

TÍTULO DEL TRABAJO MULTICÉNTRICO

ESTUDIO MULTICÉNTRICO LATINOAMERICANO DE LAS CARACTERÍSTICAS Y DESENLACES DE PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE SIMULTÁNEO HEPATO-RENAL.

FUNDAMENTO / CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

El trasplante simultáneo hepático y renal (TSHR) es una práctica establecida para el tratamiento definitivo de los pacientes que presentan enfermedad hepática y renal terminal.(1) Adicionalmente es un tratamiento para los pacientes que presentan enfermedad hepática terminal asociada a la enfermedad renal aguda, cuando se cumplen criterios estandarizados de trasplante combinado.(2)

La selección apropiada de candidatos para el TSHR es más compleja que para el trasplante hepático aislado y está menos definida. La política de aplicación del TSHR, sigue siendo muy flexible y en muchos casos se aplica basándose en la opinión de expertos. Esto hace que haya diversos enfoques en la práctica diaria.

Según reportes estadounidenses la sobrevida a 1 año y a los 3 años en pacientes con TSHR es del 92% y 87%, respectivamente.(3) Estudios realizados en Nueva Zelanda y Australia reportan una sobrevida a 1 y 5 años de 92% y 60%, respectivamente.(4)

En la actualidad no contamos con factores pronósticos consensuados para estimar el riesgo de muerte u otras complicaciones luego del TSHR, sin embargo en diferentes estudios los siguientes factores al momento del trasplante se han asociado a peores desenlaces: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, obesidad, hemodiálisis pre trasplante, requerimiento de intubación orotraqueal pre trasplante, MELD sodio elevado.

En líneas generales un programa de TSHR debería garantizar una sobrevida del 90% a 1 año y del 70% a los 5 años del trasplante. Es de interés conocer y reportar cuáles son los resultados del TSHR en centros y regiones individuales para determinar la aplicabilidad de una intervención tan compleja, particularmente en áreas con escasez de órganos como lo es Latinoamérica. Asimismo la evaluación de factores que se asocian a mejores o peores resultados deberían explorarse regionalmente. Como en Latinoamérica no existen datos ni reportes sobre el tema, desarrollamos este estudio multicéntrico internacional que dio inicio en febrero del 2023 y cuyos objetivos principales son estimar la sobrevida global de los pacientes sometidos a TSHR y explorar factores que puedan tener un impacto en la misma.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estimar la sobrevida global de los pacientes sometidos a TSHR.

Objetivo secundario:

Estimar la sobrevida con injertos funcionantes de los pacientes sometidos a TSHR.

Explorar factores asociados a la sobrevida de los pacientes sometidos a TSHR.

METODOLOGIA Y ESTADISTICA

Estudio de cohorte retrospectivo internacional y multicéntrico en América Latina de pacientes adultos sometidos a TSHR. Los pacientes ingresarán a la cohorte el día del TSHR y saldrán en distintos puntos, según el objetivo analizado, como se explicará más adelante. Se invitó a participar a todos los centros que hayan realizado al menos 1 TSHR en Latinoamérica. Esta información fue provista y canalizada inicialmente a través de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH). Aunque inicialmente tuvimos una buena respuesta, reconocemos la necesidad de difundir el proyecto a nivel nacional de manera individual. Consideramos que la Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE) es el punto ideal para esto, además de otras sociedades afines a nivel nacional.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes mayores de 16 años al momento del TSHR.

VARIABLES DEL ESTUDIO

En el Anexo 1 se presentan todas las variables operacionalizadas del estudio.

MUESTREO Y CÁLCULO MUESTRAL

El muestreo será consecutivo. Tratándose de un trasplante relativamente poco frecuente en nuestra región se planea incluir la totalidad de los pacientes que cumplan los criterios de selección.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas serán descritas usando su promedio y desvío estándar o su mediana y percentiles 25%-75%. Las variables categóricas serán descritas con números absolutos y porcentajes.

Para estimar la sobrevida global a distintos puntos del seguimiento se aplicará el método de Kaplan-Meier. Los pacientes entrarán en la cohorte el día del trasplante simultáneo, y saldrán de la cohorte el día de la muerte por cualquier causa, el día de la pérdida de seguimiento, o el día del cierre administrativo del estudio, lo que ocurra primero.

Para estimar la sobrevida con injertos funcionantes también se aplicará el método de Kaplan-Meier. Para este objetivo, los pacientes ingresarán a la cohorte el día del trasplante simultáneo, y saldrán de la misma el día de la muerte por cualquier causa, el día de la pérdida de seguimiento, el día del diagnóstico de pérdida de cualquiera de los dos injertos, o el día del cierre administrativo del estudio, según lo que ocurra primero.

Todas las medidas de frecuencia obtenidas serán reportadas con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Para explorar factores que tengan un impacto en la sobrevida global se realizarán modelos de regresión bivariados y multivariados de Cox.

Todos los tests serán realizados a dos colas. Se declara significancia estadística para un valor de p menor a 0.05. Se realizarán todos los análisis utilizando el software Stata versión 14.

POTENCIAL APOORTE A LA HEPATOLOGÍA

Este proyecto de investigación representa una oportunidad para avanzar en el conocimiento del TSHR. Este estudio, que está en curso desde febrero de 2023, involucra hasta el momento 20 centros en América Latina, incluidos 283 pacientes hasta la fecha de presentación de esta convocatoria. Con estos números, no sólo es relevante para nuestra región, sino que además se posiciona como una de las cohortes más grandes publicadas globalmente.

En este contexto, creemos que es una oportunidad para nuestro país liderar este proyecto, el cual estamos convencidos que tendrá visibilidad global una vez que sea publicado.

El mayor aporte de nuestro proyecto radica en la posibilidad de conocer cuáles son los resultados del TSHR. Analizar la sobrevida de los pacientes luego del TSHR y explorar los factores que influyen en este desenlace permitirá identificar y compartir prácticas óptimas en el manejo pre y postoperatorio, así como desarrollar criterios de selección que mejoren los resultados a largo plazo.

Nuestro objetivo final es doble: no solo mejorar la atención individual de los pacientes sometidos a TSHR, sino también contribuir al avance del conocimiento en la hepatología de América Latina. Al

establecer estándares regionales basados en evidencia para esta intervención compleja, nuestro proyecto aspira a marcar un hito significativo en la mejora de la atención y los resultados en la hepatología de la región.

INVESTIGADORES RESPONSABLES DEL PROYECTO

Sebastian Marciano y Jorge Martinez

TIEMPO DE INICIO y DESARROLLO

Desde su inicio en febrero de 2023 hasta la fecha de presentación de esta convocatoria, hemos avanzado consistentemente en el estudio. Se prevé que el manuscrito esté listo para su publicación entre el último trimestre de 2024 o el primer trimestre de 2025.

ASESORAMIENTO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

No necesitaremos asesoramiento en análisis estadísticos.

ASPECTOS ÉTICOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO - COMITÉ DE ÉTICA DE LAS - ADHERENCIA A NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas y que tanto el investigador principal como los sub-investigadores pueden no conocer a la mayoría de los pacientes que serán incluidos en el estudio, no es factible la realización del proceso de consentimiento informado de los participantes. Además, muchos de los participantes pueden haber fallecido al momento de la realización de este estudio.

Los potenciales riesgos de esta investigación son mínimos e inherentes a la protección de datos personales y al mantenimiento de la confidencialidad de los participantes. Por lo tanto se tomarán todos los recaudos para evitarlo. Tanto la base como el análisis de datos se realizarán de manera de-identificada. En este sentido, se construyó la base de datos anonimizada, asignando a cada paciente un número consecutivo con el objetivo que no pueda ser identificado. A su vez se eliminarán los datos identificatorios de la base de datos a analizar comprendido por los 18 identificadores detallados por las normas HIPAA.

AUTORÍA

La autoría se definirá cuando exista conocimiento del total de los centros participantes. Se plantea que todos los centros que incluyan 15 pacientes o más tengan 2 autores, entre 5 y 14 pacientes tengan 1 autor, y 4 o menos pacientes un autor será indexado en Pubmed pero no en el listado principal de autores.

FINANCIACIÓN

Este proyecto no cuenta con financiación hasta el momento.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los investigadores de este proyecto no tienen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, Selby RR, Fong T-L. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation*. 2006;82:1298–1303.
2. [No title] [Internet]. [cited 2022 Nov 7]; Available from: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1192/0815-12_slk_allocation.pdf
3. Cullaro G, Sharma P, Jo J, Rassiwalla J, VanWagner LB, Wong R, et al. Temporal Trends and Evolving Outcomes After Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: Results from the US SLKT Consortium. *Liver Transpl*. 2021;27:1613–1622.
4. Trends and Outcomes in Simultaneous Liver and Kidney Transplantation in Australia and New Zealand. *Transplant. Proc.* 2021;53:136–140.

ANEXOS

ANEXO 1 VARIABLES OPERACIONALIZADAS

Variable de resultado:

Sobrevida global: Se estimará mediante método de Kaplan Meier utilizando la fecha del TSHR y la fecha de último seguimiento en la cual el paciente se encontraba vivo. Se reportará al año, a los tres años y a los cinco años del trasplante. Otras variables, incluyendo potenciales factores asociados a la supervivencia:

Sobrevivencia con injertos funcionantes: Se estimará mediante método de Kaplan Meier utilizando la fecha del TSHR y la fecha de último seguimiento en la cual el paciente se encontraba vivo y con injertos funcionantes. Se reportará al año, a los tres años y a los cinco años del trasplante.

Otras variables, incluyendo potenciales factores asociados a la supervivencia global y supervivencia con injertos funcionantes:

PRE TRASPLANTE

- EDAD AL MOMENTO DEL TRASPLANTE: Variable continua, expresada en años.
- PESO AL MOMENTO DEL TRASPLANTE: Variable continua en Kg. con un decimal.
- TALLA AL MOMENTO DEL TRASPLANTE: Variable continua en centímetros con un decimal.
- SEXO: Variable dicotómica (Masculino, Femenino).
- HIPERTENSIÓN ARTERIAL: Variable dicotómica, según revisión de la historia clínica o si recibían antihipertensivos al momento del trasplante (excluyendo betabloqueantes para profilaxis de hemorragia digestiva o por hipertensión portal).
- DIABETES: Variable dicotómica, según revisión de la historia clínica o si recibe tratamiento de la diabetes al momento del trasplante.
- DISLIPIDEMIA: Variable dicotómica, según revisión de la historia clínica o si recibe tratamiento de la dislipidemia al momento del trasplante.
- INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO: Variable nominal (Cirrosis descompensada, Hepatocarcinoma (HCC), Cirrosis compensada + HCC, otros tumores hepáticos, poliquistosis, patología biliar sin cirrosis, amiloidosis, insuficiencia hepática aguda, retrasplante hepático, otros).
- ETIOLOGÍA PRINCIPAL DE LA CIRROSIS: Variable nominal (Alcohol, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C, Colangitis biliar primaria, Hepatitis autoinmune, Colangitis esclerosante primaria, Colangitis biliar secundaria, Esteatohepatitis no alcohólica, Hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1- antitripsina, otros).
- ETIOLOGÍA SECUNDARIA: Variable nominal (Alcohol, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C, Colangitis biliar primaria, Hepatitis autoinmune, Colangitis esclerosante primaria, Colangitis biliar

secundaria, Esteatohepatitis no alcohólica, Hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1-antitripsina, otros).

- INDICACIÓN DE TRASPLANTE RENAL: Variable nominal que contempla las siguientes 2 opciones:

- ❖ *ERC*: Definida al momento del trasplante como una tasa de filtrado glomerular (TFG) medida o calculada inferior o igual a 60 ml./min. durante más de 90 días consecutivos. Cálculo realizado con la fórmula CKD-EPI (<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-g>).

- ❖ *AKD*: Definida al momento del trasplante como una tasa de filtrado glomerular (TFG) medida o calculada inferior o igual a 60 ml./min. durante menos de 90 días. Cálculo realizado con la fórmula CKD-EPI (<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-g>).

- ETIOLOGÍA PRIMARIA DE AKD: Pre renal, síndrome hepatorenal, necrosis tubular aguda, nefritis tubulointersticial, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, síndrome nefrótico.

- ETIOLOGÍA SECUNDARIA DE AKD: Pre renal, síndrome hepatorenal, necrosis tubular aguda, nefritis tubulointersticial, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, síndrome nefrótico.

- ETIOLOGÍA PRIMARIA DE LA ERC: Nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, Nefropatía por IgA, Poliquistosis renal, Glomeruloesclerosis focal y global (GEFG), Glomeruloesclerosis Difusa, Glomerulonefritis proliferativa mesangial, Nefropatía tubulointersticial, discrasia de células plasmáticas, indeterminada, otra.

- ETIOLOGÍA SECUNDARIA DE LA ERC: Nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, Nefropatía por IgA, Poliquistosis renal, Glomeruloesclerosis focal y global (GEFG), Glomeruloesclerosis Difusa, Glomerulonefritis proliferativa mesangial, Nefropatía tubulointersticial, discrasia de células plasmáticas, indeterminada, otra.

- FECHA DE LA PRIMERA DIÁLISIS:

- FECHA DE LA ÚLTIMA DIÁLISIS:

- TRASPLANTE PREVIO: Variable dicotómica (SI - NO).

- TIPO DE TRASPLANTE PREVIO: Variable nominal (Renal, Hepático, Simultáneo).

- FECHA DEL TRASPLANTE PREVIO:

- MELD SODIO AL MOMENTO DEL TRASPLANTE: Variable continua (de 0-40 puntos) calculado mediante la siguiente fórmula: MELD- Na = Puntaje MELD - Na - 0.025 x MELDx (140-Na) + 140 <https://www.mdcalc.com/calc/1754/meldna-meld-na-score> liver-cirrhosis. Se calculará en todos los pacientes con los datos más cercanos al momento del trasplante.

- MELD SUPLEMENTARIO AL MOMENTO DEL TRASPLANTE: Variable dicotómica (SI-NO).

- UBICACIÓN DEL PACIENTE AL MOMENTO DEL TRASPLANTE: Variable nominal. (Domicilio, Sala de internación general, Unidad cerrada).

- VENTILACIÓN MECÁNICA PRE TRASPLANTE: (Necesidad de IOT previa al trasplante simultáneo, definir tiempo de IOT y si se re intubo, hora y fecha de extubación exitosa).

- REQUERIMIENTO DE VASOPRESORES/INOTRÓPICOS PRE TRASPLANTE: Al menos uno de los siguientes antes de ingresar al quirófano previo al trasplante: Noradrenalina, Vasopresina, Dopamina, Dobutamina, Terlipresina, Octreotide.

- USO DE VASOPRESORES PARA SINDROME HEPATO RENAL AL MOMENTO DEL TRASPLANTE: Al menos uno de los siguientes antes de ingresar al quirófano previo al trasplante: Noradrenalina, Vasopresina, Dopamina, Dobutamina, Terlipresina, Midodrina.
- SEXO DEL DONANTE: Variable dicotómica (Femenino, Masculino).
- EDAD DEL DONANTE: Variable continua.
- PESO DEL DONANTE: Variable continua en Kg. con un decimal.
- TALLA DEL DONANTE: Variable continua en centímetros con un decimal.
- SODIO DEL DONANTE AL MOMENTO DEL OPERATIVO DE TRASPLANTE: Variable continua reportada en meq/l.
- CREATININA SERICA DEL DONANTE AL MOMENTO DEL OPERATIVO DE TRASPLANTE: Variable continua reportada en mg./dl.
- CAUSA DE MUERTE DEL DONANTE: Accidente cerebro vascular, anoxia, trauma, otro.
- FECHA DEL TRASPLANTE HEPATO RENAL:
- FECHA DE INGRESO DE LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPATO RENAL (COMBINADO):

POST TRASPLANTE

- FECHA DE ALTA DE TRASPLANTE:
- RECHAZO AGUDO/CELULAR DEL INJERTO HEPÁTICO (CONFIRMADO POR BIOPSIA): Variable dicotómica (SI - NO).
- NÚMERO DE RECHAZOS HEPÁTICOS CONFIRMADOS POR BIOPSIA: Variable numérica.
- RECHAZO AGUDO/CELULAR DEL INJERTO RENAL (CONFIRMADO POR BIOPSIA): Variable dicotómica (SI - NO).
- NÚMERO DE RECHAZOS RENALES CONFIRMADOS POR BIOPSIA: Variable numérica.
- TIPOS DE RECHAZO DEL INJERTO RENAL: Variable Nominal (Rechazo mediado por células T, Cambios limfocitos (borderline según Banff), Rechazo mediado por anticuerpos).
- INMUNOSUPRESIÓN DE INDUCCIÓN: (Dependiendo del centro) Timoglobulina, Basiliximab, Metilprednisolona.
- INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO AL AÑO: (Dependiendo del centro). Tacrolimus, Tacrolimus LP, Ciclosporina, Micofenolato mofetil, Micofenolato sódico, Everolimus, Sirolimus, Meprednisona.
- INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO EN EL ÚLTIMO CONTROL DISPONIBLE: (Dependiendo del centro). Tacrolimus, Tacrolimus LP, Ciclosporina, Micofenolato mofetil, Micofenolato sódico, Everolimus, Sirolimus, Meprednisona.
- FECHA DE REGISTRO DE LA INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO EN EL ÚLTIMO CONTROL DISPONIBLE:
- DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO HEPÁTICO: Variable dicotómica.

Cuando se cumplen los siguientes criterios en ausencia de una causa específica, como por ejemplo trombosis de la arteria hepática, rechazo hiperagudo, etc:

Disfunción presente dentro de los primeros 7 días, TGO mayor o igual a 3000 mg/dl.

y uno de los siguientes:

- Razón internacional normalizada (RIN) mayor o igual a 2.5.
- Ph arterial menor o igual a 7.30.
- Ph venoso menor o igual a 7.25.
- Ácido láctico mayor o igual a 4 mmol/l.

(No requiere de TGO el receptor de injertos segmentarios o de donantes vivos relacionados).

(Si no hay disponible RIN, reemplazar criterio por TP < 20%).

- **DISFUNCIÓN TEMPRANA DEL INJERTO:** Cuando se cumpla al menos una de las siguientes: BT ≥ 10 en día 7, RIN ≥ 1.6 en día 7 o TGO o TGP >2000 en los primeros 7 días.
- **PÉRDIDA DEL INJERTO HEPÁTICO:** Variable dicotómica (SI-NO). Definida como la pérdida de cualquiera de las funciones del injerto hepático que generan una necesidad de re-trasplante (independientemente de que el paciente se someta o no a una evaluación para re-trasplante hepático o se someta al mismo)
- **DIÁLISIS AGUDA POSTRASPLANTE:** Variable dicotómica (SI - NO). Requerimiento de hemodiálisis dentro de los primeros 7 días posteriores al trasplante simultáneo (Disfunción aguda del trasplante).
- **PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL:** Variable dicotómica (SI-NO). Definida como la necesidad de ingreso a terapia de reemplazo renal crónica y/o una disminución en la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 15 ml/min/1.73m².
- **TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRÓNICA POSTRASPLANTE:** Variable dicotómica (SI-NO) definida como la indicación de terapia de reemplazo renal duradera cuando se asume que la función del injerto renal está perdida (biopsia renal/clínica).
- **ETIOLOGÍA PRIMARIA DE LA PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL:** Variable nominal. (disfunción crónica del injerto sin estudio histológico, rechazo mediado por anticuerpos, fibrosis intersticial/atrofia tubular, rechazo mediado por células T, enfermedad glomerular (recidiva/denovo), trombosis vasculares, injertos nunca funcionantes, pielonefritis sobre el injerto, otras.
- **ETIOLOGÍA SECUNDARIA DE LA PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL:** Variable nominal. (disfunción crónica del injerto sin estudio histológico, rechazo mediado por anticuerpos, fibrosis intersticial/atrofia tubular, rechazo mediado por células T, enfermedad glomerular (recidiva/denovo), trombosis vasculares, injertos nunca funcionantes, pielonefritis sobre el injerto, otras.
- **FECHA DE INICIO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRÓNICA POSTRASPLANTE:**
- **RE TRASPLANTE HEPÁTICO:** Variable dicotómica (SI-NO).
- **FECHA RE TRASPLANTE HEPÁTICO:**
- **RE TRASPLANTE RENAL:** Variable dicotómica (SI-NO).
- **FECHA RE TRASPLANTE RENAL:**
- **DIABETES:** Variable dicotómica (SI-NO): Se considera diabético a todo paciente que recibe hipoglucemiantes y/o insulina; o en caso de no estar medicado, al menos una hemoglobina glicosilada > 6,5 gr/dL, o 2 registros de glucemia en ayuno > 126).

- **EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES:** Variable nominal. Se define como la ocurrencia de al menos uno de los siguientes: síndrome coronario agudo, muerte cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca, ACV.
- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL:** Variable dicotómica (SI-NO): Se considera hipertenso a todo paciente que recibe antihipertensivos o en caso de no estar medicado, cuando presenta presión > 140 y/o 90 mmHg.
- **PATOLOGÍA ONCOLÓGICA (EXCLUYENDO CARCINOMA BASOCELULAR Y ESPINOSO DE PIEL):** Variable dicotómica (SI-NO).
- **TIPO DE PATOLOGÍA ONCOLÓGICA:** Variable nominal (Colon y recto (combinados), Endometrio, Hepatocarcinoma, Leucemia (todos los tipos), Linfoma no Hodgkin, Mama (mujeres – hombres), Melanoma, Páncreas , Próstata, Pulmón (incluidos bronquios), Riñón (células renales y de la pelvis renal), Tiroides, vejiga, otro.
- **MUERTE:** Variable dicotómica (SI-NO).
- **FECHA DE MUERTE:**
- **CAUSA DE MUERTE:** Variable nominal (Desconocida, infecciosa bacteriana, infecciosa viral, infecciosa micótica, infecciosa parasitarias, hemorrágica, cardiovascular, cerebrovascular, neoplásica, accidente traumático, otra.)

LABORATORIO POST TRASPLANTE:

- **CREATININA AL AÑO EN MG/DL:** Variable continua recolectada a los 12 +/- 3 meses del trasplante simultáneo.
- **CREATININA A LOS 3 AÑOS EN MG/DL:** Variable continua recolectada a los 36 +/- 3 meses del trasplante simultáneo.
- **CREATININA A LOS 5 AÑOS EN MG/DL:** Variable continua recolectada a los 60 +/- 3 meses del trasplante simultáneo.
- **CREATININA A LOS 10 AÑOS EN MG/DL:** Variable continua recolectada a los 120 +/- 3 meses del trasplante simultáneo.
- **PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO:** Variable dicotómica (SI - NO).
- **ÚLTIMO CONTROL CON FECHA:**