UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHÁVEZ

"Desenlaces en hemodiafiltración y comparación contra diálisis peritoneal en el periodo postrasplante"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

N E F R O L O G Í A

PRESENTA:

DR. VICTOR HUGO GOMEZ SUAREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. ARMANDO VAZQUEZ RANGEL

MÉXICO D.F., JULIO DE 2010.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

_____
Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

_____
Dra. Martha Franco Guevara
Jefe del Departamento de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

_____
Dr. Gerardo Gamba Ayala
Coordinador del Departamento de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

_____
Dr. Armando Vázquez Rangel
Tutor de Tesis
Medico Adjunto al Servicio de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

_____
Dr. Victor Hugo Gómez Suárez
Alumno de la Especialidad en Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

DEDICATORIAS

A Dios, por permitirme vivir, llenarme de bendiciones y darme la oportunidad de ser mejor persona cada día. A Karen, por ser mi complemento perfecto, aceptarme de manera incondicional y por quien vale la pena cada esfuerzo y sacrificio realizado. A mis papás y hermanos, por su amor, valores, educación y apoyo constante y por ser orgullo en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por la exigencia académica y que me ha permitido tener crecimiento humano y profesional invaluable.

A mis profesores Dr. Héctor Pérez-Grovas, Dra. Martha Franco, Dr. Eduardo Mancilla, Dr. Francisco Rodríguez, Dr. Juan Pablo Herrera, Dra. Carmen Ávila, quienes han hecho del servicio de Nefrología del Instituto el mejor del país y con quienes he tenido el gusto de compartir mi formación.

A Armando, por su amistad, su disposición para la enseñanza y su pasión por la perfección sin la cual, este trabajo no se hubiera cristalizado.

A mis compañeros residentes, por su amistad y por compartir risas y alegrías gracias a las cuales el camino ha sido más fácil de superar.

A todos, gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN **6**

MARCO TEÓRICO 6
INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA *6*
MORTALIDAD EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA *7*
MODALIDAD DIALITICA, ¿DIALISIS PERITONEAL O HEMODIALISIS? *10*
COMPLICACIONES INFECCIOSAS *11*
COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES *13*
EVOLUCION CON HEMODIAFILTRACION VS HEMODIALISIS *14*
EVOLUCION EN TRASPLANTE RENAL *14*
MODALIDAD DE TRATAMIENTO DIALITICO PRETRASPLANTE, ¿EXISTE DIFERENCIA? *16*
JUSTIFICACIÓN *18*

MATERIAL Y MÉTODOS **19**

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN *19*
HIPÓTESIS NULA *19*
HIPÓTESIS ALTERNA *19*
OBJETIVO PRIMARIO *19*
OBJETIVOS SECUNDARIOS *20*
TIPO DE ESTUDIO *20*
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN *20*
CRITERIOS DE INCLUSIÓN *21*
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN *21*
VARIABLES Y MEDICIONES *21*
DEFINICIONES OPERACIONALES *23*
VARIABLES DEPENDIENTES CATEGÓRICAS *26*
VARIABLES DEPENDIENTES CUANTITATIVAS *26*
ANÁLISIS ESTADÍSTICO *27*

RESULTADOS **29**

RESULTADOS DE LOS DESENLACES EN HDF *29*
RESULTADOS DE LOS DESENLACES EN TRASPLANTE RENAL *36*

DISCUSIÓN **47**

LIMITACIONES DEL ESTUDIO **61**

CONCLUSIONES **62**

BIBLIOGRAFIA **63**

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

La enfermedad renal crónica (ERC) representa una problemática de alto impacto para todos los sistemas de salud a nivel mundial debido a sus altos costos de atención y elevada mortalidad[1]. El programa para la atención de pacientes con ERC avanzada ha crecido de manera considerable durante las últimas décadas. En Estados Unidos, por ejemplo, el número de pacientes incidentes en 1980 era de 17,980, el cual se ha incrementado a 111,000 para el 2007. En el mismo periodo de tiempo, la población prevalente en diálisis creció de 49,800 a 368,000 pacientes. Para el caso de trasplante renal (TR), los casos prevalentes aumentaron de 10,100 en 1980 hasta 158,000 en el 2007 [2].

En México, la prevalencia de ERC es de aproximadamente 129,000 personas, teniendo a la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) como las causas más frecuentes [3, 4]. Al respecto, en el grupo de pacientes de 20 a 39 años de edad, la incidencia de ERC avanzada secundaria a DM continúa en incremento de manera lineal, generando una preocupación creciente que a su vez se suma a obesidad como factores de progresión en enfermedades crónico-degenerativas [5]. De acuerdo al Registro de Diálisis y Trasplante del Estado de Jalisco, para el año 2003 había una incidencia de tratamiento sustitutivo de la función renal, dígase hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) o TR, de 280 pacientes por cada millón de

habitantes, similar a la reportada en países desarrollados como Estados Unidos o Japón [6]. Según el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante, en el 2005 la prevalencia de pacientes en diálisis fue de 496 por cada millón y 95.6 para el caso de trasplante, para un total de 592.2 pacientes por cada millón en cualquier modalidad de reemplazo renal [3]. Al momento, se estima que 50,000 pacientes reciben algún tratamiento dialítico en nuestro país [7].

En relación a TR, se sabe que hasta Enero del 2010, se encontraban 6,189 pacientes en lista de espera en México. El número anual de trasplantes se ha incrementado de manera importante durante las últimas 2 décadas, siendo de 269 en 1989, 1,217 en 1999 y 2,295 en el 2009. Los órganos proviene principalmente de donantes vivos con una relación de 3.6:1 con respecto a donante cadavérico [8].

La tendencia para los próximos años, considerando el aumento en la expectativa de vida global, la ineficiencia de los programas de prevención, la mayor capacidad en materia de detección, y el limitado cambio porcentual de la modalidad de trasplante con respecto a los ingresos a diálisis, hacen pronosticar que en Estados Unidos para el año 2020 habrá 533,000 casos en diálisis y 250,000 en TR, a pesar de la meseta alcanzada en incidencia en los últimos años [9].

MORTALIDAD EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

El tiempo de progresión de ERC a su fase avanzada es ampliamente variable, desde unos meses hasta varias décadas. De manera interesante, los

factores de riesgo habituales, como proteinuria, presión arterial, raza, colesterol y otros, explican sólo el 35% de dicha progresión [10].

La referencia temprana al nefrólogo provee del beneficio en educación al paciente y control de factores de riesgo para preservar la función renal residual, y así reducir la necesidad de inicio de tratamientos sustitutivos. Para casos de ERC avanzada, es prioritario no retrasar la atención, e inclusive realizar de manera oportuna la elección de la modalidad dialítica, tipo de acceso vascular e inclusive consideración sobre trasplante anticipado, aunado a la evaluación del riesgo cardiovascular y estado nutricional.

El sistema de datos renales de los Estados Unidos USRDS (de sus siglas en inglés US Renal Data System) [11], evidencian que incluso antes de requerir tratamiento sustitutivo, la ERC tiene una elevada mortalidad. Durante las últimas 2 décadas; la mortalidad en ERC avanzada ha cambiado discretamente de 275 casos por cada 1000 pacientes-año en 1989 a 228 por cada 1000 pacientes-año en el 2006 [5].

A pesar de tener a las complicaciones cardiovasculares como primera causa de mortalidad, tal y como la población general, el perfil de los factores de riesgo parece ser marcadamente diferente, y nuevas estrategias terapéuticas, tales como incremento en la dosis de diálisis, nutrición intensificada, reducción de homocisteína, normalización de hemoglobina con eritropoyetina, uso de hipolipemiantes como las estatina, y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, no han logrado mostrar una disminución de dicho riesgo[12]. El perfil se complementa con factores de riesgo particulares como son: inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial, activación simpática, resistencia a insulina, papel de adipocinas, anemia, calcificación vascular y

sobrecarga de volumen [12, 13, 14, 15]. Sin embargo el beneficio de modificar estos factores de riesgo no tradicionales sigue siendo incierto debido a que estudios prospectivos en pacientes con ERC no han mostrado que su modificación mejore la sobrevida en general[16].

La complejidad en la atención médica de estos pacientes demanda una gran parte del gasto en salud. Ejemplo de ello es el informe del 2003 del USRDS, en donde los pacientes con ERC avanzada pasaron en promedio 14 días/año hospitalizados, lo que implica más de la tercera parte del gasto total anual para estos pacientes (16,663 millones de dólares) [11].

Por otro lado, la mortalidad durante el primer año del tratamiento sustitutivo de la función renal es alarmante, y parece no modificarse desde 1996, mientras que las tasas de mortalidad del 2º al 5º año han descendido lentamente desde mediados de los 80´s [5]. Dentro de ese primer año, el riesgo alcanza un pico al 3er mes, estimado en más de 40 muertes por cada 100 pacientes-año, independientemente de la edad, género, raza o país [17, 5]. Cabe mencionar que en el USRDS, los pacientes que fallecen dentro de los primeros 90 días no son incluidos en las estadísticas para la terapia de sustitución renal.

Para identificar los factores asociados a la mortalidad dentro de los 3 meses de inicio de diálisis se realizó un estudio retrospectivo incluyendo a 15,200 pacientes incidentes para diálisis en Carolina del Sur y Carolina del Norte durante un período de 5 años. Seis por ciento falleció dentro de los primeros 90 días, lo que correspondió al 32% de todas las muertes ocurridas dentro del primer año. Las características independientemente asociadas con incremento en el riesgo de muerte temprana incluyeron edad avanzada, raza blanca, género masculino, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión e

historia de infarto del miocardio. En el mismo estudio, la tasa de mortalidad ajustada a la edad basada en esta cohorte fue infraestimada en 3 a 12%, lo que sugiere que la exclusión sistemática de pacientes con muerte temprana de los registros nacionales repercute en las tasas de mortalidad de la ERC avanzada [18,11].

MODALIDAD DIALITICA, ¿DIALISIS PERITONEAL O HEMODIALISIS?

En el estudio de Inrig y colaboradores, analizado a más de 12,000 pacientes incidentes en DP o HD puestos en lista de espera para injerto renal, encontraron una mortalidad a 2 años de 6.6% para aquellos en DP contra 6.9% para HD [19]. Este, como muchos otros estudios al respecto [20,21] tienen la limitante del sesgo de selección de modalidad dialítica inicial (preferencias del paciente y del médico), además que aquellos pacientes ingresados a una lista de espera de trasplante tienden a ser “médicamente apropiados” excluyéndose los que tienen ciertas comorbilidades u otras complicaciones. Independientemente de la modalidad, la sobrevida a largo plazo de los pacientes en diálisis en general sigue siendo pobre, apenas del 11% a 10 años.

Dentro de los factores en DP que afectan la sobrevida se encuentran algunos no modificables tales como: edad, DM, etiología de la ERC y factores genéticos. Por cada año de incremento en la edad, el riesgo de muerte incrementa en 4%; los pacientes con DM tienen 30% más riesgo de muerte que aquellos sin DM [22,15]. Cueto-Manzano y cols. en una cohorte de 627 pacientes mexicanos en DP en un hospital de 3er nivel encontraron que la mediana de sobrevida fue de 5.1 ± 0.6 años, y dentro de las variables asociadas a

mortalidad destacaron DM (Riesgo relativo [RR] 2.56) y edad avanzada (RR 1.01) [23]. En el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) los pacientes mayores de 65 años tenían el doble del riesgo de morir, no existió diferencia en la tasa de mortalidad entre ambos sexos, aquellos pacientes de raza negra tuvieron un riesgo de 20% más bajo, y de manera interesante se encontró menor mortalidad en los pacientes con HAS [24].

Con respecto a los factores genéticos, un estudio reciente en 1200 pacientes en HD encontró un incremento del riesgo de muerte cardiovascular en pacientes portadores de un polimorfismo específico del factor H del complemento [25].

Existen también diferencias en la mortalidad de los pacientes con terapia de reemplazo renal de diferentes países, siendo 15% mayor para la población estadounidense comparada con la europea y 33% mayor contra la japonesa [26]. El estudio DOPPS [27] es un estudio prospectivo, observacional, de pacientes en HD en 7 países: Francia, Alemania, Italia, Japón, España, el Reino Unido y Estados Unidos [28], [29]. Las tasas de mortalidad reportadas al año fueron: 6.6% en Japón, 15.6% en Europa y 21.7% en Estados Unidos [24].

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

La etiología infecciosa es la segunda causa de muerte entre los pacientes en diálisis. Si bien se ha estipulado que el riesgo de complicaciones infecciosas es mayor en aquellos que inician tratamiento sustitutivo con DP contra aquellos que lo hacen en HD, el estudio de Aslam y cols. demuestra que la modalidad dialítica no es un predictor independiente de la tasa de infección

en general pero sí del tipo de infección (bacteremia para HD y peritonitis para DP) [30]. Se puede decir de tal forma que la HD como modalidad inicial tiene el doble de riesgo de hospitalización por septicemia comparada con la DP [30].

La tasa de hospitalización por infección en la población en HD se ha incrementado casi 40% durante los últimos 10 años. En el 2009, menos del 20% iniciaron HD con una fístula arteriovenosa o un injerto, lo que podría asociarse a la tasa de mortalidad temprana y a hospitalizaciones por infección relacionadas a catéter durante el primer año de diálisis. Quince por ciento de los pacientes que inician HD con un catéter mueren dentro de los primeros 90 días comparados contra 6.7% (RR 2.15) [31]. Por supuesto, la referencia tardía al nefrólogo imposibilita la instauración de un acceso permanente de manera oportuna [5]. Así mismo, los pacientes en diálisis que son hospitalizados por bacteremia o sepsis tienen un riesgo relativo de 7.0 para muerte durante los primeros 6 meses después del evento y el riesgo se mantiene hasta por 48 meses [5]. Comparativamente la tasa de hospitalización por causas cardiovasculares se ha incrementado en 20 a 30% durante los primeros meses de diálisis mientras que por causa infecciosa ha incrementado un 200%, aunque ambas pueden estar relacionadas debido al riesgo elevado de mortalidad posterior a una hospitalización y la predisposición a un evento subsiguiente cardiovascular o infeccioso, tomando en ocasiones meses o años para reducir el riesgo al basal [32, 33].

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

El incrementado riesgo cardiovascular de los pacientes en diálisis puede tener múltiples causas incluyendo cardiopatía hipertensiva, dislipidemia con la consiguiente enfermedad vascular y calcificación coronaria debido al metabolismo calcio-fósforo alterado y el uso de quelantes de fósforo basados en calcio [34]. El grupo de Johnson [35] estudió una población de 24,500 pacientes incidentes en HD y DP encontrando mortalidad de origen cardiovascular en 21% contra 28% respectivamente, con un cálculo de incidencia de mortalidad cardiovascular de 7.96 y 9.99 por cada 100 pacientes-año, lo que apunta a un mayor riesgo para pacientes en DP. Sin embargo, los pacientes en HD que son cambiados a DP tienen 28% más de riesgo de muerte comparados con aquellos con DP de inicio [15, 22].

Como parte del tratamiento del paciente nefrópata, la colaboración de un equipo multidisciplinario puede impactar en mortalidad. En el estudio publicado por Wingard R. y cols. en cerca de 1000 pacientes incidentes en HD, se mostró que, al aplicar un programa piloto de 3 meses dirigido hacia la intervención médica y de enseñanza para cumplir las necesidades de los pacientes, disminuye la mortalidad (20 vs. 39 eventos por cada 100 pacientes/año) en los primeros 90 días e impacta en un 40% menos de mortalidad al año [36]. Ellos mismos reportaron una disminución del 8% en hospitalizaciones [37].

Plantinga y cols. mostraron por otro lado que la red de apoyo social en los pacientes incidentes en diálisis, independientemente de su modalidad, tiene relación inversa con la tasa de hospitalización pero no la de mortalidad [38].

EVOLUCION CON HEMODIAFILTRACION VS HEMODIALISIS

La hemodiafiltración (HDF) fue descrita por primera ocasión en 1970 como un tratamiento que combina difusión y convección. Grandes volúmenes de líquido de sustitución ultrapuro son infundidos en una técnica llamada “HDF en línea” [39]. Hasta la fecha existe poca información acerca de los desenlaces que se obtienen al comparar HDF en línea contra HD convencional. Canaud y cols. demostraron una reducción en mortalidad del 35% asociada con HDF en línea de alto volumen sobre HD de bajo flujo en un análisis retrospectivo de datos del estudio DOPPS [40]. Recientemente, el estudio de riesgo cardiovascular en diálisis (RISCAVID) [41] sugiere un beneficio de sobrevida para HDF en línea sobre HD estándar de bajo flujo; sin embargo los datos al comparar HDF en línea en contra de HD de alto flujo son pocos, documentando únicamente un mejor aclaramiento de beta-2 microglobulina en HDF pero sin poder obtener información acerca de la mortalidad como desenlace. En el estudio de Vilar y cols. [42], pacientes con más de 3 meses en HDF encontraron una reducción en el riesgo de muerte a 5 años.

EVOLUCION EN TRASPLANTE RENAL

El TR es el tratamiento de primera elección para una gran proporción de pacientes con ERC avanzada, con beneficios muy bien establecidos sobre otras modalidades sustitutivas. Los pacientes que reciben un injerto renal experimentan una reducción del 68% en el riesgo de muerte en comparación con aquellos que permanecen en lista de espera de TR. Este beneficio se observa en todos los subgrupos, incluyendo los mayores de 70 años y los

diabéticos, los cuales pueden incrementar su expectativa de vida hasta en 11 años con el TR [43].

Inclusive desde etapas anticipadas, al TR provee beneficios en la sobrevida del receptor y del injerto; si bien el mecanismo no es claro podría ser a través de frenar la progresión de la enfermedad cardiovascular. Meier-Kriesche y cols. demostraron una reducción sustancial en la mortalidad cardiovascular a 3 años en aquellos que recibieron un trasplante anticipado contra aquellos que permanecieron en diálisis [44, 45]. Sin embargo, el pronóstico se ve afectado por las complicaciones asociadas en el periodo, las cuales se resumen a continuación [5]:

- La función inmediata del injerto depende del tipo de donador, con una proporción de función retardada del 3.3% para donador vivo, 21.3% para cadavérico con criterios estándar, 29.6% para criterios extendidos, y 42% con muerte cardiaca.
- En el primer año postrasplante, la tasa de hospitalizaciones es de 41 por cada 100 pacientes-año, dentro de las causas destacan infecciones con 32 (siendo la más frecuente la infección urinaria con 16%), y cardiovasculares con 15 (con insuficiencia cardiaca en el 21%) por cada 100 pacientes-año.
- Otras complicaciones comprenden desarrollo de DM postrasplante en el 40% a 3 años, y linfomas en 2.4% en niños y 0.5% en adultos a 3 años.
- La tasa reportada de rechazos agudos ha descendido durante los últimos 10 años, reportándose en 10% de los trasplantes de donador vivo.

- La sobrevida del injerto renal de donador vivo a los 90 días, y 1, 2, 3, 5 y 10 años es de 97.3%, 96%, 92.2%, 88.9%, 80.8% y 56.6% respectivamente. El filtrado glomerular (FG) estimado a un año postrasplante parece un dato útil en proyectar la vida del injerto, con incremento en la probabilidad de pérdida si es menor de 45 ml/min.
- Entre los receptores que fallecen con injerto funcionante, la enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa con el 30%, seguido por infecciones en 21% y neoplasias en 9%.

Los pacientes con pérdida de injerto contribuyen con un 4 al 10% de los pacientes admitidos anualmente para tratamiento dialítico, asociándose principalmente dentro del primer mes a una elevada mortalidad, en donde se postulan teorías sobre un estado inflamatorio importante y su contribución a enfermedad ateroesclerosa acelerada. El estudio de Cueto-Manzano y cols. realizado en población mexicana, mostró que el estado de inflamación crónica presente antes del trasplante se mantiene en pacientes estables más allá del primer año postrasplante. [46]. Al retornar a diálisis, no existe evidencia acerca de la superioridad de HD o DP. En caso de un segundo TR, este nuevamente constituye un beneficio en términos de sobrevida comparado contra permanecer en diálisis [47].

MODALIDAD DE TRATAMIENTO DIALITICO PRETRASPLANTE, ¿EXISTE DIFERENCIA?

Se han estudiado de manera extensa los factores predictivos de la sobrevida del injerto tanto en adultos como en niños. La edad del receptor y donador [48], HAS o DM preexistente en el donador [49], tiempo de isquemia fría

prolongado [50], retrasplante [51], múltiples transfusiones [52] y el índice de masa corporal del donador y receptor [53], junto con otros factores, tiene un papel importante en la función del injerto. En el estudio de Cosio y cols. se mostró una relación inversa entre la duración del periodo dialítico del receptor con su sobrevida posterior al trasplante [54]. Sin embargo, la modalidad de tratamiento sustitutivo como predictor del desenlace del injerto o del paciente no ha sido aclarada completamente.

Goldfarb-Rumyantzev y su grupo al estudiar la modalidad dialítica pretrasplante en 92,000 pacientes encontró que la DP se asoció con una reducción del 3% de falla del injerto (RR 0.97 IC95% 0.94-1) y 6% menor riesgo de muerte del receptor comparado contra HD (RR 0.96 IC95% 0.92-0.99). Datos opuestos fueron encontrados por Snyder y cols. quienes no encontraron diferencia en aquellos pacientes con injerto funcionante y sobrevida mayor a 3 meses; sin embargo, dentro de los primeros 3 meses la DP se asoció con un riesgo de 1.23 (1.09-1.39) de pérdida temprana del injerto, con un 41% de ellas debidas a trombosis del injerto contra 30% en aquellos tratados previamente en HD [55]. Estudios similares llevados a cabo en población no estadounidense (Turquía, Corea, Portugal, China y Japón) no mostraron diferencias en cuanto a la modalidad dialítica pretrasplante y la sobrevida postrasplante del injerto o paciente. [56, 57, 58, 59, 60]. El único estudio con donantes cadavéricos fue llevado a cabo por Van Biesen y su grupo quienes sugieren que la DP puede reducir la incidencia de función retardada del injerto; explicados en parte por la sobrehidratación previo al trasplante y una frecuencia mayor de función renal residual [61].

Si bien no es claro el beneficio del tratamiento con HD versus DP, con el uso de terapias convectivas (HDF) y la mejor remoción de moléculas de mediano peso molecular podría ofrecer un beneficio adicional que se vea reflejado en la sobrevida de éste grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Conocer el pronóstico de los pacientes de acuerdo a la modalidad de tratamiento sustitutivo podría dirigir la terapia de reemplazo renal a poblaciones con alto riesgo de mortalidad. Dentro de la misma modalidad, el ajuste de metas y guías impactaría en desenlaces como infecciones, hospitalizaciones y muerte. Hasta la fecha, no conocemos estudios publicados que comparen la evolución postrasplante de pacientes tratados con HDF contra DP. En caso de encontrar diferencias en la evolución clínica postrasplante renal en aquellos pacientes de HDF versus DP ayudaría a identificar factores contribuyentes a dicha diferencia y toma de decisiones para optimizar el manejo en aquella población de mayor riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es diferente la evolución clínica postrasplante renal en pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo con HDF versus aquellos que recibieron DP?

HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia en la evolución clínica postrasplante renal en aquellos pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo con HDF versus pacientes que recibieron DP.

HIPÓTESIS ALTERNA

Existe diferencia en la evolución clínica postrasplante renal en aquellos pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo con HDF versus pacientes que recibieron DP.

OBJETIVO PRIMARIO

Comparar la evolución clínica de pacientes manejados previamente con HDF versus DP en el curso postrasplante renal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir los desenlaces de pacientes con HDF en nuestro centro.

Evaluar otros factores relacionados a la probabilidad de desenlaces adversos tanto en el periodo de HDF como en el periodo postrasplante.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal, comparativo, observacional (Cohorte retrospectiva).

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

En el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en su carácter de institución pública se atiende a población abierta no derecho-habiente, adulta, característicamente de etnia mestiza, hispanos, ambos géneros, con diversidad en clasificación socioeconómica aunque predomina estado bajo, y portadores de enfermedad renal de cualquier etiología. Se cuenta con una historia de más de 30 años en reemplazo renal incluyendo diálisis y TR, y desde el 2005 la unidad de HD fue re-estructurada en su totalidad hacia HDF, además de continuar con una gran proporción de pacientes en DP. La prescripción de HDF incluye retiro de todo fármaco incluyendo antihipertensivos, eritropoyetina, quelantes de fósforo, vitamina D, etc., además de fomentar una dieta hipercalórica e hiperproteica y establecer como rutina ejercicio de baja resistencia intradialítico con ergómetro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad adulta
- Sometidos a TR en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez entre el 1º de enero 2005 y el 31 de diciembre 2009
- Modalidad inmediata previa a TR consistente en DP o HDF
- Para el objetivo secundario se incluyeron a todos los pacientes con registro de sesiones de HDF en el mismo periodo de tiempo independientemente de haber recibido TR o no

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Información incompleta en el expediente clínico
- Periodo de HDF efectivo menor de 30 días

VARIABLES Y MEDICIONES

Se obtuvo el listado de pacientes tratados tanto con HDF como con TR ambos en nuestro instituto en el periodo coincidente del 1º de enero 2005 hasta el 31 de diciembre 2009. El registro de todas las variables de cada sesión de HDF se realizó con el sistema Finesse Fresenius Medical Care ® el cual consiste en un software para adquisición de datos que genera cada módulo de HDF y son almacenados en una computadora central. Se corroboró que en todas las sesiones de HDF se tuviera registro del volumen (en litros) de líquido de sustitución. Para considerar un período de tiempo como efectivo, se verificó que más del 75% del número total de sesiones tuvieran registro de líquido de

sustitución. De igual forma aquellos pacientes que no cumplieran más de 30 días de tratamiento efectivo de HDF no se incluyeron en el análisis.

A través de revisión de expediente clínico se registraron en la base de datos las variables demográficas, antropométricas, antecedentes médicos, historial nefrológico, complicaciones como infecciones y hospitalizaciones, fármacos, resultados histopatológicos, estudios de gabinete y laboratorios. Para éstos últimos los siguientes periodos de tiempo fueron registrados: inmediato previo, 1, 3, 6, 12, 24, 36 y 48 meses con respecto al inicio de HDF e igualmente con respecto a TR. No obstante, debido a que en forma retrospectiva fue incierto el tiempo de toma de laboratorio con respecto a la sesión de HDF (pre o posHDF) se decidió agrupar los laboratorios del periodo de HDF entre los tiempos 1 y 48 meses como promedios.

Se estimó el FG del donador y el receptor de trasplante por medio de la fórmula estandarizada CKD-EPI[62]. Se categorizaron a los pacientes para analizar su progresión a < de 60, < de 30 o < de 15 ml/min excluyendo a los pacientes que permanecieron con injerto no funcionante desde inicio.

Solo fue incluido el ecocardiograma transtorácico basal, es decir, previo al inicio del tratamiento de HDF debido a un número insuficiente de estudios de seguimiento. Bajo este método, la disfunción diastólica fue evaluada con la medición con ultrasonido doppler del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral calculando del flujo transmitral temprano (onda E) y la contracción auricular con el flujo tardío (onda A). Una relación E/A < 0.75 o > 1.5 indica disfunción diastólica [63].

Los episodios de hospitalización fueron agrupados como: causa cardiovascular, infecciosa y otras (complicaciones del acceso vascular, hemorragia de tubo digestivo, etc.).

Los desenlaces posteriores al término de HDF, no fueron incluidos en el análisis debido a que al cambiar de modalidad se podía perder seguimiento en nuestro Instituto. La mortalidad sí fue incluida ya que sus familiares fueron contactados vía telefónica para registrar el dato. Se obtuvieron los tiempos en días para cada desenlace buscado calculado desde el momento basal (fecha de inicio de HDF y fecha de TR) hasta el fin de seguimiento fijado al 31 de diciembre 2009 o hasta el desenlace. Para el caso de posibles múltiples desenlaces en un mismo paciente, se consideró solo el primer evento presentado.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Estado socioeconómico: basado en la encuesta aplicada por el departamento de trabajo social de nuestro instituto y registrado en el expediente donde se categoriza desde 0 (nivel más bajo) hasta 9 (nivel más alto).

Etiología de ERC: se adjudicó en base a la historia y sospecha clínica; para el caso de las glomerulopatías fue en base al estudio histopatológico; para el caso de nefropatía diabética se consideró el tiempo de evolución de la enfermedad además de datos de daño a otros órgano blanco.

Tiempo hasta HDF: el tiempo en días transcurrido desde ERC avanzada o que se le comentó al paciente la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal hasta el inicio de HDF.

Tiempo hasta TR: el tiempo transcurrido desde ERC avanzada o que se le comentó al paciente la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal hasta el TR.

Duración del estado previo a HDF: es el tiempo transcurrido entre el inicio de otra modalidad dialítica y el inicio de HDF.

Duración del estado previo inmediato a TR: es el tiempo transcurrido entre el inicio de otra modalidad dialítica y el TR.

Procedencia: se registró la terapia de reemplazo renal inmediata previa a HDF, TR con pérdida de la función del injerto, o HDF como primera modalidad de reemplazo renal; para el caso de HD aguda o crónica se definió como un periodo menor o mayor a 30 días respectivamente.

Cardiopatía isquémica: definida ante la historia de cualquier evento coronario previo o un estudio de medicina nuclear positiva para isquemia.

Orina residual: los pacientes con diuresis mayor a 300 ml/día evaluada esta variable previo al inicio de HDF.

Hemoglobina inicial y final por BVM: Para el registro del nivel de hemoglobina en las sesiones de HDF se utilizó el módulo BVM (FMC®) el cual es un monitor del volumen sanguíneo con ultrasonido en línea en tiempo real. Este instrumento mide la velocidad del sonido a través del flujo sanguíneo utilizando una muesca diseñada con este propósito en el circuito extracorpóreo. La variabilidad de la velocidad del sónico en este sistema depende de cambios en la densidad del contenido proteico total (la suma de las proteínas plasmáticas y hemoglobina). El volumen sanguíneo relativo se puede determinar en cualquier momento con los cambios en la concentración de proteínas en relación al valor inicial. El método ha sido validado como un método preciso y confiable [64].

Delta de Hemoglobina (∆Hb): es la diferencia de la hemoglobina detectada al inicio y al final de la sesión de HDF a través del módulo BVM (FMC®).

Delta de hemoglobina ajustado a UF (∆Hb/Uf): refleja la diferencia de la hemoglobina detectada al inicio y al final de la sesión de HDF a través del módulo BVM (FMC®) dividido entre el volumen ultrafiltrado total en litros.

Eventos de infección previos al inicio de HDF: se consideraron todos aquellos ocurridos hasta 90 días previos al inicio de HDF.

Hospitalizaciones en HDF: ésta variable incluye eventos infecciosos, cardiovasculares, complicaciones de acceso vascular, sangrados, entre otras causas ocurridas durante HDF.

Mortalidad en HDF: se consideraron solo aquellas defunciones ocurridas durante HDF más allá de 30 días de haber iniciado dicha terapia.

Reducción porcentual de Cr 0-2 y Cr 0-7: proporción que guarda la caída de Cr al día 2 y 7 con respecto a su valor basal [65],[66].

Función retardada del injerto: disfunción del injerto durante la primera semana postrasplante con necesidad de tratamiento dialítico.

Complicaciones tempranas: se definieron a todas aquellas ocurridas durante los primeros 30 días del postrasplante.

Complicaciones tardías: todas las complicaciones ocurridas después del día 30 del postrasplante.

Hipertensión arterial postrasplante de novo: Se consideró una presión arterial sistólica (PAS) mayor a 140 mmHg ó presión arterial diastólica (PAD) mayor a 90 mmHg en dos o más consultas consecutivas, o en caso de que el paciente requiriera medicamentos antihipertensivos en cualquier periodo posterior a la

realización del TR excluyendo cuanto la meta del fármaco no era la presión arterial, y toda vez que no existiera el antecedente de HAS crónica prediálisis.

VARIABLES DEPENDIENTES CATEGÓRICAS

- Función retardada del injerto
- Complicaciones tempranas
- Complicaciones tardías
- Filtrado glomerular < 60 ml/min, < 30 ml/min y < 15ml/min
- Rechazo agudo túbulo intersticial
- Toxicidad por inhibidores de calcineurina
- Infección postrasplante
- Neoplasias postrasplante
- Hipertensión arterial postrasplante de novo
- Mortalidad en el periodo postrasplante
- Infección en el periodo dialítico
- Hospitalizaciones en el periodo dialítico
- Mortalidad en el periodo dialítico

VARIABLES DEPENDIENTES CUANTITATIVAS

- Reducción porcentual de Cr 0-2
- Reducción porcentual de Cr 0-7
- Filtrado glomerular
- Relación proteinuria/creatinuria máxima y promedio

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para aquellas variables con más del 80% de datos existentes, las celdas fueron llenadas con media, mediana o moda según el caso correspondiente. Si faltaban más del 20% de los datos en cada variable, ésta fue eliminada.

Las variables fueron exploradas por análisis univariado para conocer su comportamiento y distribución, expresadas en media ± desviación estándar o mediana con percentil 25-75 en caso de distribución paramétrica o no paramétrica respectivamente. La distribución fue probada a través de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En el análisis bivariado, la comparación de variables cuantitativas para 2 categorías se realizó por prueba t o U Mann-Whitney según correspondía, y ANOVA o Kruskal-Wallis para más de 2 categorías. Se probó la homogeneidad de las varianzas con prueba de Levene. Los parámetros de laboratorio al tiempo basal con el seguimiento se evaluaron mediante t pareada o prueba de Wilcoxon en caso de 2 muestras, y ANOVA de muestras repetidas o Friedman para más de dos muestras. Se empleo $\chi 2$ de Pearson o prueba de Fisher para comparación de proporciones entre 2 variables categóricas según el valor esperado en las celdas. Dos variables cuantitativas se analizaron por correlación de Pearson o Spearman según su distribución. Se exploró la posibilidad de transformación de las variables cuantitativas no paramétricas para su análisis, y en caso desfavorable se analizaron con pruebas no paramétricas.

Sólo las variables significativas en el análisis bivariado fueron introducidas al modelo multivariado. Para las variables ingresadas con su periodo de tiempo correspondiente se realizó análisis de sobrevida con curvas

de Kaplan Meier complementando con análisis de riesgos proporcionales de Cox. Se comprobó en forma gráfica la proporcionalidad de los riesgos a lo largo del tiempo con la curva log-minus-log. Se consideró empleo de análisis con covariables dependiente de tiempo para casos como parámetros de laboratorio, empleando expresiones de promedios, valores máximos y finales. Para aquellas sin variable de tiempo se utilizó regresión logística. En cada análisis multivariado fue inicialmente solicitado el método “enter” para posteriormente usar método “stepwise forward” con criterio de Wald, y se verificó el comportamiento de las variables con matrices de correlación. Una vez determinadas las variables de importancia se hizo el ejercicio de explorar puntos de cohorte para variables cuantitativas a través de curvas *ROC.*

Se trata de un estudio piloto basado en el total de pacientes accesibles para analizar, por lo que no se realizó cálculo de tamaño de muestra. El análisis se llevó a cabo con el programa SPSS para Windows versión 10.0. Se consideró una diferencia significativa con $p< 0.05$.

RESULTADOS

RESULTADOS DE LOS DESENLACES EN HDF

Un total de 222 pacientes fueron registrados en HDF hasta el 31 de diciembre 2009, de ellos 61 pacientes contaban con menos de 30 días de tratamiento y 22 sin volumen de sustitución en más del 75% de las sesiones, restando 139 pacientes para el análisis de desenlaces en HDF (Fig 1). Las características generales de la población, parámetros ecocardiográficos y variables de prescripción de HDF se muestran en las tablas 1 y 2.

Figura 1. Diagrama de pacientes incluídos en los estudios

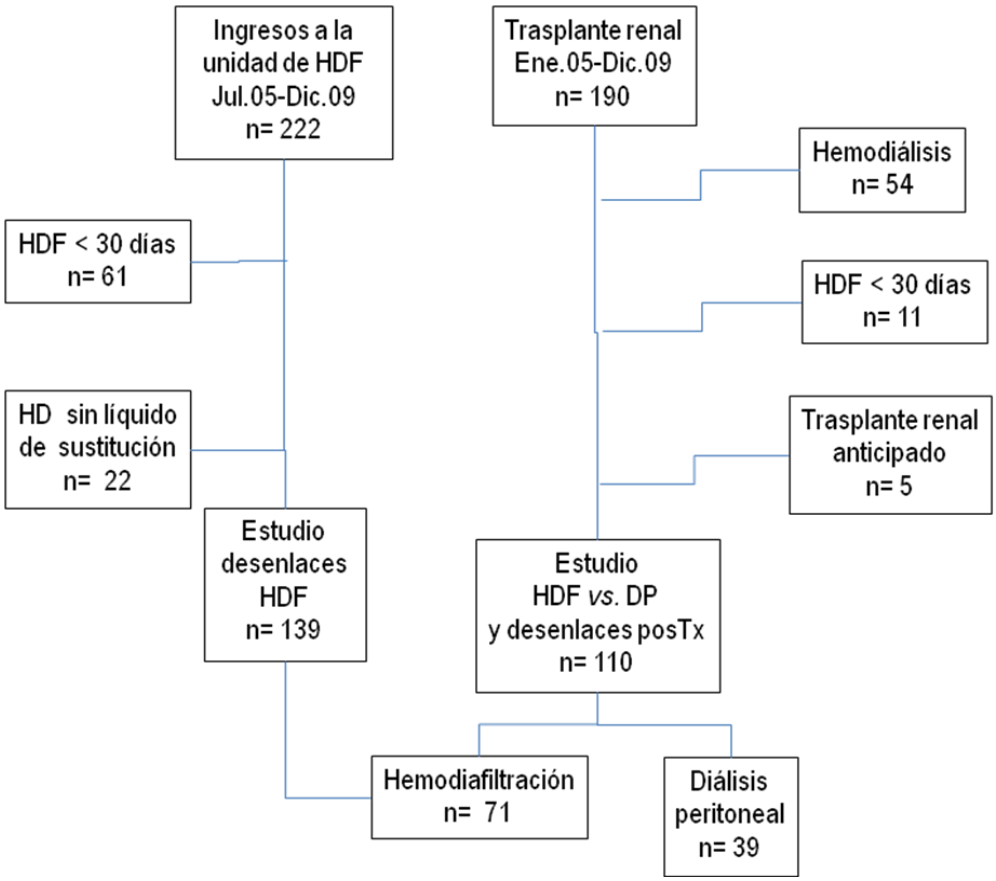


Tabla 1. Características generales

Edad	31 (22-41)	***Tabaquismo***	38 (27.3%)
Datos Antropométricos		***Orina residual***	96 (69%)
Peso (*kg)*	60 (50.2-71)	***Evolución previa a HDF*** *(días)*	
Índice de masa corporal *(Kg/m^2)*	23.4 (20.3-26.2)	Tiempo hasta HDF	128 (32-578)
Género		Duración del estado previo hasta HDF	81 (9-375)
Hombre	66 (47%)	***Procedencia***	
Nivel socioeconómico		Hemodiálisis crónica	61 (43.8%)
1	82 (59%)	Hemodiálisis aguda	36 (25.8%)
2	41 (29.6%)	Diálisis peritoneal	19 (13.6%)
≥ 3	16 (11.4%)	Hemodiafiltración por primera vez	16 (11.5%)
Etiología ERC		Pérdida de injerto renal	7 (5%)
No conocida	79 (56.8%)	***Acceso vascular al inicio de HDF***	
Glomerulopatía	34 (24.4%)	Catéter temporal	126 (90.6%)
Nefropatía diabética	16 (11.5%)	Catéter permanente	3 (2.1%)
Hipertensión	5 (3.5%)	Fístula arteriovenosa	10 (7.1)
Nefritis túbulointersticial	2 (1.4%)	***Acceso vascular al final de HDF***	
Otras	3 (2.1%)	Catéter temporal	99 (71.2%)
Diabetes Mellitus	17 (12.2%)	Fístula arteriovenosa	30 (21.5%)
Hipertensión arterial sistémica	42 (30.2%)	Catéter permanente	7 (5%)
Cardiopatía isquémica	11 (7.91%)	Injerto	3 (2.1%)
Insuficiencia cardiaca	14 (10%)		

Tabla 2. Parámetros dialíticos y ecocardiograma

Prescripción de HDF		***Ecocardiograma al inicio HDF***	
Días en HDF	136 (69-333)	Diámetro diastólico VI *(mm)*	46 (42-50)
Tiempo efectivo de diálisis *(min)*	205.58 ± 22.79	Diámetro sistólico VI *(mm)*	30.28 ± 6.49
Flujo sanguíneo efectivo *(ml/min)*	407.57 (388-437)	Pared posterior VI *(mm)*	11.95 ± 1.93
Volumen ultrafiltrado total *(ml)*	2810.88 ± 772	Septum interventricular *(mm)*	12.38 ± 1.99
Presión transmembrana *(mmHg)*	249.23 (227-273)	Diámetro de aurícula izquierda *(mm)*	36 (32-40)
Tasa de ultrafiltración *(ml/hr)*	822.99 ± 216.7	Presión sistólica pulmonar *(mmHg)*	35 (25-38)
Volumen de líquido de sustitución (*L)*	16.94 ± 2.57	Fracción de eyección VI *(%)*	60 (55-65)
Kt/V	1.37 ± 0.34	Disfunción diastólica	83 (59.7%)
Hemoglobina inicial *BVM (g/dL)*	7.65 ± 1.54	Derrame pericárdico	17 (12.2%)
Hemoglobina final *BVM (g/dL)*	9.95 ± 2.06	Alteración de la movilidad	17 (12.2%)

Los valores de laboratorio previos a HDF, y el promedio de los valores subsiguientes durante HDF se comparan en la tabla 3, encontrando diferencias significativas a excepción del número de plaquetas y el nivel de potasio.

Tabla 3. Valores de laboratorio en hemodiafiltración

PRE-HDF		***DURANTE HDF***		p
Hemoglobina *(g/dL)*	7.18 ± 2.49	Hemoglobina *(g/dL)*	8.6 (7.5-9.6)	0.035
Leucocitos *($x10^3/mm^3$)*	7.1 (5.6-8.1)	Leucocitos *($x10^3/mm^3$)*	6.6 (5.6-7.5)	0.036
		Neutrófilos *($x10^3/mm^3$)*	4.2 (3.3-4.9)	
		Linfocitos *($x10^3/mm^3$)*	1.6 (1.2-1.7)	
Plaquetas *($x10^3/mm^3$)*	245 (190-275)	Plaquetas *($x10^{3/}mm^3$)*	238.3 (198-267)	NS
Nitrógeno de urea *(mg/dL)*	78.4 (55-95.1)	Nitrógeno de urea *(mg/dL)*	53.2 (41.7-62.5)	0.000
Creatinina *(mg/dL)*	9.51 (7.43-14.1)	Creatinina *(mg/dL)*	8.5 (6.7-9.7)	0.000
Calcio *(mg/dL)*	8.8 (8.39-9.30)	Calcio *(mg/dL)*	9.3 (9-9.7)	0.000
Albúmina *(g/dL)*	3.8 (3.5-4.17)	Albúmina *(g/dL)*	4.1 (3.8-4.3)	0.000
Fósforo *(mg/dL)*	6.1 (4.95-6.9)	Fósforo *(mg/dL)*	5 (4-5.8)	0.000
Producto Calcio-Fósforo	53.7 (42-60.7)	Producto Calcio-Fósforo	46.1 (37.7-52.4)	0.000
		Glucosa *(mg/dL)*	87 (81-97.9)	
Ácido úrico *(mg/dL)*	7.4 (6.08-8.5)	Acido úrico *(mg/dL)*	6.5 (5.4-7.4)	0.000
		Colesterol total *(mg/dL)*	178.1 (160.7-197.7)	
		Triglicéridos *(mg/dL)*	163.7 (127-192)	
Potasio *(mEq/L)*	5.22 ± 0.89	Potasio *(mEq/L)*	5.3 (4.9-5.6)	NS

Tabla 4. Desenlaces en hemodiafiltración

	n (%)		***n (%)***
Estado al fin del periodo de HDF		***Infección durante HDF***	15 (10.7%)
Trasplante renal	71 (51%)	***Tipo de Infección durante HDF***	
Hemodiafiltración	27 (19.4%)	Asociada al acceso vascular	12 (80%)
Hemodiálisis	18 (12.9%)	Infección respiratoria baja	2 (13.3%)
Diálisis peritoneal	14 (10%)	Infección urinaria	1 (6.6%)
Muerte	7 (5%)	***Hospitalización durante HDF***	22 (15.8%)
Sin sustitución	2 (1.4%)	***Causa de hospitalización durante HDF***	
		Infecciosa	14 (63.6%)
Infección previa al inicio de HDF	22 (15.8%)	Hemorragia de tubo digestivo alto	2 (9.1%)
Tipo de Infección (pre-HDF)		Otras	8 (27.2%)
Asociada al acceso vascular	15 (68%)	***Mortalidad durante HDF***	7 (5.03%)
Peritonitis	3 (13.6%)	***Causas de mortalidad durante HDF***	
Infección respiratoria baja	2 (9%)	Infección	4 (57.1%)
Infección urinaria	2 (9%)	Cardiovascular	1 (14.2%)
		Se ignora	2 (28.5%)

El 10.7% de los pacientes tuvieron alguna infección durante el periodo de HDF, mientras el 15.8% requirió alguna hospitalización. La primera causa de hospitalización reportada fue precisamente las infecciones con un 63.6%. Las causas restantes de hospitalización fueron: disfunción del acceso vascular, hematoma subdural, dolor abdominal de origen neoplásico, arritmia, hipotensión asociada a HDF e insuficiencia cardíaca descompensada, con un caso en cada una de ellas. Un total de 7 pacientes fallecieron, correspondiendo las causas a 1 paciente con infarto agudo al miocardio, 3 pacientes con neumonía, 1 endocarditis y en 2 más se ignora la causa (Tabla 4).

La sobrevida en pacientes de HDF fue de 100% a los 3 meses, 98.6% a los 6 meses, 91.4% a 1 año, 81.3% a 2 años y 81.3% a 3 años. En el análisis de regresión de Cox las variables que resultaron significativas para mortalidad fueron delta de hemoglobina ajustada a ultrafiltración, acceso vascular final e infección en HDF (Tabla 5).

Tabla 5. Mortalidad en hemodiafiltración

	B	***SE***	***Wald***	***df***	***Sig.***	***Exp(B)***	***95% CI for Exp(B)***	
							Menor	***Mayor***
Delta hemoglobina / UF	-5.821	2.497	5.435	1	0.02	0.003	0	0.396
Acceso vascular temporal al final de HDF	4.772	1.578	9.143	1	0.002	118.192	5.36	2606.204
Infección en HDF	3.506	1.426	6.043	1	0.014	33.331	2.035	545.828

A pesar de haberse excluido los pacientes con menos de 30 días en HDF, ninguno de éstos falleció durante dicho periodo dialítico o hasta 30 días posteriores al fin de HDF.

En las figuras 2, 3 y 4 se muestran las curvas de sobrevida categorizadas para las variables significativas por regresión de Cox. El delta de hemoglobina ajustado a ultrafiltración fue categorizado en mayor o menor a 0.55 a través de curva ROC.

Figura 2

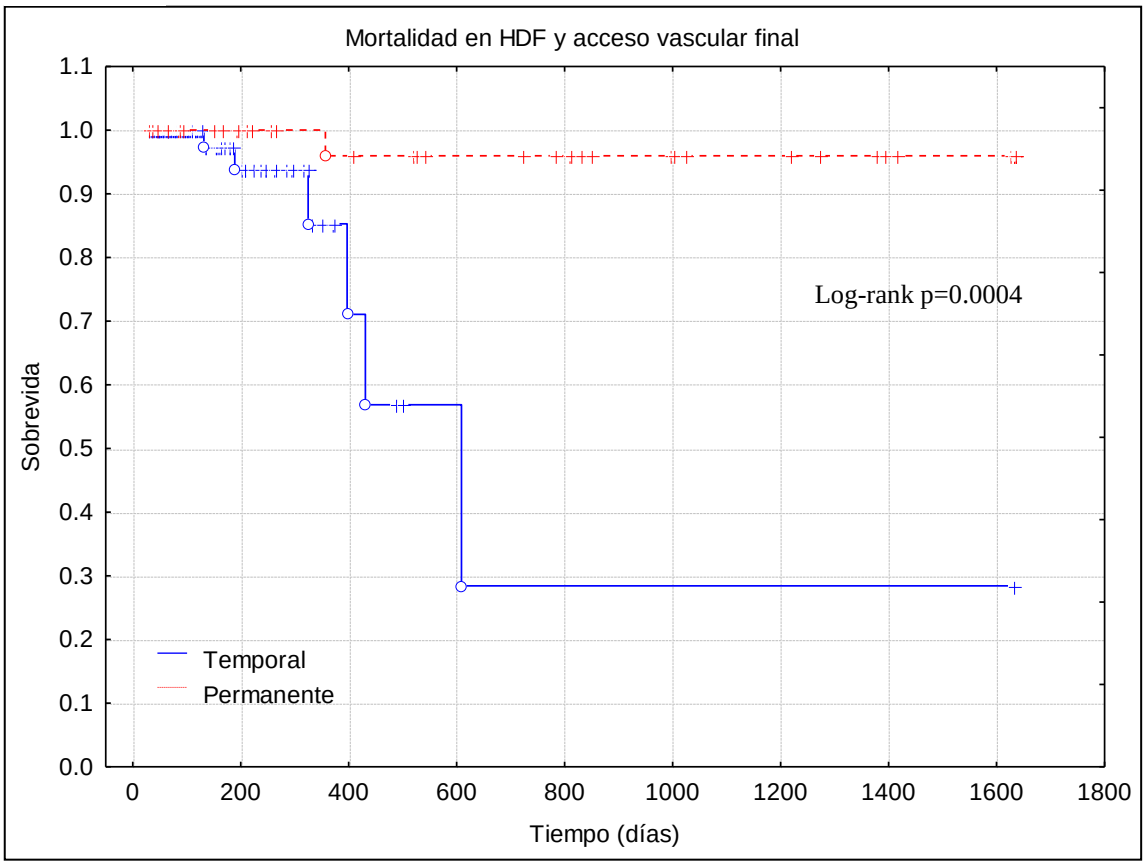


Figura 3

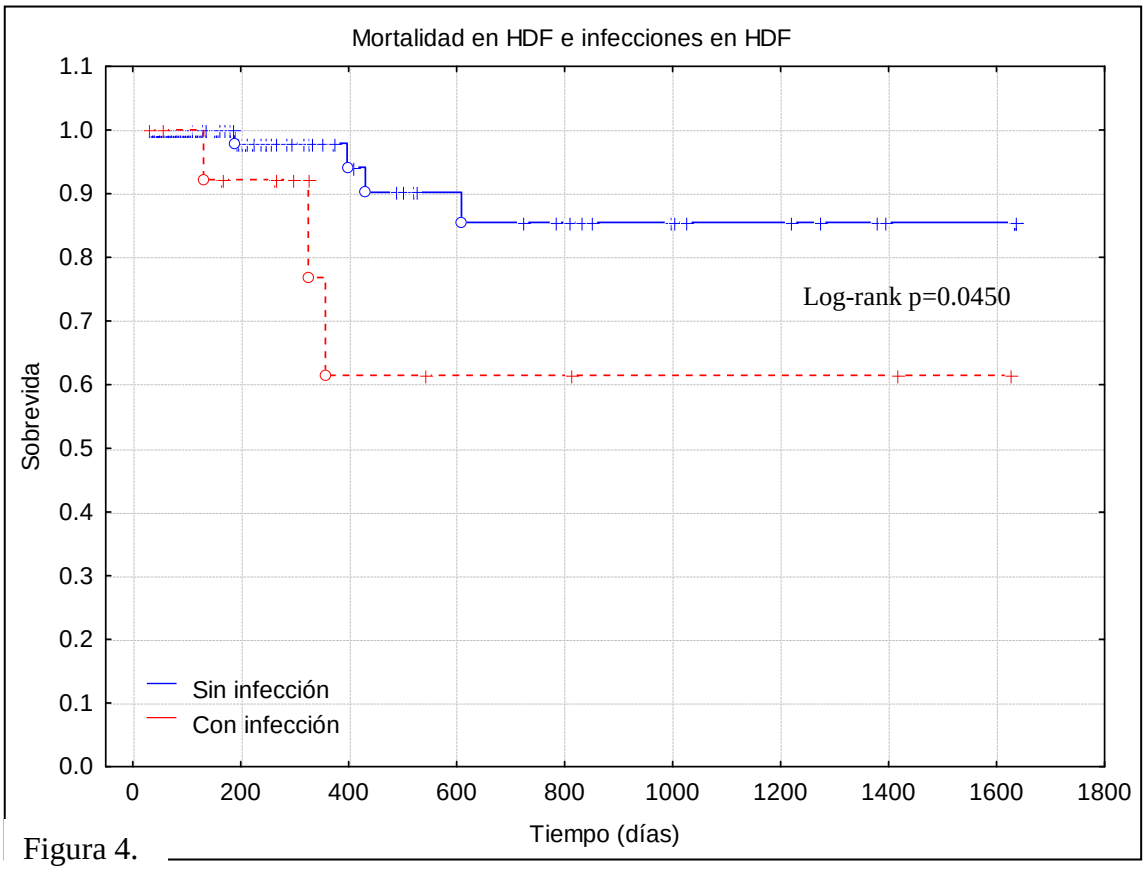
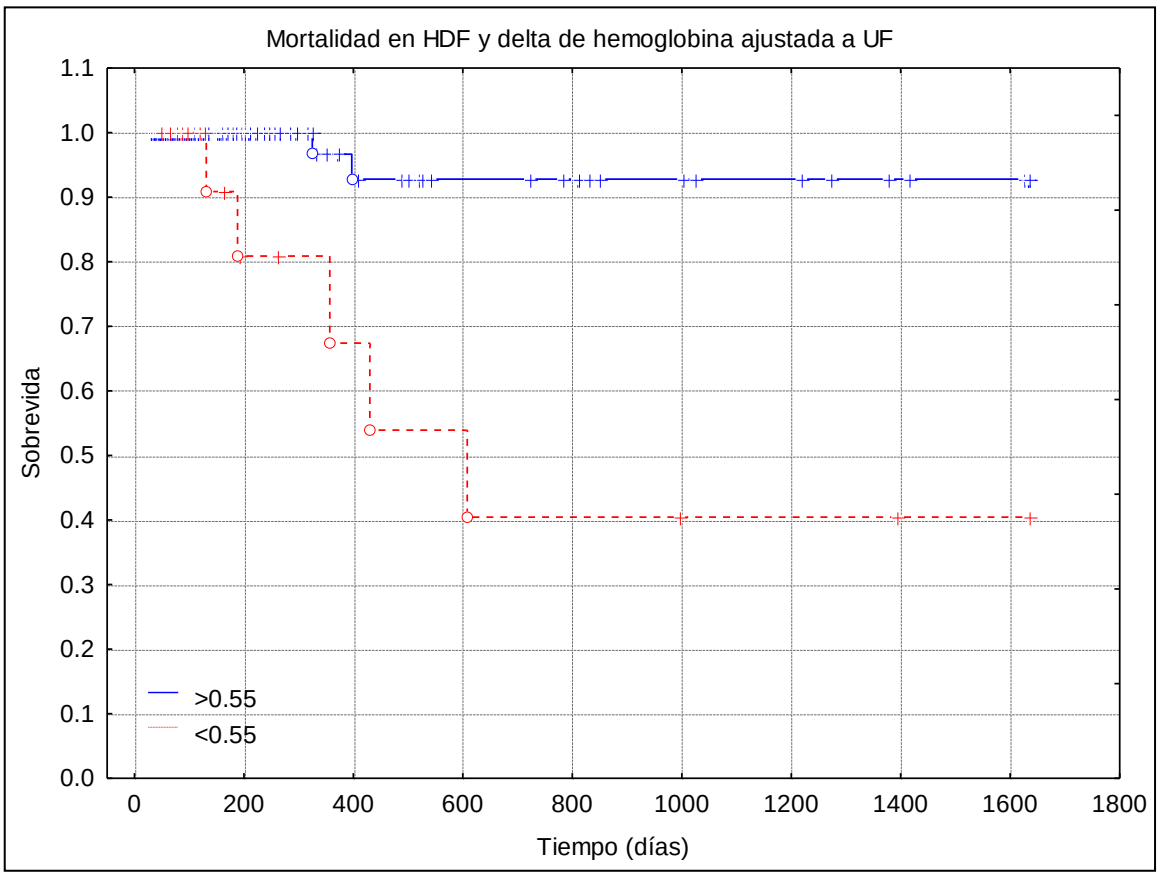


Figura 4.



Para la hospitalización en HDF, solo la hemoglobina final obtenida por BVM resultó significativa en el análisis multivariado (HR 0.763, IC95% 0.601-0.968, p=0.026). El punto de corte obtenido para categorizar en 2 a la variable fue de 9.15 g/dl.

Por último, para infecciones en HDF, las variables de hemoglobina inicial por BVM, peso y colesterol fue determinantes en establecer el riesgo (Tabla 6). Al explorar dichas variables se encontró que un peso menor de 50.5 kg, colesterol menor de 165 mg/dl y Hb inicial por BVM menor de 6.9 arrojaban un mayor riesgo de infección.

Tabla 6. Infecciones en hemodiafiltración

	B	***SE***	***Wald***	***df***	***Sig.***	***Exp(B)***	***95% CI for Exp(B)***	
							Menor	***Mayor***
Hemoglobina Inicial	-.467	.199	5.524	1	.019	.627	.424	.925
Peso	-.054	.023	5.716	1	.017	.948	.907	.990
Colesterol	-.017	.008	4.229	1	.040	.983	.967	.999

Cabe resaltar que a pesar de no mostrar significancia por el número de pacientes y la distribución de las celdas, no se reportó muerte, hospitalizaciones o infecciones en pacientes que tuviesen acceso vascular permanente desde el inicio de HDF.

RESULTADOS DE LOS DESENLACES EN TRASPLANTE RENAL

Durante el periodo de estudio, 190 pacientes recibieron injerto renal, de ellos 54 provinieron de HD convencional, 11 fueron apoyados con HDF pero un tiempo menor a 30 días, y 5 fueron anticipados, para un restante de 110 pacientes. Para el comparativo entre HDF y DP se tuvieron 71 y 39 pacientes respectivamente (Fig. 1). Se presentaron 4 pérdidas al seguimiento, 3 del grupo de HDF y 1 de DP. Los datos generales de la población de estudio del periodo de trasplante se resumen en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Datos generales del grupo de trasplante renal

Edad	29 (22-37)	***Tiempo hasta trasplante*** *(días)*	279 (162-487)
Datos antropométricos			
Peso *(kg)*	60.85 (51-71)	***Modalidad previa al trasplante*** *n (%)*	
Talla *(m)*	1.60 ± 0.08	Hemodiafiltración	71 (52%)
IMC *(kg/m^2)*	23.3 (20.4-26.5)	Diálisis peritoneal	39 (29.1%)
Género *n(%)*		Hemodiálisis con apoyo en HDF <30d	19 (14.2%)
Hombre	72 (53.7%)	Trasplante renal anticipado	5 (3.7%)
Nivel socioeconómico *n (%)*		***Duración del estado previo a TR*** *(días)*	161 (92-283)
1	82 (61.1%)		
2	37 (88.8%)	***Infecciones previas al trasplante*** *n (%)*	
≥ 3	15 (11.1%)	Asociadas al acceso vascular	12 (16.9%)
Etiología IRC *n (%)*		Peritonitis	6 (15.3%)
No conocida	92 (70.1%)	***Hospitalizaciones previas al TR*** *n (%)*	24 (21.8%)
Glomerulopatía	25 (18.6%)		
Nefropatía diabética	6 (4.5%)	***Fármacos en diálisis peritoneal*** *n (%)*	
Nefritis túbulointersticial	3 (2.2%)	Análogos de vitamina D	31 (79.4%)
Hipertensión	2 (1.5%)	Hierro oral/intravenoso	28 (71.7%)
Enfermedad renal poliquística	2 (1.5%)	Calcio antagonistas	24 (61.5%)
Otras	2 (1.5%)	Diuréticos	20 (51.2%)
Diabetes mellitus *n (%)*	8 (5.9%)	Inhibidor de la ECA	18 (46%)
Hipertensión arterial sistémica *n (%)*	30 (22.3%)	Eritropoyetina	15 (38%)
Tabaquismo *n (%)*	38 (28.3%)		
Acceso vascular final en HDF *n (%)*		***Edema previo al trasplante*** *n (%)*	15 (11.2%)
Temporal	67 (82%)	***Presión sistólica pretrasplante*** *(mmHg)*	130 (112-140)
Permanente	15 (18%)	***Presión diastólica pretrasplante*** *(mmHg)*	80 (70-90)

Las causas de hospitalización previa al TR fueron: 20 infecciones asociadas al acceso vascular o catéter peritoneal, 3 por neumonía, y 1 por hemorragia de tubo digestivo alto. Los esquema de inducción fueron: daclizumab + timoglobulina (n= 1), plasmaféresis + inmunoglobulina (n= 2), plasmaféresis + rituximab (n= 1), y plasmaféresis + timoglobulina (n= 1). En cuanto a inmunosupresión de mantenimiento, hubo 1 paciente con prednisona + azatioprina + ciclosporina, 1 con prednisona + azatioprina + micofenolato (n= 1), y 3 con prednisona + azatioprina + tacrolimus.

Tabla 8. Variables del trasplante renal

Tipo de trasplante renal *n (%)*		***Anticuerpos antidonador específico*** *n (%)*	15 (11.2%)
Donador vivo relacionado	106 (79.1%)	***Receptor con IgG CMV positivo*** *n (%)*	119 (88.8%)
Donador vivo no relacionado	24 (17.9%)	***PRA clase I*** *(%)*	0 (0-2)
Donador cadavérico	4 (3%)	***PRA clase II*** *(%)*	0 (0-0)
HLA compartidos *n (%)*		***Tiempo de isquemia fría*** *(min)*	63 (50-77)
0	50 (37.3%)	***Esquema inmunosupresor***	
1	75 (55.9%)	***De inducción*** *n (%)*	
2	9 (6.7%)	Daclizumab sólo	99 (73.9%)
Datos del donador		Basiliximab sólo	12 (11.1%)
Edad	36 (29-46)	Daclizumab más plasmaféresis	9 (6.7%)
Peso *(kg)*	69 (63-73.4)	Ninguno	6 (4.5%)
IMC *(kg/m^2)*	27.14 ± 3.28	Otros esquemas	5 (3.7%)
Superficie corporal (*m^2)*	1.72 (1.62-1.77)	***De mantenimiento*** *n (%)*	
Género *n (%)*		Prednisona, micofenolato, tacrolimus	106 (79.1%)
Hombre	57 (42.5%)	Prednisona, micofenolato, ciclosporina	13 (9.7%)
Creatinina *(mg/dL)*	0.9 (0.8-1.02)	Prednisona, micofenolato, belatacept	10 (7.5%)
CKD-EPI *(ml/min/1.73m^{2}SC)*	90.1 (81.3-102.6)	Otros	5 (3.7%)

En la tabla 9 se muestran los parámetros de laboratorio en el total de los pacientes y su comparación entre HDF y DP como terapias dialíticas pretrasplante, encontrando diferencias significativas en albúmina, fósforo, producto calcio-fósforo, además de presión arterial sistólica y diastólica.

Tabla 9. Parámetros de laboratorio y presión arterial pretrasplante

	Total	***HDF***	***DP***	***P***
Hemoglobina *(g/dL)*	9.2 (8.2-10.7)	9.2 (8.1-11)	9.4 (8.2-10.5)	NS
Leucocitos *($x10^3/mm^3$)*	6.1 (4.9-7.2)	6 (4.8-7.1)	6.4 (5.2-7.2)	NS
Neutrófilos *($x10^3/mm^3$)*	3.7 (2.8-4.1)	3.7 (2.8-3.7)	3.7 (3.3-4.7)	NS
Linfocitos *($x10^3/mm^3$)*	1.6 (1.4-1.9)	1.6 (1.6-1.9)	1.6 (1.3-1.83)	NS
Plaquetas *($10^3/mm^3$)*	229 (195-281)	227 (193-278)	242 (214-310)	NS
Nitrógeno de urea *(mg/dL)*	50.1 (41.2-64.8)	46.7 (34.3-55.9)	59.1 (49-75.34)	NS
Creatinina *(mg/dL)*	9.50 (7.22-11.72)	8.52 (6.57-10.21)	12.6 (10.14-14.99)	NS
Calcio *(mg/dL)*	9.2 (8.8-9.7)	9.3 (8.8-9.8)	9.3 (8.9-9.7)	NS
Albúmina *(g/dL)*	4.09 (3.83-4.47)	4.22 (3.93-4.59)	3.88 (3.7-4.1)	0.0000
Fósforo *(mg/dL)*	5.59 (4.29-6.69)	5.2 (4.05-6.1)	6.25 (4.69-7.28)	0.0099
Producto Calcio-Fósforo	49.8 (38.6-60.7)	46.6 (36.1-57.6)	56.2 (43.4-69.6)	0.0111
Fosfatasa alcalina *(mg/dL)*	106 (90.1-137)	106 (104.9-159)	106 (72.4-118.3)	NS
Sodio *(mg/dL)*	140 (138-142)	140 (138-140)	141 (140-143)	NS
Potasio *(mg/dL)*	4.96 (4.33-5.45)	5.05 (4.52-5.63)	4.8 (4.13-5.17)	NS
Glucosa *(mg/dL)*	83 (78-89)	82 (76-88)	86 (81-93)	NS
Ácido úrico *(mg/dL)*	6.27 (5.51-7.12)	6.2 (5.17-7.08)	6.27 (5.78-7.27)	NS
Colesterol *(mg/dL)*	184 (158-209)	184 (157-207)	184 (169-223)	NS
Triglicéridos *(mg/dL)*	173 (137-216)	168 (137-214)	186 (143-232)	NS
Presión arterial sistólica *(mmHg)*	130 (112-140)	122 (110-132)	130 (126-140)	0.0006
Presión arterial diastólica *(mmHg)*	80 (70-90)	74 (68-85)	86 (80-90)	0.0000

El resto de las variables registradas en la base de datos fueron igualmente exploradas en busca de diferencias entre ambas modalidades, sin detectarse alguna otra significancia.

Los desenlaces buscados en el periodo postrasplante se resumen en la tabla 10. De las complicaciones tempranas se encontraron: fístulas ureterales (n= 7), hematomas perirrenales (n= 3), dehiscencia de herida quirúrgica (n= 2), linfocele (n= 1), y trombosis de arteria de injerto (n= 1) ameritando nefrectomía a las 48 hrs. Uno de los pacientes dentro de la categoría de fístula requirió embolismo del injerto por necrosis de vía urinaria al día 30. En complicaciones tardías se detectaron solo 3 estenosis ureterales. De las infecciones micóticas una corresponde a *Cándida* esofágica, una a *Aspergillus* en piel y otra a *Cryptosporidium*; en virales se reportaron 5 por *Herpes zoster*, 2 por *Citomegalovirus*, 1 por virus *BK*, 1 por *parvovirus B19*, y 1 por infección por

VIH. Finalmente un paciente proveniente de DP tuvo tuberculosis pulmonar a los 6 meses postrasplante.

Tabla 10. Desenlaces postrasplante renal

	n (%)		***n (%)***
Complicaciones postrasplante		***Infecciones postrasplante***	
Tempranas	14 (10.5%)	Urinarias	27 (20.1%)
Tardías	3 (2.2%)	Virales	9 (6.7%)
Función retardada del injerto	7 (5.2%)	Abscesos de tejidos blandos	7 (5.2%)
Rechazo agudo	19 (14.1%)	Micosis	3 (2.2%)
Toxicidad por inhibidor de calcineurina	8 (6%)	Respiratorias	4 (3%)
Hipertensión arterial de novo	35 (34.6%)	***Neoplasias postrasplante***	3 (2.2%)
Filtrado glomerular postrasplante		***Estado al término de seguimiento***	
< 60 ml/min	36 (26.8%)	Trasplante renal	124 (92.5%)
< 30 ml/min	7 (5.2%)	Se ignora	5 (3.7%)
< 15 ml/min	5 (3.7%)	***Mortalidad postrasplante***	4 (2.9%)

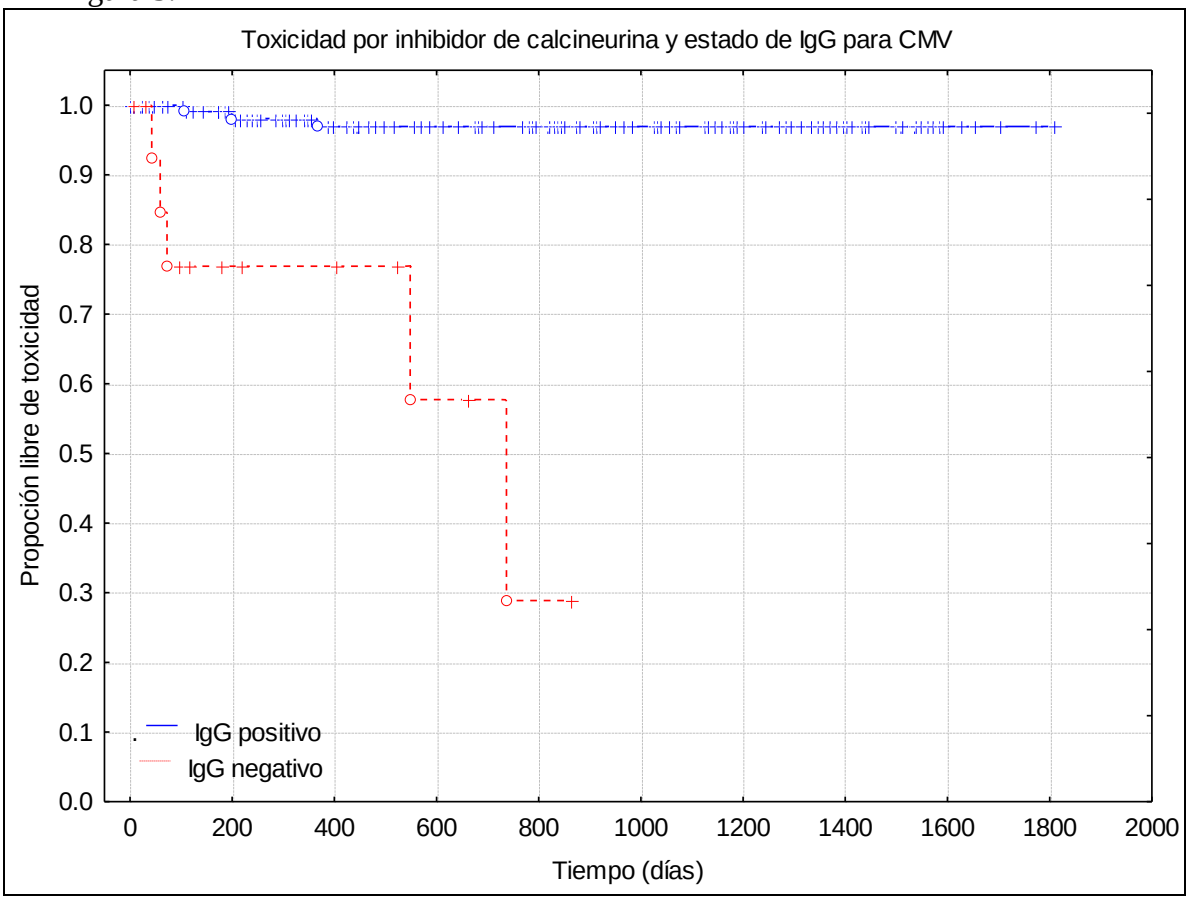
Se documentó rechazo agudo en 19 (14.1%) pacientes por medio de biopsia renal, pudiendo tener más de un evento por paciente, y el 47.4% de los pacientes con el evento fue dentro del primer año postrasplante. Solo en 3 pacientes se reportó rechazo tipo humoral. Los 3 eventos de neoplasias fueron hamartoma de riñón nativo a los 178 días postrasplante, displasia intraepitelial de bajo grado de párpado a los 910 días, y displasia intraepitelial de mucosa oral a los 136 días.

Los casos de muerte post-trasplante fueron dos neumonías bacterianas a los 46 y 239 días postrasplante ambos con riñón funcionante (Cr 0.91 y 0.94 mg/dL), infección por *Citomegalovirus* a los 814 días con disfunción severa de injerto renal 2 meses previos, y un infarto agudo al miocardio en el postquirúrgico inmediato de TR.

En el análisis multivariado se obtuvieron variables significativamente asociadas para predicción de desenlaces, entre los que destacan:

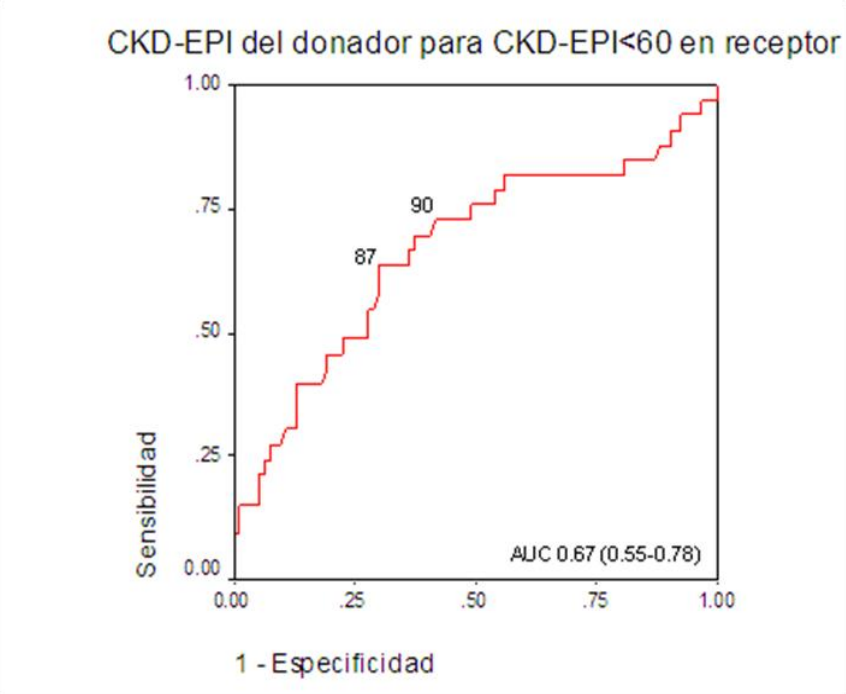
- Presión arterial diastólica pretrasplante (HR 1.097, IC95% 1.046-1.151, p=0.000), Cr al primer mes (HR 6.094, IC95% 2.412-15.393, p=0.000), y esquema de inmunosupresión con ciclosporina vs tacrolimus (HR 4.792, IC95% 1.417-16.201, p=0.012) para desarrollo de HAS de novo.
- Para función retardada del injerto: tiempo de isquemia fría en minutos (HR 1.004, IC95% 1.001-1.007, p=0.010) y triglicéridos pretrasplante (HR 1.009, IC95% 1.002-1.016, p=0.008)
- En el caso de la toxicidad por inhibidor de calcineurina se evidenció una falta de proporcionalidad de riesgos, por lo que fue dividido el análisis en dos periodos (Fig. 5):

Figura 5.



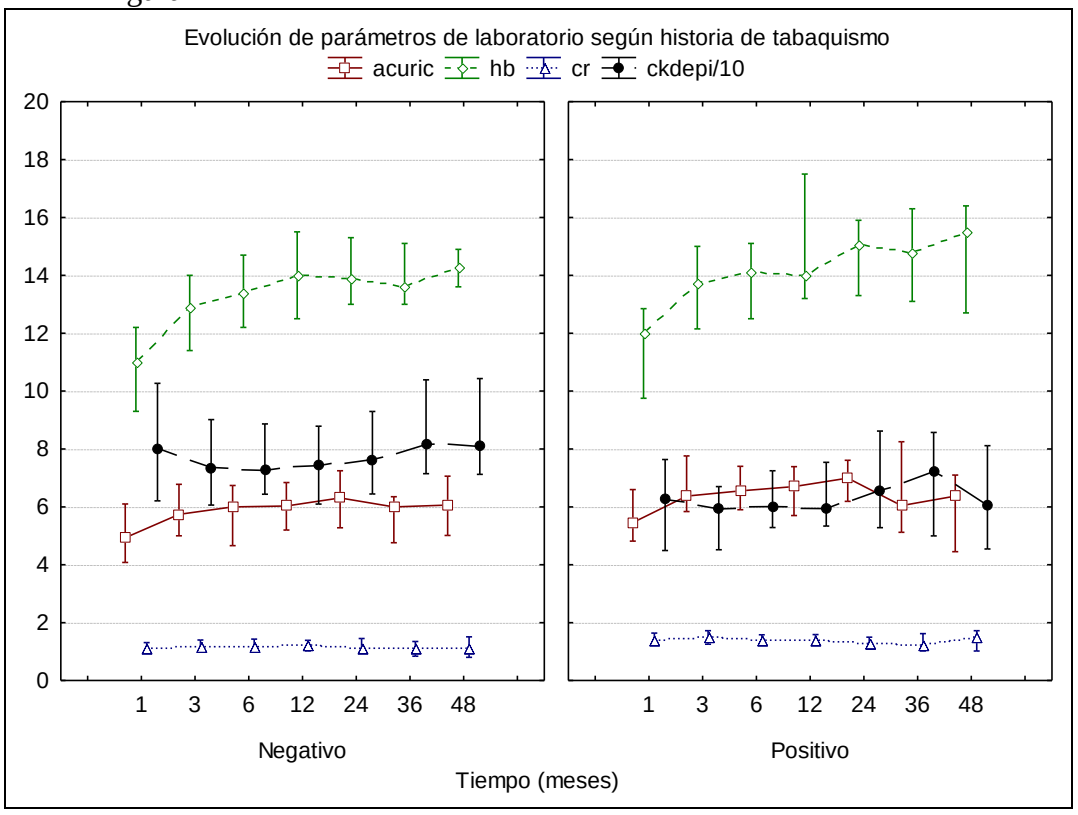
    - En los primeros 6 meses la delta de Hb entre basal y el mes 3 HR 0.762, IC95% 0.598-0.970, p=0.027), y la negatividad en IgG para CMV del receptor (HR 0.062, IC95% 0.006-0.642, p=0.020)
    - Posterior a los 6 meses nuevamente la negatividad en IgG para CMV del receptor (HR 0.054, IC95% 0.007-0.394, p=0.004)
- En infecciones, nuevamente no presentó proporcionalidad, debiendo dividir en esta ocasión en 3 periodos:
    - En los primeros 30 días: DM (HR 9.796, IC95% 1.882-50.991, p=0.007)
    - De los 30 días a los 6 meses: Complicaciones tardías (HR 10.125, IC95% 2.254-45.494, p=0.003)
    - Posterior a los 6 meses: Hb al mes 3 (HR 0.742, IC95% 0.586-0.938, p=0.013)
- Para deterioro progresivo de la función del injerto se encontró:
    - Para FG<60 ml/min: tabaquismo (HR 3.502, IC95% 1.718-7.140, p=0.001), y FG del donador (HR 0.975, IC95% 0.952-1.000, p=0.047). El punto de corte para FG del donador fue explorado por curva ROC y se muestra en Fig 6.

Figura 6.



- Para FG<30 ml/min: Hb al mes 3 (HR 0.483, IC95% 0.286-0.816, p=0.007), y tendencia con tabaquismo (HR 13.048, IC95% 0.828-205.55, p=0.068) cuyo papel se representa en la Fig. 7.

Figura 7



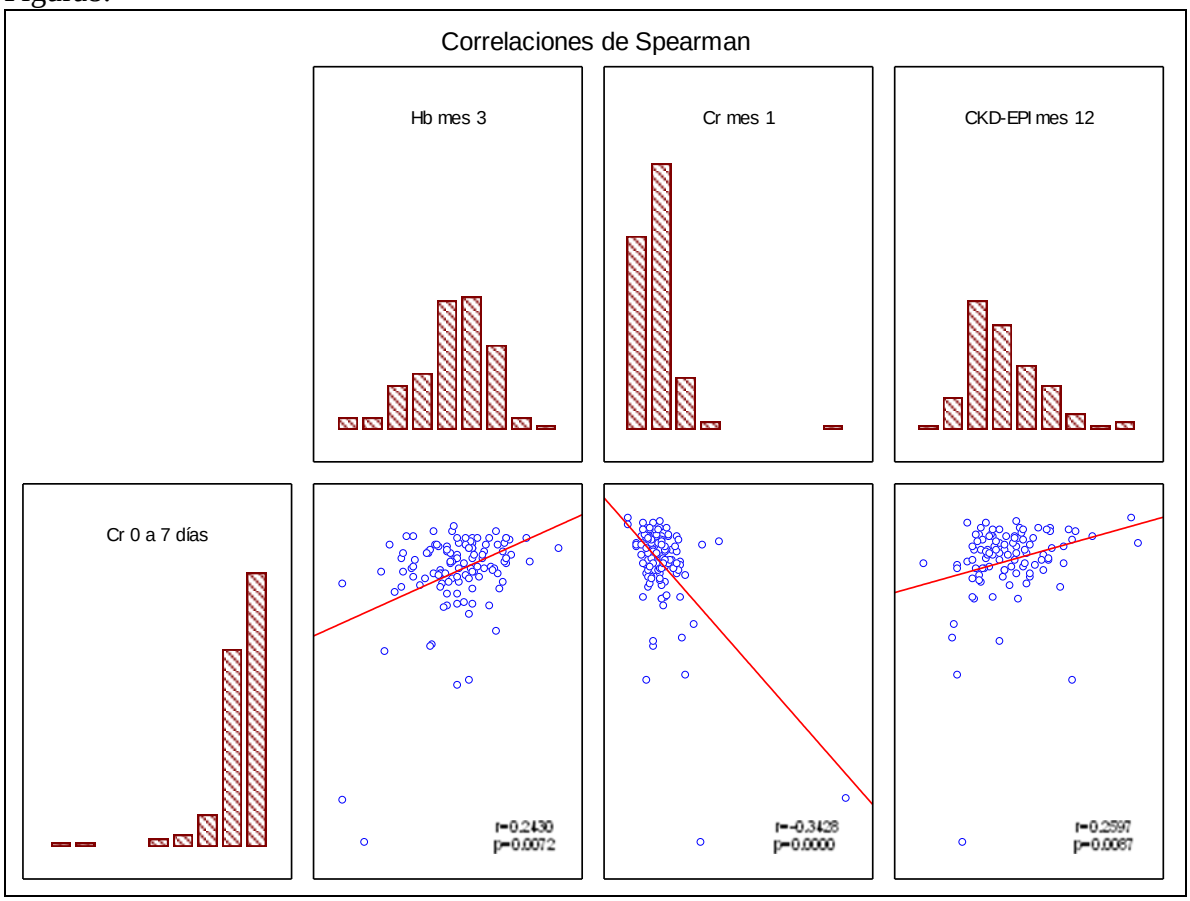
-

- Para progresión desde FG<60 ml/min hacia FG<30 ml/min: Hb promedio durante todo el periodo de seguimiento (OR 0.359, IC95% 0.144-0.893, p=0.028), obteniéndose un punto de corte de 10.1 g/dl (AUC 0.86, IC95% 0.7-1.0) para dicho riesgo.
- El número de neoplasias no permitió un análisis más profundo de los factores de riesgo mientras que para rechazo agudo ninguna variable capturada arrojó resultados.

El papel de la hemoglobina en diversos desenlaces fue explorado de forma independiente. Los niveles de hemoglobina a los 3 meses fueron diferentes entre los grupos que no presentaron infección, que presentaron infección antes de 3 meses, y que la presentaron después de los 3 meses (13.8 [12.2-15.3], 11.15 [9-12.7], 12.75 [11-13.8]), p=0.0007). Este comportamiento no se observó en la hemoglobina al mes, donde pacientes sin infección, con infección dentro de los primeros 30 días, y con infección después de 30 días presentaron mismos niveles de hemoglobina al mes (11.2 ± 1.99, 11.2 ± 2.1, 10.0 ± 1.99, p=NS).

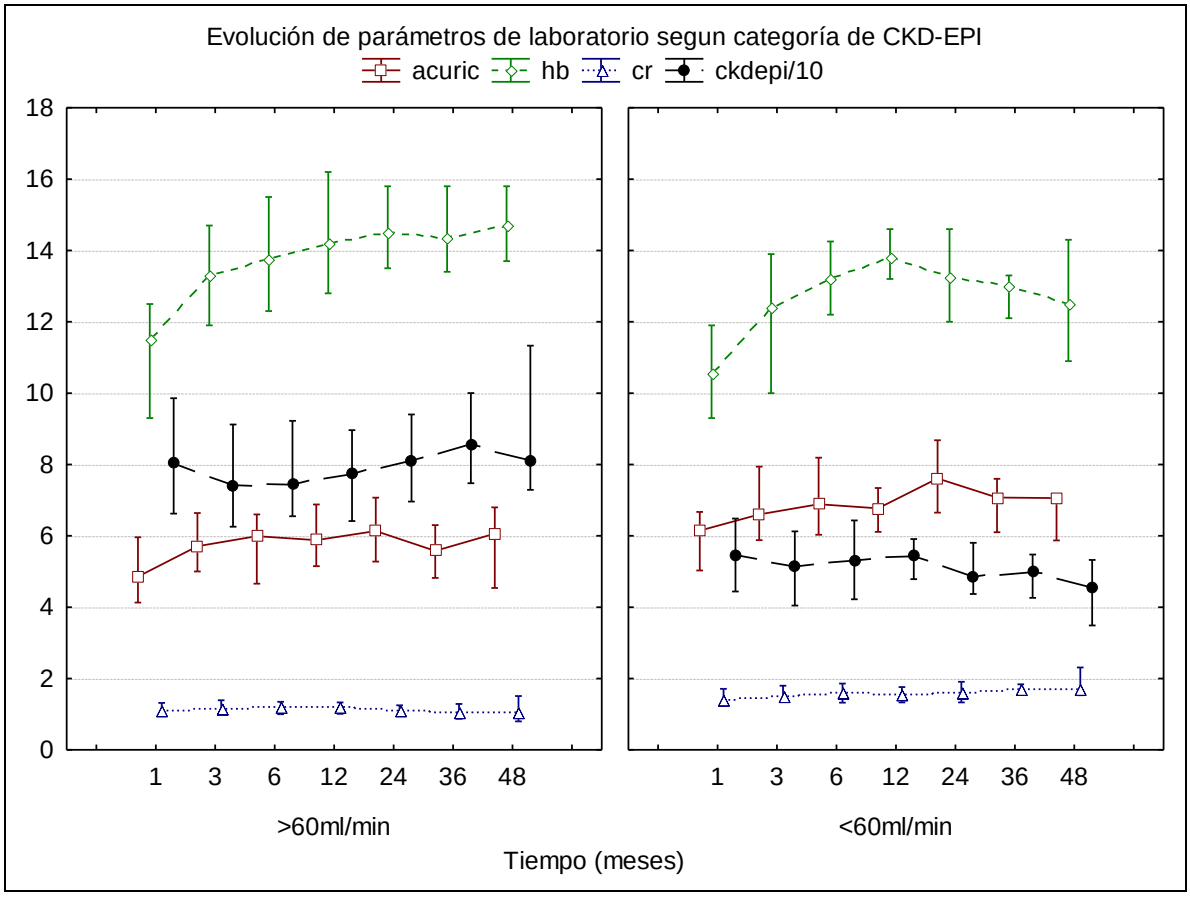
Se obtuvo una correlación significativa entre función retardada del injerto medida por la caída porcentual de la Cr del basal a los 7 días y los niveles posteriores de hemoglobina (Fig. 8), a la vez que dicha caída correlacionó con indicadores de función renal a largo plazo.

Figura8.



Si bien los niveles de ácido úrico mostraron tendencias en diversos momentos de los análisis, sobre todo asociados a función renal, ningún modelo multivariado los arrojó como significativos. En la figura 9 se ejemplifica su comportamiento en conjunto con otros parámetros durante el TR.

Figura 9



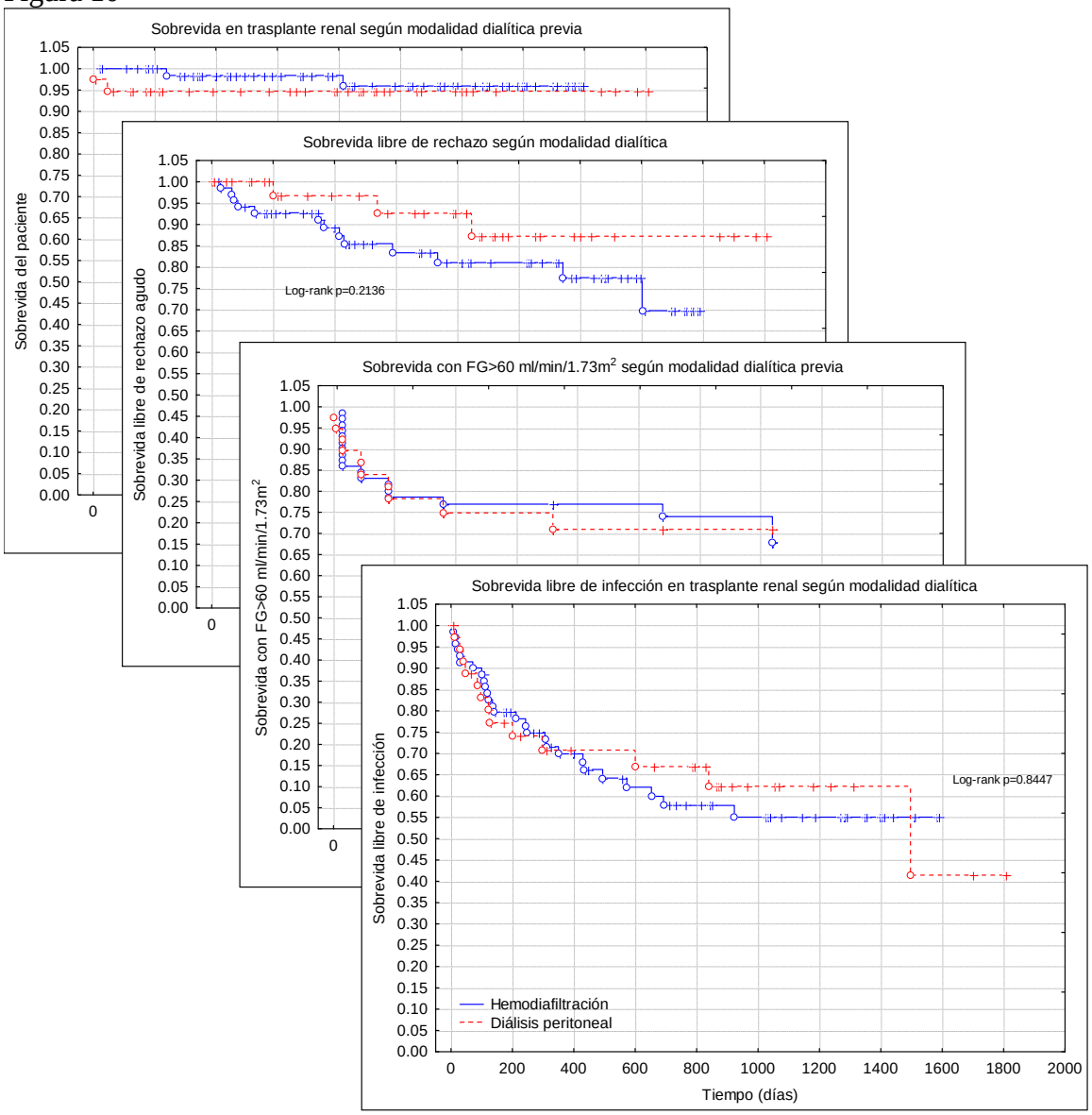
Como último desenlace, en materia de mortalidad solo se presentaron 4 defunciones en el periodo postrasplante lo que no permitió llevar a cabo un análisis multivariado, por lo que se muestran en la tabla 11 las variables significativas en el bivariado.

Tabla 11. Factores asociados a mortalidad

	Mortalidad NO	***Mortalidad SI***	***P***
Diabetes Mellitus *n (%)*	5 (3.85%)	3 (75%)	0.0005
FG <30 *ml/min/1.73m^{2}SC*	5 (3.8%)	2 (50%)	0.0134
FG <15 *ml/min/1.73m^{2}SC*	3 (2.31%)	2 (50%)	0.0065
Hemoglobina al mes *(g/dL)*	11.2(9.3-12.5)	7.2 (6.8-7.5)	0.0009
Hemoglobina a los 3 meses *(g/dL)*	13.3 (11.7-14.6)	8 (7.9-8)	0.0216
Hemoglobina final *(g/dL)*	13.76 ± 0.2	8.7 ± 0.85	0.0003
Hemoglobina promedio *(g/dL)*	12.29 ± 0.16	7.91 ± 0.25	0.0001
Edad	28.5 (22-37)	53.5 (47-57)	0.0137
Duración de status previo *(días)*	860 (405-1282)	694 (314-1136)	0.0286

Finalmente, no se encontraron diferencias en desenlaces para la comparación entre grupos de DP y HDF (Fig 10).

Figura 10



DISCUSIÓN

A nuestro conocimiento, el presente es el primer trabajo donde se comparan los desenlaces en el curso postrasplante de acuerdo a las modalidades dialíticas previas de HDF vs DP. La HDF no ha sido implementada como una práctica dialítica de elección ya que a pesar de la remoción de moléculas de mediano peso molecular (B2-microglobulina y otras), la evidencia sobre desenlaces de la población en diálisis limitada. Las guías actuales de tratamiento en HD sugieren las terapias convectivas con un grado de la recomendación B-C.

Si bien no encontramos un beneficio de una terapia dialítica sobre otra para desenlaces postrasplante renal, es claro que existen puntos relevantes con potencial influencia al respecto. Por un lado, la superioridad de los parámetros bioquímicos de HDF con respecto a DP ofrece un beneficio reportado por múltiples estudios, sin embargo, si bien el estricto control hacia peso seco provee de una protección cardiovascular y muerte en el periodo dialítico, éste mismo no sería deseable en el periodo peritrasplante ante el riesgo de función lenta o retardada del injerto, y es precisamente en el corto o mediano plazo en donde esperaríamos, de haberlo, un impacto de la modalidad dialítica en el postrasplante, considerando la suma de múltiples factores a largo plazo.

La mortalidad durante HDF en nuestro estudio resulta sustancialmente menor a la reportada en otras poblaciones para HD, no obstante semejante a algunas pocas publicaciones de sobrevida en HDF [47], sin embargo debemos reconocer que en nuestra cohorte el tipo de población incluida es joven, con

una baja prevalencia de DM, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica (tabla 1) lo que por ende favorece sobrevida, y que contrasta con la población prevalente en diálisis en otros países. Este sesgo de selección es debido al enfoque de la unidad como una plataforma hacia TR, teniendo en una proporción no despreciable una estancia relativamente corta en HDF y como estado final TR tal y como se expresa en la tabla 4.

FACTORES ASOCIADOS A DESENLACES EN HEMODIAFILTRACION

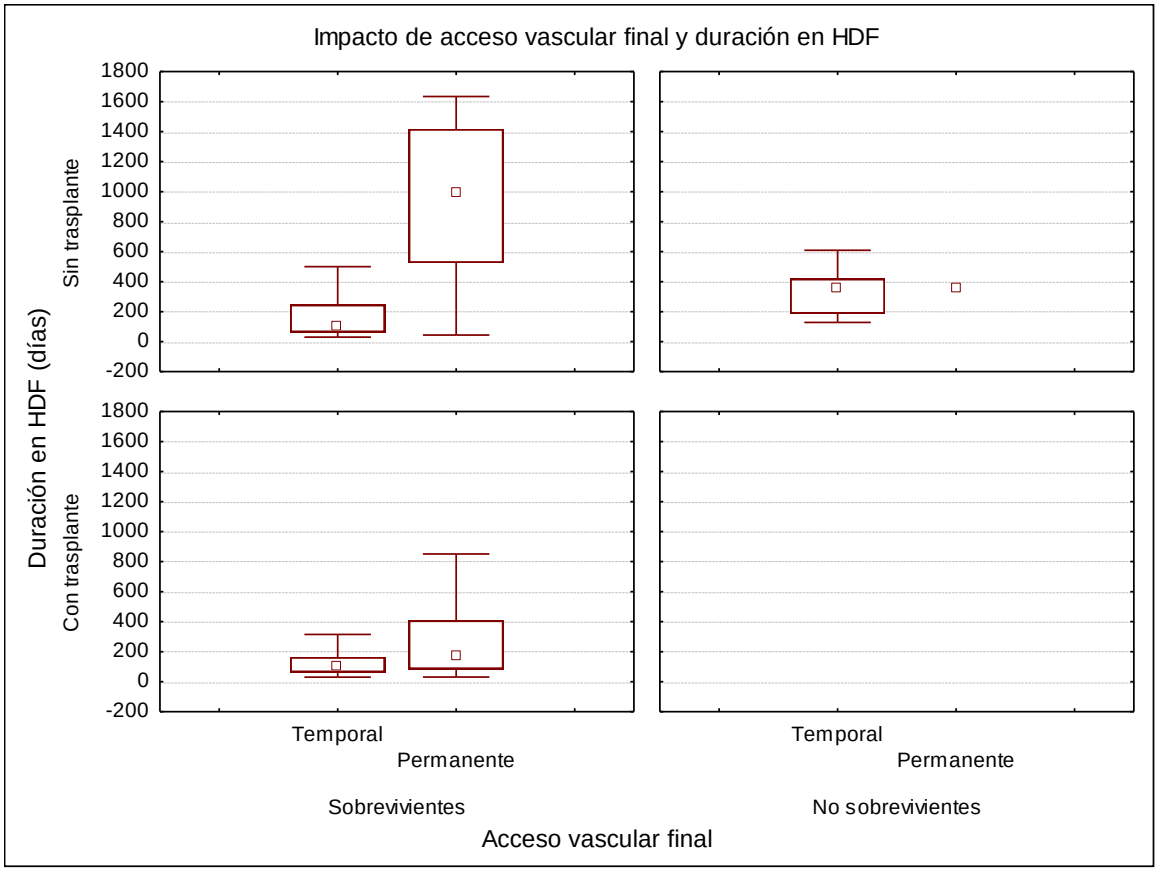
Como está reportado en otros estudios, encontramos relación directa entre el uso de catéteres temporales y mortalidad (Tabla 5) [62, 67, 68]. Nuestras estadísticas con respecto a la proporción de accesos vasculares son comparables a los reportados en 2009 por el USRDS donde 82% de los pacientes utilizaron un catéter temporal como acceso inicial y menos del 20% lo hicieron con una FAVI o injerto [21]. Un pequeño grupo de los pacientes iniciados con acceso temporal fueron cambiados a un acceso permanente (permacath 3.5%, FAVI 14.1%, injerto 2.1%) lo cual puede disminuir el riesgo de mortalidad como lo mostrado en el estudio de Brabdury [67] (RR 0.69, IC95% 0.55-0.85), mientras que el inicio con acceso permanente y cambio posterior a un catéter tiene un RR de mortalidad de 1.81 (IC95% 1.22-2.68), condición que solo ocurrió en un paciente.

De manera interesante, aunque limitado por el tamaño de muestra, en un exploración intencionada de datos se observó que la proporción de muertes en diabéticos con un acceso temporal (2/10) y acceso permanente (1/6) no era

diferente, ocultando el beneficio del acceso vascular permanente en este subgrupo probablemente debido a otras condiciones adversas a su pronóstico.

Por razones inherentes a la codificación en la base de datos y su origen retrospectivo no permite saber cuantos pacientes candidatos a trasplante fallecieron, obteniendo solo las dos categorías mutuamente excluyentes de estado el final de HDF (muerte o trasplante). Es por este motivo que no es posible determinar el beneficio real del acceso vascular permanente en estos pacientes en particular. Las implicaciones son relevantes; considerando las circunstancias económicas y sociales de la población, y ante la posibilidad de TR con mejoría de sus condiciones generales alcanzable en un corto a mediano plazo por la visión estricta de prescripción en HDF, el acondicionamiento físico y la dieta hipercalórica e hiperproteica, sería controversial la indicación a la totalidad de pacientes la instauración de un acceso permanente. Ante ese motivo, se exploraron nuevamente los datos para determinar los factores que condicionaban mayor mortalidad en catéter temporal, considerando que el riesgo de muerte con acceso permanente era mínimo y que el 80% de los trasplantados provenientes de HDF tenían catéter temporal. En la Figura 11 se observa la relación entre duración en días de HDF, acceso temporal y muerte independientemente de TR, con una diferencia clara.

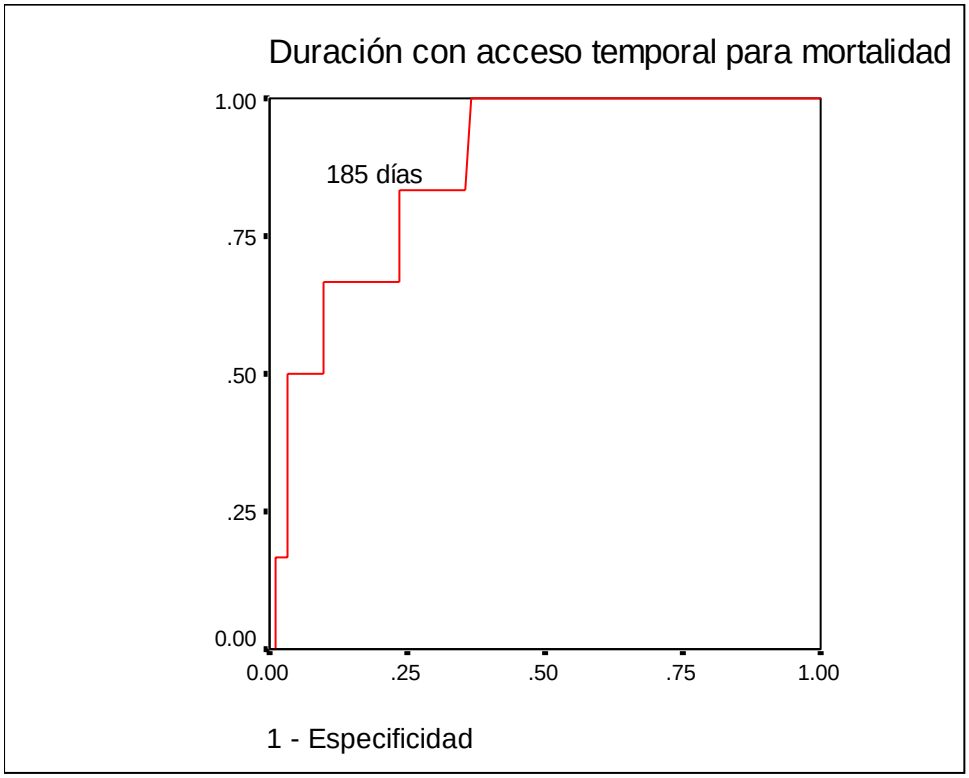
Figura11.



De igual forma, al eliminar el grupo de trasplante se encontró un disminución en mortalidad en aquellos pacientes que iniciando en acceso temporal fueron cambiados a permanente (5.5%) con respecto a aquellos que continuaron con acceso temporal (14.2%).

A través de curva ROC se determinó el punto de corte de días de HDF para mortalidad sólo en aquellos pacientes que tenían catéter temporal como acceso final encontrando que 182 días tiene como punto de corte tiene un área bajo la curva de 0.872 (IC95% 0.759-0.985)

Figura 12.



En términos prácticos, y obteniendo un punto de corte para dicha duración como factor de riesgo (Fig. 12), se plantea que si un paciente se proyecta a TR en un periodo menor a 6 meses, el acceso temporal en nuestra población podría ser considerado, de lo contrario se fomentaría la instalación de un acceso permanente para mejorar su pronóstico.

La relación entre infecciones y mortalidad en HDF es consistente en la literatura. Se sabe que la etiología infecciosa es la segunda causa de muerte entre los pacientes en diálisis. Del análisis del estudio DOPPS, se estima la tasa de mortalidad por cada 100 personas-año en 2.3 para los primeros 120 días, y de 2.8 del día 121 al día 365 [62].

La infección más frecuente en HDF en nuestra población fue relacionada al acceso vascular, no obstante, no fueron sino las infecciones respiratorias

bajas la causa directa de mortalidad más frecuente. Este efecto se da debido al registro del primer evento infeccioso para trazar las curvas de sobrevida.

Los factores de riesgo encontrados para infección fueron el nivel de colesterol, peso y hemoglobina. Ya se ha reportado previamente como en la población en diálisis los niveles bajos de peso y colesterol se asocian con un riesgo significativamente mayor de muerte cardiovascular 69, 70, 71, reflejando un estado de inflamación y malnutrición subyacente como parte del denominado complejo MIA. Es este un ejemplo de la llamada epidemiología reversa donde los factores de riesgo tradicionales se comportan como protectores en la población en diálisis. En nuestra población de HDF considerada con un mejor estado nutricional, estas variables mantienen el mismo comportamiento.

Los eventos infecciosos independientemente de su etiología, propician un estado de inflamación crónica siendo éste último un factor de riesgo cardiovascular 72. Las infecciones además, al condicionar un evento de hospitalización, incrementan el riesgo de un evento subsecuente cardiovascular o infeccioso 33.

Es fundamental resaltar que la primer causa de muerte en nuestra población no fue la cardiovascular, tendencia opuesta a lo que se reporta en la literatura. La explicación podría estar en las metas locales de prescripción de HDF, basadas en control estricto de peso seco y reducción de fósforo sin empleo de quelantes entre otras.

Si bien existen otras variables como albúmina [73], calcio [74], fósforo [74], producto calcio-fósforo [74], PTH [74], o proteína C reactiva [75], que han sido reportadas como factores de riesgo, nosotros no las detectamos, haciendo

notar que sus valores se encuentran dentro de lo recomendado por metas internacionales con un cambio significativo en sus niveles posterior al inicio de HDF inclusive cuando un porcentaje considerable de los pacientes ya venían de una modalidad dialítica crónica (57.5%).

El punto débil respecto a metas está en el nivel de hemoglobina, no obstante nuestra población en HDF se encuentra en su mayoría libre de eritropoyetina (más del 90%) y pese a esto logran un nivel de hemoglobina durante HDF hasta de 8.6 g/dL y pretrasplante de 9.2 g/dL, efecto logrado posiblemente al reducir inflamación rompiendo el estado urémico, controlar volumen, movilizar reservas de hierro, mejorar ingesta, y disminuir resistencia a la insulina. Considerando los riesgos reportados del empleo de dosis altas de eritropoyetina, el evitar transfusiones ante la posibilidad de TR, y la baja incidencia de complicaciones cardiovasculares en ésta población, hace pensar que la adecuada ingesta calórico-proteica y la tolerancia a ejercicio sugieren que estos niveles de hemoglobina sin fármacos no confieren mayor riesgo bajo éstas circunstancias particulares. En el presente estudio solo valores menores de 6.9 g/dl confieren riesgo de infección, y menores de 9.15 para hospitalización, lo que traduce mantenerse el mismo comportamiento que en otras poblaciones pero con puntos de corte menores, sin mencionar que nuestra ciudad se encuentra a 2,235m sobre el nivel del mar, lo que nos llevaría a población sana a cifras de hemoglobina de 16 para hombre y 14 para mujeres.

En nuestra unidad se ha demostrado previamente que al evaluar pacientes definidos en peso seco por métodos tradicionales (presión arterial normal prediálisis, sin edema y sin ingesta de antihipertensivos) la eficiencia

diagnóstica del delta de Hb ajustada a ultrafiltración es alta comparada con bioimpedancia regional (AUC de 0.946) [76, 77]. Es por eso que al encontrar una relación inversamente proporcional entre el ΔHb/Uf y mortalidad refleja los efectos deletéreos de la sobrecarga de volumen sobre el sistema cardiovascular, reduciendo dilatación de cavidades a la vez que hipertrofia ventricular izquierda, y mejorando por otras vías sistema simpático y renina-angiotensina, para finalmente ver reflejado el control de la presión arterial sin fármacos en reducción de daño a otros órganos blanco [78, 79, 80].

FACTORES ASOCIADOS A DESENLACES POSTRASPLANTE RENAL

La caída de la creatinina dentro de los primeros días se han estudiado con la intención de predecir desenlaces específicos en el curso postrasplante, como función lenta o retardada del injerto, e incluso a largo plazo como FG a un año [65, 66]. Los datos fueron reproducidos en el presente reporte.

En nuestro estudio decidimos hacer uso de la fórmula recientemente modificada CKD-EPI tanto para donadores como para receptores de injertos renales [35, 62]. Independientemente de la precisión de la fórmula, la búsqueda de un punto de corte asociado a la función del injerto en el receptor arrojó valores predictivos alrededor de 90 ml/min/1.73m^{2}SC lo que habla de la congruencia del resultado en relación al cúmulo de conocimiento previo con respecto a la decisión sobre selección del donador. El 47% de los donadores analizados tenían un FG calculado con CKD-EPI por debajo de 90 ml/min/1.73m^2 SC, lo que podría llevar a replantear la conveniencia de la donación en estos

pacientes, tomando en cuenta la evolución tanto en el receptor como en el donador post-nefrectomía según investigaciones previas.

Hipertensión de novo.

La hipertensión postrasplante es un efecto secundario adverso y conocido de los inhibidores de calcineurina. El estudio observacional de Boots y cols. en pacientes con TR, mostró que los pacientes trasplantados que recibieron ciclosporina usaron significativamente más antihipertensivos a los 6, 9 y 12 meses contra tacrolimus. Al año de trasplante, 21.4% pacientes del grupo de FK contra sólo 4.3% de pacientes con ciclosporina, no tomaban antihipertensivo alguno [81]. Se sugiere que este efecto puede deberse al aumento en la rigidez vascular entre otros mecanismos [82].

La presión diastólica elevada es, a cualquier edad, un marcador del aumento de resistencia periférica [83]. En los pacientes con ERC este aumento se atribuye a factores como uremia, inflamación crónica y disfunción endotelial, los cuales de manera conjunta producen rigidez arterial. Tras la medición de la velocidad de onda del pulso se ha podido demostrar que los pacientes con diálisis tienen valores mayores que sujetos sanos; al recibir un trasplante la velocidad de onda del pulso disminuye pero sigue siendo significativamente mayor comparada con sujetos sanos [84]. Este valor tiene una correlación positiva con la cifra de presión arterial diastólica y predice desenlaces cardiovasculares [85].

Función retardada del injerto.

La hiperlipidemia se presenta incluso desde etapas tempranas de la ERC, siendo un factor de riesgo establecido para aterosclerosis y enfermedad coronaria. Una cohorte a 21 años de 419 pacientes en HD encontró que 49% de los pacientes falleció por causas cardiovasculares siendo los factores de riesgo independientes tabaquismo, hipertensión e hipertrigliceridemia [86].

No existen estudios específicos acerca del efecto de dislipidemia pretrasplante y función retardada del injerto aunque se pueden hacer conjeturas con estudios publicados. Johnson y su grupo encontraron mayor incidencia de función retardada del injerto en sujetos obesos dislipidémicos (5%) contra no obesos (3%) que recibieron injerto de donante vivo, aunque sin ser estadísticamente significativo [87]. De manera teórica, la hipertrigliceridemia puede ocasionar hiperviscosidad y compromiso del flujo plasmático. Por otro lado al considerársele como parte de síndrome metabólico la hipertrigliceridemia correlacionó significativamente en nuestra población con los niveles de colesterol, glucosa, peso e índice de masa corporal pretrasplante, en cuyo caso la resistencia a insulina ha sido asociada en la literatura a función retardada de injerto [88, 89].

Otro factor relacionado con función retardada de injerto, es el tiempo de isquemia el cual es más evidente en injertos de donador cadavérico, sin embargo también se ha reportado en aquellos injertos de donador vivo [90].

Infección.

La incidencia de infección dentro de los primeros 30 días postrasplante renal va del 5 al 10%, siendo la principal fuente de infección es la vía urinaria y teniendo la población diabética un riesgo especial [91]. La hiperglucemia altera los mecanismos de defensa disminuyendo la viabilidad de linfocitos, incremento de la apoptosis e induciendo estrés oxidativo, pudiendo además condicionar disminución de los niveles de IgG. La hiperglucemia e hiperinsulinemia afecta la expresión de genes involucrados en inflamación, reflejándose en una capacidad alterada en las líneas de defensa celular y humoral [92]. Tres eventos de estenosis ureteral fueron los condicionantes para infección de los 30 días a los 6 meses.

La anemia en el periodo postrasplante usualmente se corrige dentro de las primeras 10-12 semanas con un injerto normofuncionante [93, 94], por lo que resulta ser en ese periodo un reflejo de la función renal, y alteración en ambas conllevan al principal estado de riesgo para infecciones [94, 95]. En el sentido opuesto, la infección al condicionar un estado de inflamación impide le estimulación de la eritropoyetina sobre las células eritroides, bloqueando además la movilización de las reservas de hierro desde los tejidos periféricos y generando anemia, bidireccionalidad que resultó evidente con las mediciones de la hemoglobina a los 3 meses y no así con la del mes.

Deterioro progresivo en la función del injerto.

La segunda reciprocidad en términos de los niveles de hemoglobina es con respecto a la función renal, cuando la hemoglobina promedio en nuestro estudio se relacionó con progresión de la caída de FG, hallazgos publicados

también por Winkelmayer y cols con HR 0.58 IC95% 0.37-0.91 con hemoglobina >13 vs <10 [96]. El empleo de eritropoyetina bajo este contexto podría tener un papel como factor de crecimiento y su potencial efecto nefroprotector, además de reducir la necesidad de transfusiones; no obstante su eficacia se ve afectada por la sensibilización previa y generación de anticuerpos, cuya frecuencia desconocemos en nuestra población.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, el efecto deletéreo del tabaquismo sobre el injerto se observa de manera similar en injerto de donador cadavérico o vivo [97, 98]. Si bien no se exploró la prevalencia de tabaquismo activo, es probable que el daño vascular preexistente se acelere por el riesgo de aterosclerosis como resultado de hipertensión, hiperglucemia, dislipidemia, infecciones y medicamentos inmunosupresores. En aquellos pacientes con tabaquismo activo en el postrasplante, el riesgo de pérdida del injerto se incrementa aun más [99].

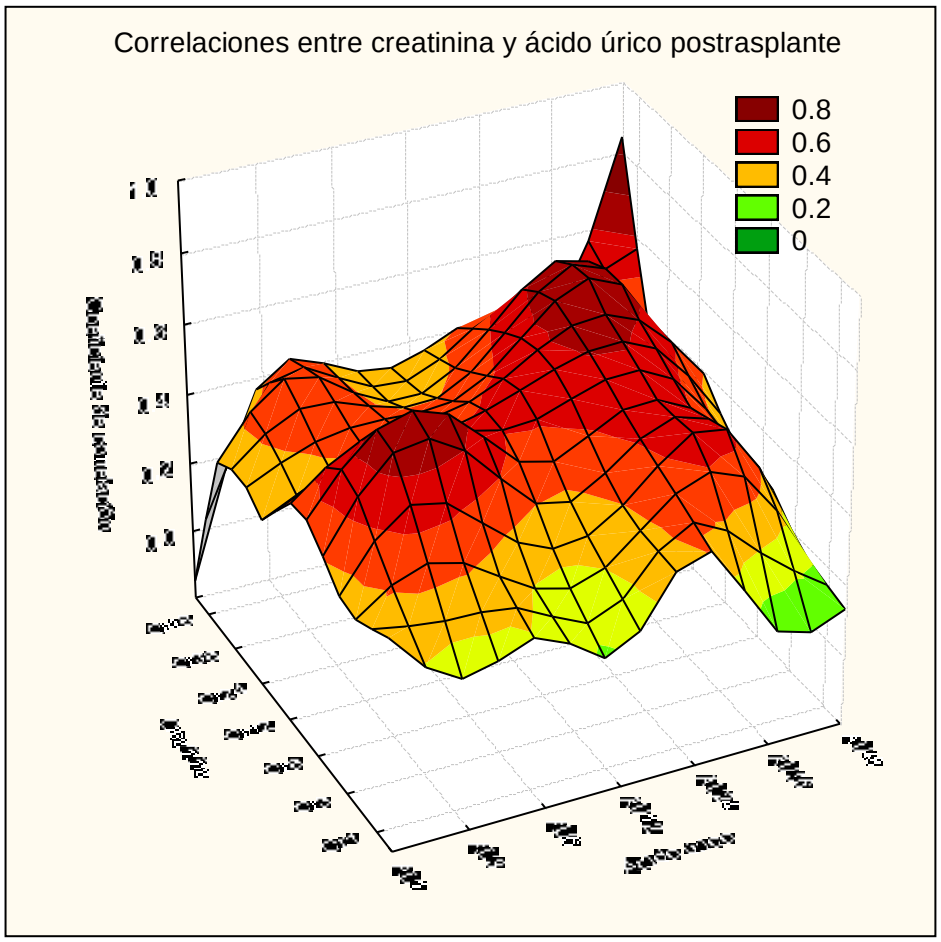
Toxicidad por inhibidor de calcineurina.

La relación encontrada entre toxicidad por inhibidor de calcineurina y la seronegatividad de anticuerpos contra *Citomegalovirus* (IgG) podría explicarse bajo interacciones medicamentosas con antivirales profilácticos que comparten el paso por enterocitos a través de la glicoproteína P, aumentando la biodisponibilidad de los inhibidores de calcineurina [100], además de que han sido reportados polimorfismos de los genes que codifican para el sistema CYP3A4, CYP3A5 y la glucoproteína P contribuyendo de manera importante a la variabilidad individual [101, 102].

No encontramos relación entre los niveles de ácido úrico a diferentes tiempos y los desenlaces postrasplante. Se propone que los efectos deletéreos de la hiperuricemia sobre la función renal son a través de la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y disminución de óxido nítrico que desencadenan daño vascular con disfunción endotelial [103]. Tal y como para algunas otras moléculas como albúmina y fósforo, los niveles de ácido úrico mantenían niveles controlados lo que pudo reducir su influencia sobre los desenlaces. No es del todo conocido la historia natural de las lesiones en el humano ni el tiempo requerido para su instauración lo que ante un monitoreo frecuente en pacientes en diálisis o TR podría en teoría proveer la capacidad de reducir la progresión de daño mediado por los niveles de ácido úrico. Por otro lado resulta claro que el deterioro de la función renal contribuye la reducción en la excreción y por ende incremento de los niveles. En este estudio se probó en forma gráfica la relación entre los niveles de creatinina y ácido úrico (figura 13) demostrando correlaciones significativas cuando ambos marcadores son tomados al mismo tiempo. A los tres meses la creatinina parecería correlacionar más con los valores a largo plazo de ácido úrico, entre 24 y 36 meses por lo que podría ser propuesto como un marcador predictor a largo plazo; no obstante la mejor correlación se muestra en forma inversa cuando los niveles de ácido úrico de los 3 meses se asocian a los niveles de creatinina a los 6 meses lo que hipotetizaría un cambio en la dirección causa-efecto a lo largo del tiempo. Es muy probable además que en etapas avanzadas sea más complejo determinar la forma de interacción entre ambos. Por supuesto dichas conclusiones van más allá del objetivo del presente

estudio que en forma retrospectiva observacional no cuenta con los argumentos para generarlas.

Fig. 13



LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se registró el uso o no de medicamentos hipolipemiantes o hipouricemiantes. No se evaluó el rubro de referencia temprana al nefrólogo, que puede ser un marcador de una pobre preparación del acceso inicial.

Inherente a un estudio retrospectivo no conocemos la relación temporal de los laboratorios con respecto a la sesión de diálisis. No contamos con ecocardiograma de seguimiento en todos los pacientes para poder evaluar el impacto cardiovascular de las modalidades dialíticas y trasplante, pudiendo ser los cambios ecocardiográficos un factor predictor. No se evaluó el índice proteinuria/creatinuria por tener datos incompletos durante el seguimiento de los pacientes. La inclusión del paciente tras 30 días efectivos de HDF no hace equiparable nuestra población con otras; por ejemplo los Estados Unidos donde el criterio para incluirlos en los análisis son 90 días efectivos en HD.

El incremento del tamaño de la cohorte podría exhibir diferencias actualmente no demostrables y daría validez al análisis estadístico. No tenemos una cohorte comparativa de HD contra el grupo de HDF dado que la unidad de nuestro Instituto únicamente realiza HDF. Reconocemos la gran variabilidad en el comportamiento de los laboratorios a lo largo del seguimiento de los pacientes de TR por lo que mediciones prospectivas estandarizadas en periodos más cortos daría una idea más clara del comportamiento bioquímico de estos pacientes. No contamos con el registro de niveles de inmunosupresores.

CONCLUSIONES

1. La mortalidad en la unidad de HDF del instituto es equiparable a la reportada por grandes centros.

2. Los factores de riesgo modificables a la morbimortalidad en pacientes en HDF son: nivel de hemoglobina, peso seco, tipo de acceso vascular y estado nutricional, mientras que para el periodo postrasplante los factores de riesgo fueron: tabaquismo, FG del donador y nivel de hemoglobina.

3. No existe diferencia en los desenlaces postrasplante de acuerdo a dos modalidades dialíticas previas: HDF vs DP.

BIBLIOGRAFIA

1. Cueto-Manzano AM, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR. Strategies for reducing the burden of renal disease in the eveloping world. Ethnicity and Disease 2009; 19 Suppl 1: 68-72
2. Collis AJ, Foley RN, Gilbertson GT, et.al. The State of Chronic Kidney Disease, ESRD, and Morbidity and Mortality in the First Year of Dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: S5-S11
3. Cusumano A, García-García G, González-Bedat C. The Latin America dialysis and Transplant registry: Report 2006. Ethnicity and Disease 2009; 19 Suppl 1: 3-6
4. Fundación Mexicana del Riñón A.C. www.fundrenal.org.mx/estadísticas.html Accesado Junio del 2010
5. U.S Renal Data System: USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2009
6. Breien-Alcaraz H, García-Bejarano H, García-García G, et.al. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en México. Boletín del Colegio Jalisciense de Nefrología AC 2003; 5: 6-7
7. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. Perit Dial Int 2007; 27: 142-148
8. Centro Nacional de Trasplantes. Disponible en www.Cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html Accesado en Junio 2010

9. U.S. Renal Data System: USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States, Vol. 2, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008
10. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, Teschan PE, et.al. Predictors of progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997; 51: 1908- 1919
11. US Renal Data System: USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2005
12. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, et.al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 505-521
13. Den Elzen WP, Van Manen JG, Boeschoten EW, et.al. The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1588-1595
14. Papagiani A, Kokolina E, Kalovoulous M, et.al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 113-119
15. Kendrick J, Teitelbaum I. Strategies for improving long-term survival y peritoneal dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1123-1131

16. Kendrick J, Choncol M. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4: 672-681
17. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et.al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 89-99
18. Soucie JM, McClellan WM. Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence in mortality rates. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2169-2175
19. Inrig JK, Sun JL, Yang Q, et.al. Mortality by dialysis modality among patients who have end-stage renal disease and are awaiting renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 1006; 1: 774-779
20. Miskulin DC, Meyer KB, Athienites NV, et.al. Comorbidity and other factors associated with modality selection in incident dialysis patients. The CHOICE Study. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease. Am J Kidney Dis 2002; 39: 324-336
21. Xue JL, Everson SE, Constantini EG, et.al. Peritoneal and hemodialysis: Differences in patient characteristics at initiation. Kidney Int 2002; 61: 734-740
22. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: Evaluation of outcomes in contemporary cohorts. Kidney Int Suppl 2006; 103: s21-s26
23. Cueto-Manzano AM, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. Perit Dial Int 2001; 21 (2): 148-154

24. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG. Association of Comorbid Conditions and Mortality in Hemodialysis Patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3270–3277
25. Buraczynska M, Ksiazek P, Zukowski P, et.al. Complement factor H gene polymorphism and risk of cardiovascular disease in end stage renal disease patients. Clin Inmunol 2008; 52: 519-530
26. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS: Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982–1987. Am J Kidney Dis 1990; 15: 451–457
27. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, Maroni BL, Wolfe RA, Held PJ: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. Kidney Int 2000; 57[Suppl 74]: S74–S81
28. Robinson BM, Port FK. International hemodialysis patient outcomes comparisons revisited: The role of practice patterns and other factors. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: S12-S17
29. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, et.al. Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1818-1826
30. Aslam N, Bernardini J, Fried L, et.al. Comparison of infectious complications between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1226-1233

31. Xue JL, Dahl D, Ebben JP, et.al. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1013-1019
32. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, et.al. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1038-1045
33. Roberts TL, Gilbertson DT, Collins AJ. Hospital admissions for infections increased in incident dialysis patients from 1993-2005. J Am Soc Nephrol 2009; 19: 285A
34. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et.al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1918–1927
35. Johnson DW, Dent H, Hawley CM, et.al. Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1620-1628
36. Wingard RL, Pupim LB, Krishnan M. Early intervention improves mortality and hospitalization rates in incident hemodialysis patients: Right Start Program. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 1170-1175
37. Wingard RL, Chan KE, Lazarus M, Hakim RM. The “Right” of passage: surviving the first year of dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: S114-S120
38. Wingard RL, Chan KE, Lazarus M, Hakim RM. The “Right” of passage: surviving the first year of dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: S114-S120

39. Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. Kidney Int 1978; 14: 522-525
40. Canaud B, Bragg-Bresham JL, Marshall MR, et.al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: Results from the DOPPS. Kidney Int 2006; 69: 2087-2093
41. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et.al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: Effect of different renal replacement therapies: result from the RISCAVID Study. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2337-2343
42. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et.al. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1944-1953
43. Pesavento TE. Kidney transplantation in the context of renal replacement therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 2035-2039
44. Meier-Kriesche H, Schold JD, Srinivas TR, et.al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. Am J Transplant 2004; 4: 1662–1668
45. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, et.al. Kidney transplantation as primary therapy for End-stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQUI) conference. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 471-480
46. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, González-Espinoza L, Alberú J, et.al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. Transplantation 2005; 80: 47-51
47. Marcén R, Teruel JL. Patient outcomes after kidney allograft loss. Transplant Rev 2008; 22(1): 62-72

48. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ: Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. Transplantation 1994; 57:871-876

49. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, et al: Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. Am J Kidney Dis 2000; 153-159

50. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, et al: High-risk donors: Expanding donor criteria. Transplant Proc 1999; 31:1401-1403

51. Mouquet C, Benalia H, Chartier-Kastler E, et al: Renal retransplantation in adults. Comparative prognostic study. Prog Urol 1999; 9:239-243

52. Chavers BM, Sullivan EK, Tejani A, Harmon WE: Pre-transplant blood transfusion and renal allograft outcome: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatric Transplantation1997; 1:22- 28

53. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, et al: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. J Am Soc Nephrol 1999; 10:2591-2598

54. Cosio FG, Alamir A, Yim S, et.al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pretransplant. Kidney Int 1998; 53: 767-772

55. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilberson DT, Collis AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 62: 1423-1430

56. Caliskan Y, Yazici H, Gorgulu N, et.al. Effect of pre-transplant Dialysis modality on kidney Transplantation outcome. Perit Dial Int 2009; 29 Suppl 2: S117-S122

57. Joo KW, Shin SJ, Lee SH, et.al. Preemptive transplantation and long-term outcome in living donor kidney transplantation, single center experience. Transplant Proc 2007; 39: 3061-3064

58. Resende L, Guerra J, Santana A, et.al. Influence of Dialysis duration and modality on kidney transplant outcomes. Transplant Proc 2009; 41: 837-839

59. Yang Q, Zhao S, Chen W, et.al. Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. Clin Nephrol 2009; 72(1): 62-68

60. Mitome J, Yamamoto H, Kato N, et.al. Dialysis as a bridge therapy for renal transplantation: single center experience, a comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nippon Jinzo Gakkai Shi 2005; 47 (7): 813-820

61. Van Biesen W, Vanholder R, Van Loo A, et.al. Peritoneal Dialysis favorably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis. Transplantation 2000; 69 (4): 508-514

62. Levey AS, Stevens LA, Schimd CH, et.al. A new Equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-612

63. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998; 19: 990 –1003

64. Dasselaar JJ. Relative blood volume based biofeedback during haemodialysis. J Ren Care 2007; 33:59-65

65. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C, et.al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. Am J Transpl 2004; 4: 1163-1169

66. Johnston O, O´Kelly P, Spencer S, et.al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function – a comparison of long-term allograft survival. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2270-2274

67. Bradbury B, Chen F, Furniss A, et.al. Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: Description and association with mortality. Am J Kid Dis 2009; 53: 804-814

68. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, et.al. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: An instrumental variable analysis. Am J Kid Dis 2009; 53: 475-491

69. Degoulet P, Legrain M, Reach I, et.al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis: Report of the Diaphane Collaboratory Study. Nephron 1982; 31: 103-110

70. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15:458-482

71. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular factors in maintenance dialysis patients. Kidney Int 2003; 63: 793-808

72. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et.al. C-reactive protein as a cardiovascular risk: more than a epiphenomenon? Circulation 1999; 100: 96-102

73. Kotanko P, Thijssen S, Levin NW, et.al. Temporal evolution of clinical parameters before death in dialysis patients: A New Concept. Blood Purif 2009; 27: 38-47

74. Goldwasser P, Mittman N, Antigani A, et.al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1613-1622

75. Pachaly MA, do Nascimento MM, Suliman ME, et.al. Interleukin-6 is a better predictor of mortality as compared to C-reactive protein , homocysteine, pentosidine and advanced protein products in hemodialysis patients. Blood Purif 2008; 26: 204-210

76. Mariscal A, Zhu F, Levin NW, Gómez-S V, Franco-Guevara M, Perez-Grovas H. Dry weight diagnosis Estimated by hemoglobin delta and segmental bioimpedance in hemodiafiltration patients. Data presented as poster at the World Congress of Nephrology in Milán 2009. *Su597*

77. Castillo E, Mariscal A, Abraham M, Franco M, Perez-Grovas H. Changes on elta of hemoglobin in chronic hemodiafiltraion patients at different volumen status: overhydrated versus dry weight. Blood Purif 2009; 27: 137 *P5*

78. Charra B, Chazot C. Volume control, Blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment. Nephron Physiol 2003; 93 (4): 94-101

79. Hampl H, Hennig L, Rosenberg C, et.al. Proven strategies to reduce cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Blood Purif 2006; 24(1): 100-6

80. Fagugli RM, Reboldi G & Quintaliani G *et al*. Short daily hemodialysis: Blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 371−376

81. Boots JM, Van Duijnhoven EM, Christiaans MH, et.al. Single-center experience with tacrolimus versus cyclosporine-Neoral in renal transplant recipients. Transplant Int 2001 14: 370-383

82. Strózecki P, Adamowicz A, Manitius J,et.al. The influence on calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients. Ren Fail 2007; 29 (6): 679-684

83. Franklin SS. Importancia de la presión arterial diastólica en relación con la edad. Hipertensión 2007; 24 (4): 172-175

84. Covic A, Goldsminth DJ, Gusbeth-Tatomir P, et.al. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. Transplantation 2003; 76:1573-1577

85. Strózecki P, Adamowicz A, Manitius J,et.al. Factors associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. Med Sci Monitor 2010; 16 (6): CR301-306

86. Kates DM, Hass L, Brunzell J, Sherrard DJ. Risk factors for cardiovascular disease in end-stage renal failure patients: a 21 year study. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 540 A

87. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, et.al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. Transplantation 2002; 74 (5): 675-680

88. Hekmat R, Eshraghi H. Correlation of pretransplant hyperglycemia and delayed graft function in kidney transplantation. Iran J Kidney Dis 2010; 4 (2): 147-152

89. Parekh J, Bostrom A, Feng S. Diabetes Mellitus: a risk factor for delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. Am J Transplant 2010; 10 (2): 298-303

90. Tian YF, Liao CH, Chen MJ. Risk factors among donor characteristics which affect graft outcome in paired kidney transplantation. Transplant Proc 2008; 40 (7): 2281-2284

91. Linares L, García-Goez JF, Cercera C, et.al. Early bacteremia after solid organ transplantation. Transplant Proc 2009; 41 (6): 2262-2264

92. Stegenga ME, Van der Crabben SN, Dessing MC, et.al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflamatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. Diabet Med 2008; 25 (2): 157-164

93. Fernández Fresnedo G, Palomar R, Rodrigo E, et al. Prevalence of anemia in renal transplant patients: results from MOST, an observational trial. Transplant Proc. 2005;37(9):3821-3822

94. Montanaro D. L´anemia nel trapiantato di rene. G Ital Nefrol 2007; 24 (1): 13-22

95. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et.al. Infectous complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2006; 20 (4):401-409

96. Winkelmayer WC, Chandraker A, Brookhart MA, et.al. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3559-3566

97. Kheradmand A, Shahbazian H. The role of pretransplant smoking on allograft survival in kidney recipients. Urol J 2005; 2 (1): 36-39

98. Yavuz A, Tuncer M, Gürkan A. Cigarette smoking in renal transplant recipients. Transplant Proc 2004; 36: 108-110.

99. Sung RS, Althoen M, Howell TA, et.al. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. Transplantation 2001; 71: 1752-1757

100. Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonist. Transplant Proc 2004; 36 (suppl 2): S25-S32

101. Leroy S, Isapof A, Fargue S, et.al. Tacrolimus nephrotoxicity: beware of the association of diarrhea, drug interaction and pharmacogenetics. Pediatr Nephrol 2010; 25: 965-969.

102. Utecht KN, Hiles JJ, Kolesar J (2006) Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors. Am J Health Syst Pharm 63:2340–2348

103. Johnson RJ, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M, et.al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular renal disease? Hypertension 2003; 41: 1183-1190