

Impacto de la función renal retardada en la sobrevida del injerto renal de donador de cadáver

Javier Piñón-Escobedo,¹
 Jorge H. Bueno-Contreras,²
 Enrique R. Esparza-Chávez,³
 Anel Gómez-García,⁴
 Ernesto Rodríguez-Ayala,⁴
 Cleto Álvarez-Aguilar⁵

¹Departamento de Nefrología, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social (HGR 1 IMSS), Morelia, Michoacán
²Departamento de Nefrología, Unidad Médica de Alta Especialidad 25 IMSS (UMAE 25 IMSS), Monterrey, Nuevo León
³Programa Regional Institucional de Trasplantes, UMAE 25 IMSS, Monterrey, Nuevo León
⁴Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, IMSS, Morelia, Michoacán
⁵Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, HGR 1 IMSS, Morelia, Michoacán

Comunicación con:
 Cleto Álvarez-Aguilar.
 Correo electrónico:
 calvareza@yahoo.com.mx

<p>RESUMEN</p> <p>Objetivo: determinar si la función renal retardada (FRR) se asocia con disminución en la sobrevida del injerto renal y cuáles factores predicen su desarrollo.</p> <p>Métodos: se estudiaron 58 receptores de injerto renal de donador de cadáver. Se consideró FRR del injerto al no descenso de la creatinina plasmática en la primera semana postrasplante, requerir más de una sesión de diálisis o volumen urinario menor a 1 L/día por más de dos jornadas consecutivas.</p> <p>Resultados: la curva de Kaplan-Meier y Log rank demostraron que FRR > 15 días se asoció con reducción en la sobrevida del injerto (Log rank = 4.15, $p = 0.042$). El análisis de regresión logística demostró que el tiempo de isquemia fría > 12 horas (OR ajustada = 7.99, IC 95 % = 2.36-27.04, $p = 0.001$) y la diálisis > 3 años (OR ajustada 1.67, IC 95 % = 1.14-3.47, $p = 0.032$) se asociaron con FRR del injerto.</p> <p>Conclusiones: FRR > 15 días se asoció con reducción en la sobrevida del injerto renal y favoreció la presencia de otros factores que reducen la sobrevida del injerto. El tiempo de isquemia fría > 12 horas y el tiempo en diálisis de los receptores > 3 años favorecieron FRR del injerto.</p>	<p>SUMMARY</p> <p>Objective: to determine the risk factors that lead to delayed graft function (DGF) on long-term renal transplant survival (LTRTS).</p> <p>Methods: we studied 58 patients who received cadaver transplant. DGF was defined as failure to decrease creatinine plasmatic levels spontaneously during the first postoperative week, requiring at least one dialysis treatment during the first postoperative week or urinary volume < 1 L/24 hr by 2 consecutive days in the first postoperative week.</p> <p>Results: by the Kaplan-Meier and Log rank test, we observed that the DGF > 15 days is associated with a reduction in the LTRTS (Log rank = 4.15, $p = 0.042$). The logistic regression analysis suggested that cold ischemia time > 12 hr (adjusted OR = 7.99, 95 % CI = 2.36-27.04, $p = 0.001$) and dialysis of the recipients > 3 years (adjusted OR = 1.67, 95 CI = 1.14-3.47, $p = 0.032$), were associated with DGF of the renal graft.</p> <p>Conclusions: this results suggest that DGF > 15 days is associated with a reduction in a LTRTS graft and it supports the presence of risk factors that reduce the graft survival: cold ischemia time > 12 hr and a dialysis time > 3 years for the recipients.</p>
--	---

Recibido: 21 de marzo de 2007

Aceptado: 16 de mayo de 2007

Introducción

La insuficiencia renal crónica terminal es el resultado final de muchas enfermedades que afectan la función del riñón. La diálisis en cualquiera de sus modalidades (diálisis peritoneal o hemodiálisis) y el trasplante renal son los procedimientos disponibles para el tratamiento sustitutivo de la función renal. El trasplante renal de donador de cadáver es el ideal, sin embargo, no está exento de riesgos. El

retraso inicial de la función del injerto o función renal retardada (FRR) es una situación frecuente en el posoperatorio del trasplante renal, con una incidencia muy amplia (5 a 93 %) dependiendo de la fuente del injerto,^{1,2} sin embargo, la mayoría de los centros informa entre 20 y 40 %.³ Se caracteriza por disminución menor a lo esperado en la creatinina plasmática y oliguria prolongada, que frecuentemente requiere soporte dialítico y se relaciona con disminución de la función y pérdida

Palabras clave

funcionamiento retardado del injerto trasplante de riñón isquemia fría

Key words

delayed graft function kidney transplantation cold ischemia

del injerto.⁴⁻⁶ Algunos factores conocidos que influyen en la FRR son atribuidos al órgano, al donador y al receptor e incluyen un tiempo de isquemia fría prolongado (> de 12 horas),⁷ método de preservación del injerto,⁸ edad del donador (> 50 años),⁹ sexo masculino del receptor,¹⁰ raza,¹¹ manejo perioperatorio,¹² uso tardío de inmunosupresores,¹³ tiempo de anastomosis prolongado¹⁴ y variables inmunológicas,¹⁵ entre otros. La FRR, además de ser la complicación más común del trasplante renal en el periodo postrasplante inmediato, también se relaciona con incremento en el tiempo de hospitalización, en la complejidad del manejo (uso de medicamentos inmunosupresores y control de líquidos y electrolitos) y elevación en los costos.¹⁶

Aunque la asociación entre la FRR con disminución en la sobrevida del injerto se ha demostrado en investigaciones previas,¹⁷⁻¹⁹ existe controversia en los resultados según la población estudiada. Así, otros reportes solo han fundamentado un impacto limitado o no impacto en la sobrevida del injerto²⁰⁻²² de trasplante renal de donador de cadáver. De ahí que el propósito de nuestro estudio fue evaluar el efecto del retraso en el inicio de la función del injerto renal en la sobrevida de éste y las variables que se asocian a dicho retraso.

Métodos

El protocolo fue autorizado por los comités locales de investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Monterrey, Nuevo León, y del Hospital General Regional 1 IMSS, en Morelia, Michoacán.

De enero de 2001 a septiembre de 2002 se trasplantaron 63 pacientes > 15 años con insuficiencia renal crónica terminal, que recibieron injerto renal de donador de cadáver; 58 fueron incluidos en el estudio y cinco se excluyeron por complicaciones en el posoperatorio inmediato: dos por trombosis, dos por ausencia de flujo sanguíneo demostrado por ultrasonido Doppler y gammagrama renal y uno por nefrectomía del injerto. Todos los pacientes fueron seguidos al menos durante 18 meses a partir del trasplante o hasta su muerte. Los datos fueron colectados del expediente clínico en cada visita de control. Los pacientes otorgaron su autorización por escrito una vez informados del motivo del estudio.

- **Función renal inicial del injerto (FRI):** reducción sostenida de los valores de creatinina en plasma durante la primera semana.
- **FRR del injerto:** no descenso de la creatinina plasmática en la primera semana postrasplante, el requerimiento de más de una sesión de diálisis o un volumen urinario menor a 1 L/día por más de dos días consecutivos en la primera semana.
- **Rechazo del injerto:** el rechazo agudo fue definido acorde a criterios clínicos: oliguria refractaria al tratamiento, elevación de creatinina plasmática en relación a la del egreso hospitalario o biopsia del injerto renal.
- **Variables clínicas:** índice de masa corporal (peso kg/talla m²), presión sanguínea (medida con un baumanómetro de mercurio previamente calibrado (Model 88030054; Mercurial Sphygmomanometer, American Diagnostic Corp.) Se consideró hipertensión a cifras de presión arterial sistólica \geq 140 mm Hg y presión arterial diastólica \geq 90 mm Hg, o cifras menores si el paciente recibía tratamiento antihipertensivo.
- **Variables bioquímicas:** creatinina en plasma y depuración de creatinina en orina de 24 horas (mL/minuto/1.73 m² área de superficie corporal), a los tres, seis, 12 y 18 meses.

- **Fuente del injerto:** los riñones se obtuvieron de 32 donantes cadáver, de los cuales 11 fueron hombres y 22 mujeres, con edad de 37 ± 15 años. La causa de la muerte fue traumatismo craneoencefálico en 18, evento vascular cerebral en 12 y otros diagnósticos en dos casos.

- **Terapia inmunosupresora:** los pacientes recibieron cuádruple terapia inmunosupresora; todos inducidos con basiliximab, pulsos de metilprednisolona intravenosa y mantenidos con protocolo 1, prednisona, azatioprina y ciclosporina A; protocolo 2, prednisona, micofenolato de mofetilo y ciclosporina A; protocolo 3, prednisona, micofenolato de mofetilo, y tacrolimus; protocolo 4, prednisona, sirolimus y tacrolimus o ciclosporina A.

Las dosis empleadas fueron:

- **Basiliximab,** 20 mg intravenosos en el día 0 y postrasplante.
- **Metilprednisolona,** 1 mg/kg/día, intravenoso por tres días, y a continuación la administración oral de 0.5 mg/kg/día de prednisona el primer mes, con disminución progresiva a 20 mg diarios en el segundo mes y finalmente 10 mg diarios.
- **Azatioprina,** 1 mg/kg/día.
- **Ciclosporina A,** 4 mg/kg/día y ajustada la dosis hasta obtener niveles séricos entre 150 a 250 ng/mL; la ciclosporina A fue mantenida independientemente del inicio o no de la función del injerto.
- **Tacrolimus,** 0.15 mg/kg/día para obtener niveles séricos entre 5 a 10 ng/mL.
- **Micofenolato de mofetilo,** 2 g/día.
- **Sirolimus,** 4 a 6 mg/día y ajustada hasta obtener niveles séricos entre 5 a 10 ng/mL para la combinación con ciclosporina A y 2 a 5 ng/mL para la combinación con tacrolimus.

El tratamiento y evolución del receptor durante las primeras 48 a 72 horas fue realizado por la unidad de cuidados intensivos, con el propósito de garantizar un buen estado hemodinámico y de hidratación.

Análisis estadístico

Los resultados se muestran en medias \pm desviación estándar (DE) o en unidades y porcentajes. Las diferencias entre grupos fueron analizadas con *t* de Student para muestras independientes en las variables continuas y la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher cuando fue necesario en las variables nominales. Se realizaron las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para evaluar la sobrevida del injerto renal. La prueba

de Log rank fue utilizada para estimar las diferencias en la sobrevida. La *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) de 95 % se obtuvo con el modelo de regresión logística, ajustados por tiempo de evolución de la insuficiencia renal crónica terminal y la etiología, para evitar efectos confusores. La variable dependiente fue la función renal del injerto y las covariables el tiempo de isquemia fría, tiempo en diálisis del receptor, sexo masculino del receptor, sexo masculino del donador y edad del donador. Todos los cálculos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 12.0 para Windows. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De los 58 pacientes estudiados, 25 (43 %) tuvieron FRR y 33 (57 %) FRI del injerto. En forma global, la sobrevida del injerto renal de donador de cadáver fue de 82 % a los 18 meses de seguimiento. En cuanto a las características clínicas y bioquímicas de los receptores pretrasplante, 36 (62 %) eran del sexo femenino; el peso corporal fue de 66 ± 15 kg; el índice de masa corporal de 25.3 ± 3.3 ; 38 (66 %) tenían más de tres años con diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal; 21 (36 %) eran tratadas con hemodiálisis; 37 (64 %) estaban tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria como tratamiento sustitutivo de la función renal y tuvieron un tiempo relativamente largo en diálisis (36.6 ± 13.2 meses). La etiología de la insuficiencia renal crónica terminal fue nefrosclerosis avanzada (riñón terminal) en 37 (64 %), diabetes mellitus en cuatro (7 %), y otras causas en 17 (29 %, glomerulonefritis, enfermedad renal poliquística, uropatía obstructiva y causas obstétricas).

El cuadro I detalla los resultados obtenidos de las variables de seguimiento en los pacientes trasplantados acorde al inicio de la función del injerto. Se observó que los receptores de injerto renal que tuvieron FRI fueron significativamente diferentes de los pacientes con FRR en relación al tiempo de isquemia fría del órgano, en las concentraciones de creatinina plasmática y en la depuración de creatinina a los tres, 12 y 18 meses de seguimiento; no hubo diferencias en el resto de las variables. Durante los 18 meses de seguimiento fueron registradas seis defunciones: dos pacientes del grupo con FRI del injerto (uno por infección del injerto y otro por leucopenia condicionada por quimioterapia) y cuatro del grupo con FRR (dos por insuficiencia hepática por reactivación del virus de la hepatitis B, uno por aspergilosis pulmonar y uno por infección del injerto renal).

La figura 1 muestra las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y la prueba de Log rank acorde al inicio de la función renal. La sobrevida del injerto con FRI fue de 92 % (media 17 meses, IC 95 % = 16-18), mientras que para el injerto con FRR fue de 72 % (media 14 meses, IC 95 % = 12-17), observándose una diferencia marginal entre ambos grupos ($p = 0.053$), que se convirtió en significativa cuando la comparación se hizo entre los injertos de pacientes que tuvieron FRI con los injertos renales de pacientes trasplantados con FRR (11 pacientes) de más de 15 días ($p = 0.042$), donde la sobrevida del injerto cayó hasta 63 %. Los resultados se muestran en la figura 2. Finalmente, el cuadro II muestra el modelo de regresión logística que asocia el tiempo de isquemia fría, el tiempo en diálisis, sexo masculino del receptor, sexo masculino del donador y edad > 50 años del donador. Solo hubo una asociación del tiempo de isquemia fría > 12 horas (OR ajustada = 7.99, IC 95 % = 2.36-27.04, $p = 0.001$) y un tiempo en diálisis > 3 años (OR ajustada = 1.67, IC 95 % = 1.14-3.47, $p = 0.032$), con el desarrollo de FRR en los pacientes receptores de injerto renal de donador de cadáver.

**Javier Piñón-
Escobedo et al.
Función retardada del
injerto renal**

Cuadro I
Características de los receptores de transplante de riñón de donador de cadáver al inicio de la función del injerto

	FRI (n = 33)	FRR (n = 25)	p
Tiempo isquemia fría (horas)	10.9 ± 6.0	17.0 ± 7.1	0.001
Creatinina plasmática (mg/dL)			
3 meses	1.02 ± 0.3	1.6 ± 0.4	0.004
6 meses	1.2 ± 1.1	1.6 ± 1.2	ns
12 meses	1.0 ± 0.4	2.6 ± 1.3	0.026
18 meses	1.0 ± 0.3	1.5 ± 0.3	0.027
DCr (mL/minuto/1.73 m ² SC)			
3 meses	81.7 ± 26.7	60.2 ± 24.5	0.005
6 meses	72.8 ± 29.2	60.8 ± 39.3	ns
12 meses	83.2 ± 30.7	60.1 ± 39.3	0.034
18 meses	83.1 ± 23.8	63.3 ± 34.1	0.047
Esquemas de inmunosupresión			
Protocolo 1	9 (27 %)	7 (28 %)	ns
Protocolo 2	17 (52 %)	15 (60 %)	ns
Protocolo 3	5 (15 %)	1 (4 %)	ns
Protocolo 4	2 (6 %)	2 (8 %)	ns
Niveles séricos CsA			
3 meses	261.0 ± 148.1	227.2 ± 101.2	ns
6 meses	196.4 ± 88.3	170.7 ± 83.6	ns
12 meses	200.6 ± 75.7	149.3 ± 60.5	ns
18 meses	156.6 ± 40.3	172.4 ± 81.7	ns
Rechazo agudo injerto renal	3 (9 %)	3 (12 %)	ns
Defunción con injerto funcional	2 (6 %)	4 (16 %)	ns

DCr = depuración de creatinina, SC = superficie corporal, CsA = ciclosporina A, ns = no significativo

Discusión

El objetivo del presente estudio fue investigar si el retardo en el inicio de la función del injerto renal se asocia con disminución en la supervivencia del injerto renal de donador de cadáver y las variables que influyen en la presencia de esta complicación. Encontramos que la FRR se observó en 43 % de los pacientes trasplantados y que la supervivencia global del injerto fue de 82 % a los 18 meses de seguimiento. Otros estudios con características poblacionales diferentes han obtenido resultados parecidos. Así, en un estudio realizado en población española en 437 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y que como tratamiento sustitutivo de la función renal recibieron injerto de donador de cadáver, se indica una incidencia de la FRR de 44.4 %;²¹ en otro análisis en población americana donde se recabó información de 105 742 pacientes trasplantados durante el periodo de 1988 a 1998, se señala una supervivencia del injerto renal de 89.7 %.²³ Las variables que mayor influencia tuvieron en estos resultados fueron el sexo masculino del receptor, la presencia de diabetes, el antecedente de trasplante previo, la raza, la edad > 50 años y las concentraciones plasmáticas de creatinina.

Estudios previos han señalado que la FRR constituye un factor de riesgo independiente en la supervivencia del injerto a corto y mediano plazo.^{24,25} En otras investigaciones también se asocia la FRR con reducción en la función y pérdida del injerto renal, con una supervivencia de 63 % en los pacientes trasplantados que tuvieron FRR y de 83 % en la supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados con FRI del injerto a dos años de seguimiento.²⁶ Sin embargo, existe controversia ya que en otros análisis no ha podido demostrarse esta asociación.²⁷ En este estudio obtuvimos porcentajes superiores en la supervivencia del injerto renal en ambos grupos acorde al inicio de la función renal. Pacientes trasplantados con FRI del injerto renal tuvieron una supervivencia del injerto de 92 %, mientras que en los trasplantados con FRR del injerto la supervivencia fue de 72 % a los 18 meses de seguimiento, con una diferencia marginal entre ambos grupos. Sin embargo, cuando se compararon los pacientes con FRI con quienes tuvieron FRR del injerto, se hizo evidente que cuando el tiempo de la FRR se prolonga por más de 15 días, esta variable influye significativamente en la reducción de la supervivencia del injerto renal.

Por otro lado, se conoce que la FRR favorece la aparición de otros factores relacionados con la disminución en la supervivencia del injerto renal, como la elevación de la creatinina plasmática,²⁸ cuya concentración a los seis y 12 meses postrasplante tiene un valor pronóstico en la supervivencia del injerto renal: la supervivencia se reduce a ocho meses con concentraciones entre 1.6 y 2 mg/dL, a seis meses con 2.1 a 2.5 mg/dL, a tres meses con más de 3 mg/dL en los primeros seis meses; la supervivencia es de nueve meses con concentraciones de 1.6 a 2 mg/dL a los 12 meses de seguimiento, con disminución progresiva hasta alcanzar dos meses cuando las concentraciones plasmáticas de creatinina son > 3 mg/dL.²³

Aunque la creatinina plasmática no es un buen marcador de la función renal debido a que es influida por el sexo, edad y masa muscular del individuo, se considera un factor de mal pronóstico en la supervivencia del injerto y se correlaciona con pérdida de la función renal determinada por una depuración de creatinina en orina de 24 horas < 60 mL/minuto/1.73 m² de superficie corporal.²⁹ En nuestro estudio tuvimos resultados similares al encontrar concentraciones plasmáticas de creatinina mayores a 1.5 mg/dL y menor depuración de creatinina en orina de 24 hora a los tres, seis, 12 y 18 meses de seguimiento en los pacientes que tuvieron una FRR del injerto en relación a los pacientes que presentaron función inicial del injerto renal.

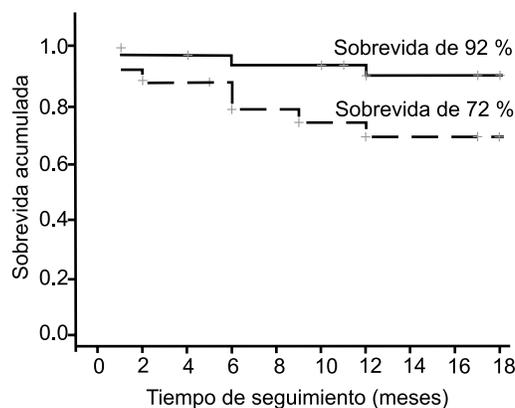


Figura 1. Supervivencia del injerto. Estimación con Kaplan-Meier para pacientes trasplantados con FRI (— n = 33) y FRR (----- n = 25). Prueba de Log rank = 3.73, p = 0.053

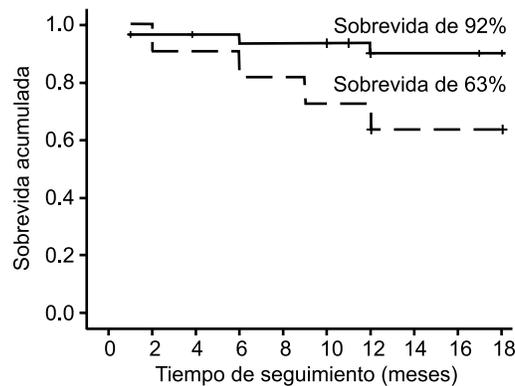


Figura 2. Supervivencia del injerto. Estimación con Kaplan-Meier para pacientes trasplantados con FRI (— n = 33) y FRR mayor de 15 días (----- n = 11). Prueba de Log rank = 4.15, p = 0.042.

Estudios previos han relacionado a la FRR con rechazo agudo del injerto.³⁰ Este hallazgo no fue encontrado en nuestro estudio. La diferencia entre otros reportes con el nuestro puede ser atribuido a que en nuestro centro desde el inicio se utiliza terapia cuádruple inmunosupresora y monitoreo continuo para mantener niveles plasmáticos farmacológicos de ciclosporina A, sin poder descartar que otras variables también puedan tener ascendencia en estos resultados.

El trasplante renal ofrece una mejor calidad de vida que la diálisis para numerosos pacientes con enfermedad renal crónica terminal, por lo que investigaciones previas han analizado varios factores que pueden afectar la función y supervivencia del

Cuadro II
Modelo de regresión logística para la presencia de retardo en la función del injerto renal de donador de cadáver

	OR ajustada	IC 95 %	p
Isquemia fría > 12 horas	7.99	2.36-27.04	0.001
Duración de la diálisis > 3 años	1.67	1.14-3.47	0.032
Sexo masculino del receptor	1.25	0.29-5.23	ns
Sexo masculino del donador	1.28	0.71-2.30	ns
Edad donador > 50 años	1.67	0.80-4.18	ns

OR = odds ratio, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, ns = no significativo.

injerto renal de donador cadavérico^{31,32} Así, se ha relacionado el tiempo prolongado de isquemia fría, tiempo en diálisis del receptor, sexo masculino del receptor y la edad mayor de 50 años del donador, entre otros, como factores de riesgo para la FRR del injerto. Por el modelo de regresión logística hallamos en nuestro estudio que el tiempo prolongado de isquemia fría > 12 horas (OR = 7.99, IC 95 % = 2.36-27.04, $p = 0.001$) y el tiempo de diálisis > 3 años (OR = 1.67, IC 95 % = 1.14-3.47, $p = 0.032$) se asociaron como factores de riesgo independientes con la presencia de una FRR del injerto. Otros análisis también han informado que el tiempo de isquemia fría incrementa el riesgo en 23 % para el desarrollo de FRR y se estratifica un aumento en el OR de 1.23 por cada seis horas de isquemia fría.³³ Sin embargo, también en los resultados hay controversia y otros informes no han podido relacionar al tiempo prolongado de isquemia fría con la función retardada del injerto renal de donador de cadáver.³⁴

Se desconoce la razón de no encontrar en nuestro estudio una asociación entre el sexo del receptor, el sexo y edad del donador y la presencia de una FRR del injerto. Una posible explicación es que en nuestro estudio predominó el sexo femenino en los receptores y donadores, y que más de la mitad de los donadores tenía una edad menor de 50 años. Otra posibilidad es la influencia de la raza o las condiciones generales del trasplante, sin poder descartar que existan otras variables que influyan en el retraso de la función del injerto.

En conclusión, los datos obtenidos nos permiten aseverar que la FRR > 15 días de duración disminuye

la sobrevida del injerto renal y favorece la presencia de otros factores que también se asocian con reducción en la sobrevida. El tiempo prolongado de isquemia fría y un tiempo de diálisis > 3 años son factores que se asocian con FRR del injerto. Debido a la escasez de órganos para trasplante y a que este problema se incrementa por el alto costo del mismo y por limitaciones sociales y legales, se hace necesario que el nefrólogo clínico, el cirujano de trasplantes y todo el personal involucrado en este procedimiento, identifiquen de forma temprana las posibles complicaciones relacionadas con el retardo en la función del injerto, con el propósito de prevenirlas y ofrecer un tratamiento oportuno para mejorar la sobrevida del injerto y posiblemente del paciente trasplantado.

Referencias

1. Brook NR, White SA, Waller JR, Veitch PS, Nicholson ML. Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. *Am J Transplant* 2003;3(5):614-618.
2. Brennan TV, Freise CE, Fuller TF, Bostrom A, Tomlamovich SJ, Feng S. Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes. *Am J Transplant* 2004;4(6):971-979.
3. Koning OH, Ploeg RJ, van Bockel JH, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. A prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. *European Multicenter Study Group. Transplantation* 1997;63(11):1620-1628.
4. Koning AHJ, van Bochel JH, van de Woude FJ, Persijn GG, Hermans J, Ploeg RJ. Risk factors for delayed function in University of Wisconsin solution preserved kidneys from multiorgan donors. *European Multicenter Study Group on Organ Preservation. Transplant Proc* 1995;27(1):752-753.
5. Rodrigo E, Ruiz JC, Pineda C, Fernández FG, Escallada R, Palomar R, et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant* 2004;4(7):1163-1169.
6. Cole E, Naimark D, Aprile M, Wade J, Cattran D, Pei Y, et al. An analysis of predictors of long-term cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplant* 1995;9(4):282-288.
7. Halloran P, Aprile M. Factors influencing early renal function in cadaver kidney transplants: a case control study. *Transplantation* 1988;45(1):122-127.
8. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995;46:235-247.
9. Belli LS, De Carlis L, Del Favero E, Civati G, Brando B, Romani F, et al. The role of donor and recipient factors in initial renal graft non-function. *Transplant Proc* 1988;20(5):861-864.
10. He X, Johnston A. Risk factors for allograft failure in United Kingdom renal transplant recipients treated with cyclosporine A. *Transplantation* 2005;79(8):953-957.
11. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK, Lucas BA. The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. *Transplantation* 1984;3(6)8:643-648.
12. Shackleton CR, Keown PA, McLoughin MG, Nigro MK, Meloche RM, Schudamore CH, et al. Cadaveric kidney transplantation with minimal delayed function: experience with perioperative strategies to enhance initial renal allograft function. *Transplant Proc* 1995;27(1):1075-1077.
13. Ricart MJ, Andreu J, Oppenheimer F, Vilardell J, Sans A, Orihuela S. Acute renal failure after renal transplantation under various immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 1988;20(5 Suppl 6):36-37.

14. Pieringer H, Biesenbach G. Risk factor for delayed kidney function and impact of delayed function on patient and graft survival in adult graft recipients. *Clin Transplant* 2005;19(3):391-398.
15. Iwaki Y, Iguro T, Terasaki PI. Nonfunctional kidneys in immunized patients. *Transplant Proc* 1985;17:2449-2451.
16. Rosenthal JT, Donovan GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991;51(5):1115-1118.
17. Almost PS, Troppmann C, Escobar F, Frey DJ, Matas AJ. Economic impact of delayed graft function. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1304.
18. Kyllonen LE, Salmela KT, Eklund BH, Halme LE, Hockerstedt KA, Isoniemi HM, et al. Long-term results of 1047 cadaveric kidney transplantations with special emphasis on initial graft function and rejection. *Transplant Int* 2000;13(2):122-128.
19. Feldman HI, Gayner R, Berlin JA, Roth DA, Sillibovsky R, Kushner S, et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1306-1313.
20. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantrovich D, Dantal J, Blanco G, Daguin P, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int* 1998;54(3):972-978.
21. Marcen R, Orofino L, Pascual J, de La Cal MA, Teruel JL, Villafruela JJ, et al. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. *Transplantation* 1998;66(4):461-466.
22. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000;58:859-866.
23. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62(1):311-318.
24. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74(1):1377-1381.
25. Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric Transplant* 1999;3(4):293-300.
26. Cecka ML, Cho WC, Terasaki PI. Analysis of the UNOS scientific renal transplant registry at three years-early events affecting transplant success. *Transplantation* 1992;53(1):59-64.
27. Lehtonen SR, Isoniemi HM, Salmela KT, Taskinen EI, von Willebrand EO, Ahonen JP. Long term graft outcome is not necessarily affected by delayed onset of graft function and early acute rejection. (Clinical transplantation). *Transplantation* 1997;64:103-107.
28. Joosten SA, Sijpkens YWJ, Paul LC. Chronic rejection in renal transplantation. *Transplant Rev* 2003;17:118-130.
29. Bruijne M, Sijpkens Y, Paul K, Westendorp R, Van Houwelingen H, Zwinderman A. Predicting kidney graft failure using time-dependent renal function covariates. *J Clin Epidemiol* 2003;56(5):448-455.
30. Howard RJ, Pfatt WW, Brunson ME, Ramos EL, Peterson JC, Croker BP, et al. Delayed graft function is associated with an increased of occult rejection and results in poorer graft survival. *Transplant Proc* 1993;(1Pt 2):884.
31. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin B, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346(8):580-590.
32. Opelz G, Döhler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5(11):2725-2731.
33. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63(4):968-974.
34. Caravaca CF, Cubero JJ, García MC, Espárrago JF. Factores predictivos sobre el retraso inicial de la función del injerto renal: ¿juega algún papel significativo el hiperparatiroidismo secundario? *Nefrología* 1995;15(6):587-591.