en cuartiles de propensión que se introdujeron como una covariable en los modelos multivariantes de supervivencia.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 22 meses (rango intercuartil 12-48 meses) y un total de 446 enfermos (24 %) fallecieron mientras permanecían en LE, siendo la enfermedad cardiovascular la causa más frecuente (25 %) de esta mortalidad. Sorprendentemente, un 62 % de los *exitus* ocurrieron en los primeros dos años después de la inclusión en LE (figura 2) y una importante proporción de estos pacientes tenían una mayor comorbilidad (ICC > 3). En otras palabras, los pacientes que permanecieron un mayor tiempo en LE mostraron menor comorbilidad que aquellos que murieron precozmente. En efecto, la supervivencia global de los candidatos a Tx más jóvenes (< 50 años) fue significativamente mayor que la de los más longevos, a pesar de que los más jóvenes permanecieron un mayor tiempo en LE. Esto pudo explicar por qué el tiempo en LE no se asoció a la mortalidad en nuestro análisis. En consonancia con nuestros hallazgos, un análisis de los datos del Organ Procurement and Transplantation Network mostró que aproximadamente el 50 % de los candidatos a Tx mueren en los primeros dos años después de la inclusión en LE, donde una alta proporción de pacientes tienen más de 50 años y mayor comorbilidad<sup>64</sup>. El hecho de que solo un 7 % de los pacientes en diálisis mayores de 65 años de los Estados Unidos son trasplantados después de tres años en tratamiento sustitutivo apoya esta visión<sup>10</sup>. Por el contrario, el tiempo en LE ha sido documentado como un importante factor asociado a la mortalidad en un estudio retrospectivo del Scientific Registry of Transplant Recipients, pero el tiempo en LE fue estimado indirectamente por la proporción de pacientes que recibieron un Tx durante los primeros tres años de estar en LE y este tiempo no fue introducido en los análisis multivariantes como variable independiente<sup>42</sup>.

El modelo de regresión de riesgos competitivos mostró que la edad > 50 años (*subhazard ratio* [SHR] 1,4, intervalo de confianza [IC] 95 % 1,1-1,9), la presencia de un CVC a la entrada en tratamiento sustitutivo (SHR 1,8, IC 95 %

## revisiones cortas



**Figura 2.** A) Proporción de *éxitos* de pacientes candidatos a un trasplante renal en función del tiempo de permanencia en lista de espera ( $\chi^2 = 80$ ;  $P < 0,0001$ ). B) Proporción de pacientes con índice de comorbilidad de Charlson  $> 3$  acorde al tiempo en lista de espera ( $\chi^2 = 80$ ;  $P < 0,0001$ ).

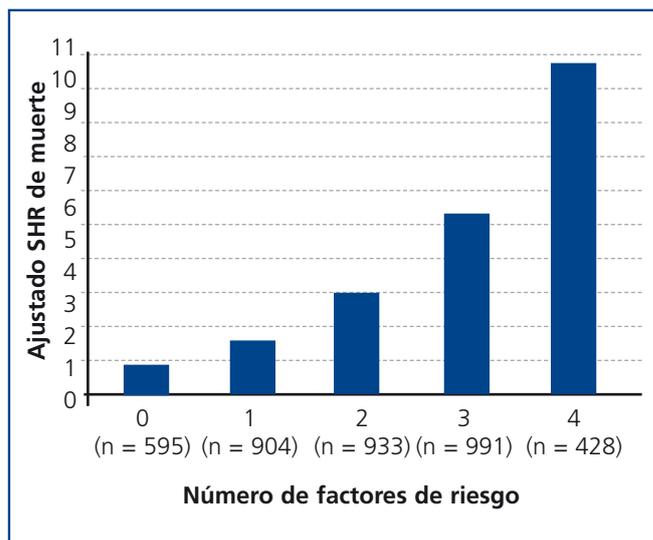
Adaptado de Hernández et al.<sup>60</sup>.

1,4-2,2), la inactividad laboral (SHR 1,7, IC 95 % 1,3-2,2) y un ICC  $> 3$  (SHR 2,8, IC 95 % 2,1-3,7) fueron factores de riesgo asociados significativamente a la mortalidad, ajustando para otras variables de confusión, incluido el análisis de propensión y el año de inclusión en LE. En términos cuantitativos, el riesgo de mortalidad se incrementó un 52 % para cada unidad de incremento del ICC cuando la puntuación de este índice fue incluida en el análisis multivariante como una variable continua. Resultados similares se observaron cuando fueron excluidos aquellos pacientes que estaban en contraindicación temporal.

Finalmente, se elaboró un modelo de riesgo compuesto usando los factores de riesgo asociados con mortalidad en el modelo ajustado de regresión de riesgos competitivos.

Los pacientes en LE sin factores de riesgo fueron comparados con aquellos con uno o más factores de riesgo, ajustando de nuevo para variables confundentes. El riesgo de muerte se incrementó significativamente en cada nivel de riesgo (figura 3). A modo de ejemplo, la presencia de dos factores de riesgo incrementó aproximadamente tres veces el riesgo de muerte, mientras que la combinación de cuatro factores resultó en un aumento de más de diez veces el riesgo de muerte en LE. En otras palabras, a medida que crece el número de factores de riesgo, se incrementa la incidencia acumulativa de mortalidad durante la permanencia en LE.

Con las limitaciones propias inherentes a los registros y los estudios retrospectivos, donde importantes factores de riesgo no son recogidos, esta valoración de la mortalidad en pacientes en LE pudiera ayudar a priorizar a aquellos enfermos en riesgo de muerte precoz en LE para poder recibir un injerto renal de un donante fallecido de edad similar. Esto, sin duda, contribuirá a mejorar los resultados de los pacientes candidatos a un Tx en términos de supervivencia a más largo plazo.



**Figura 3.** Riesgo de muerte en pacientes con uno (intervalo de confianza al 95 % 1,6-2,1), dos (intervalo de confianza al 95 % 2,5-4,1), tres (intervalo de confianza al 95 % 4,1-8,3) o cuatro (intervalo de confianza al 95 % 6,6-17) factores de riesgo acorde al modelo de riesgo compuesto elaborado mediante un modelo de regresión de riesgos competitivos.

El modelo de regresión de riesgos competitivos incluyó edad  $> 50$  años, la presencia de catéter venoso central, la inactividad laboral y un índice de comorbilidad de Charlson  $> 3$ . Los valores se ajustaron para el *score* de propensión y año de inclusión en lista. Entre paréntesis se muestra el número de pacientes con el número de factores de riesgo correspondiente.

Adaptado de Hernández et al.<sup>60</sup>.

SHR: *subhazard ratio*.

## CONCEPTOS CLAVE

1. Los pacientes en LE para Tx presentan una elevada mortalidad, especialmente de origen cardiovascular, frente a los que reciben un injerto renal.
2. Existen factores clásicos de riesgo e inherentes al proceso urémico que incrementan la mortalidad de los pacientes candidatos a un Tx.
3. Factores demográficos, geográficos, sociales y económicos pueden constituir barreras que limitan el acceso al Tx, incrementando el tiempo de permanencia en LE y posibilitando la aparición de entidades comórbidas.
4. Los IC son muy útiles para la predicción de la mortalidad de los enfermos en diálisis, pero en general no incluyen factores relacionados con el proceso urémico.
5. La estimación de la comorbilidad mediante el ICC y otros factores inherentes a la uremia a la entrada en diálisis constituye una herramienta útil para predecir la mortalidad en LE y priorizar a aquellos enfermos en riesgo para recibir un Tx de donante fallecido de edad similar.

### Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte por el Ministerio Español de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (FIS PI10/01020), RETIC RedInRen RD12/0021/0015 y por la Consejería de Salud del Gobierno de Andalucía (PI-0590/2012). Los autores agradecen a todos los miembros de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía y a todos los participantes en cada centro su apoyo en la recogida de la información. Asimismo, quieren dar las gracias por su la ayuda al equipo de Nefrología del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga y a Carmen Vozmediano y Armando Torres por sus comentarios en la elaboración del manuscrito. Finalmente, también agradecen la ayuda de Víctor Abaira y Javier Zamora por el asesoramiento estadístico en el manejo de los datos.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
2. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76(6):652-8.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004;4(10):1662-8.
4. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2014;63(1 Suppl):A7.
5. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 1:11-46.
6. Sociedad Española de Nefrología. Registro de Diálisis y Trasplante renal. Informe 2012. 2013 (last updated december 2012) 8, August, date last accessed. Available at: [www.senefro.org](http://www.senefro.org).
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
8. The 36th Annual ANZDATA (Australia and New Zeland Dialysis and Transplant Registry) Report (2013) (last updated 31-Dec-2012), 8 July 2014, date last accessed. Available at: <http://www.anzdata.org.au/>
9. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3):589-97.
10. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13(2):427-32.
11. Schold J, Srinivas TR, Sehgal AR, Meier-Kriesche HU. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(7):1239-45.
12. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet* 2014;383(9931):1831-43.

13. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007;71(5):442-7.
14. Bayat S, Kessler M, Briancon S, Frimat L. Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):292-300.
15. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):532-8.
16. Schold JD, Srinivas TR, Kayler LK, Meier-Kriesche HU. The overlapping risk profile between dialysis patients listed and not listed for renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(1):58-68.
17. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2056-68.
18. Liu T, Liang KV, Rosenbaum A, Stephenson R, Pike F, Weissfeld L, et al. Peripheral vascular disease severity impacts health outcomes and health-related quality of life in maintenance hemodialysis patients in the HEMO Study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2929-36.
19. Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ, Hwang SM. Progression in comorbidity before hemodialysis initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(4):1005-12.
20. Kiberd B, Boudreault J, Bhan V, Panek R. Access to the kidney transplant wait list. *Am J Transplant* 2006;6(11):2714-20.
21. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011;11(4):725-36.
22. Gill JS, Hendren E, Dong J, Johnston O, Gill J. Differential association of body mass index with access to kidney transplantation in men and women. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(5):951-9.
23. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation* 2012;94(7):703-13.
24. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
25. Huang E, Shye M, Elashoff D, Mehrnia A, Bunnapradist S. Incidence of conversion to active waitlist status among temporarily inactive obese renal transplant candidates. *Transplantation* 2014;98:177-86.
26. Schold JD, Heaphy EL, Buccini LD, Poggio ED, Srinivas TR, Goldfarb DA, et al. Prominent impact of community risk factors on kidney transplant candidate processes and outcomes. *Am J Transplant* 2013;13(9):2374-83.
27. Grams ME, Massie AB, Schold JD, Chen BP, Segev DL. Trends in the inactive kidney transplant waitlist and implications for candidate survival. *Am J Transplant* 2013;13(4):1012-8.
28. Rufino JM, García C, Vega N, Macía M, Hernández D, Rodríguez A, et al. [Current peritoneal dialysis compared with haemodialysis: medium-term survival analysis of incident dialysis patients in the Canary Islands in recent years]. *Nefrologia* 2011;31(2):174-84.
29. García-Cantón C, Rufino-Hernández JM, Vega-Díaz N, Pérez-Borges P, Bosch-Benitez-Parodi E, Saavedra P, et al. A comparison of medium-term survival between peritoneal dialysis and haemodialysis in accordance with the initial vascular access. *Nefrologia* 2013;33(5):629-39.
30. Lorenzo V, Martn M, Rufino M, Hernández D, Torres A, Ayus JC. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):999-1007.
31. Foley RN, Chen SC, Collins AJ. Hemodialysis access at initiation in the United States, 2005 to 2007: still "catheter first". *Hemodial Int* 2009;13(4):533-42.
32. Gombos P, Opelz G, Scherer S, Morath C, Zeier M, Schemmer P, et al. Influence of test technique on sensitization status of patients on the kidney transplant waiting list. *Am J Transplant* 2013;13(8):2075-82.
33. Ingsathit A, Kamanamool N, Thakkinstian A, Sumethkul V. Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013;95(7):943-8.
34. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, et al. European renal best practice guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nefrologia* 2014;34(3):293-301.
35. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecochard R. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation* 2012;94(5):513-9.
36. Axelrod DA, Guidinger MK, Finlayson S, Schaubel DE, Goodman DC, Chobanian M, et al. Rates of solid-organ wait-listing, transplantation, and survival among residents of rural and urban areas. *JAMA* 2008;299(2):202-7.
37. Reese PP, Hwang H, Potluri V, Abt PL, Shults J, Amaral S. Geographic determinants of access to pediatric deceased donor kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):827-35.
38. Khattak MW, Sandhu GS, Woodward R, Stoff JS, Goldfarb-Rumyantsev AS. Association of marital status with access to renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(12):2624-31.
39. Tonelli M, Chou S, Gourishankar S, Jhangri GS, Bradley J, Hemmelgarn B. Wait-listing for kidney transplantation among Aboriginal hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1117-23.
40. Schold JD, Gregg JA, Harman JS, Hall AG, Patton PR, Meier-Kriesche HU. Barriers to evaluation and wait listing for kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1760-7.
41. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briancon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2900-7.
42. Schold JD, Harman JS, Chumblor NR, Duncan RP, Meier-Kriesche HU. The pivotal impact of center characteristics on survival of candidates listed for deceased donor kidney transplantation. *Med Care* 2009;47(2):146-53.
43. Zhang Y, Thamer M, Kshirsagar O, Cotter DJ, Schlesinger MJ. Dialysis chains and placement on the waiting list for a cadaveric kidney transplant. *Transplantation* 2014;98:543-51.
44. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B. Predicting survival in adults with end-stage renal disease: an age equivalence index. *Ann Intern Med* 1982;96(4):417-23.
45. Greenfield S, Nelson EC, Zubkoff M, Manning W, Rogers W, Kravitz RL, et al. Variations in resource utilization among medical specialties and systems of care. Results from the medical outcomes study. *JAMA* 1992;267(12):1624-30.

46. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
47. Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 1993;341(8842):415-8.
48. Barrett BJ, Parfrey PS, Morgan J, Barre P, Fine A, Goldstein MB, et al. Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29(2):214-22.
49. Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis* 1995;26(2):353-61.
50. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):82-9.
51. Miskulin DC, Meyer KB, Martin AA, Fink NE, Coresh J, Powe NR, et al. Comorbidity and its change predict survival in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):149-61.
52. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):72-9.
53. Wagner M, Ansell D, Kent DM, Griffith JL, Naimark D, Wanner C, et al. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis* 2011;57(6):894-902.
54. van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ* 2010;182(7):666-72.
55. Wright LF. Survival in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17(1):25-8.
56. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):337-42.
57. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):125-32.
58. Beddhu S, Zeidel ML, Saul M, Seddon P, Samore MH, Stoddard GJ, et al. The effects of comorbid conditions on the outcomes of patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 2002;112(9):696-701.
59. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):478-85.
60. Hernández D, de la Nuez PC, Muriel A, Ruiz-Esteban P, González-Molina M, Burgos D, et al. Clinical assessment of mortality risk in renal transplant candidates in Spain. *Transplantation* 2014;98:653-9.
61. Noordzij M, Leffondre K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(11):2670-7.
62. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94(446):496-509.
63. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17(19):2265-81.
64. Delmonico FL, McBride MA. Analysis of the wait list and deaths among candidates waiting for a kidney transplant. *Transplantation* 2008;86(12):1678-83.